



ESPAÑA

4472643

ES

NUMERO
FECHA DE PRESENTACION
22.4.76

A1

P.- 62.111  
OL. 2842

PATENTE DE INVENCION

<b>50</b> PRIORIDADES:	<b>52</b> FECHA	<b>53</b> PAIS
<b>51</b> NUMERO		
473.942	28.5.74	EE.UU.
578.147	16.5.75	EE.UU.

<b>47</b> FECHA DE PUBLICIDAD	<b>51</b> CLASIFICACION INTERNACIONAL	<b>62</b> PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	GOIN	437.970

**54** TITULO DE LA INVENCION

"UN METODO PARA MEDIR EL GRADO Y LA EXTENSION DE REACCION ENTRE REACTIVOS DE UNA REACCION"

**71** SOLICITANTE (S)

WORTHINGTON BIOCHEMICAL CORPORATION

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Freehold, Nueva Jersey, Estados Unidos de América

**72** INVENTOR (ES)

Ramesh C. Trivedi, Henry R. Bungay, III y Paul J. Cuccolo

**73** TITULAR (ES)

**74** REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ



Este invento se refiere a un método pa  
ra análisis químico y se refiere más especialmente a  
los métodos que se prestan para procedimientos de aná  
lisis automatizados o semiautomatizados. El invento  
5 es adecuado especialmente para utilizarse en relación  
con el análisis de fluidos corporales tales como san-  
gre, orina y similares.

Especialmente en el sector de la bio-  
química hay una demanda muy extensa de ensayos quími-  
cos desde los puntos de vista de análisis tanto cuan-  
titativos como cualitativos relacionados con sustan-  
cias que se sabe que tienen importancia para un posi-  
ble funcionamiento defectuoso de procesos bioquímicos  
de mamíferos vivos. El número de dichos ensayos de di-  
10 versos tipos que se desarrollan cada año en los Esta-  
dos Unidos es extremadamente grande y se ha estimado  
que es superior a mil millones por año. Ya que el nú-  
mero de dichos ensayos grava fuertemente tanto a los  
equipos como al personal, se ha efectuado propuestas  
15 de equipos y procedimientos de ensayo automáticos y/o  
semiautomáticos.  
20

Para utilizarse en procedimientos au-  
tomatizados, un recipiente de reacción desechable hecho  
de material rígido o semirrígido está descrito en la  
patente de los Estados Unidos número 3.691.017. Dicho  
25



recipiente está caracterizado principalmente por comprender una cámara de reacción provista de ventana adaptada para la transmisión de luz a su través y una cámara auxiliar que está separada de la cámara de reacción excepto por un orificio que es lo suficientemente pequeño para evitar la difusión o circulación sustancial de líquido, cuando está en un estado quieto, desde una cámara a la otra, pero a través del cual se puede hacer que circule una solución de un reactivo de manera que se mezcle con una solución de otro reactivo en la cámara de reacción y de este modo desencadene una reacción, siendo el recipiente de reacción desechable, como un conjunto, de tamaño tal y con una configuración a modo de portaobjetos que se presta para equipos automatizados. El recipiente de reacción descrito en la patente número 3.691.017 comprende dos mitades planas que, cuando están separadas una de otra, están adaptadas para recibir una o más soluciones que contienen reactivos, y sobre las cuales la solución o soluciones pueden ser reducidas a forma sólida por liofilización. El recipiente de reacción es completado y dejado dispuesto para suministro a los compradores uniendo las mitades, por ejemplo por empleo de unos medios de fijación que se acoplan mutuamente entre sí por fricción y son estancos a los líquidos.



Un objeto de este invento es crear un mejorado recipiente de reacción desechable del tipo descrito en la patente número 3.691.017 que comprenda una cámara auxiliar y una cámara de reacción provista de ventanas, estando separadas entre sí dichas cámaras por un pequeño orificio, que tenga las características y finalidades funcionales que anteriormente se han mencionado.

Otros objetos de este invento se refieren a mejoras en un recipiente de reacción desechable del tipo en cuestión con el que se pueda obtener de manera segura una precisión óptica mejorada y que al mismo tiempo se preste a ser cargado fácilmente con una o más soluciones de reactivos utilizando equipos manuales o automatizados, seguido por liofilización del contenido sólido de dicha solución.

Otro objeto más de este invento es crear un recipiente de reacción del tipo en cuestión que se preste a producción a gran escala a un costo sustancialmente menor en comparación con el que se produce en la producción del recipiente de reacción descrito en la patente número 3.691.017.

El recipiente de reacción desechable de este invento está compuesto de material rígido o semi-rígido y comprende un receptáculo en el que están dis-



tanciadas entre sí unas paredes laterales con extensión lateral sustancial, una pared de fondo y paredes extremas, definiendo las superficies interiores de dichas paredes un receptáculo que cuando está en posición vertical está abierto en su parte superior y está adaptado para retener un líquido dentro de él. De acuerdo con una forma de realización de este invento, hay un resalto que se extiende en una distancia sustancial hacia arriba desde la pared de fondo en el espacio entre las paredes laterales del receptáculo y que separa la parte inferior del receptáculo en dos porciones, cada una de las cuales está adaptada para la retención de una cantidad sustancial de líquido en él separada de la otra porción por el antedicho resalto. Otro aspecto más de este invento consiste en que hay una cubierta para el orificio en la parte superior del receptáculo y de la cual cuelga un elemento divisor en relación contigua con las superficies interiores de las paredes laterales y que termina en su extremo inferior en relación adyacente separada a poca distancia com respecto al antedicho resalto que se extiende hacia arriba desde la pared de fondo de manera que deja un orificio o pasaje de sección transversal reducida entre ellos. El elemento divisor que se extiende hacia abajo juntamente con el resalto que se extiende ha-

5

10

15

20

25

27.12.75



cia arriba sirven para separar al receptáculo en dos  
cámaras, cada una de las cuales está adaptada para  
retener dentro de ella un líquido y está separada de  
la otra cámara excepto por el orificio antedicho. Una  
5 de las cámaras sirve como la cámara de reacción y hay  
una ventana transparente en la porción de cada una de  
sus paredes laterales, estando adaptadas y dispuestas  
las ventanas para la sucesiva transmisión de luz a su  
través y a través de una masa de líquido con espesor  
10 previamente determinado en dicha cámara que se encuentra  
entre dichas ventanas.

La otra cámara es la cámara auxiliar y  
preferiblemente el extremo inferior del elemento divi-  
sor está en proximidad muy grande a la pared de fondo  
15 de la cámara auxiliar de manera que cuando se aplica  
presión a líquido en la cámara auxiliar, sustancialmente  
todo el líquido puede ser impulsado a través del  
orificio o pasaje antedicho y dentro de la cámara de  
reacción con el fin de iniciar una reacción química.  
20 También es preferible que el extremo inferior del ele-  
mento divisor siga el contorno del resalto en la pared  
de fondo en relación distanciada adyacente con respec-  
to a él de manera que el orificio sea hecho aparecer  
en la forma de un canal o pasaje de longitud sustancial,  
25 haciendo mínima de esta manera la posibilidad de mezclar



solución existente en una de las cámaras con solución  
existente en la otra cámara, antes de someter a pre-  
sión a la solución de la cámara auxiliar para impul-  
sarla a través del orificio de canal. Preferiblemen-  
5 te, también el extremo inferior del elemento divisor  
sigue el contorno del resalto de manera que pasa a  
proximidad muy grande con la pared de fondo del reci-  
piente a cada lado del resalto.

