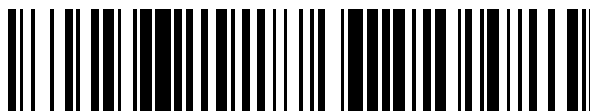


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 655**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

B01L 9/00 (2006.01)

C12M 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2002 E 02732061 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 1395645**

54 Título: **Orificios de acceso para alimentar una placa de filtración de múltiples pocillos**

30 Prioridad:

14.06.2001 US 298264 P

14.06.2001 US 298244 P

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

27.06.2013

73 Titular/es:

**EMD MILLIPORE CORPORATION (100.0%)
290 Concord Road
Billerica, MA 01821, US**

72 Inventor/es:

**DESILETS, KENNETH;
RISING, DONALD y
PHILLIPS, JEANNE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 409 655 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

Orificios de acceso para alimentar una placa de filtración de múltiples pocillos

Antecedentes de la invención

5 Esta invención se refiere a una placa de filtración de múltiples pocillos para retener un líquido y que se utiliza con un aparato de ensayo de múltiples pocillos adecuado para fomentar las interacciones de fluidos, tal como mediante el crecimiento de las células en un medio nutriente dentro de los pocillos. Más particularmente, esta invención se refiere a una placa de filtración de múltiples pocillos de un aparato de ensayo de múltiples pocillos que permite la adición o eliminación de líquido de la bandeja de alimentación de un aparato de ensayo de múltiples pocillos sin alterar un material tal como las células dentro de los pocillos.

10 En la actualidad, los aparatos de ensayo de múltiples pocillos para ensayar muestras incluyen una placa de filtración de múltiples pocillos que tiene una multiplicidad de pocillos, una bandeja de alimentación, una placa receptora de múltiples pocillos y una tapa. Los pocillos de la placa de filtración de múltiples pocillos están formados de un miembro tubular con un extremo abierto al que está unida una membrana tal como una membrana microporosa. Los miembros tubulares se pueden insertar en la bandeja de alimentación que contiene un medio líquido rico en
15 nutrientes para que las células en los pocillos puedan estar unidas a la membrana y se desarrollen en ella. 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 nutrientes desde el medio nutriente a las células. El medio nutriente en la bandeja de alimentación se repone periódicamente para mantener el crecimiento celular. Es deseable efectuar la reposición del medio nutriente rápidamente y de una manera que evite daños a las
20 membranas y a las células.

Después de que se ha alcanzado el nivel deseado de crecimiento de las células en las membranas de los pocillos, la placa de filtración de múltiples pocillos se puede utilizar en métodos de ensayo convencionales. Estos métodos de ensayo se efectúan generalmente situando las membranas y las células en la placa de filtración de múltiples pocillos en el interior de los pocillos de la placa receptora de múltiples pocillos, tal como una placa de 96 pocillos situada por
25 debajo de la placa de filtración de múltiples pocillos o justo tiene que tener el mismo número de pocillos en coincidencia con la célula/placa de filtración. Los pocillos de la placa de filtración de múltiples pocillos contienen una composición líquida a ensayar. La composición a ensayar se difunde en las células y luego a través de la membrana en la placa receptora inferior. El producto líquido resultante dentro de los pocillos de la placa de filtración de múltiples pocillos o en los pocillos de la placa receptora de múltiples pocillos se somete a ensayo a continuación para determinar la capacidad de la composición que se está ensayando para impregnar la barrera celular.

Un componente importante en el proceso de descubrimiento de fármacos y desarrollo es la determinación de la absorción oral y la biodisponibilidad de compuestos nuevos. Con el fin de realizar esta evaluación en un ensayo a un coste efectivo, de alto rendimiento y sensible, es ideal para utilizar un dispositivo *in vitro* con una multitud de pocillos, que contiene células, una pequeña cantidad de material de ensayo y automatización. Clásicamente, la
35 determinación de las características de absorción oral *in vitro* se lleva a cabo utilizando una estirpe de células epiteliales definida y midiendo la velocidad de transporte aparente del fármaco a través de una monocapa de las células. Más recientemente, es posible clasificar / ordenar la velocidad de transporte pasiva de los candidatos potenciales de los fármacos utilizando una barrera de membrana artificial. Los valores generados a partir de estos experimentos *in vitro* son métodos valiosos para el cribado de los candidatos más probables de fármacos con éxito mucho antes de que la tasa de absorción oral sean validados por medidas *in vivo*. Un experimento típico para determinar las características de absorción de los fármacos de un compuesto químico conocido o desconocido se realiza como sigue. 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, situado debajo y en contacto fluido con el dispositivo que contiene las células. Las células se dejan proliferar y diferenciar en un número de días. El medio nutriente se sustituye de forma periódica con medio recién preparado para reponer los nutrientes agotados y quitar los residuos y las células muertas. Al final de un tiempo de crecimiento, las células y el dispositivo de múltiples pocillos se lavan suavemente con un tampón isotónico para eliminar la proteína y el medio nutriente residual. En este momento, la placa de filtración de múltiples pocillos es transferida a la placa receptora de múltiples pocillos y los productos químicos a ensayar se introducen bien en el compartimento por
45 encima de la capa de células o por debajo de las células y del soporte del filtro en la bandeja receptora de múltiples pocillos. La cámara opuesta se llena con tampón libre de fármacos y el dispositivo de múltiples pocillos se incuba durante un cierto período de tiempo, típicamente a 37 grados centígrados con agitación. Si se desean múltiples momentos temporales, las muestras se toman de cualquiera de los compartimentos y el tampón se añade a continuación para reponer el líquido eliminado. Típicamente, si las muestras se toman del compartimento inferior, primero debe retirarse la placa de filtración, corriendo por tanto el riesgo de contaminación del material en los pocillos. La cantidad de fármaco/producto químico que se transporta a través de la barrera de células puede ser determinada mediante diversos métodos analíticos, pero típicamente se determina usando LC-MS/MS (cromatografía líquida-espectrometría de masas/espectrometría de masas).

