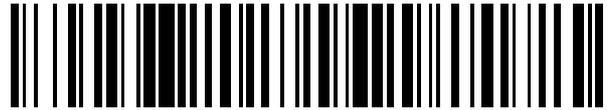


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 226**

21 Número de solicitud: 201430037

51 Int. Cl.:

**A61K 35/14** (2015.01)

**G09B 23/28** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**15.01.2014**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**16.07.2015**

71 Solicitantes:

**MONDRAGÓN GOI ESKOLA POLITEKNIKOA J.  
M<sup>a</sup>. ARIZMENDIARRIETA, S.C (100.0%)  
C/ Loramendi, 4  
20500 Arrasate-Mondragón (Gipuzkoa) ES**

72 Inventor/es:

**DEL TESO SÁNCHEZ, Karmele;  
BOUALI SAIDI, Mohammed Mounir;  
MARTÍN MAYOR, Alain y  
LARRAÑAGA SERNA, Miren**

74 Agente/Representante:

**IGARTUA IRIZAR, Ismael**

54 Título: **Fantoma de sangre**

57 Resumen:

Un fantoma de sangre que comprende una mezcla de una disolución apolar, una disolución polar y un compuesto anfipático, en donde la disolución apolar tiene una densidad menor que el compuesto anfipático y que la disolución polar, y el compuesto anfipático tiene una densidad mayor que la disolución apolar y menor que la disolución polar.

**ES 2 541 226 A1**

## DESCRIPCIÓN

Fantoma de sangre.

### 5 SECTOR DE LA TÉCNICA

La presente invención se relaciona con el sector hematológico y clínico, en particular con la simulación de la sangre para la experimentación in vitro, su uso en aprendizaje clínico y desarrollo de maquinaria clínica.

10

### ESTADO ANTERIOR DE LA TÉCNICA

La sangre es un tejido fluido que circula por capilares, venas y arterias de todos los vertebrados. Es un tipo de tejido conjuntivo especializado, con una matriz coloidal líquida y una constitución compleja. Tiene una fase sólida compuesta por leucocitos (o glóbulos blancos) y eritrocitos (o glóbulos rojos) entre otros, y una fase líquida, representada por el plasma sanguíneo. La fase sólida constituye alrededor del 45% de la sangre, y el 55% está representado por el plasma sanguíneo.

15

20

En el sector de la hematología, cada vez es mayor la demanda de simuladores de sangre para su uso en experimentación in vitro, en el aprendizaje clínico y en el desarrollo y calibración de maquinaria clínica. Algunas de las características más buscadas de estos simuladores, como puede ser en el caso de las prácticas de manipulación y extracción de muestras de sangre o en el manejo de la centrifugación de las muestras de sangre, son que tengan las características reológicas, como es la viscosidad, y de densidad, similares a la sangre completa, a los glóbulos rojos, a la fase leucocitaria y al plasma, en las distintas condiciones de trabajo.

25

30

El documento ES 2343778 A1 divulga un fantoma de sangre humana que reproduce el tamaño de los elementos formes de la fase sólida, la composición porcentual y la viscosidad de la sangre, mediante una base coloidal de Agar-Agar en agua, micropartículas inertes, y colorante rojo. Este simulador tiene características reológicas similares a las de la sangre y valores de densidad similares a los de los elementos formes de la sangre.

35

### EXPOSICIÓN DE LA INVENCION

El objeto de la invención es el de proporcionar un fantoma de sangre según se describe a continuación.

40

El fantoma de sangre de la invención comprende una mezcla de una disolución apolar, una disolución polar y un compuesto anfipático, en donde la disolución apolar tiene una densidad menor que el compuesto anfipático y que la disolución polar, y el compuesto anfipático tiene una densidad mayor que la disolución apolar y menor que la disolución polar.

45

Los parámetros de polaridad y de densidad de la invención favorecen el comportamiento similar en procesos de agitación y/o centrifugación de muestras de sangre y de manipulación de las distintas fases que forman la muestra de sangre, siendo útil en el aprendizaje clínico, como puede ser en el aprendizaje del proceso de separación y extracción de plaquetas ricas en factores de crecimiento, y/o la calibración de maquinaria clínica en el que la densidad y/o la viscosidad de la muestra de sangre y/o de las tres fases que la componen sea crítica.

