



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 457**

51 Int. Cl.:
B01L 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06252562 .1**

96 Fecha de presentación : **17.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1724019**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.11.2006**

54 Título: **Placa receptora con múltiples secciones transversales.**

30 Prioridad: **19.05.2005 US 132996**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73 Titular/es: **MILLIPORE CORPORATION**
290 Concord Road
Billerica, Massachusetts 01821-3405, US

72 Inventor/es: **Scott, Christopher A. y**
Foley, Brian

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 317 457 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

Placa receptora con múltiples secciones transversales.

5 Antecedentes de la invención

La biodisponibilidad de un fármaco está afectada por diversos factores, incluyendo su capacidad para ser absorbido por la corriente sanguínea a través de las células que recubren los intestinos. Existen diversas opciones de diferentes ensayos *in vitro* para predecir la propiedad de absorción gastrointestinal de los fármacos, incluyendo un ensayo de permeabilidad y un procedimiento conocido como PAMPA (Ensayo de Permeabilidad con Membrana Artificial Paralela), que utiliza una membrana rellena de lípido para simular la bicapa de lípido de diversos tipos de células, incluyendo el epitelio intestinal. Estos ensayos de permeabilidad no basados en células son compatibles con la automatización, relativamente rápidos (4-24 horas), económicos y directos. Están siendo utilizados con creciente frecuencia para determinar las propiedades de permeabilidad transcelular pasiva de potenciales componentes de los fármacos. La mayoría de los fármacos penetran en la corriente sanguínea por difusión pasiva a través del epitelio intestinal. Consecuentemente, los ensayos de permeabilidad que miden el transporte pasivo a través de barreras lipofílicas se correlacionan con los valores de absorción humana de los fármacos que indican los procedimientos publicados.

Los ensayos que predicen la absorción pasiva de fármacos administrados oralmente están resultando cada vez más importantes en el proceso de descubrimiento de fármacos. La capacidad de una molécula para ser absorbida oralmente es uno de los aspectos más importantes para decidir si una molécula es un potencial candidato principal para un desarrollo. Los ensayos basados en células, como los que utilizan células Caco-2, se usan normalmente como modelo para la absorción de fármacos; sin embargo, la técnica es laboriosa y frecuentemente se sitúa tarde dentro del proceso de descubrimiento del fármaco. Los ensayos descritos por Kansy y Faller se han enfrentado a estas cuestiones proporcionando unos procedimientos rápidos, económicos y fácilmente automatizables para medir la permeabilidad pasiva de un compuesto. Tanto los ensayos PAMPA como los de permeabilidad utilizan membranas artificiales para modelar las propiedades de transporte pasivo de la membrana celular. Otros investigadores han presentado variaciones sobre el procedimiento de Kansy, en algunos casos mejorando la correlación con una diana particular (por ejemplo, una barrera cerebro-sangre) o con una clase de moléculas. En general, el ensayo original sigue siendo el mismo.

Los dispositivos utilizados para efectuar ensayos de permeabilidad incluyen una placa filtrante, que contiene uno o más pocillos con una barrera de membrana fijada al fondo de cada pocillo, y una placa receptora configurada para alojar la placa filtrante con una relación encajada. Con los pocillos filtrantes y los pocillos receptores se colocan reactivos y tampones según unas específicas relaciones en volumen para poder analizar datos precisos del transporte de los fármacos. Es deseable tener los pocillos con membrana de la placa filtrante insertados en los pocillos de la placa receptora con objeto de que los medios contenidos en los pocillos de la placa receptora estén a un nivel igual o cercano al de los medios contenidos en los pocillos filtrantes. Esto crea un equilibrio hidrostático y minimiza los diferenciales de presión, que pueden provocar una difusión forzada o incontrolada a través de la membrana. Como mínimo, no obstante, la membrana debe permanecer en contacto con el líquido de la placa receptora durante el experimento, incluyendo durante la incubación, la agitación y la mezcla. Los ensayos de cultivo de células (por ejemplo, Caco-2) y los ensayos de cribado no basados en células (por ejemplo, PAMPA) están descritos de esta manera. Estos dispositivos tienen también aplicaciones no basadas en células que presentan un rendimiento superior en comparación con los ensayos Caco, y que requieren membranas de mayor área para poder lograrlo.

El análisis se efectúa leyendo con lectores UV o visuales directamente en un conjunto de transporte. Por lo tanto es deseable disponer de una placa receptora que permita la transmisión de luz UV y visual. El protocolo puede requerir también una agitación u otros modos de mezclar los medios, así como una prolongada incubación a temperatura ambiente. La manipulación del dispositivo puede hacerse manualmente o con manipuladores automáticos de placas. En este último caso, el dispositivo tiene que ser compatible con las Normas de Microplacas ANSI/SBS (incorporadas aquí por referencia) que aplican principalmente al tamaño, forma y perfil de las paredes externas de la placa. Estas normas restringen también el conjunto de pocillos al normalizar la distancia entre los centros de los pocillos y la situación del conjunto con respecto al exterior de la placa.

El documento US-A-5.650.323 describe una herramienta de investigación en laboratorio para efectuar una variedad de procedimientos, incluyendo técnicas de cultivo de células y tejidos, que incluye una placa de pocillos múltiples, una placa filtrante que tiene uno o más pocillos filtrantes que se extienden al interior de los pocillos de la placa múltiple, una tapa y un depósito que puede usarse con el equipo auxiliar diseñado para utilizar con placas múltiples en formato estándar de 96 pocillos. El sistema permite criar y manipular simultáneamente múltiples muestras de tejido.

El documento US-A-2003/0215956 describe placas de pocillos múltiples y conjuntos de columnas en los cuales pueden analizarse y/o tratarse muestras (por ejemplo, lisatos de células conteniendo ácidos nucleicos de interés, tales como RNA). En una realización, la disposición de microfiltrado es una estructura multicapa que incluye: (i) una placa de columnas que tiene un conjunto de minicolumnas en las cuales pueden colocarse las muestras, (ii) un elemento filtrante independiente dispuesto en cada minicolumna, (iii) una placa de colectores de goteos que tiene un correspondiente conjunto de colectores de goteos a través de los cuales puede escapar el nitrato, y (iv) una placa de pocillos receptores que tiene un correspondiente conjunto de pocillos receptores en cuyo interior puede depositarse el filtrado. La invención proporciona disposiciones de microfiltrado por pocillos múltiples que son relativamente simples de fabricar y que solucionan muchos de los problemas asociados a las disposiciones de la técnica anterior relativos a (i) la

contaminación cruzada debida a la acción capilar a través de una hoja filtrante común o (ii) los elementos filtrantes individuales que atrapan constituyentes de la muestra en sustanciales volúmenes perdidos. Adicionalmente, la invención proporciona disposiciones de microfiltración en pocillos múltiples que soportan adecuadamente unos elementos filtrantes individuales dispuestos en los pocillos sin crear un sustancial flujo preferencial. Además, la invención proporciona disposiciones de microfiltración en pocillos múltiples que evitan la contaminación cruzada debida a la formación de aerosoles, gotas colgantes y/o salpicaduras. Otras características descritas de la invención proporcionan el tapado automático o sellado térmico de las muestras filtradas recogidas por separado en un conjunto de pocillos.