60 Por consiguiente, sería deseable proporcionar una placa de filtración de múltiples pocillos de un aparato de ensayo de múltiples pocillos que facilite la reposición de un medio nutriente en una bandeja de alimentación de forma rápida

y de una manera que preserve la integridad de las membranas y de las células sobre la membrana. Además, sería deseable proporcionar una placa de filtración de múltiples pocillos tal filtro que puede ser utilizado junto con una placa receptora de múltiples pocillos subsiguiente para uso en conjunción con la bandeja de alimentación.

5 El documento US 5.801.055A describe un aparato de ensayo de múltiples pocillos que comprende una placa de inserción de múltiples pocillos dispuesta para ser recibida en una placa o bandeja de un solo pocillo. La placa de inserción incluye una pared superior sustancialmente plana en un borde periférico que se extiende hacia abajo desde la pared superior. Una pluralidad de pocillos está acoplada a la pared superior y se extienden hacia abajo desde allí. Cada pocillo incluye un extremo superior que define una abertura superior y un extremo inferior que define una abertura en le fondo. Una pared lateral de cada pocillo conecta de manera generalmente frustocónica los
10 extremos superior e inferior. Una abertura radial se extiende a través de la pared lateral a una parte del extremo superior de cada pocillo. El extremo inferior de cada pocillo incluye una cara del extremo anular al que se fija una membrana microporosa semipermeable. Una pluralidad de aberturas en la pared se extiende a través de la pared superior de la placa de inserción y se une respectivamente a las aberturas radiales en los pocillos, en donde las aberturas de la pared y las aberturas radiales definen una pluralidad de aberturas de pipeta que permiten a la pipeta
15 acceder al pocillo respectivo y a un espacio periférico adyacente al pocillo cuando la placa de inserción es recibida en otra placa receptora de múltiples pocillos.

Sumario de la invención

Esta invención se describirá en la presente memoria haciendo referencia al crecimiento y al uso de células en una barrera permeable, tal como una membrana porosa o una malla de fibra de vidrio, situada y asegurada al fondo de
20 cada uno de una multiplicidad de pocillos. Sin embargo, debe comprenderse que la presente invención no tiene por qué usarse junto con las células. Otros usos representativos incluyen filtración, diálisis o similar.

La presente invención proporciona una placa de filtración de múltiples pocillos como se define en la reivindicación 1 que comprende una multiplicidad de pocillos incluyendo cada uno una membrana para retener una muestra, tal como las células en la membrana para el uso en un aparato de ensayo de múltiples pocillos. La placa de filtración de
25 múltiples pocillos se usa primero junto con una bandeja de alimentación en una etapa en la que se fomenta el crecimiento de la célula y después se utiliza junto con una placa receptora de múltiples pocillos en la que se efectúa el ensayo de la muestra. La bandeja de alimentación promueve la reposición rápida del medio nutriente al mismo tiempo que evita daños a las membranas fijadas a una multiplicidad de pocillos, o daños a las células situadas en las membranas. La bandeja de alimentación puede incluir una superficie inferior plana o inclinada. La superficie inferior
30 está preferiblemente inclinada de modo que el medio nutriente fluye al punto más bajo de la superficie inferior inclinada a medida que el medio nutriente se retira a través de uno o más orificios de acceso de la placa de filtración de múltiples pocillos de la superficie inferior de la bandeja de alimentación, preferiblemente al punto más bajo de la superficie inferior inclinada.

La placa de filtración de múltiples pocillos de esta invención está provisto de un orificio de acceso de entrada o ranura a través de la cual se suministra el medio nutriente a la bandeja de alimentación y está provisto de un orificio de acceso de drenaje o ranura a través de la que se retira el medio nutriente de la bandeja de alimentación. Los orificios de acceso permiten la inserción de un dispositivo de manipulación de líquido tal como una jeringa, una cánula, una pipeta o algo similar a través del mismo, para la introducción o drenaje del medio nutriente mientras se evita la necesidad de separar la placa de filtración de múltiples pocillos de la bandeja de alimentación con el fin de
40 reponer o suministrar medio nutriente a la bandeja de alimentación. Alternativamente, el nutriente puede ser tanto eliminado como añadido a través de un único orificio de acceso en el punto más bajo de un soporte inferior inclinado de una bandeja de alimentación. En una alternativa adicional, el uso de la placa de filtración que tiene una o más aberturas que proporcionan acceso a la bandeja de alimentación puede usarse junto con una bandeja de alimentación de fondo plano.

45 Los pocillos de la placa de filtración de múltiples pocillos están conformados para formar al menos un estante que se extiende desde una pared del pocillo y está separado de la membrana de modo que el estante proporciona una superficie de apoyo para un extremo del dispositivo de manipulación de líquido tal como una jeringa, una cánula, una pipeta o algo similar para evitar su contacto con la barrera permeable, típicamente una membrana, y las células en proceso de crecimiento. Además, el estante sirve como un deflector cuando se inyecta un medio de cultivo en el
50 pocillo. El estante permite que el medio de cultivo se añada sin alterar a las células en proceso de crecimiento.

La placa de filtración de múltiples pocillos de esta invención se utiliza en una segunda etapa junto con una placa receptora de múltiples pocillos cuyos pocillos albergan un líquido que interactúa con la membrana o las células dentro de los pocillos de la bandeja de filtro de múltiples pocillos. Un orificio de acceso está situado adyacente a cada pocillo de la bandeja de filtro de múltiples pocillos para proporcionar acceso directo a los pocillos de la placa receptora de múltiples pocillos situada debajo de la placa de filtración de múltiples pocillos.
55

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A es una vista en despiece ordenado desde arriba de un aparato de ensayo de múltiples pocillos que utiliza la placa de filtración de esta invención.