50

Este fantoma evita el uso de muestras de sangre reales, las cuales además de requerir medidas preventivas de bioseguridad, son un bien de gran valor pero limitado. Otra ventaja adicional es que este fantoma es sintético y bioseguro, por lo que no requiere mecanismos de protección

adicionales a los requeridos al uso de un compuesto químico.

Estas y otras ventajas y características de la invención se harán evidentes a la vista de las figuras y de la descripción detallada de la invención.

5

## DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra una representación gráfica de un fantoma de sangre centrifugado en un tubo de ensayo.

10

La figura 2 muestra los valores de viscosidad y la velocidad de deformación de un fantoma de sangre.

## EXPOSICIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15

Los inventores han desarrollado un fantoma de sangre caracterizado porque comprende una mezcla de una disolución apolar, una disolución polar y un compuesto anfipático, en donde la disolución apolar tiene una densidad menor que el compuesto anfipático y que la disolución polar, y el compuesto anfipático tiene una densidad mayor que la disolución apolar y menor que la disolución polar.

20

En el contexto de la presente invención el término "fantoma" se refiere a un modelo o simulador que representa a algún sistema, órgano o biofluido de un cuerpo humano o animal.

25

La sangre es un fluido coloidal homogéneo. Si esta sangre se somete a un proceso de centrifugación, una de las prácticas clínicas más habituales en el sector de la hematología, se observa que se separa en tres capas que reflejan la heterogeneidad de los componentes que forma la sangre, en donde la capa inferior corresponde a los glóbulos rojos, la intermedia a la fase leucocitaria y la superior, al plasma. No obstante, si se agita, vuelve a obtener un aspecto homogéneo.

30

Considerando todos estos parámetros, los inventores establecen una disolución apolar que simula al plasma sanguíneo; una disolución polar que simula a los glóbulos rojos; y un compuesto anfipático o tensioactivo, que simula a la fase leucocitaria. El tensioactivo influye por medio de la tensión superficial en la superficie de contacto entre las dos disoluciones inmiscibles, que al agitar hace que se genere una emulsión.

35

La densidad de las distintas partes que forman el fantoma es uno de los parámetros a simular. En la presente invención, la disolución apolar tiene una densidad menor que el compuesto anfipático y que la disolución polar, y el compuesto anfipático tiene una densidad mayor que la disolución apolar y menor que la disolución polar.

40

Preferentemente, la densidad de la disolución polar es de, aproximadamente, entre 1,00 y 1,11 gr/cm<sup>3</sup>, simulando así la densidad de los glóbulos rojos humanos.

45

En ocasiones interesa simular además la viscosidad, por lo que la disolución apolar, que simula al plasma tiene preferentemente, una viscosidad de, aproximadamente, entre 1,05 y 1,70 mPa y la disolución polar, que simula a los glóbulos rojos, tiene preferentemente una viscosidad de, aproximadamente, entre 0,015 y 0,03 mPa.

50

Los valores de la viscosidad se consideran en las condiciones de temperatura de trabajo o de manipulación del fantoma.

5 Por tanto, la presente invención es capaz de simular el comportamiento de la sangre tanto en reposo como centrifugado, siendo útil en el aprendizaje clínico, como puede ser en el aprendizaje del proceso de separación y extracción de plaquetas ricas en factores de crecimiento, y/o la calibración de maquinaria clínica en el que la viscosidad y/o la densidad de la muestra de sangre y/o de las tres fases que la componen sea crítica.

En la figura 1, se representa un fantoma centrifugado, en el que se distingue la disolución polar 1, el compuesto anfipático 2 y la disolución apolar 3.

10 En una realización preferente de la invención, la disolución apolar está en una proporción entre 47 y 51% (v/v), preferentemente 49%, la disolución polar está en una proporción entre 47 y 51% (v/v), preferentemente 49%, y el compuesto anfipático entre 1 y 3% (v/v), preferentemente 2%, siendo la suma de los tres 100%. De esta manera se simulan las cantidades porcentuales de las tres fases de la sangre humana.

15 Preferentemente, tanto la disolución apolar como la polar son líquidas, las cuales se caracterizan por ser homogéneas, poseyendo las mismas propiedades en toda la muestra.