Las Figuras 1 y 2 de la presente solicitud muestran una placa de filtros conocida anteriormente que tiene las características del preámbulo de la reivindicación 1. La presente invención está caracterizada por las características de la porción caracterizadora de la reivindicación 1. Las características opcionales están relacionadas en las reivindicaciones dependientes.

Las placas receptoras convencionales utilizadas en los ensayos de tipo PAMPA no basados en células incluyen unas placasceptoras opacas y unas placas receptoras transparentes de poliestireno. La acción capilar, la contaminación cruzada, el control del volumen, la evaporación, la compatibilidad con la automatización, y la recuperación del líquido son, sin embargo, problemáticos en estos dispositivos. La causa principal de la contaminación cruzada es la acción capilar del líquido por la pequeña separación entre cada pocillo filtrante y pocillo receptor cuando las dos placas están encajadas entre sí, especialmente durante la incubación y la agitación del dispositivo. En los dispositivos convencionales, cada pocillo de la placa receptora tiene una sección transversal circular y forma por lo tanto una separación capilarmente uniforme con un correspondiente pocillo de la placa filtrante encajada concéntricamente, permitiendo que se produzca la acción capilar y la contaminación cruzada. Con estos dispositivos convencionales, la sección transversal también es uniforme desde la parte superior hasta la parte inferior del pocillo, lo cual aumenta el volumen de la sección inferior del pocillo situada por debajo de la membrana. Además, con estos dispositivos convencionales la separación capilarmente uniforme en la sección superior del pocillo solo puede contener un volumen mínimo del medio y, por lo tanto, al ensamblar el dispositivo, hay grandes probabilidades de que salga líquido del pocillo, lo cual conduce a la contaminación cruzada. En los dispositivos convencionales no existe ninguna característica que ayude al montaje y desmontaje automatizados de la placa filtrante con la placa receptora. En los dispositivos convencionales, la placa filtrante se encaja en la placa receptora de tal modo que existe una separación entre las dos, creándose así unos caminos abiertos para la evaporación hacia la atmósfera de los medios contenidos en los pocillos.

Sería por tanto deseable proporcionar una placa receptora que redujera o eliminara la acción capilar y la contaminación cruzada.

Sería adicionalmente deseable proporcionar una placa receptora que alojase fácilmente lectores visuales.

Sería adicionalmente deseable proporcionar una placa receptora que minimizara las necesidades de volumen de los medios en la placa receptora.

Sería adicionalmente deseable proporcionar una placa receptora que pudiese manejar una gama mayor de volúmenes de recepción, de manera que la membrana permaneciese en contacto líquido y los medios no se salieran de los pocillos al ensamblar el dispositivo.

Sería adicionalmente deseable proporcionar una placa receptora que tuviese unas características que ayudasen al montaje y desmontaje automatizados de la placa filtrante.

Sería adicionalmente deseable proporcionar una placa receptora que se encajara de tal modo que cada pocillo filtrante quedara centrado dentro de cada pocillo receptor con una variación mínima durante el curso del experimento.

También sería adicionalmente deseable proporcionar una placa receptora que minimizara los efectos de la evaporación de los medios de los pocillos durante la incubación no humidificada.

Resumen de la invención

Los problemas de la técnica anterior descritos más arriba han sido resueltos por la presente invención, que proporciona un conjunto de múltiples pocillos que incluye una placa filtrante y una placa receptora. Cada placa incluye una pluralidad de pocillos que, cuando la placa filtrante está colocada según una relación encajada con la placa receptora, cada pocillo de la placa filtrante tiene un correspondiente pocillo de la placa receptora en el cual penetra con una relación encajada. Los pocillos de la placa receptora tienen una sección transversal no uniforme a lo largo de la altura del pocillo. La sección transversal de la porción superior del pocillo de la placa receptora está seleccionada para aumentar la separación entre las paredes exteriores de los pocillos de la placa filtrante y las paredes interiores de los correspondientes pocillos de la placa receptora cuando la placa receptora y la placa filtrante se encuentran en una relación encajada. Esta sección transversal crea una separación no uniforme, de tal modo que el mayor tamaño de la separación reduce la acción capilar y la contaminación cruzada y aumenta el volumen alrededor del pocillo filtrante para aceptar mayores variaciones del volumen de los medios. La porción inferior de la placa receptora tiene una sección transversal reducida con respecto a la porción superior, formando así una sección transversal no uniforme a lo largo de la altura del pocillo. Esta sección inferior de volumen reducido reduce el medio necesario para el experimento. La sección transversal de los pocillos de la placa receptora efectúa una transición desde una sección transversal sustancialmente

cuadrada a una sección transversal sustancialmente redonda en o por debajo del punto donde estaría situada la membrana de la placa filtrante cuando la placa filtrante se encuentra en relación encajada con la placa receptora. La sección transversal cuadrada proporciona además unos pasos mayores para que escape el aire durante el montaje del dispositivo. Una sección transversal cuadrada maximiza el espacio utilizable entre pocillos vecinos, dado un pocillo filtrante circular, y las limitaciones de las restricciones ANSI/SBS sobre la separación de los pocillos. Se proporciona pues un pocillo multisección con la máxima sección transversal en una región superior y una sección transversal minimizada en una región inferior, con una transición gradual entre las regiones.

El conjunto de pocillos múltiples de la presente invención mejora además la repetibilidad de la colocación de la placa filtrante y la placa receptora en la adecuada relación encajada para que los pocillos filtrantes no queden excéntricos con los pocillos receptores. La presente invención proporciona también un medio para mejorar el montaje y desmontaje automatizados por medio de una característica de guiado. Además, se reduce la evaporación de los medios de los pocillos receptores proporcionando un contacto plano de superficie a superficie entre la placa filtrante y la placa receptora.

15 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista superior en sección transversal mostrando los pocillos de una placa filtrante convencional encajada en una placa receptora;

la Figura 2 es una vista lateral en sección transversal mostrando los pocillos de una placa filtrante convencional encajada en una placa receptora;

la Figura 3 es una vista lateral en sección transversal mostrando una porción de una placa filtrante en relación encajada con una placa receptora según la presente invención;

la Figura 4 es una vista en perspectiva mostrando una porción de una placa filtrante en relación encajada con una placa receptora según la presente invención;

la Figura 5 es una vista en perspectiva de una placa receptora según la presente invención;

la Figura 6 es una vista en perspectiva de una porción de una placa filtrante en relación encajada con una placa receptora mostrando los nervios soporte de la placa filtrante y un nervio de posicionamiento según la presente invención; y

la Figura 7 es una vista en perspectiva de una porción de una placa filtrante encajada en una placa receptora y mostrando un nervio de posicionamiento según la presente invención.

