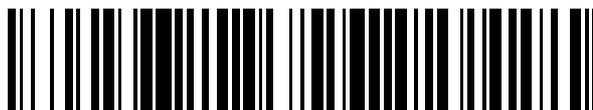


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 165**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

C12M 1/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02742085 .0**

96 Fecha de presentación: **11.06.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1395367**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.03.2004**

54 Título: **BANDEJA CON PROTUBERANCIAS.**

30 Prioridad:
14.06.2001 US 298265 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.12.2011

73 Titular/es:
**MILLIPORE CORPORATION
290 CONCORD ROAD
BILLERICA MASSACHUSETTS 01821, US**

72 Inventor/es:
**PITT, Aldo, M.;
DESILETS, Kenneth y
RISING, Donald**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 370 165 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

Bandeja con protuberancias.

Esta invención se refiere a una bandeja de alimentación para alojar un medio nutriente utilizado con un aparato de pruebas con múltiples pocillos, para promover las interacciones de los fluidos tales como el crecimiento de células en un líquido nutriente con una multiplicidad de pocillos. Con carácter más particular, esta invención se refiere a dicha bandeja de alimentación de un aparato de pruebas con múltiples pocillos que permite añadir o quitar líquido de la bandeja de alimentación de un aparato de pruebas con múltiples pocillos sin perturbar a un material de la placa de pruebas tal como las células dentro de los pocillos.

En la actualidad, un aparato de pruebas con múltiples pocillos para probar muestras incluye una placa filtrante con múltiples pocillos, una placa receptora con múltiples pocillos y una tapa. Los pocillos de la placa filtrante están formados de miembros huecos, típicamente de forma tubular, aunque se han usado formas rectangulares, cuadradas, triangulares y hexagonales, con dos extremos abiertos a uno de los cuales, típicamente el extremo del fondo, se ha fijado una membrana tal como una membrana microporosa. Los miembros se pueden insertar en una bandeja de alimentación que contenga un medio nutriente de tal manera que las células contenidas en los pocillos se puedan fijar a la membrana y crezcan en ésta. Las células se alimentan a medida que los nutrientes pasan desde el medio nutriente a través de la membrana y a las células a una velocidad controlada por el gradiente de concentración de los nutrientes desde el medio a las células. El medio nutriente contenido en la bandeja de alimentación se repone periódicamente para mantener el crecimiento de las células. Es conveniente efectuar la reposición del medio nutriente rápidamente y de una manera que evite que se produzcan daños a las membranas y a las células.

Una vez que se ha alcanzado el nivel previsto de crecimiento de las células en las membranas de los pocillos, se puede utilizar la placa filtrante de múltiples pocillos en métodos de ensayo convencionales. Estos métodos de ensayo generalmente se efectúan posicionando las membranas y las células de la placa filtrante de múltiples pocillos en la placa receptora de múltiples pocillos, tal como una placa receptora de 96 pocillos situada debajo de la placa filtrante de múltiples pocillos, o bien justamente tendrán que ser el mismo número de pocillos en coincidencia con la placa filtrante de las células. Los pocillos de la placa receptora de múltiples pocillos contienen una composición líquida a ensayar. La composición a ensayar se difunde en las paredes, si las hay, y luego a través de la membrana. Los productos líquidos resultantes dentro de los pocillos de la placa filtrante de múltiples pocillos o en los pocillos de la placa receptora de múltiples pocillos se ensayan luego para determinar la capacidad de la composición que se está ensayando para penetrar la barrera de células.

Un componente importante en el proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos es la determinación de la absorción oral y biodisponibilidad de nuevos compuestos. Con el fin de realizar esta evaluación en un ensayo económico, de gran producción y sensible, es ideal usar un dispositivo *in vitro* con una multitud de pocillos que contengan células, una pequeña cantidad de material para ensayo y dispositivos de automatización. Clásicamente, la determinación de las características de la absorción oral *in vitro* se realiza usando una estirpe definida de células epiteliales y midiendo la velocidad de transporte aparente del fármaco a través de un monoestrato de las células. Más recientemente, es posible clasificar u ordenar la velocidad de transporte pasiva de potenciales candidatos a fármacos usando una barrera de membrana artificial. Los valores generados a partir de estos experimentos *in vitro* son unos valiosos métodos para aislar selectivamente los candidatos a fármacos que tengan más probabilidades de dar resultados satisfactorios mucho antes de que sea validada la velocidad de absorción oral por las medidas *in vivo*. Un experimento típico para determinar las características de absorción de fármaco de un compuesto químico conocido o desconocido se realiza de la manera siguiente. El dispositivo de múltiples pocillos se siembra con células epiteliales en la parte superior del filtro en un medio de nutrientes definido. El mismo medio se añade también a la bandeja de alimentación de un solo pocillo, situada por debajo y en un contacto para fluidos con el dispositivo que contiene las células. Se deja que las células proliferen y se diferencien durante una serie de días. El medio nutriente se reemplaza periódicamente por medio fresco para reponer los nutrientes agotados y extraer los residuos y las células muertas. Al final de un período de crecimiento, la placa filtrante de múltiples pocillos se transfiere a la placa receptora de múltiples pocillos, y los productos químicos a ensayar se introducen, o bien en el compartimiento situado por encima del estrato de células, o bien por debajo del soporte de células y filtro de la bandeja receptora de múltiples pocillos. La cámara opuesta se llena con una disolución amortiguadora exenta de fármaco, y el dispositivo de múltiples pocillos se incuba durante cierto período de tiempo, típicamente a 37° centígrados con agitación. Si se desean puntos correspondientes a múltiples instantes, se puede obtener una toma de muestras de otro compartimiento sin separar el dispositivo. La cantidad de fármaco o de producto químico que se transporta a través de la barrera de células se puede determinar mediante una variedad de métodos analíticos, pero típicamente se determina usando cromatografía de líquidos- espectrometría de masas- espectrometría de masas (en adelante LC-MS/MS).

