



(51) Clasificación Internacional de Patentes:
G01R 29/08 (2006.01) *G09B 23/30* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2016/070912

(22) Fecha de presentación internacional:
20 de diciembre de 2016 (20.12.2016)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201531877
22 de diciembre de 2015 (22.12.2015) ES

(71) Solicitante: **UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA** [ES/ES]; Servicio de Promoción y Apoyo a la Investigación, la Innovación y la Transferencia, Edificio Nexus (6G) – 3ª planta, Camí de Vera, s/n, 46022 Valencia (ES).

(72) Inventores: **CARDONA MARCET, Narcís**; Servicio de Promoción y Apoyo a la Investigación, la Innovación y la Transferencia, Edificio Nexus (6G) – 3ª planta, Camí de Vera, s/n, 46022 Valencia (ES). **CASTELLÓ PALACIOS, Sergio**; Edificio Nexus (6G) – 3ª planta, Camí de Vera, s/n, 46022 Valencia (ES). **FORNÉS LEAL, Alejandro**; Servicio de Promoción y Apoyo a la Investigación, la Innovación y la Transferencia, Edificio Nexus (6G) – 3ª planta, Camí de Vera, s/n, 46022 Valencia (ES). **GARCÍA PARDO, Concepción**; Servicio de Promoción y Apoyo a la Investigación, la Innovación y la Transferencia, Edificio Nexus (6G) – 3ª planta, Camí de

Vera, s/n, 46022 Valencia (ES). **VALLÉS LLUCH, Ana**; Servicio de Promoción y Apoyo a la Investigación, la Innovación y la Transferencia, Edificio Nexus (6G) – 3ª planta, Camí de Vera, s/n, 46022 Valencia (ES).

(74) Mandatario: **CUETO PRIEDE, Sénida**; SP3 Patents, S.L., C/ Los Madroños 23, 28891 Velilla de San Antonio (Madrid) (ES).

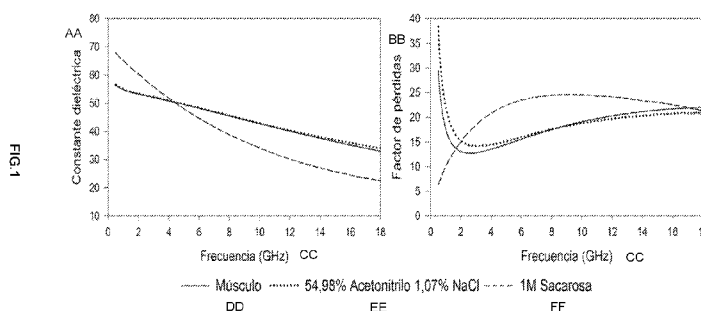
(81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: SYNTHETIC MODEL OF BIOLOGICAL TISSUES FOR EVALUATING THE WIRELESS TRANSMISSION OF ELECTROMAGNETIC WAVES

(54) Título : MODELO SINTÉTICO DE TEJIDOS BIOLÓGICOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA TRANSMISIÓN INALÁMBRICA DE ONDAS ELECTROMAGNÉTICAS



(57) Abstract: The invention relates to synthetic models or *phantoms* of biological tissue and organs, mainly consisting of sodium chloride and acetonitrile in solution or embedded in a polymer matrix, and to the use thereof for testing the possible effects of electromagnetic waves in human beings, particularly in the frequency range of 0.5 to 18 GHz.

(57) Resumen: Modelo sintético de tejidos biológicos para la evaluación de la transmisión inalámbrica de ondas electromagnéticas. La presente invención se refiere a modelos sintéticos o *phantoms* de tejido y órganos biológicos compuesto principalmente por cloruro sódico y acetonitrilo en disolución o embebidos en una matriz polimérica y a su uso para testar los posibles efectos de las ondas electromagnéticas en los seres vivos, particularmente en el rango de frecuencias de 0,5 a 18 GHz.



WO 2017/109252 A1



Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

Modelo sintético de tejidos biológicos para la evaluación de la transmisión inalámbrica de ondas electromagnéticas

La presente invención se refiere a modelos sintéticos de tejido y órganos biológicos compuesto principalmente por cloruro sódico y acetonitrilo en disolución o embebidos en una matriz polimérica y a su uso para testar los posibles efectos de las ondas electromagnéticas en los seres vivos, particularmente en el rango de frecuencias de 0,5 a 18 GHz.

10 ESTADO DE LA TÉCNICA

Existe un interés creciente en emplear dispositivos de telecomunicaciones, bien sea como cápsulas de administración oral o como sensores o sistemas de monitorización médicos implantables, de corta o larga vida, para registrar información biológica del interior del organismo y poderla transmitir al exterior, con el fin de realizar un diagnóstico clínico o ajustar el tratamiento médico ante una patología crónica con mayor precisión. Para ello, dichos dispositivos se comunican inalámbricamente enviando ondas electromagnéticas a través del cuerpo, que se comporta como medio de transmisión. Para poder desarrollar y testear dispositivos de este tipo antes de su comercialización, se hace necesaria, llegado cierto punto, la experimentación animal y en humanos.

Para evitar recurrir a la experimentación animal o humana (lo que se suele denominar ensayos *in vivo*), se ha desarrollado un modelo sintético (llamado *phantom* o fantoma en castellano) que se basan en mezclas de distintos componentes cuyas concentraciones se ajustan para simular distintos tejidos humanos y órganos, y que evita en parte tener que recurrir a los de ensayos *in vivo*.

El *phantom* consiste en una mezcla líquida, que puede estar contenida en el recipiente con las forma y dimensiones que interese, por ejemplo las del órgano que imita, o bien puede estar contenida un gel conformable con la forma y dimensiones de interés, capaz de albergar líquidos o mezclas de los mismos en el retículo polimérico.

El documento JP2012110563A describe un *phantom* para evaluación de la influencia de la descarga de ondas electromagnéticas en un dispositivo médico implantado. El líquido empleado tiene una constante dieléctrica similar a la del cuerpo humano y se

utiliza para rellenar el *phantom* hasta una posición más elevada que el dispositivo médico.

El documento JP2006251012A se refiere a un *phantom* equivalente a un cuerpo vivo,
5 utilizado para investigar la influencia de las ondas electromagnéticas de dispositivos electrónicos domésticos, como móviles, televisión, etc., sobre el cuerpo humano. El *phantom* comprende un peso específico de electrolitos y polímeros absorbentes de agua. Se menciona como ventaja la estabilidad del *phantom* en rangos de frecuencia de onda amplios.

10 El documento KR20000015490A divulga un *phantom* humano y una célula de *phantom* humano de cerebro, cráneo, y tejido muscular, para evaluar el efecto electromagnético.