40 Descripción detallada de la invención

Observando en primer lugar las Figuras 1 y 2, se muestra en las mismas unos pocillos 20' de una placa filtrante convencional encajados en unos pocillos 21' de una placa receptora convencional. Los pocillos 20' de la placa filtrante tienen una sección transversal circular uniforme, y los pocillos 21' de la placa receptora también tienen una sección transversal circular uniforme. El diámetro exterior de los pocillos 20' de la placa filtrante es ligeramente menor que el diámetro interior de los pocillos 21' de la placa receptora, permitiendo que los pocillos 20' de la placa filtrante encajen dentro de los pocillos de la placa receptora según se aprecia en la Figura 2. Se forma una pequeña separación capilar 24 entre las paredes externas de los pocillos 20' de la placa filtrante y las paredes internas de los pocillos 21' de la placa receptora, así como entre las paredes internas de los pocillos 20' de la placa filtrante y la pared 22' que separa los pocillos 21' de la placa receptora. Esta separación permite el desplazamiento y la acción capilar del fluido y resulta en una contaminación cruzada, ya que el fluido de un pocillo de la placa receptora puede pasar por la separación y contaminar el fluido de otro pocillo, según se muestra por el camino de capilaridad 26 en la Figura 2.

Las Figuras 3 y 4 ilustran una realización preferida de la presente invención que aumenta la separación entre las paredes externas de los pocillos de la placa filtrante y las paredes internas de los pocillos de la placa receptora, con el fin de reducir o eliminar la acción capilar y la contaminación cruzada entre los pocillos y reducir la probabilidad de que el líquido se salga del pocillo. En la realización representada, se ha aumentado el diámetro de la porción de cada pocillo 21 de la placa receptora que aloja un pocillo 20 de la placa filtrante, por lo que aumenta la separación 122 entre las paredes internas de cada pocillo 21 de la placa receptora y las paredes externas de un correspondiente pocillo 20 de la placa filtrante, inhibiendo así la acción capilar y reduciendo o eliminando el paso de fluido por esta separación. Esta porción de cada pocillo de la placa receptora tiene una sección transversal sustancialmente cuadrada, según se aprecia en la Figura 5. Esta región de pocillo con mayor diámetro proporciona además un camino de paso para que escape el aire cuando la placa filtrante está situada en relación encajada con la placa receptora. Cualquier burbuja de aire, que en cualquier otro caso quedaría atrapada debajo de la membrana durante el montaje de las placas, puede ahora escapar por la separación entre el pocillo de la placa filtrante y el pocillo de la placa receptora.

La región superior de la placa receptora tiene una sección transversal cuadrada y existe una separación adecuada entre la pared externa de un pocillo 20 de la placa filtrante encajada y la pared interna de un pocillo 21 de la placa receptora, en las cuatro esquinas del cuadrado, con un máximo de 0,099 cm (0,039 pulgadas), dependiendo del radio

elegido para la esquina, con una separación mínima de unos 0,0254 cm (0,010 pulgadas) en las cuatro paredes laterales. La separación mínima está dictada por la norma de separación de conjuntos ANSI/SBS y el diámetro exterior del pocillo 21' de la placa filtrante.

5 Puesto que la acción capilar del fluido no tiene entidad en la región de cada pocillo receptor situada por debajo del punto por donde se encaja cada pocillo filtrante cuando está en condición ensamblada (por ejemplo, en la región de cada pocillo de la placa receptora que está por debajo del área efectiva de la membrana 30 de cada pocillo de la placa filtrante), el diámetro y por tanto el volumen de esta región pueden ser más pequeños que en la región que recibe y acomoda cada pocillo de la placa filtrante. Según la presente invención, cada pocillo 21 de la placa receptora tiene una
10 transición entre una región de mayor diámetro en el área que recibe un pocillo 20 de la placa filtrante y una región de menor diámetro en el área que está por debajo de donde se encaja cada pocillo 20 de la placa filtrante. Esta región de cada pocillo 21 de la placa receptora es de sección transversal circular, lo cual mejora la recuperación de líquido y controla la magnitud del volumen del medio para el experimento. Más particularmente, si la sección transversal cuadrada continuase desde la región que recibe al pocillo de la placa filtrante hasta la región situada por debajo de
15 donde se encaja el pocillo de la placa filtrante, los medios no recuperados quedarían atrapados en las esquinas del pocillo, especialmente durante la extracción automática de líquido en la cual una pipeta extrae líquido de una sola ubicación y no es posible inclinar la placa. Puesto que sólo es necesario tener el medio directamente debajo del área eficaz de la membrana, el diámetro de la región inferior del pocillo de la placa receptora puede ser sustancialmente igual que la dimensión exterior del pocillo filtrante 20, y preferiblemente igual al diámetro eficaz de la membrana,
20 de manera que el fluido pueda transferirse sin obstrucción entre cada pocillo filtrante y el correspondiente pocillo receptor, a través de la membrana, hasta esta región del pocillo receptor. Preferiblemente ninguna región del pocillo de la placa receptora será menor que el área eficaz de la membrana, de manera que la totalidad de la superficie de la membrana permanezca visible a los lectores de la placa al mirar desde la parte inferior de la placa.

25 La transición desde la región de mayor diámetro hasta la región de menor diámetro es preferiblemente uniforme, con el fin de reducir la retención o falta de recuperación de los medios. En la realización que se muestra, la transición consiste en unas secciones de pared 32 en ángulo cuando las secciones transversales están tomadas por las esquinas del pocillo cuadrado, según se muestra en la Figura 3. Esta sección en ángulo variará desde cero grados (medidos desde un eje vertical) para las secciones tomadas a través de las paredes laterales (según se muestra en la Figura 2) hasta
30 un ángulo máximo que viene dictado por el radio de la esquina y la altura de la transición. La forma de las secciones superior e inferior y la altura de la transición determinarán los máximos ángulos que se producen. Para obtener un drenaje adecuado, es deseable que los ángulos tengan menos de 70 grados medidos desde la vertical.