La Figura 1B es una vista parcial en sección transversal de los pocillos de la placa de filtración de múltiples pocillos de la Figura 1A.

La Figura 2A es una vista parcial desde arriba de la placa de filtración de múltiples pocillos de esta invención situada encima de una placa receptora de múltiples pocillos.

5 La Figura 2B es una vista parcial en sección transversal de la placa de filtración de múltiples pocillos y de la placa receptora de múltiples pocillos.

La Figura 3 es una vista desde arriba de una bandeja de alimentación que se puede utilizar con la placa de filtración de múltiples pocillos de esta invención.

10 La Figura 4 es una vista parcial en sección transversal de la placa de filtración de múltiples pocillos y de la placa receptora de múltiples pocillos.

La Figura 5 es una vista desde arriba de una placa de filtración de múltiples pocillos de esta invención.

Las figuras 6A y B son una vista parcial en sección transversal de un pocillo de la placa de filtración de múltiples pocillos de la presente invención.

La Figura 7 es una vista desde arriba de una placa receptora con un solo pocillo de esta invención.

15 La Figura 8 es una vista en sección transversal parcial de un pocillo de la placa de filtración de múltiples pocillos de la presente invención.

Descripción de las realizaciones específicas

20 Aunque la presente invención se describe con referencia a efectuar el crecimiento de las células en una multiplicidad de pocillos, debe entenderse que la presente invención es aplicable a manipulaciones que implican áreas de acceso para la introducción o separación de un líquido para efectuar el procesamiento deseado, por ejemplo diálisis o separación difusional evitando al mismo tiempo el movimiento de las membranas en los pocillos.

25 Haciendo referencia a las figuras 1A y 1B, la placa de filtración de múltiples pocillos 10 de esta invención comprende una placa 40 que incluye una pluralidad de pocillos 42, cada uno de los cuales está emparejado con un orificio de acceso 45. Como se muestra en la Figura 1B, cada pocillo 42 comprende un miembro tubular 42a que tiene una abertura inferior a la que está fijada una membrana 43 como membrana microporosa. Aunque el miembro tiene preferiblemente forma tubular, se pueden usar también otras formas tales como triangular, rectangular, cuadrada o hexagonal. La placa de filtración de múltiples pocillos 10 incluye un orificio de acceso 50 que proporciona acceso a un área de drenaje 32 de la bandeja de alimentación 28 desde la cual el líquido puede ser suministrado y/o drenado desde la bandeja de alimentación 28.

30 Preferiblemente, el medio nutriente se puede reponer a través de un orificio de acceso separado 52 en la placa de filtración 10. La composición nutricional del líquido puede ser drenada de la bandeja de alimentación 28 a través del orificio de acceso 50. La reposición y el drenaje se pueden efectuar con un aparato de jeringa convencional. Como se muestra en esta realización, la bandeja de alimentación tiene una superficie inferior inclinada de tal manera que el área de drenaje 32 está situada en el punto más bajo de la superficie inferior 70 de la bandeja de alimentación 28 y se puede efectuar fácilmente el drenaje completo. El drenaje y la reposición se pueden efectuar simultáneamente sin la necesidad de mover la placa de filtración de múltiples pocillos 10 con respecto a la bandeja de alimentación 28. La tapa extraíble 56 se utiliza para aislar los pocillos 42 de la atmósfera que rodea la placa de filtración de múltiples pocillos 10 reduciendo de ese modo la evaporación del medio nutriente y la contaminación del pocillo. Es evidente que el medio nutriente se puede añadir y retirar a través de un único orificio de acceso en el punto más bajo de la superficie inferior inclinada. Las áreas separadas para la adición y retirada efectúa una acción de lavado que mejora la eliminación de medio nutriente hacia y desde la bandeja de alimentación 28 del medio nutriente agotado.

En una disposición alternativa (no mostrada), la placa de alimentación puede tener un fondo plano. Todas las demás características descritas y mostradas en relación con las figuras 1A y 1B siguen siendo las mismas.

45 En la realización mostrada en las figuras. 2A y 2B, placa de filtración de múltiples pocillos 10 está provista de postes 34 y 36 que encajan respectivamente en los orificios 46 y 48 de la placa receptora de múltiples pocillos 29 cuando la placa receptora de múltiples pocillos 29 se coloca debajo de la placa de filtración de múltiples pocillos 10. Alternativamente, los postes 34 y 36 se pueden situar dentro de los orificios 49 y 47 de la bandeja de alimentación 28 cuando la bandeja de alimentación 28 se coloca debajo de la placa de filtración de múltiples pocillos 10 como se muestra en la Figura 1A. Los postes 34 y 36 están situados asimétricamente el uno del otro en la dirección de la flecha 55 (Figura 1A) para que el pocillo 42a esté siempre en la posición superior a mano izquierda, mientras que el pocillo 42b está siempre en la posición inferior a mano derecha como se muestra en la Figura 1A. Al colocar de esa manera los pocillos 42a y 42b, todos los pocillos 42 en la placa de filtración 10 pueden ser identificados por su posición, mientras que se impide el movimiento de la placa de filtración de múltiples pocillos 10 de modo que se evita el bombeo capilar de líquido dentro de los pocillos 42.