Una vez que las células han crecido de forma satisfactoria y hay que reemplazar la bandeja de alimentación por la placa receptora de múltiples pocillos, es conveniente minimizar el transporte del medio nutriente a la placa receptora de múltiples pocillos para de ese modo minimizar la dilución de la composición que se esté ensayando. Por tanto, es conveniente extraer cualesquiera gotitas de medio nutriente retenidas en las superficies inferiores de las membranas después que se haya retirado el filtro de múltiples pocillos del medio nutriente de la bandeja de alimentación.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, sería conveniente proveer un aparato de pruebas de múltiples pocillos que sea capaz de minimizar el transporte de medio nutriente que se va a mezclar con una composición líquida a ensayar.

5 El documento EP 0418035A divulga un aparato para determinar la interacción de tejido y uno o más agentes, y el aparato comprende un pocillo exterior que es cuadrado y está provisto de secciones elevadas en cuyo fondo se podría posicionar un recipiente interior. El pocillo exterior está formado como una cavidad de la parte superior del aparato.

10 El documento US 5795775 A divulga un conjunto y vasija de cultivo para uso en el campo del cultivo de células y tejido. El conjunto incluye una base que tiene uno o más tejidos y una pieza insertada para el cultivo de células que se puede fijar a la base de tal manera que la pared del fondo de la pieza insertada esté suspendida dentro del pocillo (o pocillos). Cada pocillo tiene una configuración generalmente rectangular de tal manera que se han provisto unas aberturas en cada esquina del pocillo para introducir fluido al mismo. Está provista una tapa para proteger al conjunto y mantener la posición de la pieza insertada de cultivo de células. Una pluralidad de protuberancias troncocónicas discretas se extiende hacia arriba desde la pared de fondo de la base, que son sustancialmente más bajas que la altura de las paredes laterales y no contactan con la pared de fondo de la pieza insertada cuando ésta está suspendida dentro del pocillo..

15 El documento US 5534227 divulga una pieza insertada de plato termoformada para uso en el campo de los cultivos de células y tejido. El conjunto es similar al del documento US 5795775 A e incluye una pluralidad de salientes discretos parecidos a crestas que se extienden hacia arriba desde la pared del fondo de cada pocillo para soportar la superficie de fondo de cada pieza insertada del cultivo de celdas cuando ésta está suspendida dentro del pocillo.

20 El documento OS55801055 A divulga un conjunto de plato de cultivo con múltiples pocillos que incluye una placa delgada que define un gran canal o pocillo con una superficie de soporte rodeada por una pared periférica escalonada. Se puede fijar una pieza insertada de múltiples pocillos a la placa de pocillo de tal manera que las membranas sujetas a la pieza insertada de la envoltura de pocillo de la pieza insertada estén suspendidas por encima de la pared de fondo de la placa de pocillo. Se han provisto una pluralidad de nervios para unir las paredes periféricas y de fondo con el fin de añadir resistencia mecánica a la placa.

SUMARIO DE LA INVENCION

30 La presente invención provee una bandeja de alimentación tal como se define en la reivindicación 1, y un aparato de pruebas de múltiples pocillos tal como se define en la reivindicación 3.

Esta invención se describirá en la presente memoria con referencia al crecimiento y uso de células sobre una membrana, posicionadas y sujetas al fondo de cada pocillo de una placa filtrante de múltiples pocillos. Sin embargo, se entenderá que la presente invención no necesita usarse conjuntamente con células. Otros usos representativos incluyen filtración, análisis, u operaciones similares.

35 La presente invención provee una bandeja de alimentación para contener un nutriente que puede ser un líquido o un gel para utilizarla en un aparato de pruebas con múltiples pocillos. La bandeja de alimentación contiene un medio nutriente en la superficie plana de soporte rodeado por unas paredes que retienen al medio nutriente.