Con el fin de facilitar la colocación  
10 exacta de la cubierta con el extremo inferior del ele-  
mento divisor en posición distanciada previamente de-  
terminada con respecto al resalto, están dispuestos unos  
medios de guía para guiar la colocación de la cubierta.  
La colocación de la cubierta es ayudada también preferi-  
15 blemente haciendo que una de las paredes laterales del  
receptáculo sea algo mayor que la otra pared lateral  
aproximadamente en el espesor de la cubierta. Este re-  
curso, unido con los medios de guía, facilita la coloca-  
ción de la cubierta en posición colocada con precisión  
20 para proporcionar las deseadas características dimensio-  
nales del pequeño orificio entre las dos cámaras.

Otro aspecto del invento consiste en que  
la cubierta para el receptáculo está provista con un ori-  
ficio que comunica con la cámara de reacción y otro ori-  
ficio que comunica con la cámara auxiliar, y que estos  
25

27.12.75



orificios pueden ser cerrados mediante un cierre reti-  
rable con facilidad que preferiblemente tiene la forma  
de una membrana de cierre hermético susceptible de ser  
rota que sirve para cerrar herméticamente el contenido  
5 del receptáculo durante el transporte y hasta la utili-  
zación, pero que puede ser rota y eliminada con facili-  
dad para permitir la introducción de una solución o de  
otro líquido en las respectivas cámaras del recipiente  
de reacción. También es una característica de la prác-  
10 tica preferida del invento el hecho de que el recipien-  
te está hecho de una sola pieza por ejemplo por una  
operación de moldeo, con lo cual las características  
dimensionales del recipiente pueden ser reproducidas  
con un elevado grado de precisión. También ocurre que  
15 las superficies de las ventanas pueden ser producidas  
con un elevado grado de uniformidad y de precisión.

Una de las importantes mejoras que se  
puede obtener en la práctica de este invento consiste  
en la de una precisión mejorada en la producción de re-  
20 cipientes de reacción del tipo que aquí se considera,  
en el cual se inicia una reacción química y se anota  
y normalmente también se mide un cambio en la absorción  
de luz con el fin de detectar y, si se desea, medir la  
cantidad de un reaccionante, tal como se indica por un  
25 cambio en la absorción de luz transmitida a través de



la mezcla de reacción, mientras que esta reacción está  
teniendo lugar. Por ejemplo, en análisis tales como  
los aquí considerados principalmente es práctica común  
emplear un espectrofotómetro como un manantial de luz  
5 monocromática en el margen de longitudes de onda de  
290  $m\mu$  a 680  $m\mu$  . Una longitud de onda que se utiliza  
comunmente se encuentra en luz ultravioleta con una  
longitud de onda esencialmente de 340  $m\mu$  . Dado que la  
concentración del reaccionante desconocido, tal como  
10 un componente en un fluido corporal, es determinada mi  
diendo la cantidad de luz absorbida, y dado que la can  
tidad de luz absorbida depende y es directamente pro-  
porcional, de la distancia a través de la cual debe  
desplazarse el rayo de luz, es muy importante que la se  
15 paración entre las superficies interiores de las venta-  
nas en la cámara de reacción esté determinada con exac-  
titud por la distancia deseada previamente determinada  
y que esta separación sea uniforme no sólo en cada uni-  
dad sino también entre recipiente de reacción y otro.  
20 También es importante que las superficies interiores y  
exteriores de las ventanas sean lo más perfectamente  
planas que sea posible, ya que incluso un ligero grado  
de irregularidad puede dar como resultado graves dis-  
torsiones del rayo de luz. Es difícil obtener la preci  
25 sión que se acaba de describir cuando se emplea la

27.12.75



construcción de celda descrita en la patente número 3.691.017 que antes se ha mencionado. Cuando se emplea la construcción descrita en la patente número 3.691.017, las dos mitades planas del recipiente de reacción han de ser montadas una con otra y cuando se intenta dicho montaje se han establecido variaciones en la distancia entre las ventanas que, dependiendo de su extensión, dan como resultado un aumento en el coeficiente de variaciones del ensayo para el que se utiliza el recipiente de reacción. También ocurre que cuando se fabrican las mitades de recipiente, que se emplean de acuerdo con la construcción de la patente número 3.691.017, se han experimentado dificultades en la producción de superficies de ventana que sean lo suficientemente planas para evitar la aparición ocasional de distorsión de luz. Especialmente cuando el recipiente del presente invento está hecho de una sola pieza y es producido por una operación de moldeo, la porción de receptáculo de reacción puede ser fabricada de manera reproducible con un grado muy elevado de precisión tanto en lo que se refiere al grado de aplanamiento de las superficies interiores en la región de las ventanas y a la distancia entre estas ventanas. De modo más general, la construcción mejorada del recipiente de reacción de este invento hace posible producir reci-



pientes de reacción que tengan propiedades ópticas mejoradas en comparación con lo que es factible u obtenible cuando se emplea la construcción que se describe en la patente número 3.691.017.

5 El recipiente de reacción descrito en la patente número 3.691.017 está destinado, de acuerdo con la descripción, a ser utilizado colocando una solución en una o ambas de las mitades del recipiente, mientras que estas mitades están separadas entre sí y, 10 mientras todavía se encuentran separadas entre sí, el reactivo contenido en una cierta cantidad de solución depositada es reducido a forma sólida por liofilización. Sin embargo, a causa de las dificultades antedichas que se producen para obtener una distancia exacta entre las superficies interiores de las ventanas en 15 la cámara de reacción, la manera de utilización considerada en la patente número 3.691.017 fue modificada en el hecho de que las mitades del recipiente de reacción eran unidas cuando estaban vacías, ya que el montaje podría realizarse con mayor precisión en este momento, y después de ello las soluciones de reactivo eran 20 introducidas en la cámara de reacción y en la cámara auxiliar, respectivamente, a través de orificios en uno de los márgenes del recipiente, seguido por liofilización con escape de vapor desprendido a través de dichos ori- 25

27.12.75



ficios. Se encontró que esto, por si mismo, no era con-  
veniente. Además, cuando una solución era introducida  
en la cámara auxiliar y otra solución lo era en la cá-  
mara de reacción, se encontró que era necesario, con  
5 el fin de evitar que una solución circulase prematura-  
mente desde una cámara a la otra cámara, emplear una  
configuración interna tal que cuando el recipiente de  
reacción era inclinado en un ángulo de manera que el  
fondo del recipiente estuviera a aproximadamente 30°  
10 con respecto a la horizontal, no se desarrollase la  
circulación prematura antedicha. Especialmente en la  
producción a gran escala de recipientes de reacción,  
la necesidad de efectuar el llenado por medio de peque-  
ños orificios en uno de los márgenes del recipiente y  
15 similarmente la necesidad de efectuar el llenado mien-  
tras que los recipientes estuvieran en una posición in-  
clinada planteaba un problema práctico muy difícil, es-  
pecialmente en lo que se refiere a la idoneidad para  
procedimientos automatizados. También ocurre que con el  
20 fin de evitar un mezclado prematuro de soluciones era  
necesario mantener a los recipientes en la posición in-  
clinada durante la liofilización, la cual posición es  
ineficaz ya que sólo una esquina del recipiente descan-  
sa sobre la placa fría. El recipiente de reacción del  
25 presente invento está exento de tales dificultades, to-