El uso de la placa de filtración 10 se pone de manifiesto también haciendo referencia a las Fig. 2A y 2B. Como se muestra en las Fig. 2A y 2B, la placa de filtración de múltiples pocillos 10 está colocada por encima de la placa receptora de múltiples pocillos 29 que incluye una multiplicidad de pocillos 53, tal como 96 pocillos. En uso, la placa receptora de múltiples pocillos 29 está colocada de tal manera que cada membrana 43 (Figura 2B) de los pocillos 42 se extiende en un único pocillo 53. Cada uno de los pocillos 42 tiene asociado al mismo un orificio de acceso 45 que permite el acceso a un pocillo 53 de una placa receptora de múltiples pocillos 29 utilizada durante una etapa del ensayo de la muestra. Los pocillos 53 están conformados para acomodar pocillos 42 y permitir el acceso a ellos a través de los orificios 45. La placa de filtración de múltiples pocillos 10 puede estar provista de cuatro patas 44 que encajan en rebajes 51 de la placa receptora de múltiples pocillos 29 para proporcionar con ello estabilidad mecánica a la placa de filtración de múltiples pocillos 10. Las patas sirven también para situar las membranas 43 evitando el contacto con las superficies inferiores de los pocillos 53 impidiendo de este modo el contacto de las superficies inferiores de los pocillos 53 con las membranas 43.

Haciendo referencia a la Figura 3, la bandeja de alimentación 28 utilizada con la placa de filtración de múltiples pocillos de esta invención incluye paredes 12, 14, 16 y 18 y la superficie inferior 19 para albergar un medio nutriente. La superficie inferior incluye dos subsecciones de superficie 22 y 24 separadas por una vía de drenaje 21. Las subsecciones de superficie 22 y 24 están inclinadas hacia abajo desde las paredes 12 y 16 en la dirección puesta de manifiesto por las flechas 20 y 28 hacia la vía de drenaje 21. La vía de drenaje 21 proporciona un flujo de fluido desde el área de introducción de líquido 30 en la superficie inferior del área de drenaje de líquido 32 como se pone de manifiesto por la flecha 33.

Una realización alternativa del diseño descrito anteriormente se muestra en la Figura 4. En esta realización, cada pocillo 100 de una placa de filtración 101 tiene un orificio de acceso asociado 102, una capa de barrera permeable 104 formada en la abertura inferior 106 de cada pocillo 100, un rebaje 108 y un estante 110 conformado adyacente a la abertura inferior 106 y a la parte inferior del rebaje 108. Como se muestra, cada pocillo puede encajar dentro de un pocillo correspondiente 112 de una placa receptora de múltiples pocillos 114.

La figura 5 muestra una vista de arriba abajo en perspectiva del dispositivo descrito en la figura 4 junto con un orificio de acceso 116 que se corresponde con el orificio de acceso 52 de la Figura 1A.

Haciendo referencia a la Figura 6A, el estante 110a está formado por moldeo convencional en el que el estante 110a se extiende desde la pared 103a así.

Haciendo referencia a la Figura 6B, el estante 110b se forma mediante moldeo convencional en el que una porción de pared 103b del pocillo está rebajada.

Haciendo referencia a la Figura 7, se ilustra una bandeja de alimentación alternativa 200 utilizada con la placa de filtración de múltiples pocillos de esta invención. Esta realización está provista de salientes que se extienden desde la superficie interior y que soportan la bandeja de alimentación una distancia que permite su contacto con las membranas de los pocillos de la placa de filtración de múltiples pocillos. Como se muestra, los salientes son postes 202 que se extienden desde las superficies 204 y 206 hasta una posición en la que pueden poner en contacto la membrana 43 de los pocillos 42 de la realización de la Figura 1 o la membrana 104 del pocillo 100 de la realización de la Figura 4. El propósito de este contacto es efectuar el drenaje del exceso de líquido desde la superficie inferior de la membrana 43 ó 104 hasta los postes 202 y al interior de la bandeja de alimentación 200. Esta práctica es comúnmente llamada "touch-off" en el ámbito del pipeteado y significa eliminar los líquidos/muestra residuales que se adhieren a las puntas de la pipeta. La forma de los salientes puede variar, siempre que proporcionen la misma función. Formas típicas incluyen cónica, piramidal, rectangular y con hoyuelos. Un poste 202 está situado adyacente a cada pocillo 42 ó 100. Como se muestra, la bandeja de alimentación 200 comprende también las superficies inclinadas 204 y 206 que efectúa el flujo de líquido en las direcciones de las flechas 208 y 210 y en la dirección de la flecha 214 hasta el área de drenaje 212. Sin embargo, si se desea, se puede igualmente utilizar una bandeja de alimentación con fondo plano u otras formas. El movimiento de una placa de filtración de múltiples pocillos hacia los postes 202 puede efectuarse por cualquier medio convencional.

Como se muestra en la Figura 8, el estante 110c puede incluir una superficie cóncava 120 que sirve para dirigir el líquido desde una jeringa, una cánula, una pipeta y similares, en la dirección mostrada por la flecha 122. Esto sirve para reducir la presión del líquido desde la jeringa sobre la membrana 104 preservando así la integridad de la membrana 104 y preservando la integridad de una capa de células en la membrana 104.

