



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	460.489	20 A3
	22	FECHA DE PRESENTACION	6-7-77	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presentación de solicitud y según el contenido de la memoria adjunta.

PATENTE DE INTRODUCCION

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL G01N
------------------------	--

54 TITULO DE LA INVENCIÓN UN METODO DE PREPARACION DE UN PATRON DE CONTROL DE LA SANGRE.

56 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Patente USA nº 3.973.913 de 10-8-76

71 SOLICITANTE (S) AMERICAN HOSPITAL SUPPLY CORPORATION.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 1740 Ridge Avenue, Evanston, Illinois 60201- ESTADOS UNIDOS.-
--

72 INVENTOR (ES)	
------------------	--

73 TITULAR (ES)	
-----------------	--

74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.	
---	--

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

10

Un patrón de control estable de la sangre y un método para el control de la calidad de la medida del pH de la sangre y de los gases en el laboratorio clínico. El patrón de control de la sangre está constituido por un receptáculo herméticamente cerrado que contiene glóbulos rojos especialmente tratados y un espacio superior gaseoso cuyo volumen es como mínimo igual al volumen de los glóbulos rojos. El tratamiento especial consiste en lavar bien y separar los glóbulos rojos de los componentes del plasma, tratamiento suave con un aldehído y retención en una solución tamponada. El espacio superior contiene de 0. a 15 % de CO₂, de 0 a 25 % de O₂ y el resto de N₂ y/o un gas inerte.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20

Esta invención se refiere a un patrón de control de la sangre. Más especialmente, esta invención se refiere a un patrón estable de control de la sangre y a un método para el control de la calidad de la medida del pH y de los gases de la sangre en el laboratorio clínico.

25

El suero sanguíneo es un humor biológico complejo que contiene diversos componentes de importancia fisiológica sustancial. En la persona sana normal o media, las concentraciones de estos componentes caen dentro de ciertos límites razonablemente bien definidos. Cuando se encuentra por análisis que cualquiera de estos componentes está fuera de sus límites normales, esto puede constituir una indicación de un estado patológico que requiere atención médica.

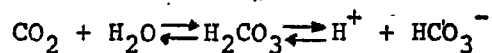
30

La determinación de los gases, electrolitos y equilibrio ácido-base de la sangre constituye un aspecto importante de este análisis. Así, las concentraciones de oxígeno y dióxido

1 de carbono en la sangre pueden indicar las anomalías de
la función pulmonar. La importancia del transporte de oxígeno
por la sangre en la respiración y la regulación respiratoria
del equilibrio catión-anión es muy conocida. Mediante
5 el proceso de homeostasis, el organismo tiende a preservar
un estado de equilibrio que se manifiesta en tres formas cuando
se aplica al metabolismo del agua y de los electrolitos:

1. Preservación del pH o equilibrio ácido-base.
2. Preservación de la composición iónica.
- 10 3. Preservación de la osmolalidad.

Los sistemas tampones de los espacios intracelulares y
extracelulares mantienen el pH dentro de estrechos límites.
De los diversos tampones fisiológicos, solamente el sistema
de bicarbonato contiene un componente, el dióxido de carbono
15 que es volátil a las temperaturas del organismo y que, por
lo tanto, puede ser regulado por los pulmones. Así, el análisis
del sistema tampón de bicarbonato permite estimar directamente
el equilibrio ácido-base respiratorio. En el plasma
hay presente dióxido de carbono disuelto de acuerdo con la
20 siguiente ecuación:



El dióxido de carbono también se encuentra en los glóbulos
rojos en estado disuelto o combinado con la hemoglobina
para formar carbamino-CO₂ o en un complejo basado en la acción
25 de la enzima anhidrasa carbónica que está presente en los
eritrocitos.

La interrelación entre el CO₂ total, el bicarbonato, el
ácido carbónico, la pCO₂ y el pH en la sangre puede ser descrita
30 por la conocida ecuación de Henderson-Hasselbalch:

1

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

donde

pH es el pH medido en la sangre arterial

5

pK es el logaritmo de la inversa de la constante de disociación del sistema de bicarbonato

HCO_3^- es la verdadera concentración de bicarbonato en milimoles/litro

H_2CO_3 es la concentración de ácido carbónico en milimoles/litro.

10

Los valores del pH, CO_2 total y pCO_2 pueden ser determinados experimentalmente y su relación matemática puede ser ilustrada después mediante la aplicación de la ecuación de Henderson-Hasselbalch.

15

Se han puesto a punto diversos instrumentos para la determinación de los parámetros que comprenden los gases de la sangre y el equilibrio ácido-base. Estos instrumentos generalmente son capaces de medir el pH, pCO_2 y pO_2 de la sangre. Como ejemplos ilustrativos de estos instrumentos citaremos los descritos en las patentes estadounidenses 3.658.478 y 3.652.843. Instrumentos de este tipo son vendidos por Instrumentation Laboratory Inc., con el nombre de Analizador del pH/gases de la sangre IL 113. Otro instrumento de este tipo es el Analizador del pH/gases de la sangre Corning, descrito en la patente estadounidense 3.763.422. Todavía otro instrumento comercial para la medida del pH, pO_2 y pCO_2 de la sangre es el Microsistema y Analizador Digital ácido-base de la sangre BMS3 Mk2 de The London Company, Radiometer A/S. En las patentes estadounidenses 3.654.445 y

20

25

30

3.874.850 se encuentran descritos instrumentos de este último

1 tipo.