15 El documento JPH0546074A describe un líquido biológico para la simulación eléctrica del cuerpo que comprende una solución electrolítica y un compuesto orgánico polar cerrados herméticamente en un recipiente con transmitancia electromagnética específica (al menos 0,9). El compuesto orgánico comprende preferiblemente un alcohol monovalente o polihídrico. El líquido permite mantener la constante dieléctrica
20 a través de un intervalo amplio, simulando de forma precisa las características del cuerpo humano.

Aunque se han desarrollado *phantoms* para órganos como músculo, cerebro, piel o tejido adiposo, no se han conseguido para hígado, corazón páncreas, colon o
25 cartilago. Además, teniendo en cuenta la amplitud de frecuencias en la radiación electromagnética de los distintos dispositivos que nos rodean, es necesario disponer de *phantoms* adecuados para determinar las repercusiones de ciertos rangos de frecuencias en tejidos biológicos.

30 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Los inventores han desarrollado un modelo sintético de tejidos biológicos u órganos basado en una disolución acuosa de NaCl, acetonitrilo y un disolvente cuyas concentraciones se ajustan para simular distintos tejidos humanos y órganos, en lo que se refiere a sus propiedades electromagnéticas, permitividad relativa y
35 conductividad dieléctrica y conductividad. Este modelo ofrece varias ventajas: evitaría en parte tener que recurrir a la experimentación animal o humana para testear

dispositivos inalámbricos que se prevea emplear como sensores o sistemas de monitorización implantables, se controlaría mejor los experimentos y se evitaría la dependencia de la señal con el individuo bajo estudio.

- 5 Este modelo sería de aplicación en la evaluación *ex vivo* (sin hacer uso de modelos animales o humanos) de la propagación de ondas electromagnéticas de dispositivos o sistemas desarrollados o en desarrollo, tanto para la comunicación hacia el exterior del cuerpo desde el interior, como de uso externo, en la banda de frecuencias UWB (*ultra-wide band*) que comprende de 0,5 a 18 GHz.

10

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un modelo sintético de tejidos biológicos formado por una disolución que comprende:

- una sal que se selecciona de entre cloruro sódico, cloruro potásico o bromuro sódico en una proporción del 0 al 5% en peso respecto al total,
- 15 - acetonitrilo en una proporción de 10 a 70% en peso respecto al total,
- al menos un disolvente polar en una proporción de entre 30 a 90%.

Las proporciones de cada uno de los componentes se calculan y se añaden de forma que la suma de éstos alcance el 100%.

20

En el modelo sintético de la presente invención puede usarse cualquier sal que se disocie en iones al disolverse en un disolvente polar, aunque preferiblemente dicha sal es cloruro sódico.

- 25 En una realización preferida, el modelo sintético de la invención está formado por una mezcla líquida que comprende:

- cloruro sódico, cloruro potásico o bromuro sódico, en una proporción del 0 al 5% en peso respecto al total,
- acetonitrilo en una proporción de 10 a 60% en peso respecto al total,
- 30 - al menos un disolvente polar, en una proporción de entre 40 a 90%.

En una realización preferida, las mencionadas disoluciones que forman el modelo pueden estar contenidas en un gel polimérico de origen natural o sintético. Los polímeros empleados pueden ser de la familia de los acrilatos, acrilamidas, hidroxiacrilatos, alginato, quitosano, ácido hialurónico u otros no degradables para
35 evitar su deterioro con el tiempo. Estos materiales se obtienen por polimerización

radicalaria convencional, a partir del monómero o monómeros correspondientes al polímero en cuestión, en presencia de un reactivo iniciador de dicha reacción de polimerización (peróxido de benzoilo, o benzoína, por ejemplo) y un reticulador (etilenglicol dimetacrilato, por ejemplo), en el molde adecuado para el tejido u órgano a
5 simular. También se podría emplear otros geles pocos reticulados con alta afinidad por el agua, usados convencionalmente como *phantoms*, como la gelatina o agar, para embeberlos de la mezcla líquida.

En otra realización preferida, el disolvente polar se selecciona de entre agua, etanol o
10 acetona.

En otra realización preferida, el modelo comprende un agente biocida que se incorpora a la mezcla de acetonitrilo o al gel polimérico en el que se embebe dicha mezcla, con el fin de prolongar la vida del modelo evitando la proliferación bacteriana. Estos
15 biocidas pueden ser de origen biológico o químico. En una realización más preferida, el agente biocida es la azida de sodio.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso del modelo sintético según se ha descrito anteriormente para la simulación del comportamiento de tejidos biológicos en
20 la banda de frecuencias de 0,5 a 18 GHz.

El tratamiento matemático realizado a los datos obtenidos con la sonda coaxial con una batería exhaustiva de disoluciones en las que se ha variado sistemáticamente la concentración de cada uno de sus componentes por separado, permite obtener la
25 formulación óptima para preparar *phantoms* 'a la carta', con la composición química óptima para simular el tejido u órgano que sea de interés: músculo, hígado, u otros.

La hipótesis de que con estos sistemas se puede obtener análogos de tejidos u órganos humanos desde el punto de vista electromagnético se fundamenta, por un
30 lado, (a) en los resultados obtenidos empleando una sonda coaxial de comunicaciones, que atestiguan que el espectro de permitividad relativa real e imaginaria de las mezclas líquidas preparadas se ajusta al descrito en la literatura para diversos tejidos humanos (músculo, corazón, páncreas, colon, hígado, cartílago) en el rango de frecuencias entre 0,5 y 18 GHz, y por otro lado que (b) es posible obtener los
35 geles con la forma y dimensiones de interés mediante su polimerización en el molde

apropiado, y (c) es posible incorporar las mezclas líquidas a estas redes poliméricas capaces de hinchar en presencia de ellas.

Otro aspecto de la invención se refiere al procedimiento de obtención del modelo
5 sintético descrito anteriormente que comprende las siguientes etapas:

- a) preparación de la mezcla líquida por adición de los componentes según se han descrito anteriormente y
- b) mezclado y agitación de la disolución preparada en (a), en frasco cerrado.

10 En una realización preferida, este procedimiento comprende la adición de un biocida a la mezcla líquida en el momento de su preparación.

Las disoluciones (mezclas líquidas) se preparan a partir de las concentraciones establecidas en la formulación, por pesada. Es decir, con la masa de disolución que se
15 pretende preparar y las concentraciones máxicas de cada componente, se calcula en primer lugar la masa de cada componente a emplear. Luego se pesa cada cantidad en una balanza de precisión y se va incorporando a un frasco de vidrio que luego se cierra y se mantiene en agitación, empleando un agitador magnético, durante una hora para asegurar la correcta mezcla de todos los componentes.