REIVINDICACIONES

1. Una placa de filtración de múltiples pocillos (10,101) que comprende:
una multiplicidad de pocillos (42;100) que se extiende desde una placa (40), comprendiendo cada uno de dichos pocillos (42; 100)
- 5 (a) un miembro hueco (42a) que tiene dos aberturas (106) y que se extiende desde dicha placa (40) y
(b) una barrera permeable (43;104) asegurada alrededor de una de dichas aberturas (106) que se extienden desde la placa (40);
un primer orificio de acceso (50,52;116) a través de dicha placa (40) para el paso de líquido a través de dicha placa (40) para efectuar el contacto de dicho líquido con la totalidad de dichas barreras permeables (43;104); y
- 10 un conjunto de segundos orificios de acceso (45;102) que se extienden a través de dicha placa (40), cada uno de dichos segundos orificios de acceso (43;102) situados adyacentes cada uno de dicha multiplicidad de pocillos (42;100).
2. La placa de filtración de múltiples pocillos de la reivindicación 1, que incluye un orificio de acceso adicional (50;52) para pasar líquido a través de dicha placa (40) para retirar el líquido del contacto con la totalidad de dichas barreras (43;104).
- 15 3. La placa de filtración de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde dichos segundos orificios de acceso (45;102) están separados de las aberturas respectivas de los pocillos en la placa (40).
4. La placa de filtración de múltiples pocillos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que incluye una pluralidad de patas (44) que se extienden desde una superficie de dicha placa (40) desde la que se extienden dichos pocillos (42) y a una distancia mayor que la longitud de dichos miembros huecos (42a).
- 20 5. La placa de filtración de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además un estante (110;110a;110b;110c) que se extiende hacia dentro desde una pared (103a; 103b) del miembro hueco adyacente a la membrana porosa (104) asegurada alrededor de dicha abertura (106).
6. La placa de filtración de la reivindicación 1, en donde dicho estante (110b) se forma mediante un rebaje de dicha pared (103b).
- 25 7. La placa de filtración de las reivindicaciones 5 ó 6, en donde dicho estante (110c) tiene una superficie superior cóncava (120).
8. Un aparato de ensayo de múltiples pocillos que comprende:
una placa de filtración de múltiples pocillos (10; 101) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; y
- 30 una bandeja de alimentación (28;200) que soporta dicha placa de filtración(10; 101), teniendo dicha bandeja de alimentación una superficie de apoyo inclinada (70) que tiene un área de drenaje (32) de la que puede retirarse líquido y un área de introducción (30) en la que se puede suministrar líquido, estando inclinada, dicha superficie de apoyo inclinada (70), en una configuración para efectuar el drenaje de líquido desde dicha área de introducción (30) hasta dicha área de drenaje (32), y las paredes (12, 14, 16, 18) que rodean dicha superficie inclinada (70) para encerrar dicha superficie inclinada.
- 35 9. El aparato de ensayo de múltiples pocillos de la reivindicación 8, en donde dicha superficie de apoyo inclinada (70) comprende dos sub-secciones de superficie de apoyo (22,24;204,206) inclinada cada una de ellas desde dichas paredes (12,14,16,18) hasta una vía de drenaje (21) conectada a ambas de dichas subsecciones (22,24;204,206) de la superficie de apoyo.
- 40 10. El aparato de ensayo de múltiples pocillos de las reivindicaciones 8 ó 9, que incluye una multiplicidad de salientes (202) que se extienden desde dicha superficie de apoyo en una dirección sustancialmente igual a la dirección en que dichas paredes se extienden desde dicha superficie de apoyo, teniendo dichos salientes (202) una longitud que permite a dichas paredes soportar dicha placa de filtración de múltiples pocillos (10;101) y que permite el contacto de dichos salientes (202) con cada membrana de un pocillo de dicha placa de filtración(10;101) cuando dicha placa de filtración se retira del soporte mediante dicha bandeja de alimentación.
- 45 11. El aparato de ensayo de múltiples pocillos de la reivindicación 10, en donde dichos salientes (202) se seleccionan del grupo que consiste en postes, pirámides, rectángulos, hoyuelos y conos.
12. Un aparato de ensayo de múltiples pocillos que comprende:
una placa de filtración (10;101) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; y

5 una placa receptora de múltiples pocillos (29;114) que soporta dicha placa de filtración de múltiples pocillos (10;101), teniendo dicha placa receptora de múltiples pocillos (29;114) una pluralidad de pocillos no circulares (53; 112) que tienen un volumen primario en el que se extiende una membrana de uno de dichos pocillos de filtración y un volumen secundario que permite recibir una jeringa que se extiende a través de uno de dichos segundos orificios de acceso (45).

13. Un aparato de ensayo de múltiples pocillos que comprende:

una placa de filtración de múltiples pocillos (10; 101) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; y

10 una bandeja de alimentación (28; 200) que soporta dicha placa de filtración(10;101), teniendo dicha bandeja de alimentación un área de drenaje (32) de la cual se puede retirar líquido y un área de introducción (30) en la que se puede suministrar líquido, proporcionando dicho primero y adicional orificio de acceso (50; 52) el acceso a dicha área de drenaje (32) y al área de introducción (30), respectivamente.