La colocación apropiada y reproducible de los pocillos de la placa filtrante dentro de los pocillos de la placa receptora es importante para evitar la contaminación cruzada, ya que un encaje excéntrico de los pocillos de la placa filtrante dentro de los pocillos de la placa receptora puede hacer que varíe la separación entre los pocillos y aparezca la acción capilar. Además, la ubicación de los pocillos tiene que mantenerse adecuadamente a lo largo del experimento durante la manipulación manual y automática, el mezclado y la agitación para evitar el bailableo del líquido, su derrame y su fuga por capilaridad. La colocación adecuada, particularmente durante la automatización, puede mejorarse según
40 una realización de la presente invención proporcionando un chafán 35 a lo largo del perímetro externo del conjunto de pocillos de la placa receptora 10. El chafán sirve para guiar los bordes externos de los pocillos 20 de la placa filtrante hasta una adecuada relación encajada con los pocillos 21 de la placa receptora. Situando el chafán alrededor del perímetro del conjunto de pocillos, pueden guiarse hasta su lugar placas con diversas configuraciones, incluso cuando la placa filtrante tenga una faldilla que interferiría con tal guía si estuviera colocada alrededor del borde externo de la
45 placa receptora en lugar de en la periferia del conjunto de pocillos. Preferiblemente el chafán está formado con un ángulo de 45°, con la caída hacia los pocillos según se aprecia en la Figura 5.

Para guiar adicionalmente el conjunto de placa filtrante y placa receptora, pueden proporcionarse unos nervios o postes de posicionamiento 40 en uno o más, preferiblemente al menos dos, pocillos de la placa receptora que coincidan con unos correspondientes nervios o postes de soporte 41 en unos correspondientes pocillos de la placa filtrante. Los nervios de posicionamiento proporcionan además un medio para impedir que la placa filtrante se mueva o se desplace durante su manipulación, mezclado y agitación. Según se aprecia en la Figura 7, se provee un nervio de posicionamiento 40 entre un pocillo A de esquina y un pocillo adyacente 21B de la placa receptora 10. Preferiblemente el nervio 40 tiene una parte superior plana que se extiende hacia el conjunto de pocillos y está ligeramente más baja
55 que la cara superior de la placa receptora. El nervio 40 termina en una pared lateral que incluye una región achaflanada 40A, preferiblemente inclinada con un ángulo de unos 45°, y una porción recta o perpendicular 40B perpendicular a la parte superior de la pared del pocillo. La entrada achaflanada y la cara coincidente inclinada del nervio 40 guían a un correspondiente nervio soporte 41 (Figura 6) de un correspondiente pocillo de la placa filtrante. Preferiblemente los nervios soporte 41 están ahusados, estrechándose hacia su extremo libre. Los nervios de posicionamiento 40 sólo son necesarios en dos puntos de la placa para controlar la traslación en dos direcciones y la rotación sobre el eje vertical. Aunque los nervios de posicionamiento 40 están preferiblemente situados en pocillos de esquina opuestos, está dentro del alcance de la invención proveerlos en cualquier punto dentro de la placa, incluyendo las paredes externas de los pocillos o la separación entre las paredes de los pocillos (en cuyo caso el nervio iría entre los pocillos de la placa filtrante con una entrada achaflanada y una pared inclinada a cada lado). Los elementos de nervio o clavija también
65 podrían usar la pared exterior de la placa filtrante 20' para proporcionar los medios de colocación.

Con objeto de reducir la evaporación de los medios en los pocillos receptores, particularmente en los pocillos receptores periféricos, las placas filtrantes y receptoras están preferiblemente configuradas de manera que exista entre

ES 2 317 457 T3

las placas un área de contacto plano superficie a superficie para sellar los pocillos. Así pues, el área 50 periférica a la entrada achaflanada 35 de la placa receptora es llana o plana (Figura 5), como lo es la correspondiente área 51 de la placa filtrante que se asienta sobre el área 50 (Figura 5), creando eficazmente un sellado entre caras cuando la placa filtrante está en relación encajada con la placa receptora. Esto permite que los pocillos filtrantes cuelguen en los pocillos receptores, y elimina la comunicación con el ambiente exterior. Existen otros medios para asegurar una región de íntimo contacto entre la placa filtrante y la placa receptora sin separación de aire y con un contacto mínimo con el ambiente. Uno de tales procedimientos es un cordón recrescido alrededor de la periferia de la placa receptora. Este cordón recrescido podría ser un material elastomérico sobremoldeado, que actuase como un sello de tipo junta.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de pocillos múltiples que comprende una placa filtrante que tiene una pluralidad de pocillos
5 filtrantes (20), cada uno de los cuales incluye una membrana (30) situada en el fondo del pocillo, y una placa receptora
que tiene una pluralidad de pocillos receptores (21) que tienen cada uno un fondo, estando dicha placa receptora
adaptada para recibir a dicha placa de filtrado con una relación encajada mediante la cual cada uno de dichos pocillos
10 filtrantes (20) se extiende hacia el interior de un respectivo pocillo receptor (21) hasta una posición espaciada del
fondo de dicho pocillo receptor, definiendo así en cada uno de dichos pocillos receptores una primera región que es
una región ocupada del pocillo filtrante y una segunda región que es una región no ocupada por un pocillo filtrante,
15 teniendo dicha primera región una sección transversal más grande que dicha segunda región, **caracterizado** porque
cada uno de dichos pocillos receptores tiene una región (32) de sección transversal no uniforme que proporciona una
transición entre la sección transversal de dicha primera región de cada pocillo receptor (21) y la sección transversal de
dicha segunda región de dicho pocillo receptor (21), dicho pocillo receptor (21) tiene la transición desde dicha primera
región hasta dicha segunda región en un punto situado en o por debajo de la ubicación de cada dicha membrana (30) del
20 pocillo de la placa filtrante cuando cada uno de dichos pocillos (20) de la placa filtrante está en relación encajada con un
correspondiente pocillo (21) de la placa receptora, y dicha primera región tiene una sección transversal sustancialmente
cuadrada y dicha segunda región tiene una sección transversal sustancialmente circular.

2. Un dispositivo de pocillos múltiples según se reivindica en la reivindicación 1, teniendo dicha placa receptora
un chaflán (35) formado a lo largo de la periferia de dicho conjunto de pocillos receptores (21).

3. El dispositivo de pocillos múltiples de la reivindicación 1, en el cual cada una de dichas membranas (30) tiene
un área eficaz para efectuar el filtrado y en el cual la segunda región de cada uno de dichos pocillos receptores (21) está
25 configurada de manera que el fluido pueda ser transferido sin obstrucciones desde dicho área de cada una de dichas
membranas (30) hasta cada una de dichas segundas regiones.

4. El dispositivo de pocillos múltiples de la reivindicación 1, en el cual dicho diámetro de dicha primera región es
suficiente para crear una separación entre la pared de un pocillo filtrante (20) encajado y la pared de un correspondiente
30 pocillo receptor (21).