20

En una realización preferida, cuando el modelo comprende el gel polimérico en el que luego se incorpora la solución que contiene acetonitrilo, el procedimiento de obtención del modelo sintético comprende las siguientes etapas:

- a) preparación de una mezcla reactiva que comprende al menos un monómero
25 formador del polímero final, un iniciador y un agente entrecruzante, y posterior agitación de esta mezcla;
- b) polimerización de la mezcla reactiva en un molde;
- c) preparación de la mezcla líquida por adición de los componentes según se han descrito anteriormente, y posterior mezclado y agitación de dicha mezcla, e
- 30 d) inmersión del producto obtenido en (b) una vez desmoldado en la mezcla líquida obtenida en (c) para su hinchado hasta equilibrio (cuando ya no es capaz de absorber más líquido).

En el caso de los geles, en primer lugar se preparan las redes poliméricas. Esto se
35 hace empleando el monómero del polímero en cuestión, un iniciador de la reacción de polimerización y un agente entrecruzante (para evitar la posterior disolución del

polímero). Se mezclan en las proporciones establecidas, y tras agitar una hora se dispone la mezcla en un molde con la forma del órgano o tejido que nos interese recrear. Se lleva a cabo la reacción de polimerización y luego se eliminan las trazas de monómero residual por lavado en etanol o etanol/agua hirviendo en varios pasos.

- 5 Finalmente se seca el polímero empleando un desecador de vacío para garantizar la eliminación del disolvente de lavado. A continuación, para obtener el *phantom*, se sumergiría el xerogel para su hinchado hasta equilibrio en la mezcla líquida con la formulación establecida, hasta llegar al equilibrio de hinchado, es decir, hasta que pase suficiente tiempo como para que no se absorba más líquido.

10

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la

15 invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 20 **FIG. 1.** Muestra la permitividad relativa de 0,5 a 18 GHz del *phantom* del músculo comparado con el modelo de Gabriel y con una disolución 1M de sacarosa. Parte real: constante dieléctrica (izquierda), parte imaginaria: factor de pérdidas (derecha).

- FIG. 2.** Muestra la permitividad relativa de 0,5 a 18 GHz del *phantom* del corazón comparado con el modelo de Gabriel. Parte real: constante dieléctrica (izquierda), parte imaginaria: factor de pérdidas (derecha).
- 25

- FIG. 3.** Muestra la permitividad relativa de 0,5 a 18 GHz del *phantom* del páncreas comparado con el modelo de Gabriel. Parte real: constante dieléctrica (izquierda), parte imaginaria: factor de pérdidas (derecha).
- 30

FIG. 4. Muestra la permitividad relativa en la banda UWB del *phantom* del colon comparado con el modelo de Gabriel. Parte real: constante dieléctrica (izquierda), parte imaginaria: factor de pérdidas (derecha).

35

FIG. 5: Muestra la permitividad relativa de 0,5 a 18 GHz del *phantom* del hígado comparado con el modelo de Gabriel. Parte real: constante dieléctrica (izquierda), parte imaginaria: factor de pérdidas (derecha).

5 FIG. 6: Muestra la permitividad relativa de 0,5 a 18 GHz del *phantom* del cartílago comparado con el modelo de Gabriel. Parte real: constante dieléctrica (izquierda), parte imaginaria: factor de pérdidas (derecha).

10 FIG. 7: Muestra la permitividad relativa en la banda UWB del *phantom* gel del hígado comparado con el modelo de Gabriel. Parte real: constante dieléctrica (izquierda), parte imaginaria: factor de pérdidas (derecha).

15 FIG. 8: Muestra la permitividad relativa en la banda UWB del *phantom* gel del corazón comparado con el modelo de Gabriel. Parte real: constante dieléctrica (izquierda), parte imaginaria: factor de pérdidas (derecha).

EJEMPLOS

20 A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

En primer lugar se muestran como ejemplo algunos de los *phantoms líquidos* sintetizados:

25 EJEMPLO 1

En la Figura 1, se muestran las gráficas correspondientes al *phantom* del **músculo**, que es el tejido considerado como más importante desde el punto de vista de conseguir imitar, ya que representa una parte muy voluminosa del cuerpo y es donde probablemente se implantarán más sensores en un futuro. La composición de este *phantom* es 54,98%wt acetonitrilo (Scharlab), 1,07%wt NaCl (99% pureza; Panreac) en agua desionizada; la mezcla se preparó como se ha descrito más arriba. El espectro se obtuvo empleando una sonda coaxial terminada en abierto. Se ha representado junto al modelo de Gabriel [C. Gabriel, "Compilation of the Dielectric Properties of Body Tissues at RF and Microwave Frequencies" Environ. Heal., no. 30 June, p. 21, 1996. S. Gabriel, R. W. Lau, and C. Gabriel, "The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz" Phys. 35

Med. Biol., vol. 41, pp. 2251–2269, 1996.], en este caso en el rango entre 0,5 y 18 GHz, para apreciar el nivel de aproximación y junto a una disolución 1M de sacarosa, que es la solución adoptada hasta el momento en la mayoría de publicaciones para imitar el músculo. La aproximación que se consigue con el *phantom* propuesto es casi perfecta, mucho mejor que la obtenida con una disolución de sacarosa.

EJEMPLO 2

El *phantom* de corazón, otro tejido con alto contenido en agua y propiedades similares a las del músculo, se preparó con 49,94%wt acetonitrilo, 1,58%wt NaCl en agua desionizada. En la Figura 2 se muestran las curvas de la constante dieléctrica y del factor de pérdidas del *phantom*, de nuevo comparado con los espectros del músculo cardíaco según Gabriel, y en el rango de frecuencias entre 0,5 y 18 GHz.

En este caso, se obtuvo una pendiente más pronunciada que el músculo en la parte real, pero la máxima desviación producida es de una unidad en la parte real en las frecuencias inicial y final medidas, siendo el factor de pérdidas idéntico.

EJEMPLO 3

El *phantom* de páncreas se preparó como una disolución acuosa de 44,49%wt acetonitrilo y 1,09%wt NaCl. Los espectros del *phantom* y del tejido según Gabriel se muestran en la Figura 3, de nuevo entre 0,5 y 18 GHz.

La aproximación del modelo sintético al comportamiento real de los tejidos es elevada, ya que la parte real sigue la misma tendencia en la caída y solo hay una desviación de alrededor de una unidad, que está dentro del rango de la variación producida por cambios de temperatura, así que no es significativa. El factor de pérdidas tiene una curva prácticamente idéntica al modelo de Gabriel, por lo que la aproximación en esta parte es incluso mejor a la de la real.

EJEMPLO 4

El *phantom* de colon se obtuvo, por un lado con una mezcla de 52,29%wt acetonitrilo y 1,42%wt NaCl en agua desionizada, o aún mejor, con una mezcla 48,5%wt acetonitrilo, 1,165%wt NaCl y 2,5%wt etanol (Scharlab) en agua desionizada. Se muestran en la Figura 4 ambos espectros junto con el de colon según Gabriel.