40 La bandeja de alimentación incluye una pluralidad de protuberancias tales como unos tubos sujetos a – y que se extienden desde – la superficie plana de fondo, con una protuberancia adyacente a cada pocillo que se extiende al interior de la bandeja de alimentación. Se han provisto unos medios de guiado para posicionar los pocillos de tal manera que las gotitas colgantes puedan establecer contacto con una protuberancia cuando la placa filtrante de múltiples pocillos es retirada de la bandeja de alimentación para que cualquier gotita líquida que se extienda desde la superficie del fondo de la membrana sea guiada por la protuberancia de retorno a la bandeja de alimentación. De ese modo, las protuberancias proveen un medio para extraer cualquier líquido en exceso de las membranas, que diluiría una solución líquida contenida en los pocillos de una placa receptora de múltiples pocillos utilizada subsiguientemente en conjunción con la placa filtrante de múltiples pocillos extraída de la bandeja de alimentación. Adicionalmente, la presencia de la protuberancia reduce el volumen de medio nutriente necesario para sumergir la membranas.

50 En otra realización, se podría aplicar el uso de uno o más deflectores, bien formados como una parte del fondo de la bandeja de alimentación, o bien formados por separado y que asienten libremente en la bandeja de alimentación, para controlar el movimiento o el chapoteo del líquido de la bandeja durante la manipulación de ésta.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una vista en perspectiva desde arriba de la bandeja de alimentación de esta invención.

55 La Figura 2A es una vista parcial en perspectiva de la bandeja de alimentación de esta invención de un pocillo de una placa filtrante de múltiples pocillos.

La Figura 2B es una vista en corte transversal parcial de la bandeja de alimentación de la Figura 2A.

La Figura 2C muestra un aparato de pruebas con múltiples pocillos que incluye la bandeja de alimentación de esta invención.

5 La Figura 3 es una vista en perspectiva desde arriba de una realización alternativa de bandeja de alimentación de la invención.

La Figura 4 es una vista en perspectiva de una realización alternativa de bandeja de alimentación de esta invención.

Las Figuras 5A a 5D son una vista de arriba hacia abajo de diversas disposiciones alternativas de la realización de la Figura 4.

10 DESCRIPCIÓN DE REALIZACIONES ESPECÍFICAS

Aunque la presente invención se ha descrito refiriéndose a efectuar estudios de crecimiento y transporte de células en una multiplicidad de pocillos, se entenderá que la presente invención será aplicable a manipulaciones que impliquen otros procesamientos de células, por ejemplo, estudios de diálisis o de difusión.

15 Refiriéndose a la Figura 1, la bandeja de alimentación 10 de esta invención incluye unas paredes 12, 14, 16 y 18 y una superficie de soporte 20 para alojar un medio nutriente. La superficie de soporte 20 incluye unas protuberancias 60 tales como unos tubos o mitades de tubos en un borde de pared 12. Se podrían usar protuberancias de otras formas, siempre que proporcionen la misma función y puedan incluir conos, pirámides de hoyuelos y formas similares. Se puede introducir un líquido en la zona 32 de introducción de líquidos y se puede extraer de la zona de drenaje 30. La bandeja de alimentación 10 se puede proveer también de unos rebajos 46 y 47 en los que puedan encajar unos tubos de alineación de una placa filtrante de múltiples pocillos.

20 El uso de la bandeja de alimentación 10 se ejemplifica con referencia a las Figuras 2A y 2B. Como se ha mostrado en las Figuras 2A y 2B, la bandeja de alimentación 10 está posicionada debajo de la placa filtrante 40 de múltiples pocillos que incluye una multiplicidad de pocillos 42, tal como 96 pocillos. Una barrera permeable, típicamente una barrera que sea permeable a los líquidos y a los gases pero no a las partículas, tal como una membrana porosa 43, se sujeta al fondo de cada uno de los pocillos 42. En uso, la bandeja de alimentación 10 se provee de una profundidad de medio nutriente de tal manera que las membranas 43 de los pocillos 42 se sumerjan en el medio nutriente. Tras la terminación de un ciclo de alimentación de células, en el que las células estén posicionadas en la superficie superior de las membranas 43, la placa filtrante 40 de múltiples pocillos se levanta y separa de la bandeja de alimentación 10 y se retira de tal manera que los pocillos 42 contacten con los tubos 60 para que el medio nutriente líquido en exceso 43a fluya hacia abajo de los tubos 60 y al interior de la bandeja de alimentación 10. De ese modo, se conserva el medio nutriente.