20 En cuanto a la disolución apolar, preferentemente comprende al menos un alcano alifático o una mezcla de alcanos alifáticos. En una realización dicho alcano alifático tiene entre 11 y 13 carbonos, preferentemente 11 carbonos. Estos alcanos se caracterizan por ser líquidos, tener un carácter apolar y comprenden una viscosidad entre 1,05 y 1,07 mPas, en una condición de trabajo en el rango de 23-25°C. En otra realización, dicha mezcla de alcanos alifáticos tiene una fracción másica de, aproximadamente, entre 0,4 y 0,6 de  $C_{18}H_{38}$  en  $C_9H_{20}$  o en  $C_{10}H_{22}$ ,  
25 preferentemente de 0,5.

Por fracción másica se entiende la masa de soluto presente por unidad de masa de disolución (cociente entre la masa de soluto y masa de disolución).

30 Respecto a la disolución polar, preferentemente se trata de una disolución polimérica.

Una de las propiedades de las soluciones poliméricas es la viscosidad, la cual depende de la estructura química del polímero, de las interacciones con el disolvente y del peso molecular. Normalmente, una molécula de alto peso molecular en un buen disolvente adquiere un gran volumen hidrodinámico y la viscosidad de la solución aumenta. En el caso de los polielectrolitos, el volumen hidrodinámico depende, no sólo del peso molecular, sino también del número y distribución de grupos iónicos en la cadena del polímero. Los grupos iónicos pueden causar repulsión entre las cadenas, lo cual da lugar a una expansión de la molécula y, en consecuencia, un incremento de la viscosidad de la solución.

40 Ejemplos de polímeros incluyen, sin limitación, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, polietanol o poliacrilamida. En la realización preferente, la disolución polar comprende una disolución polimérica de poliacrilamida en agua, preferentemente en una fracción másica, aproximadamente, entre 0,25 y 0,30 de poliacrilamida  
45 en agua.

El compuesto anfipático es un emulgente o emulsionante que reduce la tensión superficial de las diferentes disoluciones que favorece la creación de una emulsión. Este compuesto anfipático preferentemente está formado por al menos un tensioactivo. Ejemplos de  
50 tensioactivos incluyen, sin limitación, los jabones y los detergentes.

En una realización preferente, el compuesto anfipático es una mezcla que comprende agua, hidróxido de sodio, cloruro sódico y ácido oleico, preferentemente en una concentración másica,

entre un 85% y 90%, preferentemente un 87% (p/v) de agua, entre 1% y 3%, preferentemente un 2,1% (p/v) de hidróxido de sodio, entre 0,1% y 0,5%, preferentemente un 0,2% (p/v) de cloruro sódico y entre 8% y 12%, preferentemente un 10% (p/v) de ácido oleico.

- 5 Por concentración másica se entiende por la masa de soluto presente por unidad de volumen de disolución (cociente entre masa de soluto y volumen de disolución).

La presente invención, en su estado de emulsión, presenta un comportamiento No-Newtoniano, es decir, se trata de un fluido cuya viscosidad varía con la temperatura y el tiempo. Como resultado, un fluido no newtoniano no tiene un valor de viscosidad definido y constante, a diferencia de un fluido newtoniano.

10 En condiciones de trabajo de entre 23 y 25°C, el fantoma comprende preferentemente una viscosidad aproximadamente, entre 7mPa y 10 mPa, con una velocidad de deformación de, aproximadamente, entre 150 segundos-1 y 250 segundos-1. De esta manera se consigue la simulación de la sangre completa tratada con heparina en estado de reposo en dichas condiciones de trabajo.

20 En ocasiones interesa que el fantoma tenga un color, bien para simular el color rojo de la sangre o bien mediante otro color distinguirlo frente a una muestra de sangre real, por lo que la presente invención comprende preferentemente al menos un colorante.

25 En la realización preferente, comprende al menos el colorante  $C_{18}H_{14}N_2Na_2O_8S_2$  (conocido también como Rojo Allura) simulando así el color rojo de la sangre y de los glóbulos rojos.

Otra ventaja de la invención es que el proceso de fabricación de la invención no presenta ninguna complejidad ya que comprende mezclar los distintos componentes y agitarlos o calentarlos en baño maría por encima de 40° hasta una completa disolución.

30 Si bien la presente invención se centra en un fantoma de sangre, las diferentes partes que comprenden dicho fantoma además se comportan como fantasmas de plasma y/o de glóbulos rojos y/o de la fase leucocitaria.