Con el etanol se consigue asemejar más la curva del *phantom* a la del tejido real sin afectar de manera notable a los valores de la constante dieléctrica ni al factor de pérdidas. A pesar de ser una pequeña cantidad de etanol, la caída que produce en la curva de la parte real es significativa, debido a que su frecuencia de relajación es
5 mucho menor tanto a la del agua como a la del acetonitrilo. Añadiendo cantidades más importantes de etanol se podrían conseguir valores que no son posibles limitando las disoluciones a agua, acetonitrilo y sal.

El acetonitrilo y el etanol reducen la constante dieléctrica del agua a todas las
10 frecuencias, aunque el etanol lo hace de un modo mayor. Al mismo tiempo que reducen el valor de la parte real, el acetonitrilo reduce la pendiente y el etanol la aumenta, así que en este sentido tienen comportamientos opuestos. El NaCl baja las curvas sin modificar la pendiente, aunque su influencia más bien se centra en la parte imaginaria. En la parte imaginaria también tienen comportamientos diferentes.
15 Mientras que el acetonitrilo baja las pérdidas del agua a todas las frecuencias, el etanol las aumenta y su incorporación a altas proporciones puede provocar que el máximo de pérdidas se produzca dentro del rango UWB. El NaCl aumenta el factor de pérdidas únicamente a las primeras frecuencias estudiadas, convergiendo en un punto a las más altas, en las que la sal no ejerce ninguna influencia. El único modo de
20 regular las pérdidas a altas frecuencias es, pues, variando la proporción de acetonitrilo.

EJEMPLO 5

El *phantom* de hígado se obtuvo con una mezcla de 51%wt acetonitrilo, 0,95%wt NaCl
25 y 17%wt etanol en agua desionizada. Se muestra en la Figura 5 su espectro junto con el de hígado según Gabriel, entre 0,5 y 18 GHz.

En la parte real no se consiguió la misma pendiente que el modelo de Gabriel, aunque con un nivel de acercamiento muy elevado y una desviación mínima a todas las
30 frecuencias. La solución hubiese sido añadir más acetonitrilo, que baja los valores y reduce la pendiente, pero eso habría bajado el factor de pérdidas a altas frecuencias, cosa que no es de interés.

EJEMPLO 6

35 Entre los tejidos con alto contenido en agua que no se podían modelar usando acetonitrilo, agua y cloruro sódico únicamente, se encontraba también el cartílago, por

tener unos valores de constante dieléctrica mucho menores que el agua y con una fuerte pendiente imposible de reproducir con el uso únicamente de acetonitrilo. En este caso fue necesaria una concentración importante de etanol para conseguir dicha pendiente. El *phantom* de cartílago se obtuvo con una mezcla de 41%wt acetonitrilo, 1%wt NaCl y 30%wt etanol en agua desionizada. Se muestra en la Figura 6 su espectro junto con el de cartílago según Gabriel, entre 0,5 y 18 GHz.

En la parte real de la permitividad se presenta una desviación del *phantom* respecto al tejido real en torno a una unidad, pero respetando la caída que se produce con la frecuencia que es igual en ambas curvas. Esto representa aproximadamente una desviación del 2,5% a 3 GHz y del 3,5% a 8,5 GHz. Como en el caso del hígado, se pierde aproximación intencionadamente en la parte real para reproducir niveles extraordinarios de imitación de la parte imaginaria, donde se ajustan notablemente tanto la tendencia de la curva como los valores a todas las frecuencias.

EJEMPLO 7

El hígado se puede imitar también con un *phantom* sólido (o *phantom* gel), en este ejemplo empleando poliacrilamida (PAM). En primer lugar se preparó PAM entrecruzada un 0,125%wt. Para ello se mezcló en un frasco ISO de vidrio el monómero acrilamida (Scharlau), N,N'-metilenbisacrilamida (NMBA) (Sigma-Aldrich), como agente entrecruzador con el fin de obtener una red polimérica, y persulfato de amonio (PSA) (Avocado) como iniciador de la reacción de polimerización. El PSA se rompe homolíticamente en presencia de luz UV y forma radicales libres que atacan el doble enlace entre carbonos de la acrilamida. Esta mezcla se mantuvo en agitación, sobre un agitador magnético, en frasco cerrado durante 1 h. La polimerización se llevó a cabo en este caso en un molde plano transparente, de vidrio, de 2 mm de espesor interno, con un orificio por donde se introdujo la mezcla reactiva. Se tapó el orificio y la polimerización se llevó a cabo en horno ultravioleta durante 24h, seguidas de una post-polimerización en horno de convección forzada a 90°C durante otras 24 h. A continuación, y tras desmoldear, se lavaron los materiales en etanol hirviendo durante 2 días, cambiando el etanol cada 8 h. De esta manera se eliminaron los residuos no polimerizados. Finalmente, se troquelaron con diámetro de 12 mm.

La temperatura de transición vítrea de la PAM es de 165 °C, esto quiere decir que a temperatura ambiente y en estado xerogel se comportará como un vidrio. Por este motivo, y porque el cambio a estado vítreo es muy brusco y probablemente quebraría

el material, los geles PAM no se secaron. Los materiales se hincharon hasta equilibrio en una disolución de 35%wt acetonitrilo y 0,75%wt NaCl, que se renovó varias veces para asegurar la eliminación del etanol. La Figura 7 muestra la constante dieléctrica y el factor de pérdidas. Tanto la parte real como la imaginaria del *phantom* siguen la
5 tendencia de las curvas de Gabriel, habiendo una desviación mínima en ambas partes.

EJEMPLO 8

En la Figura 8 se representan los gráficos del *phantom* sólido correspondiente al corazón, preparado de nuevo a partir de PAM entrecruzado un 0,125%wt e hinchado
10 en una disolución acuosa con un 19,5%wt de acetonitrilo y 1,25%wt de NaCl. Los valores son muy parecidos a los de Gabriel en ambas partes de la permitividad relativa, siendo únicamente relevante la desviación que se produce en la constante dieléctrica a altas frecuencias, aunque en ningún caso es superior a la unidad.