27.12.75



da vez que las soluciones de reactivos pueden ser in-  
troducidas inicialmente en las porciones inferiores  
del receptáculo que están separadas por el resalto  
mientras que el receptáculo está descansando horizon-  
talmente y mientras que el todo orificio en la parte  
5 superior se encuentra abierto. Además, se permite que  
se efectúe liofilización mientras que está abierto to-  
do el orificio en la parte superior del recipiente pa-  
ra facilitar el escape de vapores y mientras que todo  
10 el fondo del receptáculo está descansando sobre una pla-  
ca fría. Después de ello, la cubierta, incluyendo el  
elemento divisor que cuelga de ella, es colocada y ce-  
rrada, preferiblemente por soldadura por ultrasonidos.  
Por otro lado, si se desea, la cubierta puede ser colo-  
15 cada en su sitio y soldada mientras que el receptáculo  
está vacío. En dicho caso, utilizando orificios que pa-  
san a través de la cubierta, se puede introducir des-  
pués de ello una solución de un reactivo en la cámara  
de reacción o en la cámara auxiliar o en ambas, segui-  
do por liofilización, con escape de vapor a través de  
20 los orificios. En ciertas circunstancias esta técnica  
puede ser deseable, tal como ocurre, por ejemplo, si  
durante la manipulación hay un riesgo de derrame acci-  
dental de solución desde una porción del receptáculo  
a la otra porción.  
25

27.12.75



Algunas de las características y ventajas que anteriormente se han descrito se pueden llevar a cabo cuando el elemento divisor, en lugar de ser enterizo con la cubierta esté en relación enteriza contigua con las paredes laterales del receptáculo ya que en dicho caso la relación entre el resalto desde la pared de fondo y la porción inferior del elemento divisor se puede obtener esencialmente de la misma manera, independientemente de que el elemento divisor sea enterizo con la cubierta o de que ya esté en su sitio como una parte enteriza del recipiente de reacción. Se ha encontrado que incluso aunque el elemento divisor sea hecho enterizo con las paredes laterales del recipiente de reacción de manera que se divida a dicho recipiente de reacción en dos cámaras que están abiertas en la parte superior, soluciones de componentes de reacción respectivamente introducidas en las cámaras pueden ser reducidas satisfactoriamente al estado sólido por liofilización. En esta forma de realización, una de las características de este invento consiste en que el recipiente de reacción es dividido en dos cámaras que están abiertas en la parte superior y que están separadas entre sí excepto por un pasaje con sección transversal reducida que está colocado en la porción inferior del recipiente de reacción pero sustancialmente por encima de la pared



de fondo de manera que la parte inferior de cada cámara constituye una bolsa con profundidad sustancial por debajo de la porción más superior del pasaje entre las dos cámaras, con lo cual soluciones que contengan diferentes componentes de reacción en cantidad sustancial pueden ser introducidas a través de la parte superior de cada cámara dentro de cada bolsa sin circulación a través del pasaje desde una cámara a la otra y después de ello pueden ser reducidas separadamente hasta sequedad en cada bolsa por medio de liofilización. Para lograr esta característica del invento el pasaje de sección transversal reducida puede ser dispuesto de cualquier manera que sea económica desde el punto de vista de fabricación. Así, en lugar de formar el pasaje por cooperación entre la superficie de un resalto desde el fondo del recipiente y el extremo inferior de un elemento divisor, dicho pasaje puede ser definido como un elemento divisor previamente formado que se extiende desde la pared de fondo a la parte superior del recipiente de reacción.

Se ha encontrado que el pasaje de sección transversal reducida puede ser hecho con su capacidad de circulación por sección transversal de magnitud tan pequeña que en un recipiente de reacción tal como el que aquí se considera para utilización automatizada, la cir-



22.10

culación a su través de una solución acuosa puede ser impedida sustancialmente de modo completo cuando la tendencia a la circulación a su través es meramente inducida por la fuerza de la gravedad debido al hecho de que el nivel de líquido en una de las cámaras está sustancialmente por encima de la porción más superior del pasaje y similarmente se encuentra por encima del nivel de cualquier cantidad de líquido existente en la otra cámara. Si bien no se depende de ninguna teoría adelantada aquí, se cree que este fenómeno es debido a un efecto de tensión superficial. Se ha encontrado que la capacidad para impedir una circulación inducida por fuerza de la gravedad puede obtenerse incluso aunque el pasaje sea tal que como respuesta a presión aplicada, por ejemplo, proporcionada por aire comprimido, solución existente en una de las cámaras pueda ser impulsada a través del pasaje para ser inyectada de este modo dentro de solución existente en la otra cámara con fuerza suficiente para mezclar rápidamente las soluciones y desencadenar una reacción química entre ellas. La evitación de un mezclado prematuro por este recurso es ventajosa para llevar a cabo el método de este invento, en que los componentes de reacción en el estado sólido que están contenidos respectivamente en la cámara de reacción y en la cámara auxiliar, son disueltos por la



introducción de un líquido acuoso ya que pueden ser disueltos inicialmente sin ninguna circulación de cualquiera de los componentes de reacción desde una cámara a la otra incluso aunque la introducción de líquido en uno de los compartimentos se continúe después de que el nivel de líquido supere el nivel de la porción más elevada del pasaje entre las dos cámaras. Si bien el receptáculo de reacción de este invento puede ser construido con el pasaje entre las dos cámaras suficientemente grande de manera que cuando una cámara tiene líquido acuoso introducido en ella, éste circulará a través del pasaje dentro de la otra cámara tal como se describe en la patente número 3.691.017 y si bien un mezclado prematuro puede ser hecho mínimo si no hay circulación de retorno, no obstante es preferible, por medio del recurso antedicho, evitar cualquier posibilidad de difusión. Cuando se evita circulación por la pequeñez de la sección transversal del pasaje también ocurre que una masa de aire tiende a quedar encerrada dentro del pasaje, impidiendo eficazmente de este modo cualquier posibilidad de difusión prematura a través del pasaje.

Otra ventaja adicional relacionada con el empleo de un pasaje con sección transversal tan pequeña que se evite la circulación por gravedad a través



de él, consiste en que, cuando se utiliza la forma de  
realización de este invento en que el elemento divisor  
es enterizo con las paredes laterales, las soluciones  
inicialmente introducidas en las respectivas cámaras  
5 pueden ser introducidas hasta que el nivel esté sus-  
tancialmente por encima del nivel de la porción más  
superior del pasaje entre las dos cámaras, permitien-  
do de este modo que sean introducidas en las respecti-  
vas cámaras, antes de liofilización, cantidades de so-  
10 lución mayores que las que en caso contrario se intro-  
ducirían. Además, esta característica del invento per-  
mite que el recipiente de reacción sea utilizado de la  
manera descrita incluso cuando la porción más elevada  
del pasaje entre las dos cámaras está en gran proximi-  
15 dad con los fondos de las cámaras.