25 Como se muestra en la Figura 2C, la placa filtrante 40 de múltiples pocillos está provista de una pluralidad de pocillos 42. Cada uno de los pocillos 42 tiene en relación de asociación con él un agujero de acceso 45 que permite el acceso a un pocillo de una placa receptora con múltiples pocillos (que no se ha mostrado) que reemplaza a la bandeja de alimentación durante una etapa de ensayo de una muestra. La placa filtrante 40 de múltiples pocillos puede estar provista de cuatro patas 44 que ajustan en unos rebajos 51 de la bandeja de alimentación 10, para de ese modo proveer estabilidad mecánica a la placa filtrante 40 de múltiples pocillos. Las patas 44 sirven también para posicionar a las membranas 43 con el fin de evitar el contacto con la superficie de soporte 20, para así promover el contacto del líquido con las membranas 43. La bandeja de alimentación 10 está provista también de unos rebajos 46 y 47 en los que encajan unos tubos 48 y 49. Los tubos 48 y 49 están situados asimétricamente en la bandeja de alimentación 10, de tal manera que el pocillo 42a esté posicionado siempre en la posición superior izquierda de la agrupación de pocillos y que el pocillo 42b esté siempre situado en la posición inferior derecha de la agrupación de pocillos. Esta posición asegura que un pocillo esté siempre correctamente identificado de acuerdo con su posición. Los tubos 48 y 49 sitúan también a los pocillos 42 de la placa filtrante 40 de múltiples pocillos en las posiciones previstas. El medio nutriente se puede reponer a través de la abertura 52 de la bandeja filtrante 40 de múltiples pocillos. El medio nutriente se puede drenar de la bandeja de alimentación 10 a través de la abertura 50. La reposición y el drenaje se pueden efectuar con un dispositivo de manipulación de líquidos tal como una jeringuilla, una cánula, una pipeta o un instrumento similar. Alternativamente, el drenaje y la reposición se pueden efectuar simultáneamente, sin necesidad de mover la placa filtrante 40 de múltiples pocillos con respecto a la bandeja de alimentación 10. La tapa desmontable 56 se utiliza para mantener la esterilidad dentro de los pocillos 42 y para minimizar la evaporación del medio nutriente. Aunque las Figuras 2A y 2B muestran un pocillo 42 en relación de asociación con cada tubo 60, se entenderá que cada tubo 60 podría servir para tantos como cuatro pocillos si la placa filtrante se mueve lateralmente en una dirección.

30 Refiriéndose a la Figura 3, los tubos 60 de la bandeja de alimentación de las Figuras 1 y 2 se reemplazan en la bandeja de alimentación 70 por unas protuberancias 72 de pared de guiado que se posicionan para establecer contacto con las membranas 43 en el fondo de los pocillos 42 de la manera anteriormente indicada con referencia a las Figuras 2A y 2B. Las protuberancias 72 incluyen unas aberturas 74 que dirigen el líquido a la zona de drenaje 76 desde la que se puede extraer el líquido con una jeringuilla, una cánula, una pipeta convencionales o unos medios

similares.

En una realización alternativa adicional de la presente invención, se podrían usar uno o más deflectores para reducir el movimiento o el chapoteo del líquido en la bandeja de alimentación, especialmente durante la manipulación, por persona o por robots. La Figura 4 muestra una de dichas realizaciones.

5 En esta realización, se muestra el uso de cuatro deflectores 100. Estos deflectores 100 se fijan al fondo 102 de la bandeja de alimentación 104. Preferiblemente, se forman como una parte de la bandeja de alimentación 104, por ejemplo por moldeo por inyección junto con la bandeja cuando se fabrica ésta, aunque podrían añadirse como un elemento separado que, o bien se fija a los lados o al fondo de la bandeja, o bien se deja que descansen libremente sobre el fondo de la bandeja. Como se muestra en las figuras, los deflectores están dispuestos en un patrón en cruz y están separados y son distintos unos de otros. Según se ha mostrado, cada uno de ellos se forma también en un patrón repetitivo en "S" u ondulado. Alternativamente, el deflector (o los deflectores) podría (o podrían) ser rectos o curvilíneos o cruzados (elementos parecidos a una X), o de formas similares siempre que sean capaces de desarrollar su función al mismo tiempo que permiten que la placa filtrante de múltiples pocillos (que no se ha mostrado) ajuste en la bandeja de alimentación 104 y que permitan que el fluido de la bandeja de alimentación 104 circule de tal manera que no se produzcan puntos muertos. Según se ha mostrado, el deflector (o los deflectores) 100 no toca (o no tocan) las paredes laterales de la bandeja 104, pero podrían tocar, si se desea. Preferiblemente, cuando sí tocan las paredes laterales, hay uno o más agujeros pasantes practicados en el deflector, preferiblemente a lo largo de su borde inferior, para permitir el movimiento de un fluido sin obstáculos a lo largo de las paredes.

20 La altura de los uno o más deflectores 100 no es crítica, siempre que sea suficiente para reducir la cantidad de movimiento del líquido de la bandeja de alimentación 104 mientras se esté manipulando. Típicamente, se puede tener una altura del deflector que esté entre un 20% y un 100% de la profundidad del líquido en la bandeja 104. En otra realización, la altura del deflector (o de los deflectores) 100 está entre un 35% y un 80% de la profundidad del líquido en la bandeja 104. Alternativamente, la altura del deflector (o de los deflectores) 100 está entre un 50% y un 25 15% de la profundidad del líquido en la bandeja 104.

El número de deflectores no es crítico. En una realización, se prefiere que solamente se use un deflector, que discurra al menos en parte a lo largo de la longitud o de la anchura de la bandeja. En otra realización, se prefiere que se usen al menos dos deflectores, en alguna dirección transversal definida entre sí. En este tipo de realización, los dos deflectores podrían formar un ángulo desde aproximadamente 25° hasta 80° con la dirección del otro, con el fin de asegurar que el movimiento del líquido se controle tanto en la dirección de la longitud como de la anchura de la bandeja.