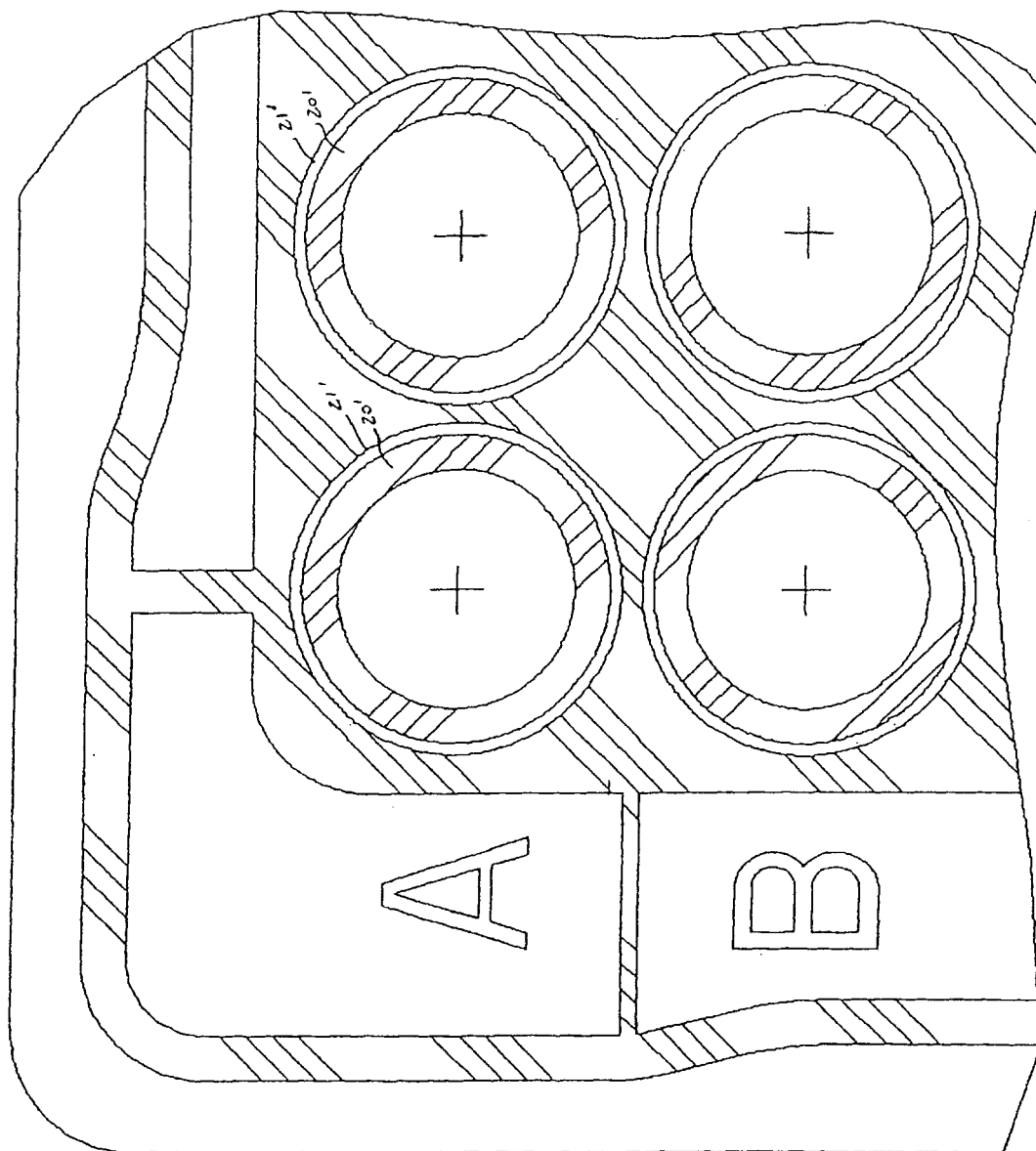


Fig. 1
(TECNICA ANTERIOR)