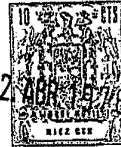
Otra característica de práctica preferida  
de este invento consiste en la introducción simultánea  
de líquido acuoso en la cámara de reacción y en la cá-  
mara auxiliar después de haber añadido líquido acuoso  
20 a reactivos respectivamente contenidos en dichas cáma-  
ras. Esta característica puede ser empleada también  
cuando soluciones de reactivos son introducidas ini-  
cialmente dentro de dichas cámaras de la forma modifi-  
cada del recipiente de reacción en que el elemento di-  
25 visor es una parte enteriza del mismo cuando éste se



2  
5 produce inicialmente. Llenando simultaneamente las cá  
maras al tiempo que se mantiene esencialmente el ni-  
vel de líquido se evita la misma circulación desde una  
cámara a la otra. No obstante, esta característica del  
10 invento es empleada preferiblemente cuando la capaci-  
dad de circulación por sección transversal del pasaje  
es tan pequeña que se evita la circulación por fuerza  
de la gravedad desde una cámara a la otra, ya que se  
proporciona seguridad adicional de evitar la circula-  
15 ción. También ocurre que en tales circunstancias la  
evitación de la circulación se proporciona incluso aun  
que los niveles de líquido en las dos cámaras puedan  
ser sustancialmente diferentes.

Similarmente, el recipiente del presente  
15 invento es ventajoso por el hecho de que se presta a  
producción a gran escala, al mismo tiempo que se obtie-  
nen los objetivos antedichos de precisión dimensional  
para los fines para los que está destinado a utilizarar  
se el recipiente. Además, el montaje de un receptáculo  
20 que contenga los reactivos liofilizados con la cubierta  
se presta muy bien a automatización mediante una opera-  
ción en que la cubierta es meramente movida a su sitio  
y, si se desea, es soldada mediante soldadura por ultra  
25 sonidos.

Otros objetos, características y ventajas



de este invento resultarán evidentes en relación con la siguiente descripción dada con fines de ilustración de una forma de realización típica del invento, que se muestra en los dibujos anejos, en los cuales:

5 La figura 1 es una vista en alzado lateral del recipiente de reacción montado con porciones suprimidas, en sección;

10 La figura 2 muestra el recipiente de la figura 1 con la cubierta retirada, cuando se mira desde la parte superior;

La figura 3 es una sección tomada sobre la línea 3-3 de la figura 1;

15 La figura 4 es una vista de detalle en alzado lateral de la cubierta incluyendo el elemento divisor colgando de ella;

La figura 5 es una vista extrema de la cubierta mostrada en la figura 4;

La figura 6 es una vista en perspectiva de cubierta y del elemento divisor comprendido en ella;

20 La figura 7 es una vista en alzado lateral en sección de detalle parcial a escala aumentada, que muestra la posición del extremo inferior del elemento divisor en relación con el resalto que se extiende hacia arriba desde la pared de fondo del receptáculo;

25 La figura 8 es una vista en alzado late-



ral con porciones suprimidas en sección, que es similar a la figura 1 pero que muestra otra forma de realización del invento;

5 La figura 9 es una sección tomada sobre la línea 9-9 de la figura 8;

10 La figura 10 es una vista en alzado lateral de la forma de realización mostrada en la figura 8 con la cubierta retirada y que ilustra la introducción de soluciones que contienen reactivos dentro de la cámara de reacción y de la cámara auxiliar del recipiente de reacción; y

15 La figura 11 es una vista en alzado lateral de la forma de realización mostrada en la figura 8, estando la cubierta en su sitio, y que ilustra la introducción de líquidos acuosos respectivamente en la cámara de reacción y en la cámara auxiliar, los cuales líquidos disuelven cualesquiera reactivos solidificados en las cámaras respectivas, y la introducción de líquido que comprende la muestra que ha de ser ensayada.

20 En la forma de realización mostrada en las figuras 1 a 7 la porción de receptáculo del recipiente de reacción tiene la forma de una unidad moldeada de una sola pieza que comprende las paredes laterales 10 y 11, las paredes extremas 12 y 13 y la pared de fondo 14. El resalto 15 se extiende hacia arriba desde



la pared de fondo 14 y en la forma de realización mostrada su superficie exterior es la de una "V" invertida. El otro componente esencial del recipiente de reacción es la cubierta 16 de la que cuelga el elemento divisor 17, de manera que cuando la cubierta está en su sitio, tal como se muestra en la figura 1, el extremo inferior del elemento divisor 17 está en relación próxima a muy poca distancia con respecto a la superficie del resalto 15.

El resalto 15 sirve para separar la parte inferior del receptáculo indicada generalmente por el signo de referencia 18 y que está definida por las superficies interiores de las paredes laterales, extremas y de fondo del mismo en dos porciones, de manera que líquido existente en una de las porciones es impedido de circular a la otra porción por el resalto 15 cuando el nivel de líquido es menor que la extensión hacia arriba del resalto 15. Cuando la cubierta es colocada en posición tal como se muestra en la figura 1, entonces el elemento divisor 17 juntamente con el resalto 15 separan al recipiente 18 en dos cámaras, una de las cuales es la cámara de reacción 19 y la otra es la cámara auxiliar 20. Además, el elemento divisor 17, bien sea por contacto apretado o por soldadura térmica u otro modo de cierre, sirve en combinación con el resalto 15 para evitar que





facilita el movimiento de solución desde la cámara de  
 reacción 19 a la cámara auxiliar 20 si así se desea.  
 Algunas veces es deseable, cuando se inicia la reac-  
 ción, mover las soluciones en vaivén desde una cáma-  
 5 ra a la otra por ejemplo retirando y volviendo a apli-  
 car presión o sometiendo a la solución en la cámara  
 auxiliar a una presión negativa seguida por presión  
 positiva vuelta a plicar, o aplicando alternativamen-  
 te presión a la solución en la cámara auxiliar y a la  
 10 solución en la cámara de reacción, respectivamente.