35 A continuación, se describe un ejemplo ilustrativo que pone de manifiesto las características y ventajas de la invención, no obstante, no se debe interpretar como limitativo del objeto de la invención tal como está definido en las reivindicaciones.

Ejemplo:

40 Ejemplo 1: Obtención de un fantoma de sangre para su utilización a una temperatura de trabajo de aproximadamente 25°C.

45 Para la preparación de la disolución polar se disolvieron 28 gr de poliacrilamida en 100ml de agua.

Para la preparación del compuesto anfipático se mezclaron 25gr de hidróxido de sodio, 2gr de cloruro sódico y 125 ml de ácido oleico en 1 litro de agua.

50 Se mezclaron la 4 ml de disolución polar, 0,6 gr de la mezcla anfipática, 4 mL de componente apolar y 0,03 gr de  $C_{18}H_{14}N_2Na_2O_8S_2$ , y se agitó vigorosamente hasta su completa disolución.

Una vez mezclado se midieron la densidad y la viscosidad dinámica, mediante un densímetro Anton Paar DMA 5000 y un microviscosímetro de caída de bola Anton Paar AMVn,

respectivamente, obteniendo unos valores de  $1,039 \text{ gr/cm}^3$  y  $10.5 \text{ mPa.s}$  con una velocidad de deformación de, aproximadamente, entre  $150 \text{ segundos}^{-1}$  y  $250 \text{ segundos}^{-1}$  a una temperatura de trabajo de  $25^\circ\text{C}$ .

- 5 En la figura 2 se representa la evolución de la velocidad de deformación de la muestra preparada en el ejemplo.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Fantoma de sangre **caracterizado porque** comprende una mezcla de una disolución apolar, una disolución polar y un compuesto anfipático, en donde la disolución apolar está en una proporción entre 47 y 51% (v/v), preferentemente 49%, la disolución polar está en una proporción entre 47 y 51% (v/v), preferentemente 49%, y el compuesto anfipático entre 1 y 3% (v/v), preferentemente 2%, en donde la disolución apolar tiene una densidad menor que el compuesto anfipático y que la disolución polar, y el compuesto anfipático tiene una densidad mayor que la disolución apolar y menor que la disolución polar.
- 10
- 15 2. Fantoma de sangre según la reivindicación 1, en donde dicha disolución apolar tiene una viscosidad de, aproximadamente, entre 1,05 y 1,70 mPa.
- 15 3. Fantoma de sangre según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha disolución polar tiene una viscosidad de, aproximadamente, entre 0,015 y 0,03 mPa.
- 20 4. Fantoma de sangre según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la densidad de la disolución polar es de, aproximadamente, entre 1,00 y 1,11 gr/cm<sup>3</sup>.
- 20 5. Fantoma de sangre según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la disolución apolar comprende al menos un alcano alifático o una mezcla de alcanos alifáticos.
- 25 6. Fantoma de sangre según la reivindicación 5, en donde dicho alcano alifático tiene entre 11 y 13 carbonos, preferentemente 11 carbonos.
- 30 7. Fantoma de sangre según la reivindicación 5, en donde dicha mezcla tiene una fracción másica de, aproximadamente, entre 0,4 y 0,6 de C<sub>18</sub>H<sub>38</sub> en C<sub>9</sub>H<sub>20</sub> o en C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>, preferentemente de 0,5.
- 35 8. Fantoma de sangre según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la disolución polar es una disolución polimérica.
- 35 9. Fantoma de sangre según la reivindicación 8, en donde la disolución polar comprende una disolución polimérica de poliacrilamida en agua, preferentemente en una fracción másica, aproximadamente, entre 0,25 y 0,30.
- 40 10. Fantoma de sangre según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto anfipático comprende al menos un tensioactivo, preferentemente un jabón o un detergente.
- 45 11. Fantoma de sangre según la reivindicación 10, en donde dicho tensioactivo es una mezcla que comprende agua, hidróxido de sodio, cloruro sódico y ácido oléico.
- 45 12. Fantoma de sangre según la reivindicación 11, en donde dicha mezcla comprende aproximadamente, una concentración másica de entre un 85% y 90%, preferentemente un 87% de agua, entre 1% y 3% preferentemente un 2,1% de hidróxido de sodio, entre 0,1% y 0,5%, preferentemente un 0,2% de cloruro sódico y entre 8% y 12%, preferentemente un 10% de ácido oleico.
- 50 13. Fantoma de sangre según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la viscosidad de dicho fantoma es de, aproximadamente, entre 7mPa y 10 mPa.