La Figura 5A presenta una disposición alternativa de deflectores en la realización de la Figura 4. En esta Figura, se usan deflectores rectos en lugar del diseño de deflectores ondulados de la Figura 4. En la Figura 5B, se muestra el uso de una serie de deflectores repetidos 100. En este caso, los deflectores se muestran como una serie de patrones en "X" dispersos a través del fondo de la bandeja de alimentación. La Figura 5C muestra el uso de una serie de deflectores 100 dispuestos en una relación paralela y espaciada entre sí, y un deflector 100 sí y otro no se extiende desde la misma pared lateral. En la Figura 5D se muestra un único deflector que se extiende por sustancialmente toda la longitud de la bandeja de alimentación.

Estos deflectores 100 podrían, si se desea, tener uno o más agujeros pasantes practicados en ellos junto a su superficie de fondo con la bandeja, con el fin de permitir que el flujo sin obstrucciones salga de la bandeja. Alternativamente, en los deflectores que se han formado separados, los deflectores se construyen de tal manera que solamente toquen al fondo de la bandeja en dos o más puntos, para que el fluido pueda circular por debajo del deflector (o de los deflectores).

En otra realización, el deflector (o los deflectores) se podría (o se podrían) usar en lugar de los tubos o protuberancias anteriormente indicados como unos medios para permitir que se extraiga el exceso de líquido del fondo de la placa de células durante la retirada de ésta de la bandeja de alimentación. En esta realización (que no se ha mostrado), el deflector (o los deflectores) debería (o deberían) ser de una altura similar a la de los tubos o protuberancias anteriormente indicados. Además, el número de deflectores utilizados debería ser suficiente para asegurar que todos los pocillos de la placa de células reciban una fuerza suficiente para permitir que se eliminen cualesquiera gotitas sin perturbar el crecimiento de las células en la placa.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una bandeja de alimentación (10; 70; 104) destinada a retener una composición líquida y a soportar a una placa filtrante (40) que tiene una multiplicidad de pocillos (42), cada uno formado de un miembro hueco que tiene una parte superior abierta y un fondo cerrado, cuyo fondo tiene una barrera permeable (43) fijada al mismo, en donde la bandeja de alimentación (10; 70; 104) comprende:
- una superficie de soporte (20; 102);
- 10 unas paredes (12, 14, 16, 118) que rodean a dicha superficie (20; 102) para encerrar a dicha superficie (20; 102), y una multiplicidad de protuberancias (60; 72; 100) que se extienden desde dicha superficie de soporte (20; 102) en una dirección sustancialmente igual a una dirección en la que dichas paredes (12, 14, 16, 18) se extienden desde dicha superficie de soporte (20; 102),
- en donde dichas protuberancias (60; 72; 100) están dispuestas de tal manera que cada protuberancia (60; 72; 100) está en contacto con de uno a cuatro pocillos (42) de la placa filtrante (40) cuando la placa filtrante (40) se levanta y separa de la bandeja de alimentación (10, 70, 104) y se mueve lateralmente para hacer que el medio líquido en exceso de las barreras permeables (43) fluya hacia abajo de dichas protuberancias (60; 72; 100).
- 15 2. La bandeja de alimentación de la reivindicación 1, en la que
- dicha placa filtrante es una placa filtrante con múltiples pocillos en la que los miembros huecos que forman los pocillos (42) son de forma tubular y tienen la barrera permeable en la forma de una membrana porosa (43) fijada a los mismos.
- 20 cada una de dichas membranas porosas (43) se extiende dentro de un volumen de espacio vacío por encima de dicha superficie de soporte (20), y
- dichas paredes incluyen unas superficies exteriores configuradas para soportar a dicha placa filtrante con múltiples pocillos.
3. La bandeja de alimentación de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que dichas protuberancias (60) se seleccionan del grupo que consiste en tubos, hoyuelos, conos y pirámides.
- 25 4. La bandeja de alimentación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que una protuberancia (60) está posicionada junto a cada pocillo (42) que se extiende en la bandeja (10).
5. La bandeja de alimentación de la reivindicación 1, en la que la bandeja de alimentación (104) contiene uno o más deflectores (100) provistos en la superficie (102) de la bandeja de alimentación (104).
- 30 6. La bandeja de alimentación de la reivindicación 5, en la que los deflectores (100) tienen una forma seleccionada del grupo que consiste en elementos ondulados, elementos curvilíneos, elementos rectos y elementos cruzados.
7. La bandeja de alimentación de las reivindicaciones 5 ó 6, en la que los deflectores (100) no tocan a las paredes laterales de la bandeja de alimentación (104).
8. La bandeja de alimentación de las reivindicaciones 5 ó 6, en la que los deflectores (100) tocan a las paredes laterales de la bandeja de alimentación (104) y hay uno o más agujeros pasantes practicados a lo largo del borde inferior de los deflectores (100) para permitir el movimiento de un fluido sin obstáculos a lo largo de las paredes.
- 35 9. Un aparato de pruebas con múltiples pocillos que comprende una bandeja de alimentación (10) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y una placa filtrante (40) con múltiples pocillos soportada por dicha bandeja de alimentación (104), cuya placa filtrante (40) con múltiples pocillos comprende una multiplicidad de pocillos (42) que se extienden desde la placa, cada uno de cuyos pocillos (42) comprende
- 40 (a) un miembro hueco que tiene dos aberturas, una de cuyas aberturas se extiende desde dicha placa, y
- (b) una barrera permeable (43) sujeta alrededor de dicha abertura que se extiende desde la placa, cuya barrera (43) de dichos pocillos (42) está posicionada dentro de un volumen de espacio vacío de dicha bandeja de alimentación (10).