Similarmente es preferible que los extre-  
 mos superior e inferior del elemento divisor 17 estén  
 desfasados entre sí tal como se muestra, estando dis-  
 puesto el extremo inferior del elemento divisor late-  
 15 ralmente de manera que se encuentra sustancialmente  
 más próximo a la pared extrema comprendida en la cáma-  
 ra auxiliar que lo que ocurre con el extremo superior.  
 El extremo inferior, por estar más próximo a la pared  
 extrema de la cámara auxiliar proporciona una utiliza-  
 20 ción más eficaz de la cámara de reacción, ya que en el  
 caso usual el componente de reacción contenido en la  
 cámara auxiliar es una porción secundaria de la mezcla  
 de reacción completa. Sin embargo, también es preferi-  
 ble que la porción superior de la cámara auxiliar ten-  
 25 ga mayor capacidad que la porción inferior con el fin





la atmósfera. Esto se realiza preferiblemente disponien-  
do una delgada membrana 3C, tal como se muestra del  
mejor de los modos en la figura 4, que se extiende a  
través del orificio y que puede ser rota con facilidad  
5 cuando se desee para proporcionar acceso a los orifi-  
cios. Ordinariamente esta membrana es formada automáti-  
camente dentro de la cubierta cuando ésta se produce.  
En lugar de membranas susceptibles de ser rotas, pueden  
emplearse otras formas de cierre para los orificios en  
10 la cubierta, tales como un tapón o cápsula retirable.  
Cierres de este tipo retirable son especialmente apro-  
piados cuando el recipiente de reacción está completa-  
mente montado con las superficies en contacto del reci-  
piente y la cubierta permanentemente cerradas una con  
15 otra antes de la introducción de una solución de un com-  
ponente de reacción en la cámara auxiliar o en la cáma-  
ra de reacción o en ambas, a través de orificios en la  
cubierta, seguido por liofilización con escape de vapo-  
res a través de los orificios antes del cierre de los  
20 orificios para almacenamiento y transporte.

Los componentes del recipiente de reac-  
ción son tales que pueden ser producidos con facilidad  
a gran escala con un elevado grado de precisión median-  
te operaciones de moldeo convencionales utilizando cual-  
quier material rígido o semirrígido tal como estireno o  
25

22. ABR



una resina acrílica transparente. En la forma de reali-  
zación mostrada, las superficies planas interiores de  
las paredes laterales son producidas con precisión, con  
el resultado de que cualquier parte de la cámara de  
5 reacción que esté llena con solución puede ser utiliza-  
da como las ventanas para la transmisión de luz con la  
condición, desde luego, de que el material tenga adecua-  
da transparencia para la luz monocromática utilizada  
para el ensayo que se considera. No obstante, si se de-  
10 sea, las superficies exteriores de las paredes latera-  
les en la región de la porción normalmente utilizada  
para la transmisión de luz pueden estar rebajadas lige-  
ramente con el fin de hacer mínima la posibilidad de  
resultar manchadas por la manipulación. Por rígido o  
15 semirrígido se entiende que la estructura del recipien-  
te deberá tener suficiente rigidez de manera que la dis-  
tancia entre las porciones de ventana a través de las  
que se transmite luz sea mantenida con exactitud en una  
distancia previamente determinada. En el caso usual, la  
20 distancia entre las ventanas es de 5 mm y la sección  
transversal del orificio 21 puede ser de aproximadamen-  
te 9 a 17 mm<sup>2</sup>. La capacidad combinada de la cámara de  
reacción y de la cámara auxiliar, cuando están llenas  
en aproximadamente 90% puede ser de aproximadamente  
25 2,1 ml. El diámetro de los orificios 28 y 29 puede ser

27.12.75



del orden de 5 mm. No obstante, ha de entenderse que el recipiente de reacción de este invento puede tener cualquier tamaño y cualquier capacidad que se deseen, dependiendo del método de ensayo para el que haya de ser utilizado.

5

En la práctica típica, utilizando la forma de realización del invento que se muestra en las figuras 1 a 7, cada uno de los componentes es producido con precisión a dimensiones deseadas por una operación de moldeo convencional y los componentes son montados después de que un reaccionante en forma liofilizada haya sido depositado en una o en ambas de las porciones del receptáculo, que resultan ser respectivamente la cámara de reacción y la cámara auxiliar del recipiente de reacción completo. Cuando el recipiente de reacción ha de contener un reactivo en forma liofilizada en cada una de las cámaras, una cantidad dosificada de una solución de cada reactivo es introducida mientras que está retirada la cubierta, una solución de uno de los reactivos es colocada en la porción inferior del receptáculo en el lado del resalto 15 que queda comprendido en la cámara auxiliar y una solución de otro componente de reacción es colocada en la porción inferior del receptáculo en el otro lado del resalto 15 que queda comprendido en la cámara de reacción, siendo tales sus can

10

15

20

25



tidades que son mantenidos separados entre sí por el resalto 15. A título ilustrativo, los reactivos pueden ser los empleados en un análisis para la determinación de la cantidad de deshidrogenasa láctica en una muestra de sangre. Los reactivos empleados en tal análisis son ácido láctico y difosforidina-nucleótido (DPN) y un tampón de fosfato. Una solución de DPN es colocada en una porción del receptáculo que resulta ser la cámara auxiliar. El ácido láctico y tampón de fosfato son colocados en la porción del receptáculo que resulta ser el recipiente de reacción. Mientras que la cubierta está retirada, los reactivos son reducidos a forma sólida por liofilización. Después de ello, bien sea manualmente o por medio de una automatización apropiada, la cubierta es colocada en su sitio y en esta operación el diseño con el cual el margen superior de la pared lateral 11 asciende a mayor altura que el margen superior de la pared lateral 10, tal como se muestra del mejor de los modos en la figura 3, facilita la introducción del elemento divisor 17. Después de introducir más aún el elemento divisor los medios de guía de lengüeta y ranura anteriormente descritos sirven para colocar la cubierta de manera que el extremo inferior del elemento divisor quede dispuesto en relación deseada previamente determinada con respecto al resalto 15





5            troducida seguidamente en la cámara de reacción por ejem-  
plo mediante la utilización de una micropipeta o una mi-  
crojeringa, y todo el recipiente de reacción es llevado  
a la temperatura deseada para realizar el ensayo en cues-  
10           tión, tal como, por ejemplo, una temperatura del orden  
de 30 a 37°C dependiendo del ajuste que pueda desearse  
en este margen. Para un ensayo establecido, la temperatu-  
ra es llevada preferiblemente dentro de la tolerancia de  
15            $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$  con respecto a la temperatura de reacción que se  
desea. Cuando se ha alcanzado la temperatura deseada, el  
orificio 28 es utilizado para introducir una bocanada  
de aire bajo presión en la cámara auxiliar para impulsar  
de este modo el contenido de la misma dentro de la cáma-  
ra de reacción y desencadenar así la reacción en que la  
20           deshidrogenasa láctica cataliza la reacción entre el  
ácido láctico y el DPN con formación resultante de DPNH  
en su forma reducida (DPNH) que tiene una densidad sus-  
tancialmente mayor para luz a 340  $m\mu$  que la que tiene  
la DPN. La extensión de cualquier aumento de densidad  
25           óptica es medida y es una función de la cantidad de  
deshidrogenasa láctica en la muestra de suero sangui-  
neo. La velocidad de la reacción, después de que ésta  
ha sido iniciada, es medida por medios convencionales,  
tales como por ejemplo moviendo el recipiente a su po-  
sición para el paso de luz a 340  $m\mu$  a través de



las porciones de ventana de la cámara de reacción y a través del espesor de la masa de reacción entre las dos ventanas, y midiendo la luz transmitida a intervalos establecidos apropiados a partir de los cuales se puede calcular el cambio de densidad óptica. En un procedimiento automatizado esto se puede lograr colocando una pluralidad de las celdas sobre una bandeja o vehículo soportante del tipo de carrusel. Con el fin de proporcionar la bocanada de aire la boquilla 31 puede ser introducida funcionalmente dentro del orificio 28, siendo conectada la boquilla con una manguera de caucho o un bulbo de caucho o elemento similar, que por compresión produzca la bocanada deseada de aire. Si el procedimiento de ensayo es automatizado, la boquilla puede ser llevada a su posición en el momento deseado acompañada por la bocanada de aire como parte de la sucesión automática.