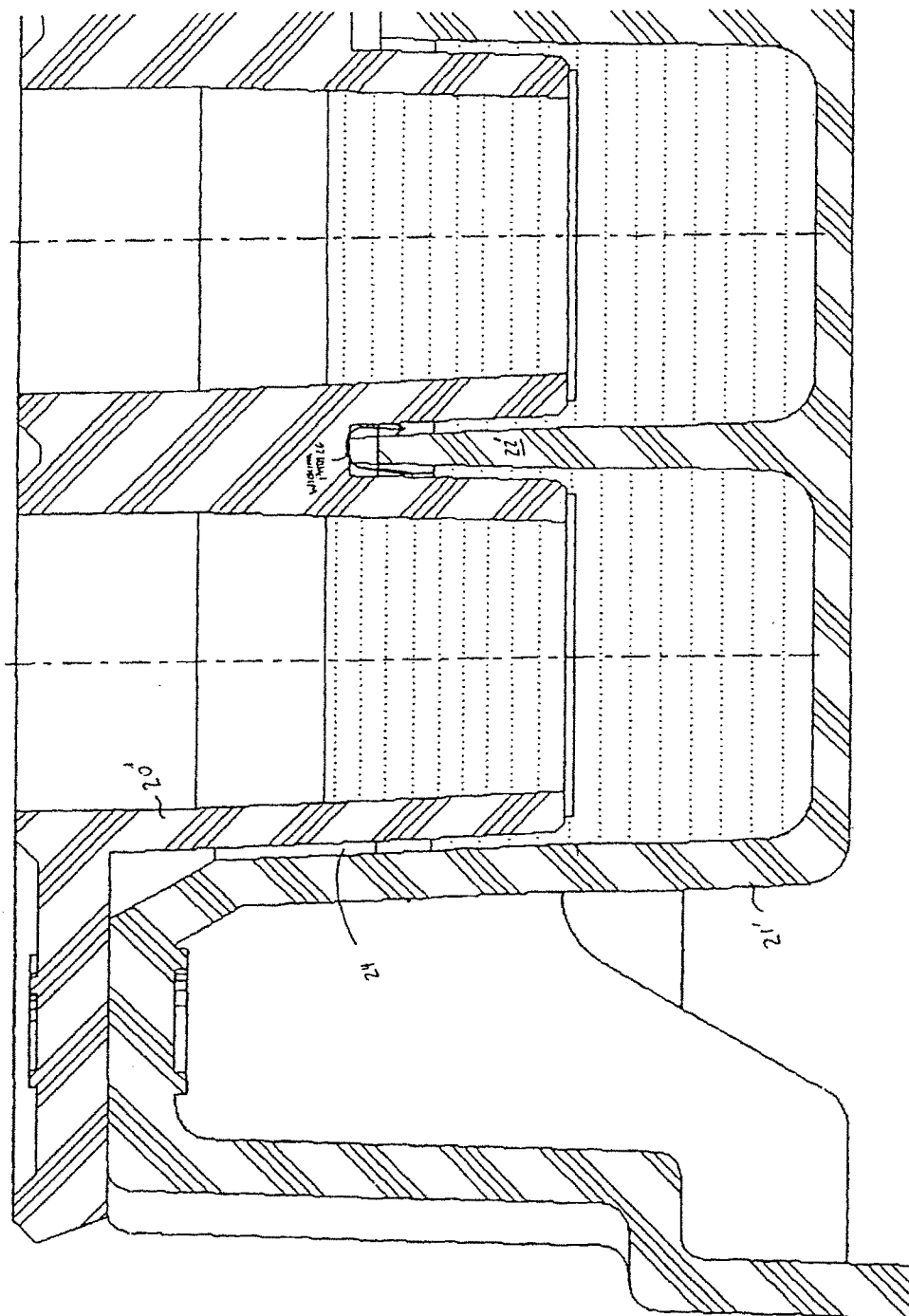
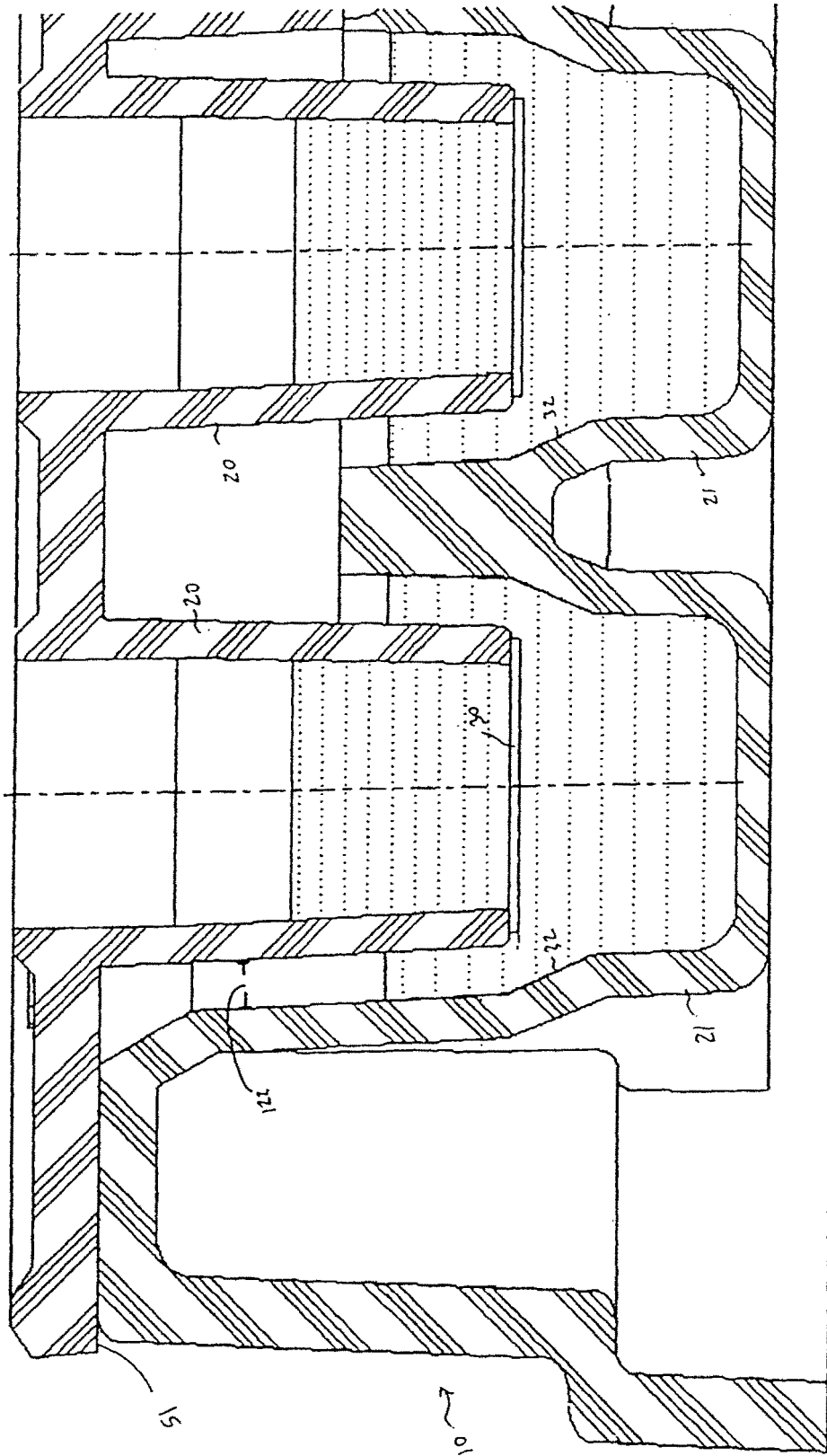
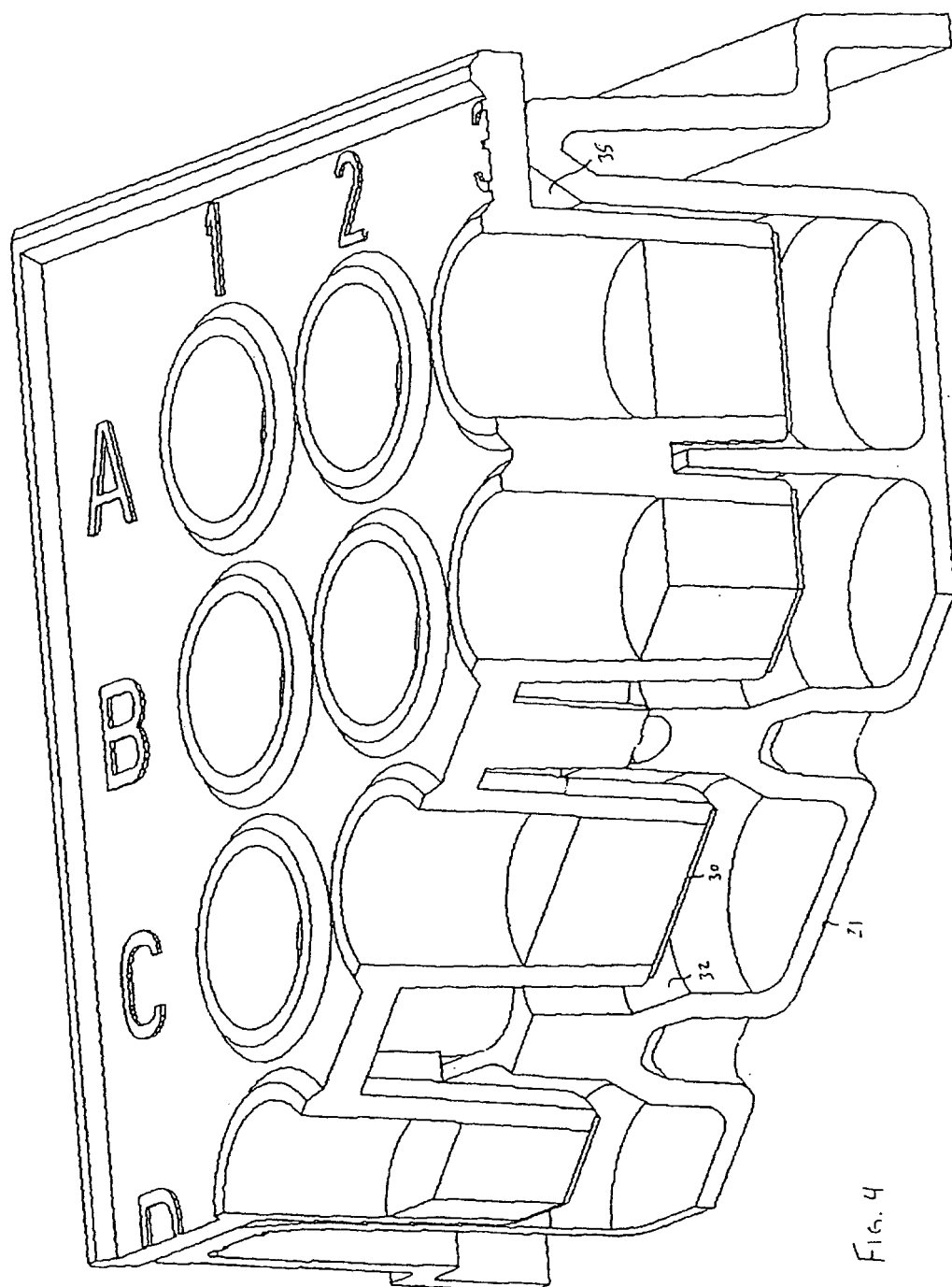
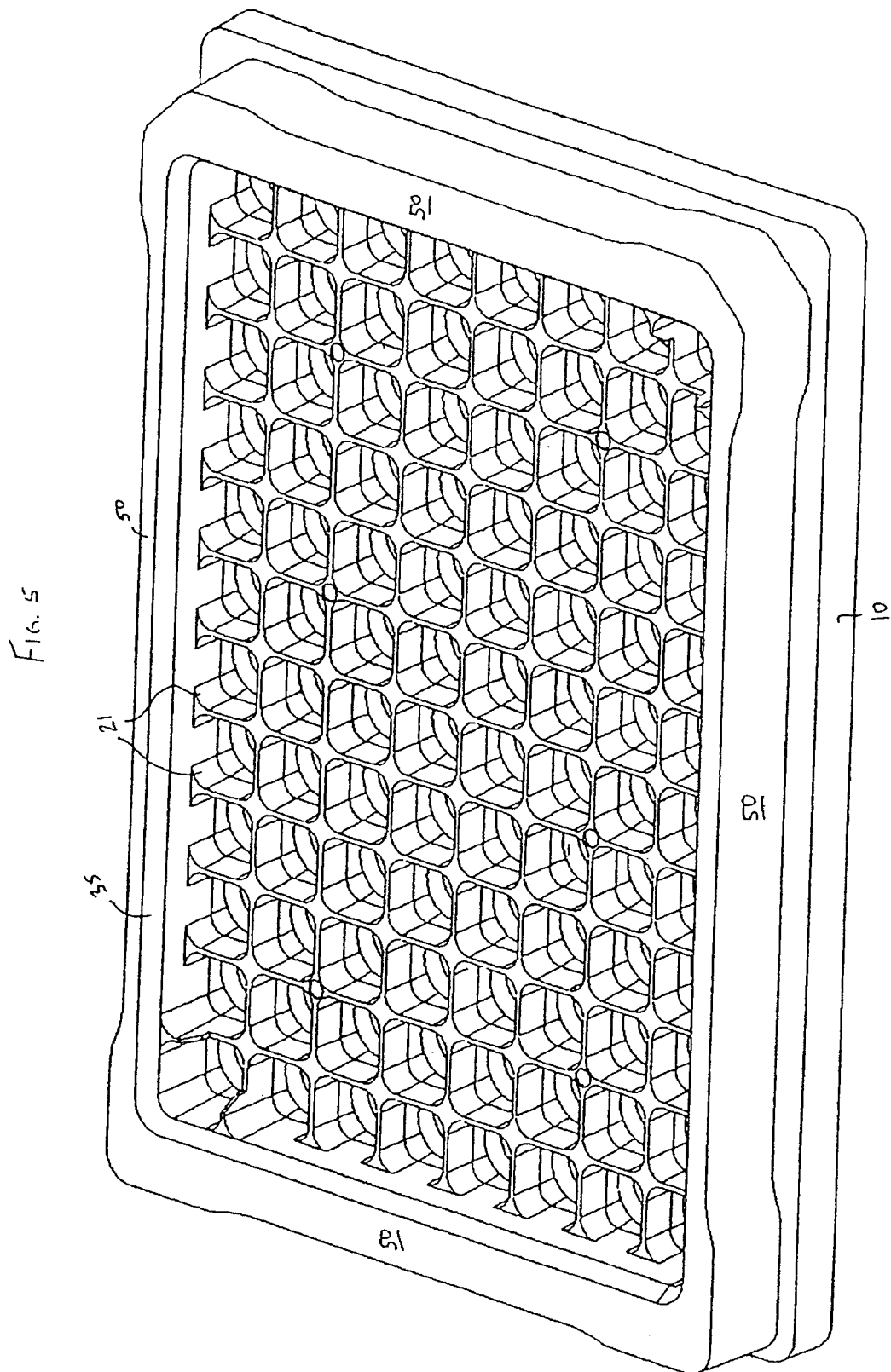