REIVINDICACIONES

1. Modelo sintético de tejidos biológicos formado por una disolución que comprende:
 - una sal inorgánica que se selecciona de entre cloruro sódico, cloruro potásico o bromuro sódico, en una proporción del 0 al 5% en peso respecto al total,
 - acetonitrilo en una proporción de 10 a 70% en peso respecto al total,
 - al menos un disolvente polar en una proporción de entre 30 a 90% en peso respecto al total.
2. Modelo sintético según la reivindicación 1 donde la sal inorgánica es cloruro de sodio.
3. Modelo sintético según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el acetonitrilo está en una proporción de entre 10 a 60%.
4. Modelo sintético según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el disolvente polar se selecciona de entre agua, etanol o acetona.
5. Modelo sintético según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende un agente biocida.
6. Modelo sintético según la reivindicación anterior donde el agente biocida es la azida de sodio.
7. Modelo sintético según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la disolución está contenida en un gel polimérico de origen natural o sintético.
8. Modelo sintético según la reivindicación anterior donde el gel polimérico se selecciona de entre la familia de las acrilamidas, ácido acrílico, hidroxiacrilatos, gelatina, agar-agar, alginato, quitosano o ácido hialurónico.
9. Uso del modelo sintético según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la simulación del comportamiento de tejidos biológicos en la banda de frecuencias de 0,5 a 18 GHz.
10. Procedimiento de obtención del modelo sintético según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende las siguientes etapas:

- a) preparación de una la mezcla líquida por adición de los componentes según la reivindicación 1, y
 - b) mezclado y agitación de la disolución preparadas en (a), en frasco cerrado.
- 5 11. Procedimiento de obtención del modelo sintético según la reivindicación 10, que además comprende las siguientes etapas:
- c) preparación de una mezcla reactiva que comprende al menos un monómero formador del polímero final, un iniciador y un agente entrecruzante, y posterior agitación de esta mezcla;
- 10 d) polimerización de la mezcla reactiva en un molde; e
- e) inmersión del producto obtenido en (d) tras su desmoldado en la mezcla líquida obtenida en (b) para su hinchado hasta equilibrio.
12. Procedimiento según la reivindicación 10 u 11, que comprende la adición de un
- 15 biocida a la mezcla líquida en el momento de su preparación.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, donde el biocida es azida de sodio.