En la modificación de este invento que se muestra en las figuras 8 a 11, el recipiente de reacción comprende paredes laterales 31 y 32 y paredes extremas 33 y 34 y la pared de fondo 35 que tiene el resalto 36 extendiéndose hacia arriba desde ella, y que se extiende entre las paredes laterales 31 y 32 y es enteriza con ellas. El elemento divisor 37 que divide al receptáculo en una cámara de reacción 38 y en una cámara auxiliar 39

22. APR 1976



en esta forma de realización está unida enterizamente con las paredes laterales 31 y 32, y se extiende entre ellas, para mantener de este líquido en la cámara de reacción y en la cámara auxiliar separadas entre sí excepto por el pasaje 40 definido por la superficie superior del resalto 36 y el extremo más inferior del elemento divisor 37, tal como se describe de modo más completo en la presente memoria descriptiva en relación con las figuras 1 a 7. El recipiente de reacción está provisto con una cubierta 41 que descansa sobre los márgenes superiores 42 y 43 de las paredes extremas 33 y 34, respectivamente, y los márgenes superiores 44 y 45 de las paredes laterales 31 y 32, respectivamente. La superficie inferior de la cubierta también está alineada con el extremo superior del elemento divisor 37 de manera que cuando la cubierta está en su sitio son mantenidos separadamente entre sí los contenidos de la cámara de reacción y de la cámara auxiliar. La cubierta puede ser fijada en su sitio de cualquier manera apropiada, por ejemplo por utilización de un adhesivo o mediante soldadura por ultrasonidos. En la figura 8 el recipiente de reacción es mostrado con la cubierta en su sitio y con componentes de reacción sólidos 46 y 47 en el fondo de la cámara de reacción 38 y de la cámara auxiliar 39, respectivamente. Uno o ambos de los compo

27.12.75



5 nentes pueden estar en forma de partículas sólidas des-  
menuzables. No obstante, los reactivos tienen normal-  
mente la forma de "tacos" de material sólido que re-  
sultan de la liofilización de soluciones de reacti-  
vos.

10 Una característica de este invento con  
siste en que en la forma de realización mostrada en  
las figuras 8 a 11 el pasaje 40 está dimensionado de  
manera de su capacidad de circulación por sección trans-  
versal sea suficientemente pequeña para evitar la cir-  
culación de un líquido acuoso desde una cámara a la  
otra cuando el nivel de líquido en la cámara está por  
encima de la porción más superior del pasaje entre las  
cámaras y similarmente está por encima del nivel de  
15 cualquier cantidad de líquido en la otra cámara. Tal  
como se ha mencionado aquí anteriormente, se cree que  
la resistencia a la circulación a través del pasaje  
es debida a un fenómeno de tensión superficial, si  
bien los solicitantes no desean estar ligados a ningun-  
20 na teoría aquí adelantada. Se ha encontrado que dicha  
resistencia a la circulación no es incompatible con el  
hecho de que la capacidad de circulación por sección  
transversal del pasaje sea suficientemente grande, de  
manera que cuando solución existente en una cámara sea  
25 sometida a presión aplicada por ejemplo por la utilizaza



ción de aire comprimido solución existente en una de las cámaras pueda ser propulsada o impulsada a través del pasaje para ser inyectada dentro de solución existente en la otra cámara con fuerza suficiente para ser mezclada rápidamente con ella y desencadenar una reacción química. En el caso de un recipiente de reacción, cuyas dimensiones sean del orden anteriormente ilustrado, la capacidad de circulación por sección transversal del pasaje en que se impide circulación por fuerza de la gravedad al tiempo que se permite inyección forzada como respuesta a presión, es de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mm<sup>2</sup>, y preferiblemente se encuentra entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 mm<sup>2</sup>.

La figura 10 ilustra la característica de este invento en que las soluciones de reactivos inicialmente introducidas en las respectivas cámaras pueden ser introducidas simultáneamente de una manera que acelere un procedimiento de ensayo automatizado. Por ejemplo, si el análisis es para la determinación de la cantidad de deshidrogenasa láctica es una muestra de sangre, tal como se ha descrito anteriormente, una solución del ácido láctico y del tampón de fosfato puede ser introducida, mientras que la cubierta está retirada, dentro de la cámara de reacción 38 mediante la bo-



quilla de llenado 48 de manera que se acumule la masa de solución 49 en la porción inferior de la cámara de reacción. De manera similar una solución de DPN es in t r o d u c i d a e n l a c á m a r a a u x i l i a r 3 9 p o r m e d i o d e l a b o q u i l l a d o 5 0 p a r a p r o p o r c i o n a r a m a s a a c u m u l a d a s o l u c i o n 5 1. Debido a que la capacidad de circulación por sección transversal del pasaje 40 es tan pequeña que se evita circulación por fuerza de la gravedad de solución desde una cámara a la otra, las soluciones pueden ser introducidas en la cámara de reac ción y en la cámara auxiliar de modo sucesivo e incluso aunque el nivel de líquido quede sustancialmente por encima de la posición más superior del pasaje 40 y por encima del nivel de líquido en la otra cámara, tal como se ilustra en la figura 10, no habrá circulación de solución desde una cámara a la otra. No obstante, normalmente es preferible en un procedimiento automatizado realizar el llenado de la cámara de reacción y de la cámara auxiliar de una manera simultánea, ya que de esta manera se puede obtener menos diferencia entre los niveles del líquido en las dos cámaras, acelerando de esta manera el llenado y proporcionando seguridad adicional contra el desplazamiento de una solución desde una cámara hasta la otra. Preferiblemente, las cantidades y capacidades de las cámaras son tales que, median-



te control de la regulación cronológica, los niveles de líquido en las dos cámaras pueden ser mantenidos esencialmente iguales en todomomento y mediante este recurso cualquier tendencia a la circulación desde una cámara a la otra es eliminada virtualmente incluso cuando la capacidad de circulación por sección transversal del pasaje 40 sea mayor que la que impide circulación por fuerza de la gravedad desde una cámara a la otra.