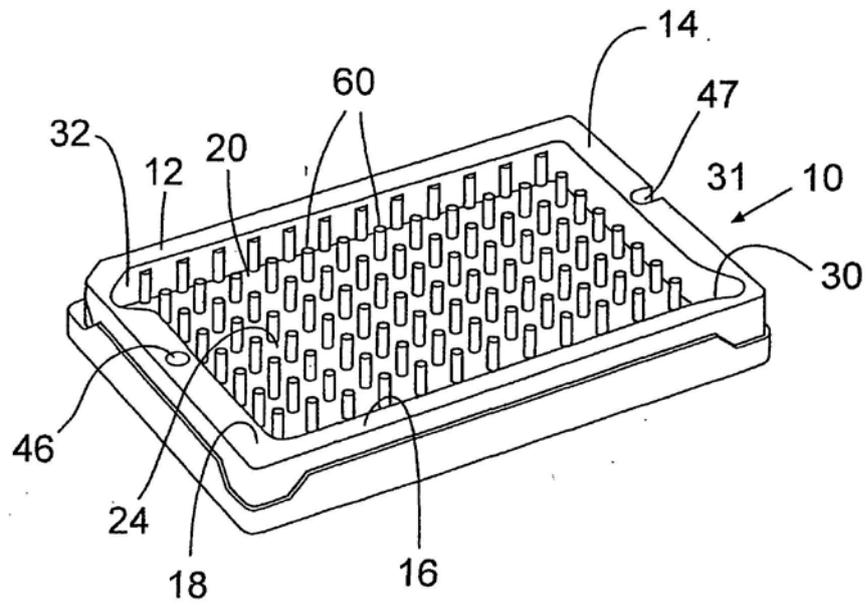


Figura 1

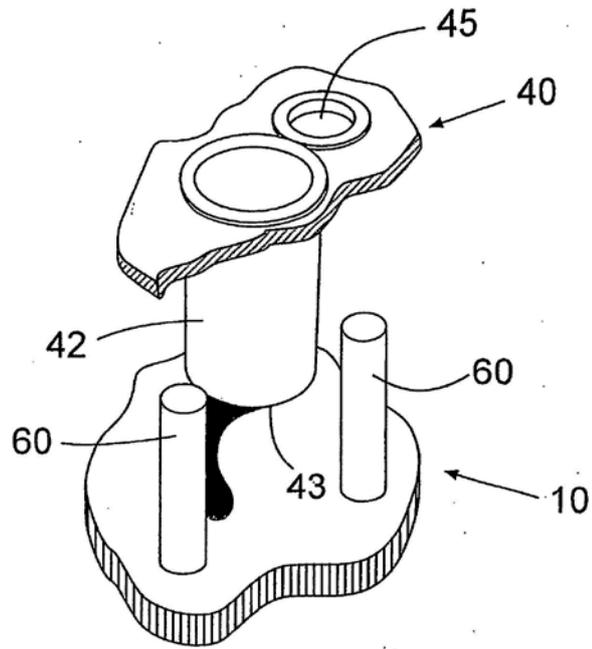


Figura 2A

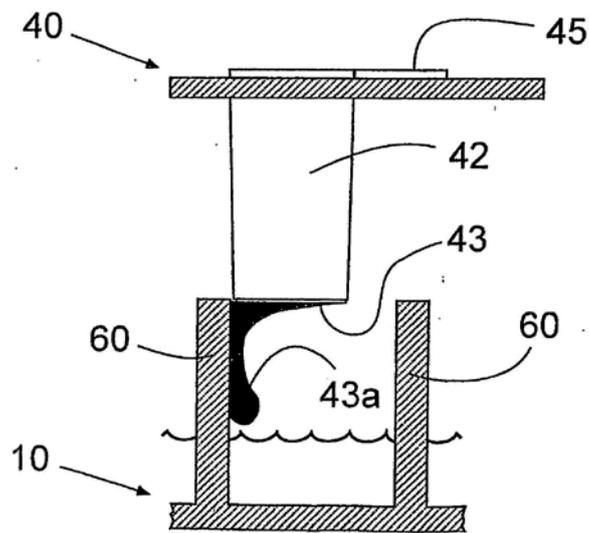


Figura 2B