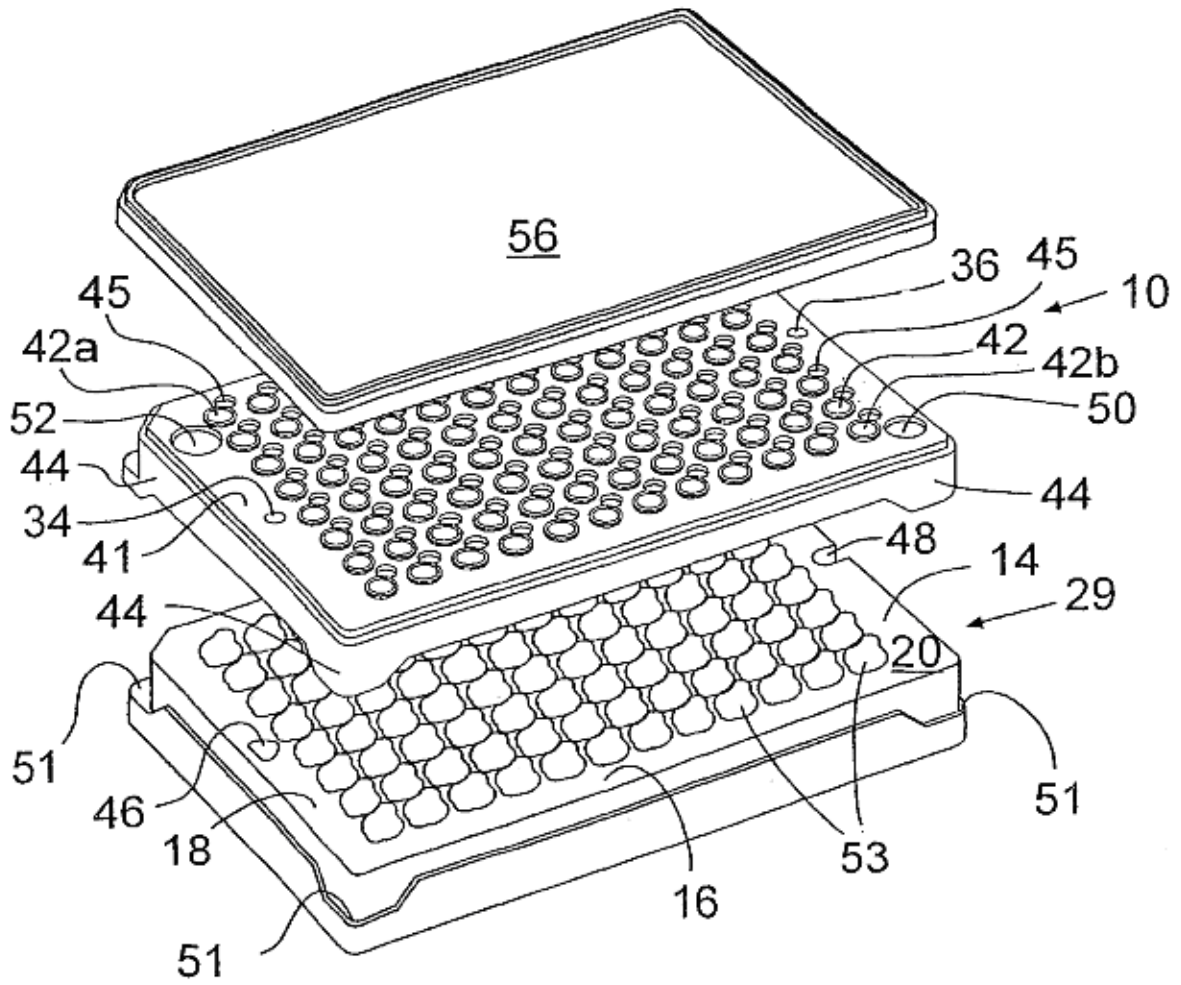


Figura 2A

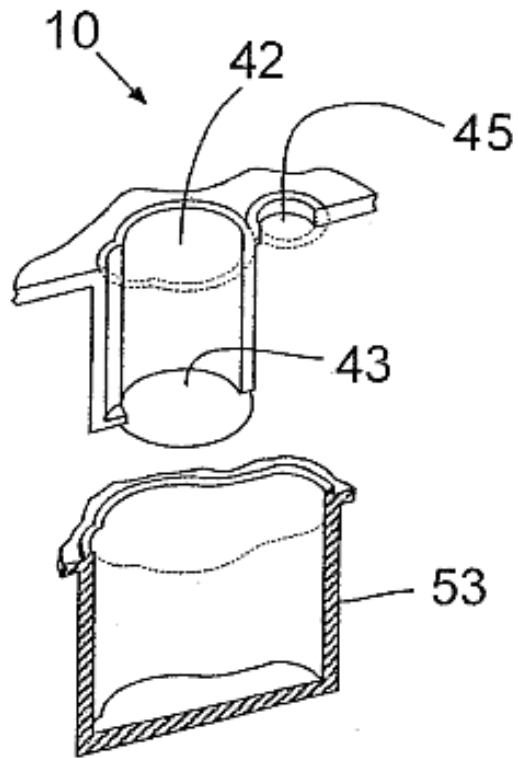


Figura 2B

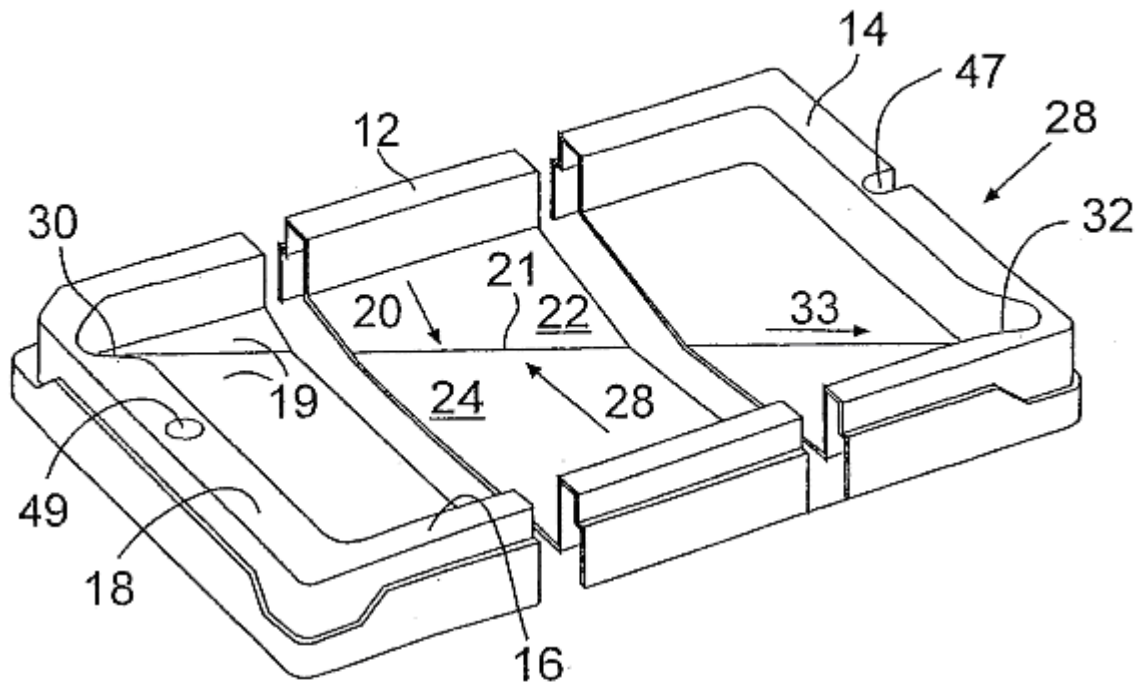


Figura 3