10 La figura 10 ilustra una ventaja de la forma de realización de este invento mostrada en las figuras 8 a 11 en que el elemento divisor 37 es enterizo con las paredes laterales 31 y 32, en comparación con la forma de realización de las figuras 1 a 7 en que el elemento divisor 37 es hecho enterizo con la cubierta y es colocado posteriormente en su sitio, ya que cuando se utiliza la forma de realización de las figuras 1 a 7 al nivel de líquido de la solución introducida no se le puede permitir subir por encima del extremo más superior del resalto 36. No obstante, en cualquiera de las formas de realización del invento se proporciona un recipiente de reacción en el cual soluciones de reactivos pueden ser introducidas dentro de bolsas en cualquiera de los lados de un elemento divisor o separador en la porción inferior del recipiente



de reacción. Además, las soluciones introducidas pueden ser reducidas al estado sólido por liofilización, quedando las soluciones solidificadas en la forma de tacos tal como antes se ha mencionado. Después de que  
5 las soluciones han sido reducidas al estado sólido por liofilización cuando se utiliza la forma de realización de las figuras 8 a 11, la cubierta 41 es colocada en su sitio y unida con los márgenes superiores de las paredes y el elemento divisor por un adhesivo,  
10 por medio de soldadura por ultrasonidos o por cualquier otro medio de cierre hermético conveniente. Como ocurre en la forma de realización de este invento mostrada en las figuras 1 a 7, los orificios 52 pueden ser cerrados superiormente en su parte superior con una membrana 53  
15 susceptible de ser rota, o con un tapón que cierre herméticamente el interior de cada cámara durante el almacenamiento y el transporte del recipiente de reacción.

La figura 11 ilustra la utilidad de la forma de realización de este invento que se muestra en  
20 las figuras 8 a 11 en el momento en que se desea volver a disolver en un líquido acuoso añadido los reactivos que están en estado sólido, tal como se indica por los signos de referencia 46 y 47 en la figura 8. En este momento las membranas de cierre 43 u otros tapones, que  
25 cierran herméticamente los orificios 52, son retiradas



y se introduce agua u otro líquido acuoso es introduci  
do a través de los orificios 52 con la ayuda de boqui-  
llas de llenado 54 y 55. De acuerdo con la práctica  
preferida de este invento, el líquido acuoso es intro-  
ducido en la cámara de reacción 38 y en la cámara auxi-  
5 liar 39 de un modo simultáneo. Preferiblemente el caudal  
de alimentación es controlado de manera que el nivel de  
líquido en la cámara de reacción y en la cámara auxiliar  
permanezcan esencialmente iguales, aunque cuando la sec-  
10 ción trasnversal del pasaje 40 sea tal que no se permi-  
ta circulación por fuerza de la gravedad a su través no  
es necesario hacer esto. Cuando las cantidades deseadas  
de líquido han sido introducidas se introduce una mues-  
tra de suero sanguíneo, u otra muestra a ensayar, den-  
15 tro de la cámara de reacción, y después de que el reci-  
piente de reacción y sus contenidos han sido llevados  
a la temperatura de reacción deseada se puede desencen-  
denar la reacción de la manera anteriormente descrita  
en relación con las figuras 1 a 7, a saber poniendo un  
20 manantial de aire comprimido a través de la boquilla  
para aire 56 en relación funcional con el orificio de  
cubierta 52 que está en comunicación con la cámara au-  
xiliar. Bajo la influencia de la presión aplicada por  
el aire comprimido, la solución 57 contenida en la cá-  
25 mara auxiliar es impulsada a través del pasaje 40 con



fuerza suficiente para ser inyectada en la solución  
58, y mezclada con ella, en la cámara de reacción, y  
si se desea un mezclado continuo, la aplicación de  
aire comprimido puede ser alternada con vacío, propor-  
5 cionando de este modo una acción de bombeo con la cual  
las soluciones mezcladas son bombeadas en vaivén des-  
de una cámara a la otra para lograr de este modo un  
mezclado muy rápido y a fondo. Cuando la reacción ha  
sido desencadenada del modo antedicho, entonces el avan-  
10 ce o la extensión de la reacción pueden ser vigilados  
con la ayuda de un rayo 59 de luz monocromática dirigi-  
do a través de las ventanas 60 y a través de la solu-  
ción dispuesta entre estas ventanas, de manera que cual-  
quier cambio de densidad óptica producido por la reac-  
15 ción química entre las sustancias existentes en la cá-  
mara de reacción pueda ser observado y registrado.

Tal como en el caso de la forma de reali-  
zación mostrada en las figuras 1 a 7, el recipiente de  
reacción de las figuras 8 a 11 tiene una configuración  
20 y una naturaleza tales que éste se presta a la coloca-  
ción en un equipo automatizado en relación apropiada con  
respecto al rayo de luz. También ocurre que el recipien-  
te de reacción se presta a ser llenado, manipulado y,  
si es necesario, incubado utilizando equipos automati-  
25 dos.



Cuando el pasaje 40 es de sección trans-  
versal tan pequeña que impide la circulación por fuer-  
za de la gravedad de solución a su través, también es  
ventajoso que durante la adición de líquido acuoso,  
5 bien sea inicialmente bien sea para reconstituir reac-  
tivos sólidos, una cantidad de aire quede atrapada en  
el pasaje 40, proporcionando de esta manera protección  
positiva contra la posibilidad de que haya cualquier  
difusión de una sustancia en solución contenida en una  
10 cámara a solución contenida en la otra cámara. Esta  
ventaja puede ser lograda a pesar del hecho de que la  
configuración del pasaje 40 pueda ser diferente de la  
mostrada en los dibujos. No obstante, es preferible  
que el pasaje sea un pasaje alargado, ya que un pasaje  
15 alargado es más eficaz para encerrar una masa de aire.  
Si los líquidos acuosos son añadidos con un control su-  
ficientemente exacto para mantener esencialmente igua-  
les los niveles de líquido en la cámara de reacción y  
en la cámara auxiliar, es posible encerrar aire en un  
20 pasaje alargado incluso si este no es lo suficientemen-  
te pequeño para evitar la circulación por fuerza de la  
gravedad. No obstante, se ha encontrado que en la prác-  
tica de este invento es preferible emplear un pasaje  
entre las dos cámaras que sea suficientemente pequeño  
25 para evitar circulación por gravedad desde una cámara





5 mismo recipiente de reacción, tal como por ejemplo si se desea comparar la velocidad o la extensión de reacción inducida por una muestra a analizar con la velocidad o la extensión de reacción en el caso de una muestra testigo. No obstante, si bien el recipiente de reacción posee esta versatilidad, normalmente es empleado de la manera antedicha en que el contenido de la cámara auxiliar es impulsado dentro de la solución existente en la cámara de reacción para iniciar una reacción química.

10

Si bien el recipiente de reacción de este invento es especialmente apropiado para realizar un método de ensayo que implica una reacción enzimática, tal como la que se produce entre una enzima y un sustrato en la presencia de otros materiales de este tipo que puedan ser apropiados, por ejemplo un tampón o una sal, la cámara de reacción de este invento es de utilidad general cuando se hayan de observar las propiedades ópticas de un sistema de reactivos líquidos.

15

20 La presente solicitud que corresponde a las presentadas en Estados Unidos de América el 28 de Mayo de 1974, bajo el Nº 473.942, y 16 de Mayo de 1975, bajo el Nº 578.147, se acogen a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

27.12.75





do están contenidos respectivamente en soluciones acu-  
sas y porque dichas soluciones acuosas son introducidas  
en dichas cámaras de manera simultánea a través de ori-  
ficios situados en la parte superior de dichas cámaras  
5 sin desplazamiento de ninguna de las soluciones desde  
una cámara a la otra cámara, siendo dichos reactivos re-  
ducidos después de ello a dicha forma sólida de una ma-  
nera simultánea mediante liofilización.