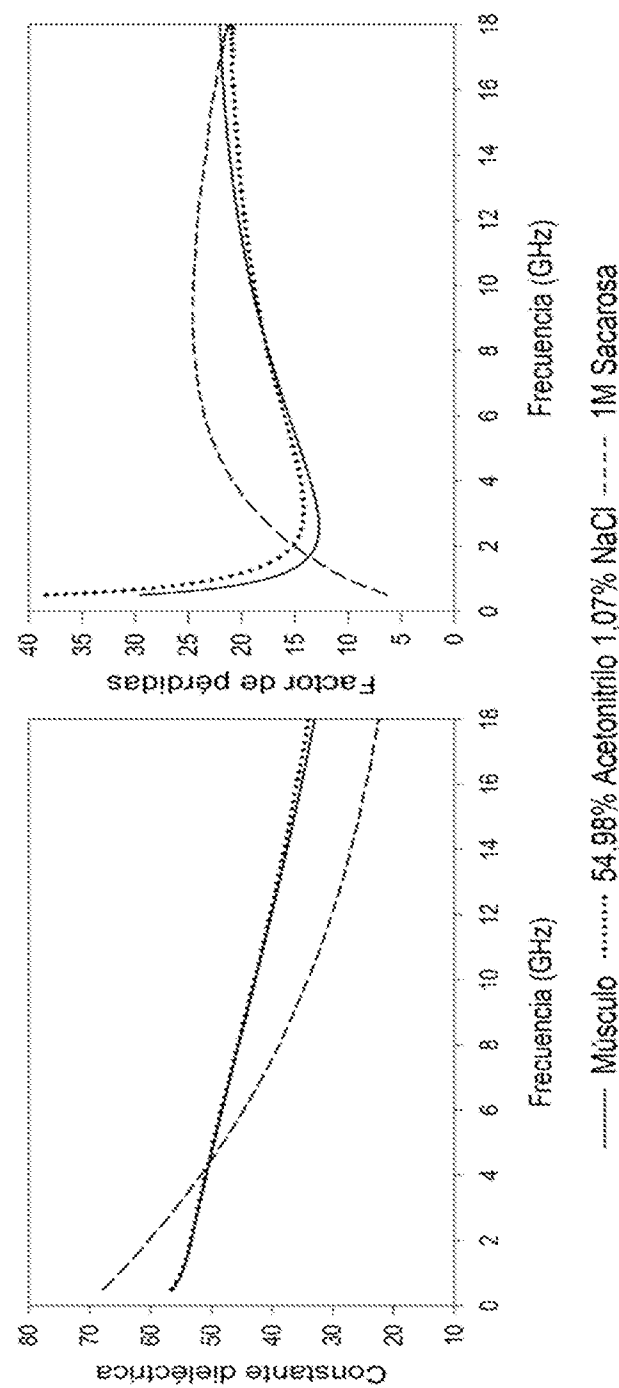


FIG.1

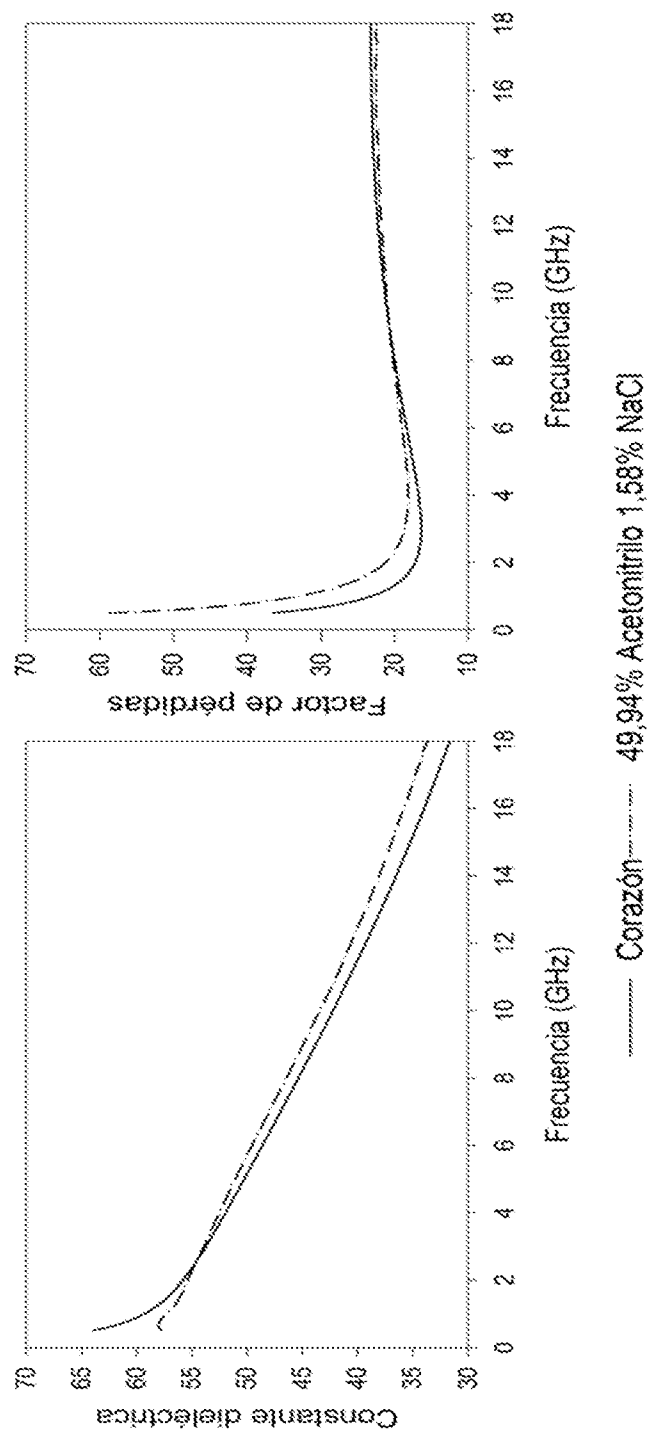


FIG.2

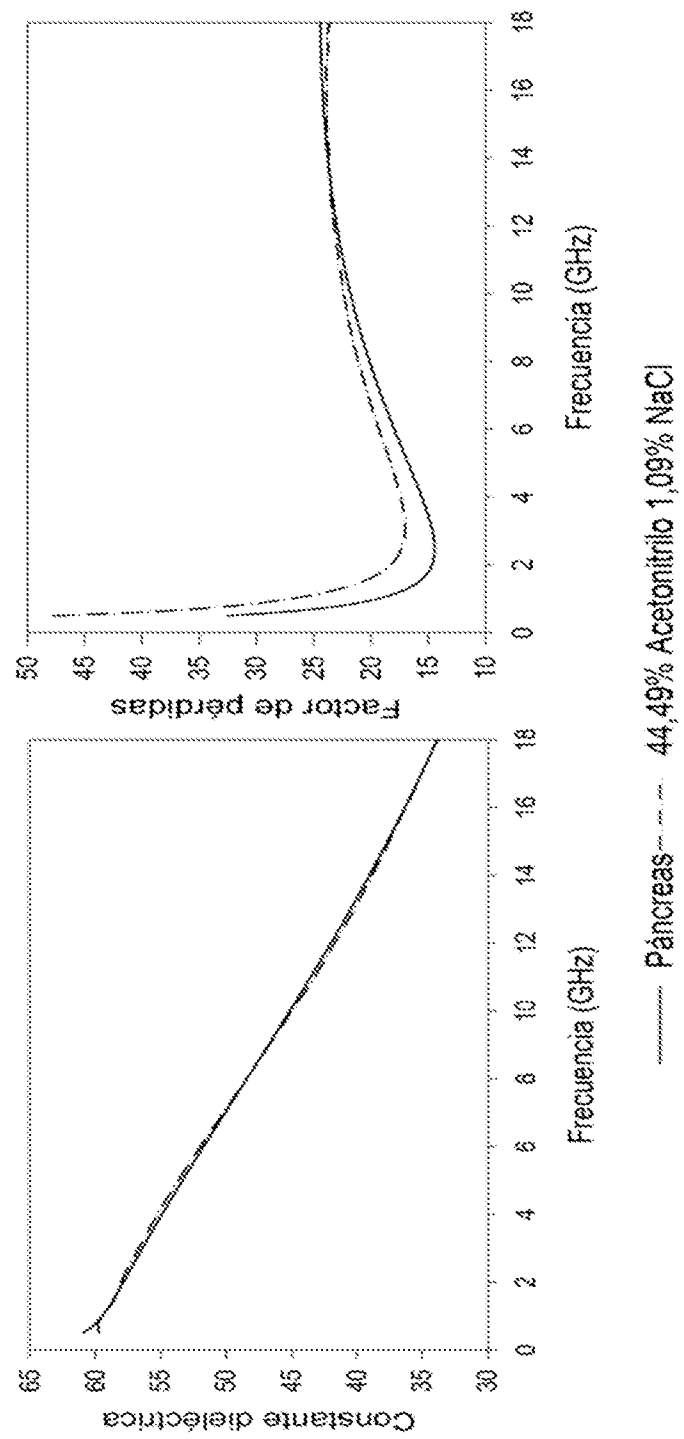


FIG.3

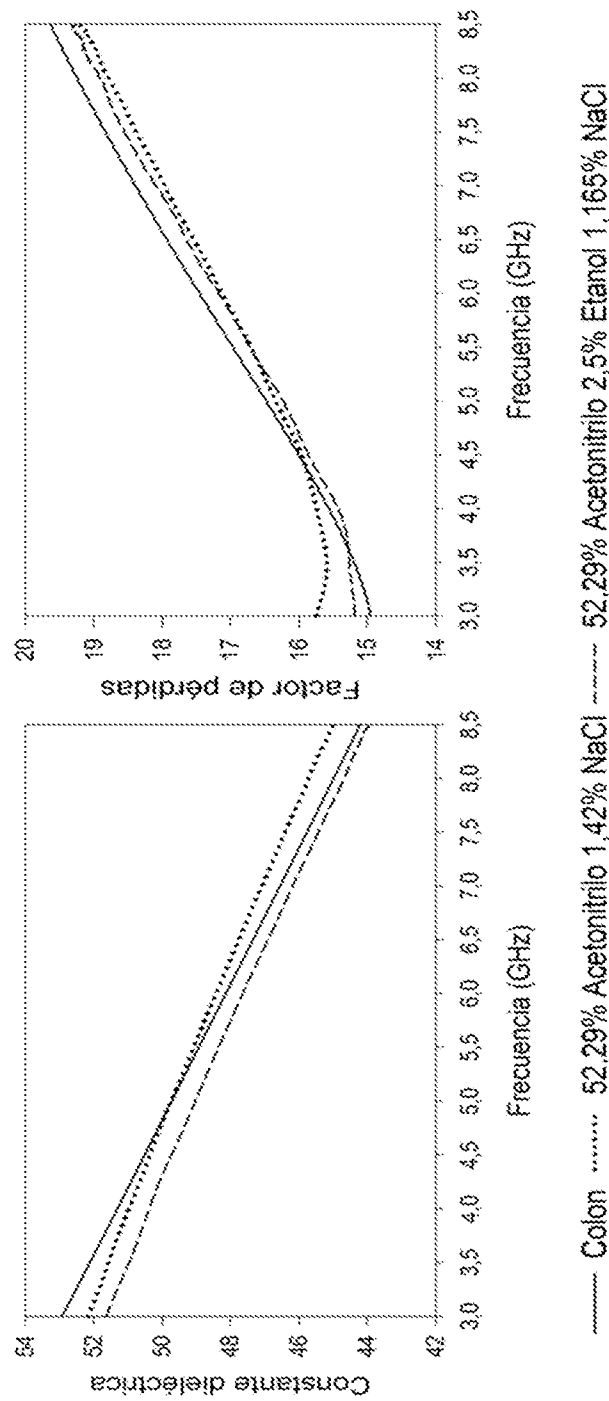


FIG.4

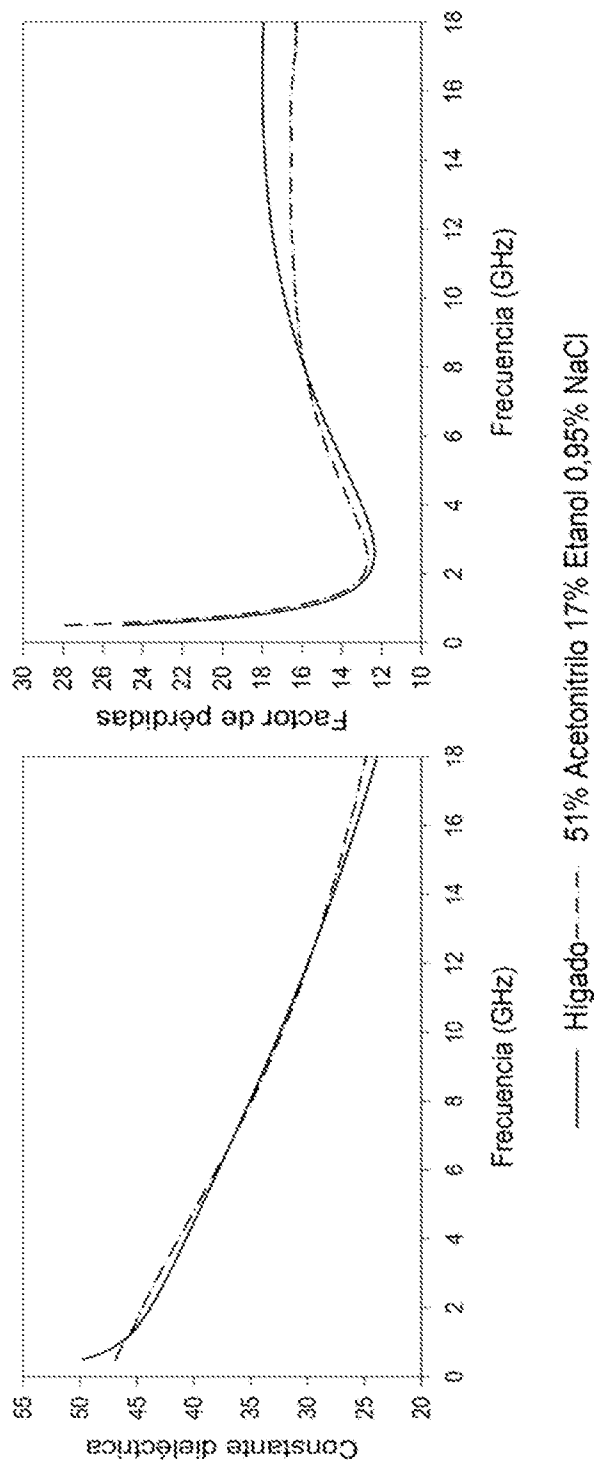


FIG.5

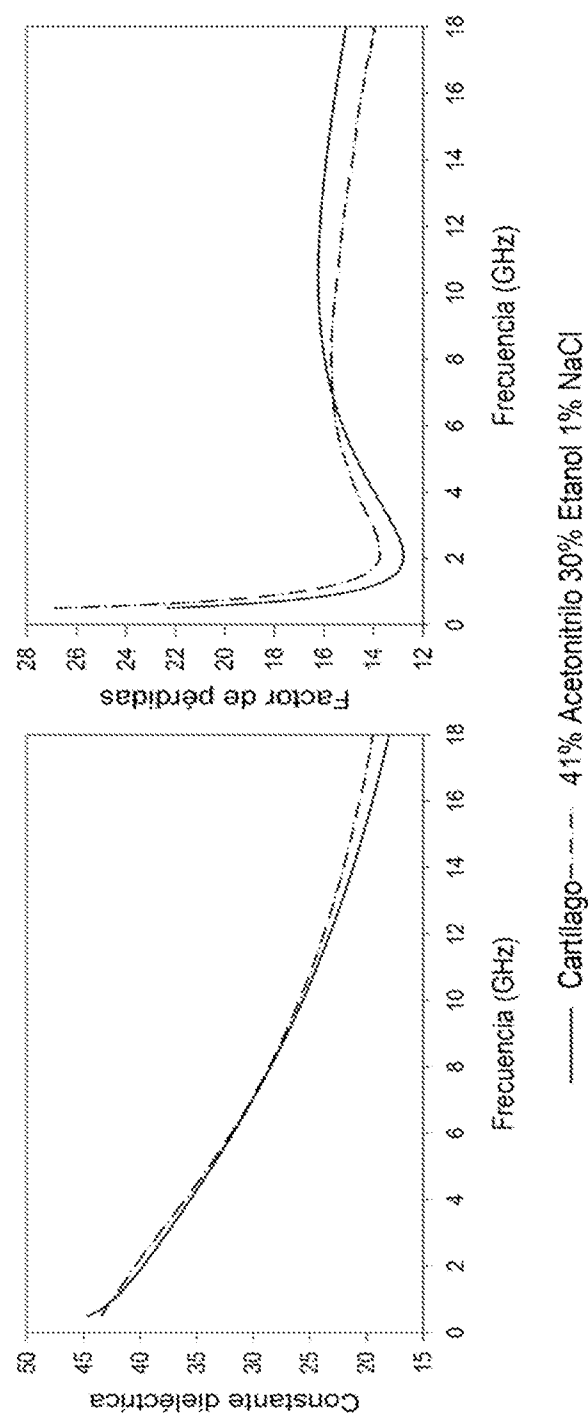


FIG.6

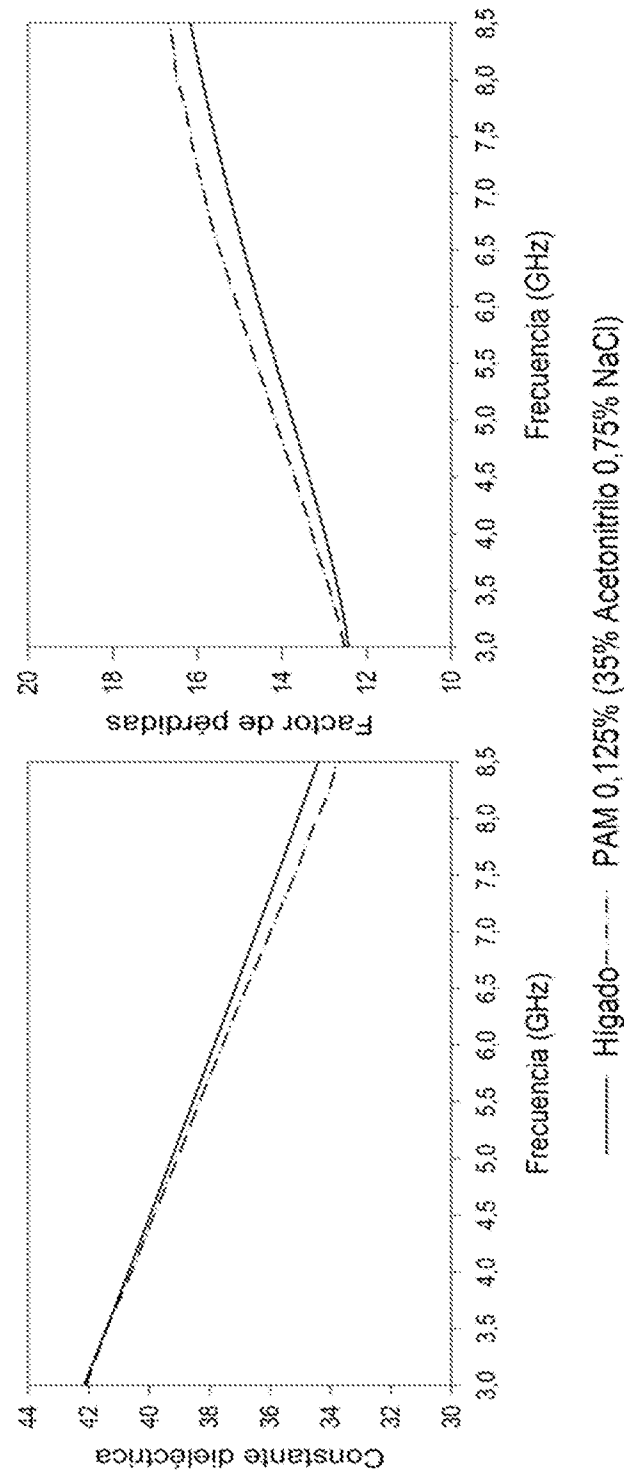


FIG.7

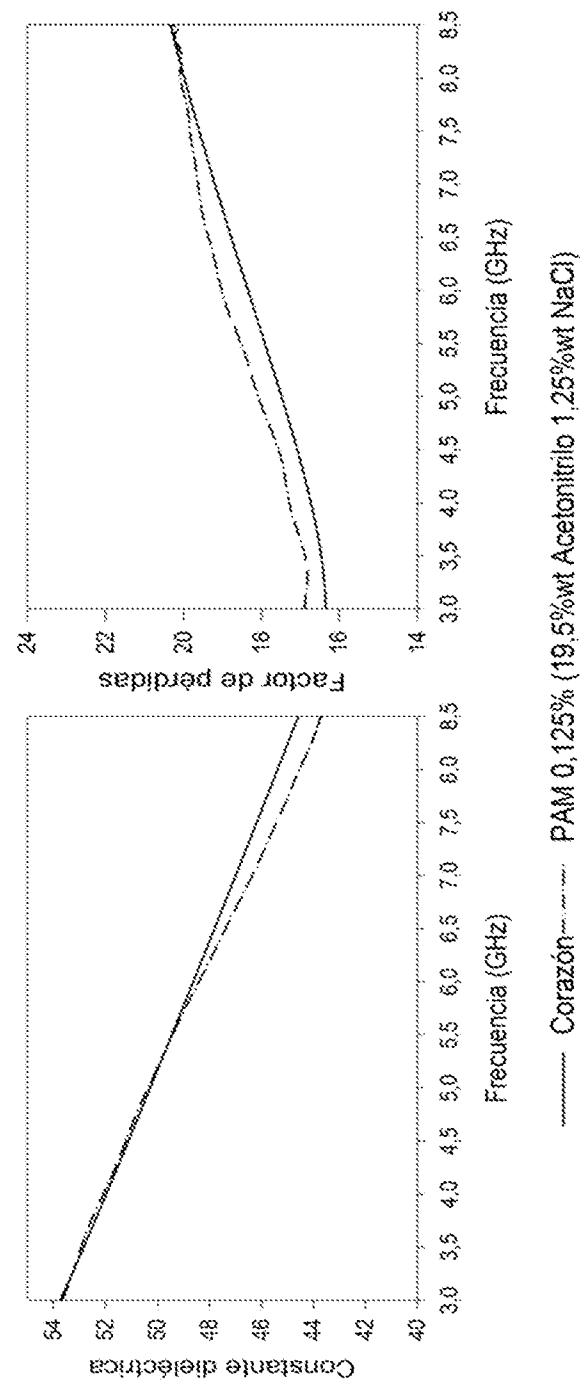


FIG. 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2016/070912

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01R29/08 (2006.01)

G09B23/30 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01R, G09B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPIAP, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL,XPESP, XPESP2

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006251012 A (YOKOHAMA RUBBER CO LTD) 21/09/2006, claims 1-3, 5; paragraphs [0012-0013],[0022]	1, 2, 4-13
A	JP H0546074 A (NIPPON TELEGRAPH & TELEPHONE) 26/02/1993, Paragraphs [003], [0017], [0021]	1, 2, 4