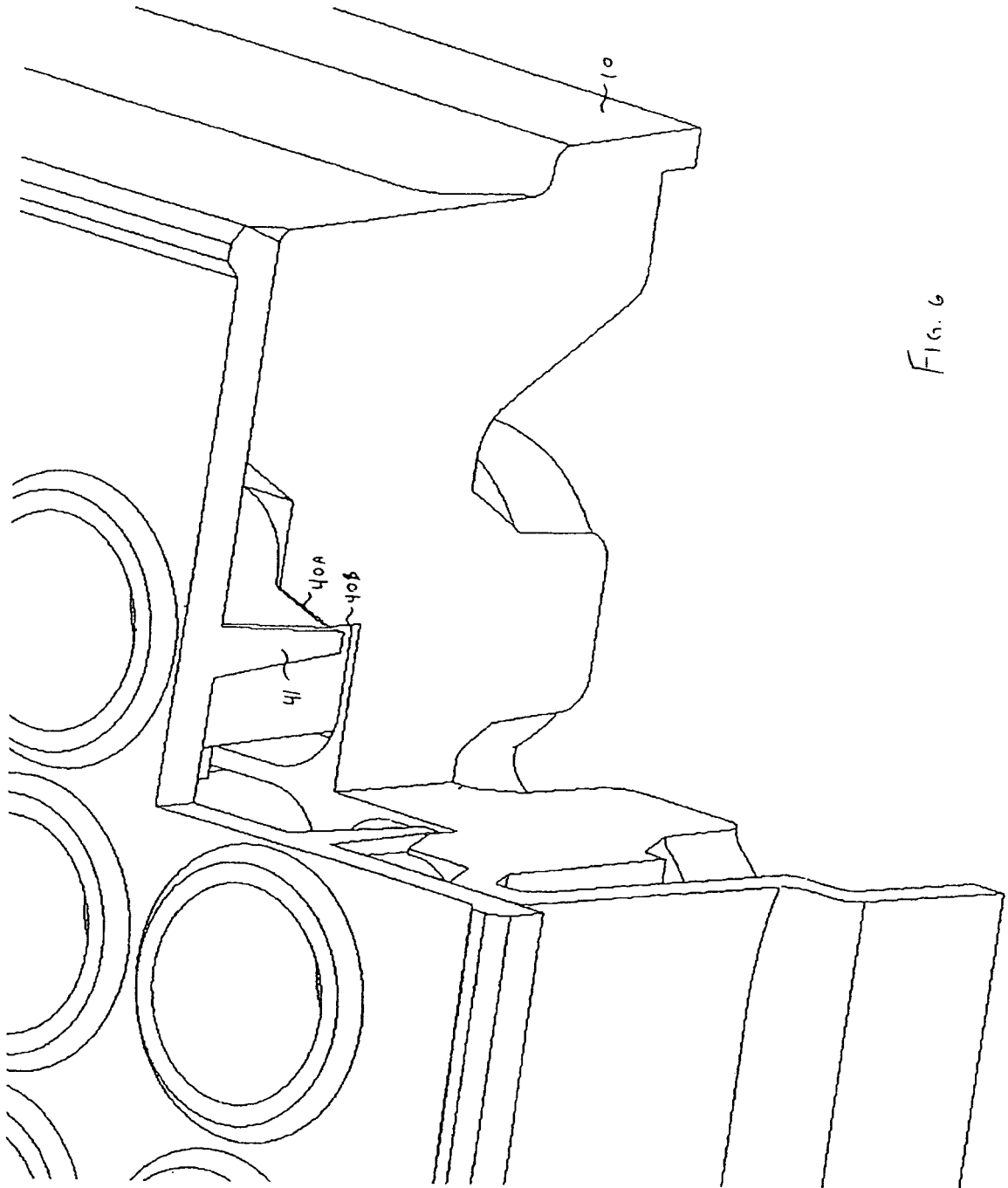
Fig. 2
(TECNICA ANTERIOR)