2ª.- Un método de acuerdo con la reivin-  
10 dicación 1ª, caracterizado además porque las cantida-  
des de solución de las soluciones introducidas inicial-  
mente de modo respectivo en dichas cámaras son introdu-  
cidas a velocidades respectivas tales que son manteni-  
dos esencialmente iguales los niveles de líquido en ca-  
15 da una de las cámaras.

3ª.- Un método de acuerdo con la reivin-  
dicación 1ª, caracterizado porque durante la introduc-  
ción de dichas soluciones respectivamente en dichas  
camaras se mantiene encerrada en dicho pasaje una canti-  
20 dad de aire.

4ª.- Un método de acuerdo con la reivindi-  
cación 3ª, caracterizado porque una parte de dicho pasa-  
je se dispone por encima del nivel de la entrada de dicho  
pasaje en dicha cámara, dichas soluciones se introducen  
25 en cada una de dichas cámaras, hasta un nivel superior al

22. AB



de la entrada de dicho pasaje en dicha cámara y dicha cantidad de aire encerrado queda encerrada en dicha parte de dicho pasaje.

5 5ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque durante la adición de líquidos para reconstituir los reactivos secados respectivos para que estén en la forma de soluciones, el líquido es introducido simultáneamente en las cámaras esencialmente sin desplazamiento de solución desde una de dichas cámaras dentro de la solución en la otra cámara antes de que se efectúe dicha impulsión de solución desde una cámara a la otra cámara a través de dicho paso con el fin de mezclar dichas soluciones.

15 6ª.- UN METODO PARA MEDIR EL GRADO Y LA EXTENSION DE REACCION ENTRE REACTIVOS DE UNA REACCION .

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22. ABR. 1976

P.A.

Alberio de ...  
Por Poder.

22.4.76



FIG. 2

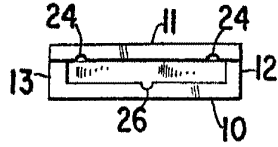


FIG. 3

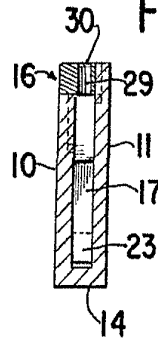


FIG. 1

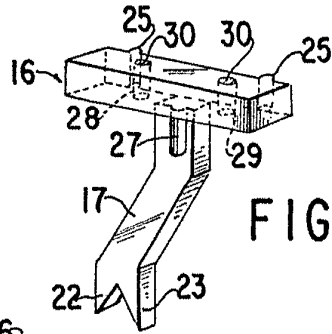
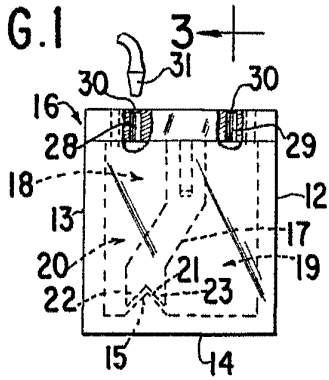


FIG. 6

3 ←

FIG. 4

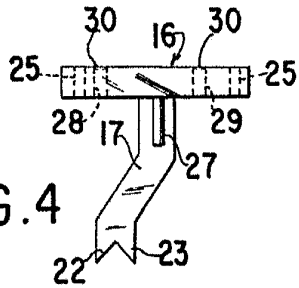


FIG. 5

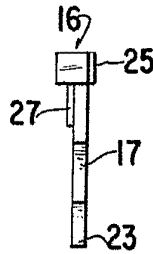
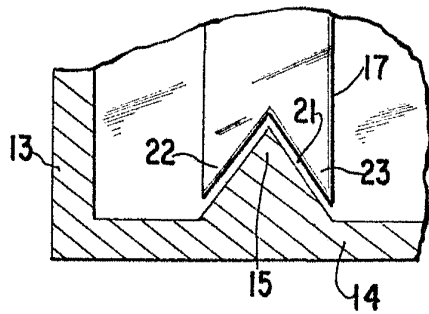


FIG. 7



Alberio  
[Signature]

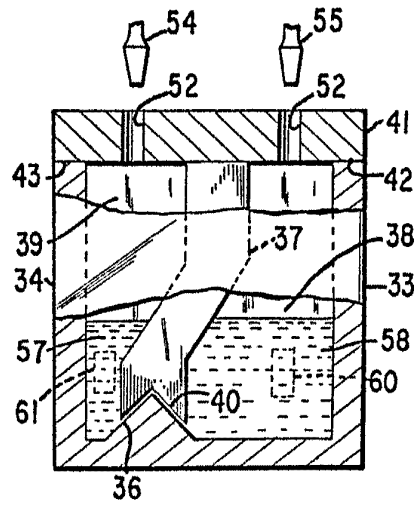
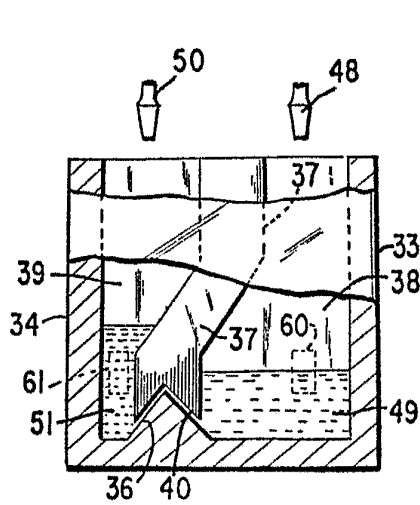
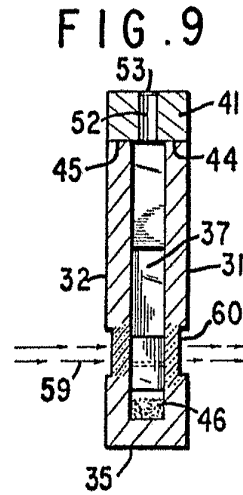
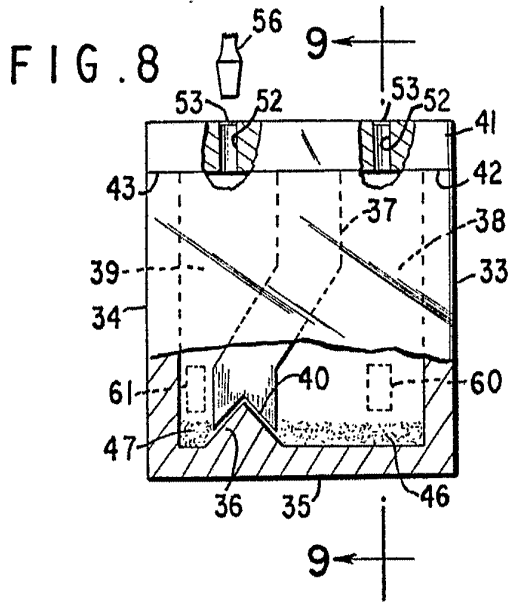


FIG. 10

FIG. 11

Albert G. ...  
Perkins