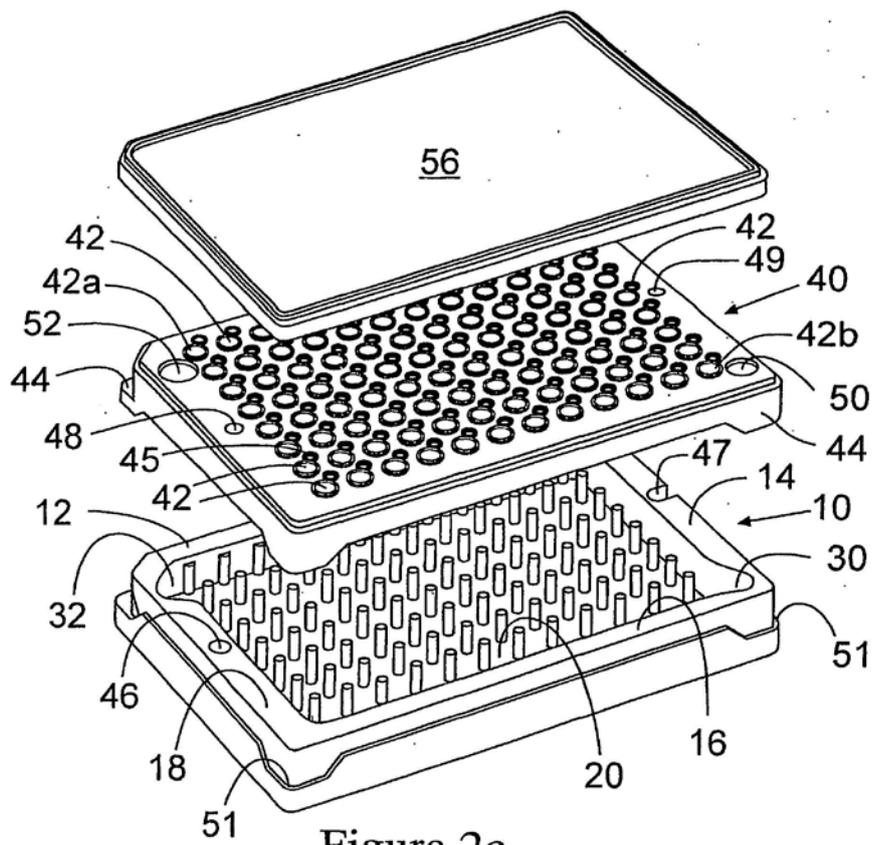


Figura 2c

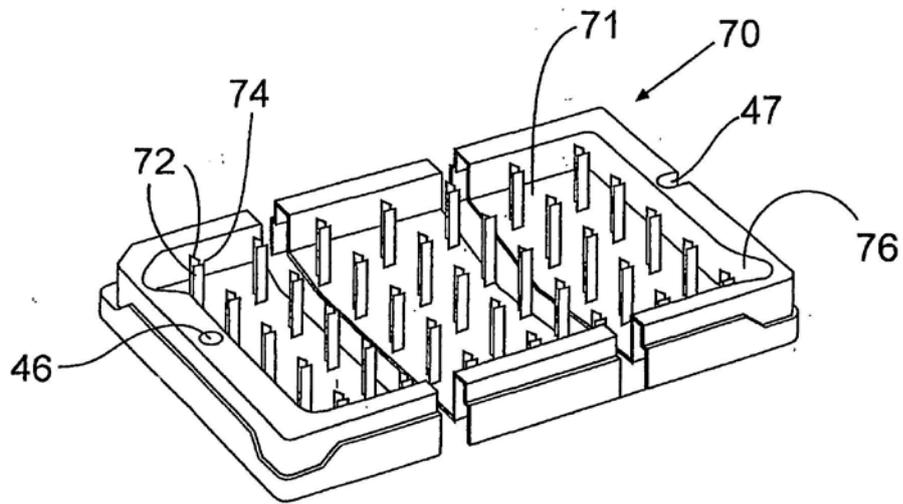


Figura 3

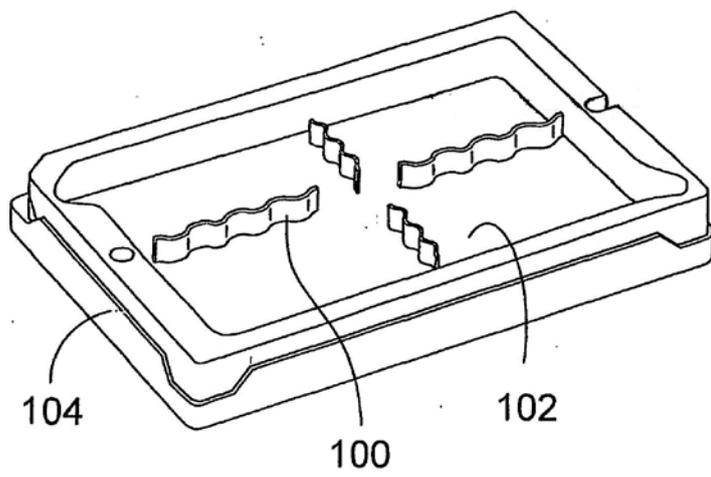


Figura 4

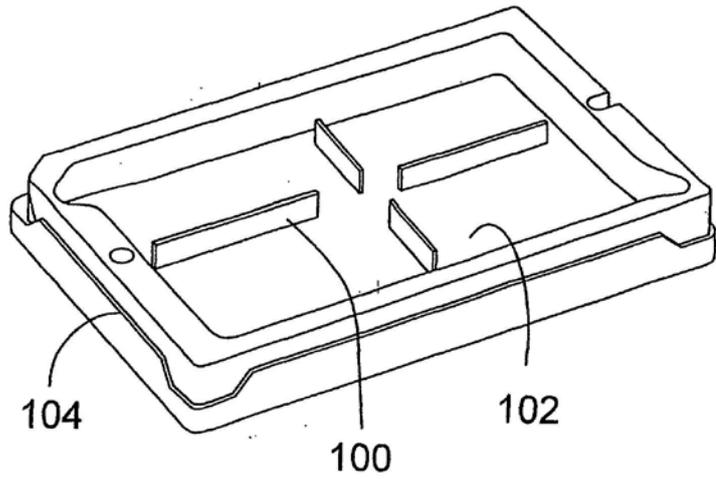