A	US 2009098521 A1 (KUO TSUNG-TER ET AL.) 16/04/2009, claim 11; description paragraph [0021]	1, 2, 7, 8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28/03/2017

Date of mailing of the international search report
(11/04/2017)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
M. Serriñá Ramírez

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3493072

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2016/070912

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP2006251012 A	21.09.2006	NONE	
-----	-----	-----	-----
JPH0546074 A	26.02.1993	NONE	
-----	-----	-----	-----
US2009098521 A1	16.04.2009	TW200918109 A	01.05.2009
		TWI338584B B	11.03.2011
		US8568147 B2	29.10.2013
-----	-----	-----	-----

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2016/070912

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

G01R29/08 (2006.01)

G09B23/30 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

G01R, G09B

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

EPODOC, INVENES, WPIAP, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL,XPESP, XPESP2

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	JP 2006251012 A (YOKOHAMA RUBBER CO LTD) 21/09/2006, Reivindicaciones 1-3, 5; párrafos [0012-0013], [0022]	1, 2, 4-13
A	JP H0546074 A (NIPPON TELEGRAPH & TELEPHONE) 26/02/1993, Párrafos [003], [0017], [0021]	1, 2, 4
A	US 2009098521 A1 (KUO TSUNG-TER ET AL.) 16/04/2009, Reivindicación 11; descripción párrafo [0021]	1, 2, 7, 8

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
28/03/2017

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
11 de abril de 2017 (11/04/2017)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
M. Serriñá Ramírez
Nº de teléfono 91 3493072

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2016/070912

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
JP2006251012 A	21.09.2006	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----
JPH0546074 A	26.02.1993	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----
US2009098521 A1	16.04.2009	TW200918109 A	01.05.2009
		TWI338584B B	11.03.2011
		US8568147 B2	29.10.2013
-----	-----	-----	-----