14. Fantoma de sangre según la reivindicación 13, en donde dicha viscosidad tiene una velocidad de deformación de, aproximadamente, entre  $150 \text{ segundos}^{-1}$  y  $250 \text{ segundos}^{-1}$ .
- 5 15. Fantoma de sangre según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde comprende además al menos un colorante, preferentemente el  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_8\text{S}_2$ .

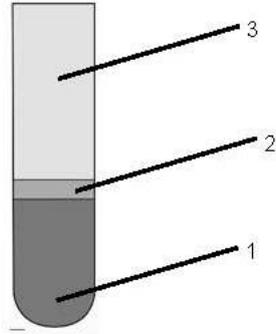


Figura 1

Punto de medida	Velocidad de deformación	Viscosidad
	[1/s]	[Pa · s]
1	0,9992	0,0470
2	18,2049	0,0096
3	35,3988	0,0077
4	52,6117	0,0071
5	69,8136	0,0068
6	87,0144	0,0068
7	104,2240	0,0062
8	121,4300	0,0064
9	138,6420	0,0062
10	155,8360	0,0060
11	173,0570	0,0060
12	190,2580	0,0058
13	207,4660	0,0059
14	224,6700	0,0058
15	241,8910	0,0057
16	259,0970	0,0058

Figura 2



- ②① N.º solicitud: 201430037  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 15.01.2014  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K35/14** (2015.01)  
**G09B23/28** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	JP S59119265 A (KAINOS KK) 10.07.1984, (resumen) Derwent Publications Ltd., AN 1984-205131.	1-15
A	ES 449635 A1 (GREEN CROSS CORP) 16.11.1977, todo el documento.	1-15
A	WO 9531965 A1 (MINNESOTA MINING & MFG) 30.11.1995, todo el documento.	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
29.04.2015

Examinador  
M. Cumbreño Galindo

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, G09B

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, MEDLINE, NPL, EMBASE, BIOSIS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.04.2015

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-15	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-15	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	JP S59119265 A (KAINOS KK)	10.07.1984
D02	ES 449635 A1 (GREEN CROSS CORP)	16.11.1977
D03	WO 9531965 A1 (MINNESOTA MINING & MFG)	30.11.1995

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente invención tiene por objeto un fantoma de sangre caracterizado porque comprende una mezcla de una disolución apolar, una disolución polar y un compuesto anfipático en donde la disolución apolar está en una proporción entre 47 y 51% (v/v), preferentemente 49%, la disolución polar está en una proporción entre 47 y 51% (v/v), preferentemente 49%, y el compuesto anfipático entre 1 y 3% (v/v), preferentemente 2%, en donde la disolución apolar tiene una densidad menor que el compuesto anfipático y que la disolución polar, y el compuesto anfipático tiene una densidad mayor que la disolución apolar y menor que la disolución polar (reivindicaciones 1 a 15).

D01 anticipa un suero sanguíneo artificial obtenido mediante la mezcla de agua con un polímero (polietilenglicol o alcohol polivinílico).

D02 divulga una emulsión que puede ser utilizada como sustituta de la sangre, la cual comprende un compuesto perfluorocarbonado, un tensioactivo no iónico, un fosfolípido y un ácido graso. El ácido graso puede ser ácido oleico y el tensioactivo es un copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, entre otros.

D03 anticipa una emulsión útil, entre otros usos, para obtener una sangre artificial, que comprende un éter de hidroperfluorocarbono, agua, un tensioactivo como el ácido oleico, un agente osmótico y electrolitos.

**NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA**

Los documentos mencionados divulgan fantasmas de sangre que comprenden disoluciones polares, apolares y compuestos anfipáticos, incluso es conocido en el estado de la técnica el uso de los polímeros de vinilpirrolidona o acrílmida como sustitutos del plasma. Sin embargo, en la documentación y bases de datos que han sido consultadas no se han encontrado documentos que describan fantasmas de sangre con los mismos compuestos y en las mismas proporciones que el fantoma de sangre objeto de la presente solicitud. Por tanto, se considera que las reivindicaciones 1 a 15 son nuevas y presentan actividad inventiva.