Figura 5a

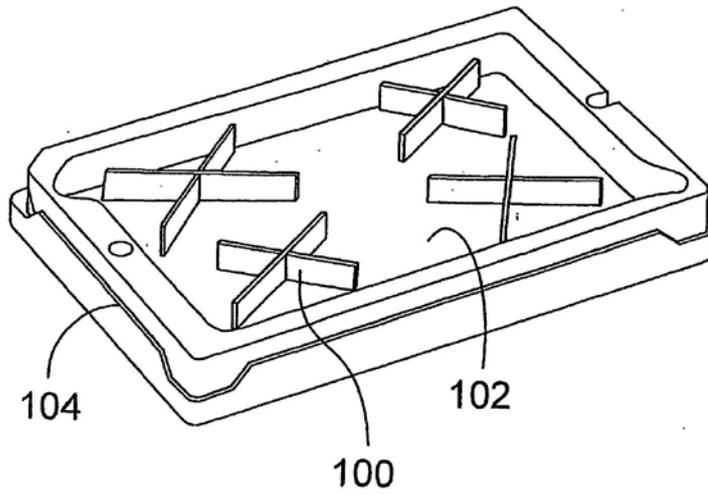


Figura 5b

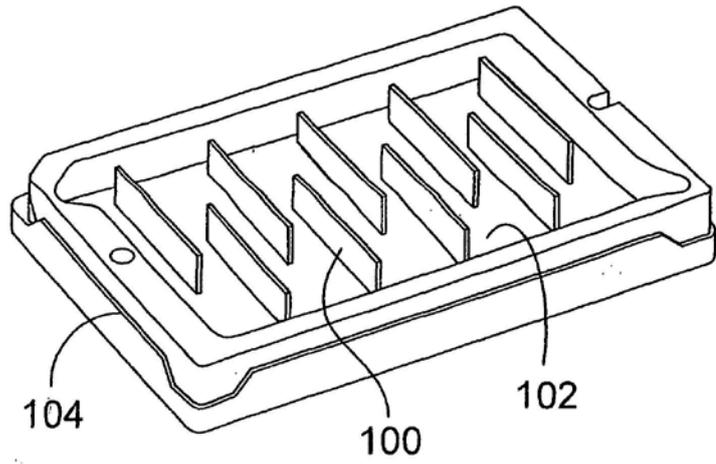


Figura 5c

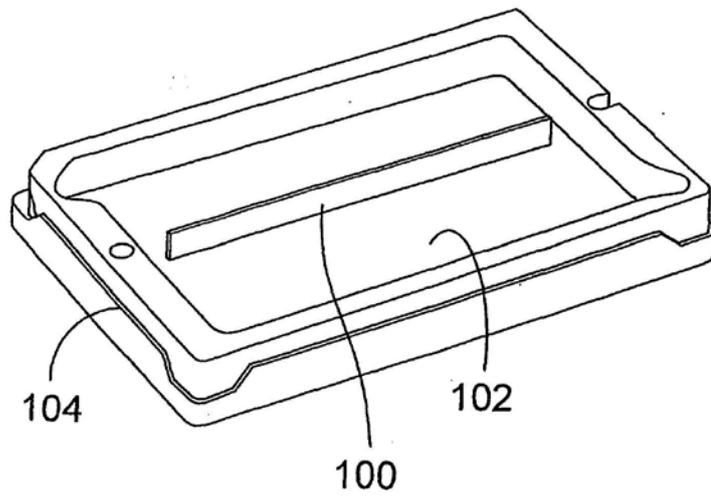


Figura 5d