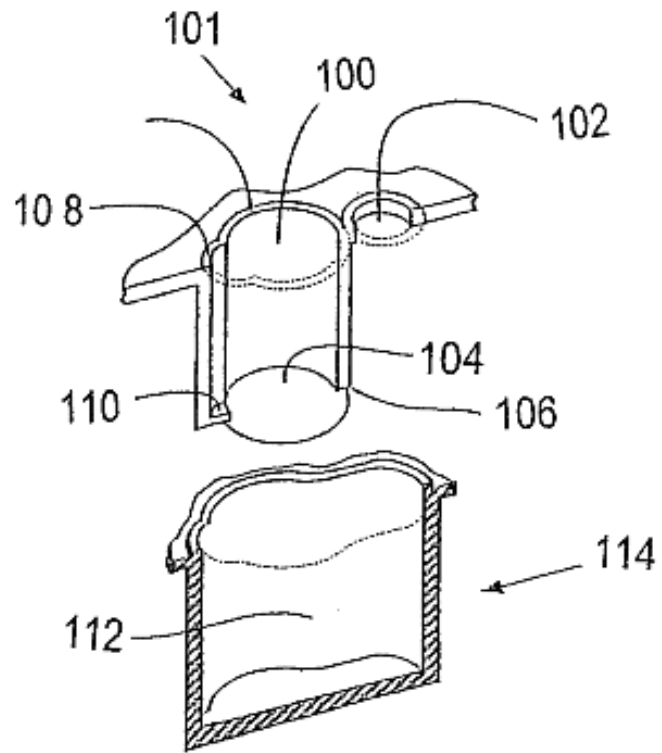


Figura 4

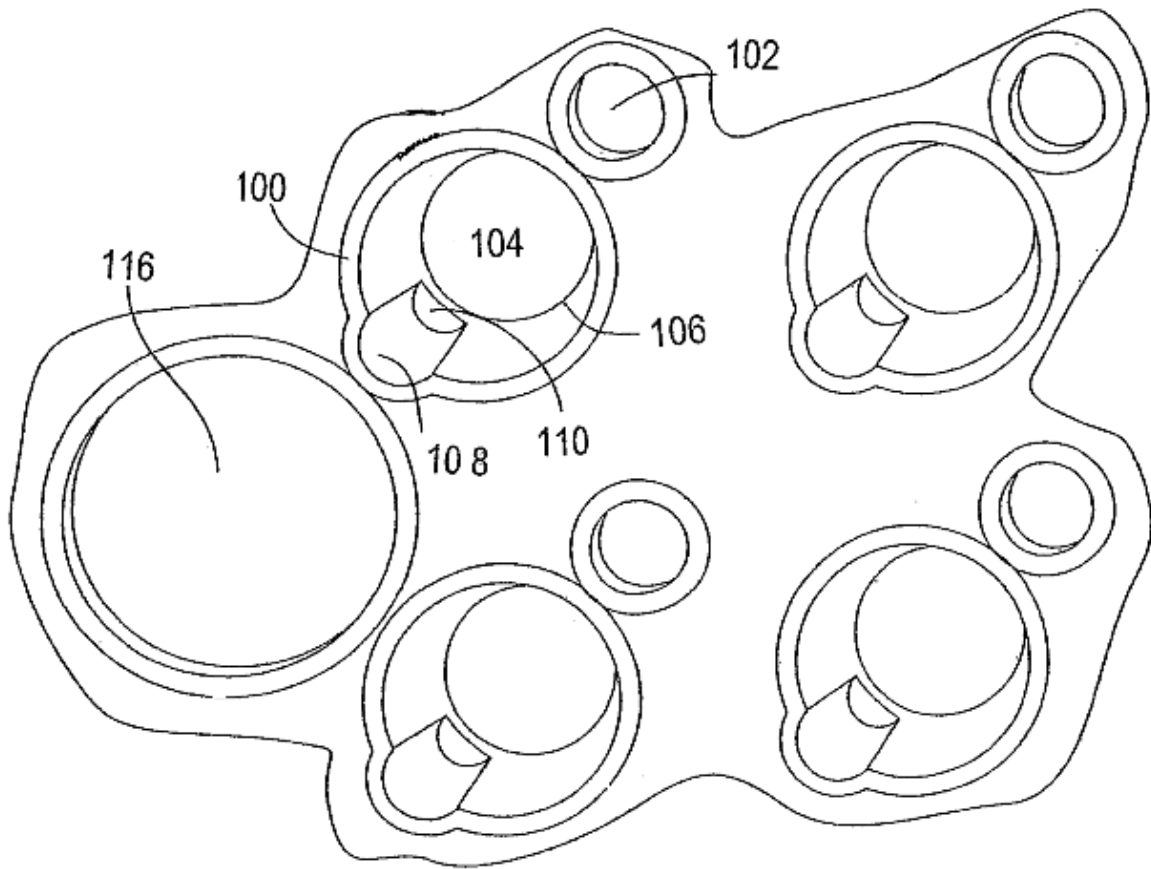


Figura 5

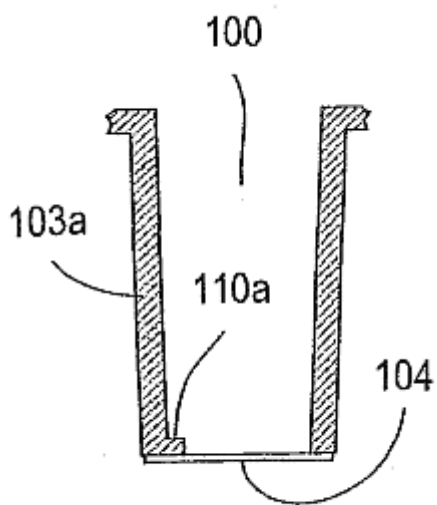


Figura 6A