Fig. 3









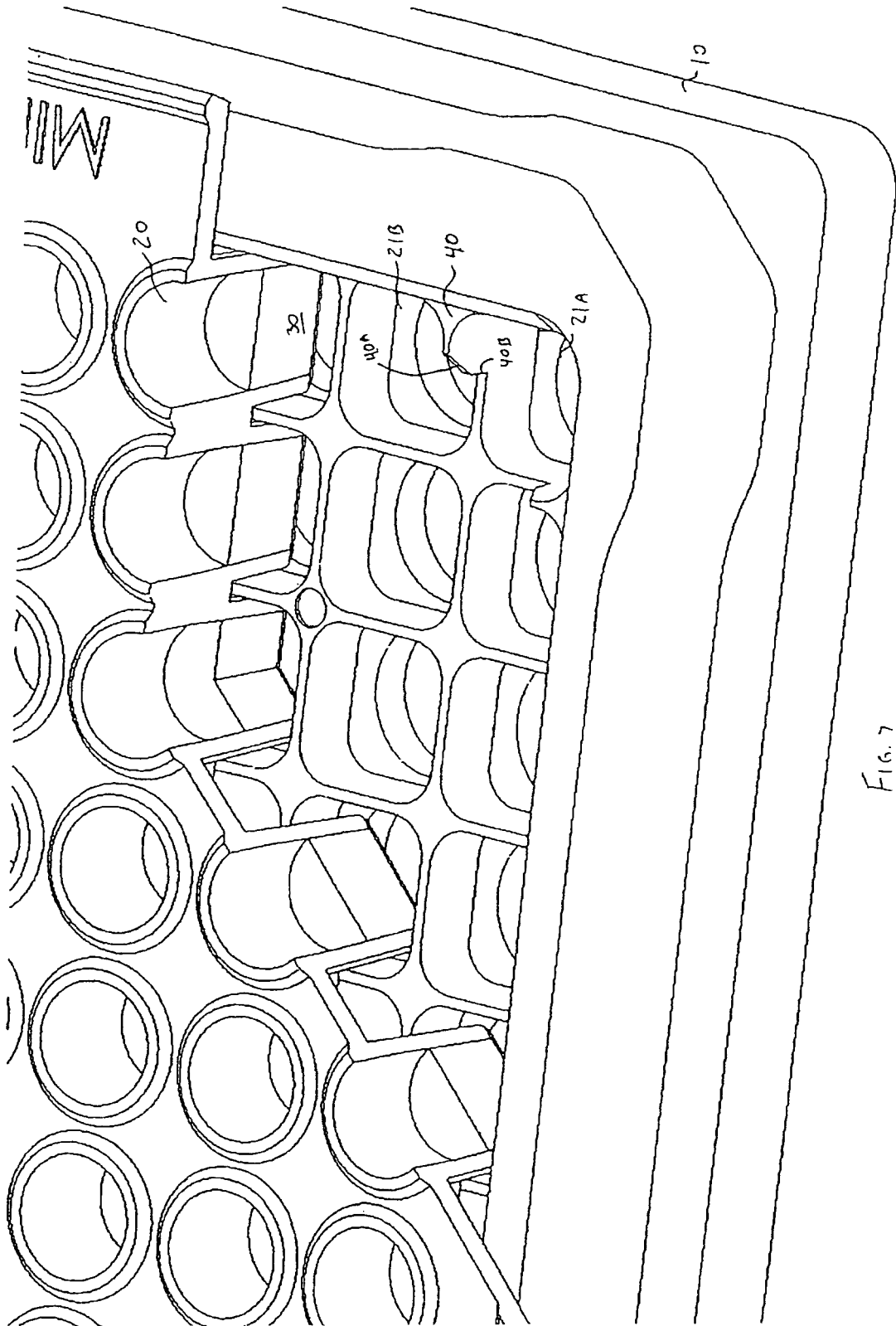


Fig. 7