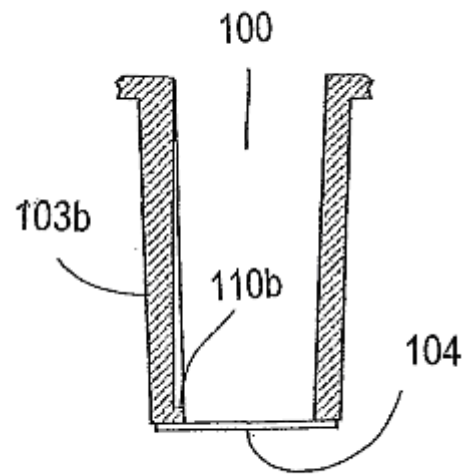


Figura 6B

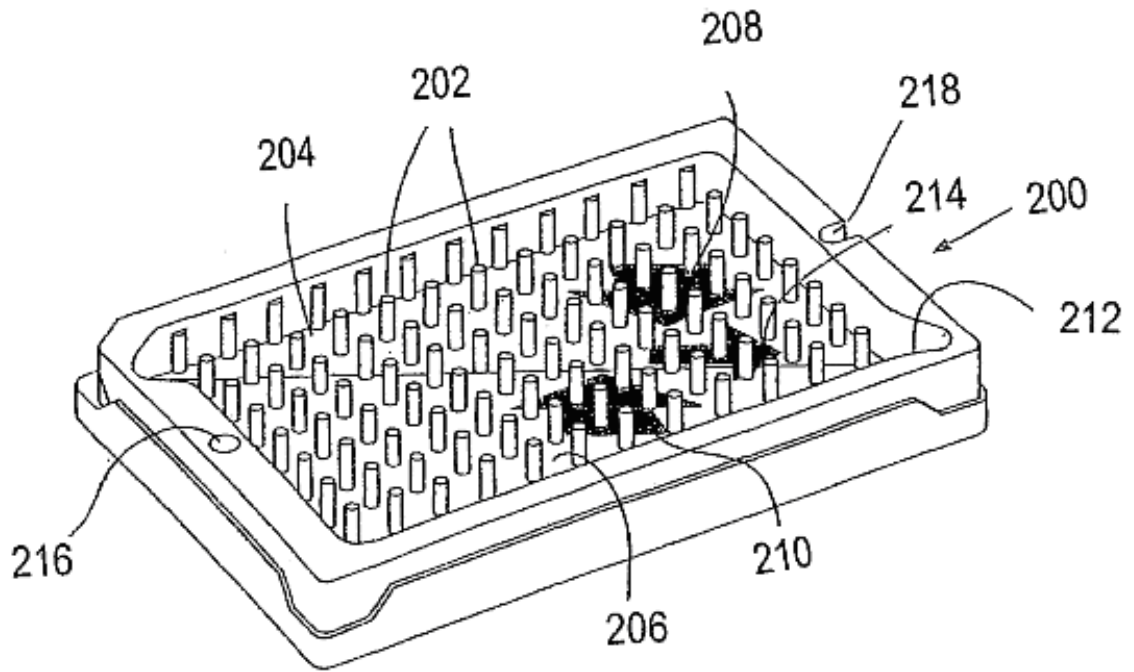


Figura 7

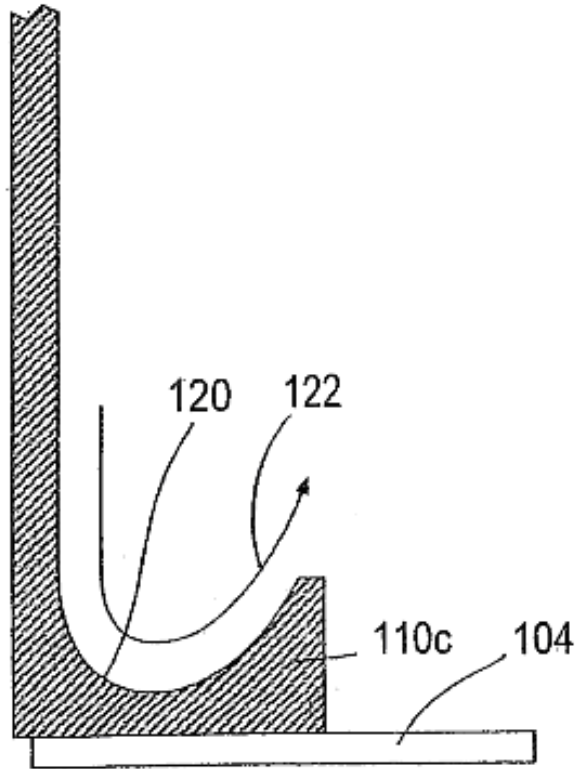


Figura 8