5 El uso de los instrumentos anteriores y otros de este tipo para la determinación de los gases de la sangre en el laboratorio clínico plantea problemas únicos de control de la calidad. Naturalmente, en primer lugar los instrumentos deben ser apropiadamente calibrados. La calibración de estos instrumentos puede realizarse dosificando gases normalizados a través del instrumento o por aplicación de un fluido de calibración tal como una solución acuosa de bicarbonato como se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense 10 3.681.255. Sin embargo, la calibración del instrumento solamente es uno de los problemas de la instrumentación clínica para la medida de los gases de la sangre. Para garantizar un cuidado del paciente de gran calidad, el sistema de instrumentación debe ser ensayado frecuentemente y el personal de laboratorio debe responder rápidamente a cualquier malfuncionamiento del sistema. Para este último fin, se han puesto a 15 punto patrones de control que pueden ser aplicados periódicamente al instrumento, a intervalos de tiempo predeterminados para garantizar un control adecuado de la calidad. Un tipo de estos patrones de control es un suero humano liofilizado que se reconstituye con un diluyente líquido antes de utilizarlo. Se encuentran ejemplos de este tipo de patrón de control en las patentes estadounidenses 3.466.249 y 3.629.142. 20 Sin embargo, estos materiales no son totalmente útiles para fines de control cuando el análisis de gases de la sangre incluye la determinación del oxígeno, porque el suero reconstituido no contiene la proporción deseada de oxígeno disuelto. Más bien son adecuados para controlar otros valores biológicos como los determinados en un autoanalizador Technicon 25 30

1 SMA/12.

Otro de estos patrones de control contiene sangre que se reconstituye por adición de un líquido que contiene fluoruro y un yodoacetato o un fluoracetato para estabilizar la sangre, como se describe en la patente estadounidense 3.859.049. Sin embargo, este material tampoco proporciona los niveles deseados de oxígeno para el control de instrumentos que incluyen la determinación del oxígeno de la sangre.

5
10 Aunque se sabe que los glóbulos rojos pueden ser estabilizados para diversos fines, por ejemplo por tratamiento térmico o con los distintos fijativos químicos descritos en las patentes estadounidenses 3.574.137 y 3.640.896 o mediante lavado a fondo para separarlos de otros constituyentes de la sangre, como se indica en la patente estadounidense 3.558.522, 15 estos materiales solamente son útiles para el recuento sanguíneo y fines similares y no proporcionan las condiciones necesarias para el control del pH y de los gases de la sangre.

20 También es sabido que los glóbulos rojos pueden ser estabilizados con fines de hemaglutinación o para servir como absorbentes de afinidad para antígenos o anticuerpos, por tratamiento riguroso de las células con aldehídos. Este tratamiento para uso en ensayos de diagnóstico está descrito en las patentes estadounidenses 3.096.250, 3.426.123, 3.708.572, 25 3.714.345 y 3.925.541 y en la solicitud de patente estadounidense número de serie 362.308, presentada el 21 de Mayo de 1973, ahora patente estadounidense 3.914.400. Tampoco estos materiales son útiles para los fines de diagnóstico descritos ya que no proporcionan las condiciones aquí indicadas para el control del pH y de los gases de la sangre.

30

1 BREVE COMPENDIO DE LA INVENCION

5 De acuerdo con esta invención, se proporciona un patrón de control de la sangre estable y un método para el control de la calidad de la medida del pH y de los gases de la sangre en un laboratorio clínico. El patrón de control de la sangre está constituido por un receptáculo herméticamente cerrado que contiene glóbulos rojos especialmente tratados y un espacio superior gaseoso con un volumen como mínimo aproximadamente igual al volumen de las células sanguíneas tratadas. Este tratamiento especial consiste en lavar a fondo y separar los glóbulos rojos de los componentes del plasma, tratamiento suave con aldehído y retención en una solución tamponada. El espacio superior está constituido por un gas o una mezcla de gases que comprenden de 0 a 15 % de CO₂, de 0 a 25 % de O₂ y el resto sustancialmente N₂ y/o un gas inerte.

10 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15 Las fracciones principales de la sangre son el plasma, los glóbulos rojos o eritrocitos, las plaquetas y los glóbulos blancos. En el organismo de un ser humano adulto medio, que contiene alrededor de 5 litros de sangre, los glóbulos rojos representan alrededor de 2,2 litros. De acuerdo con esta invención, primero se separan estos glóbulos rojos de los otros componentes de la sangre y a continuación se tratan como se define aquí.

20 Para evitar la coagulación durante el almacenamiento, normalmente la sangre completa se recoge en una solución anticoagulante tal como una solución de heparina, EDTA, ACD o CPD. La sangre completa recogida de esta manera puede ser almacenada normalmente hasta durante 21 a 28 días sin afectar

25

30

1 gravemente a la viabilidad de los glóbulos rojos residuales.
Desde el final de la segunda guerra mundial, la recogida y
almacenamiento de la sangre ha experimentado variaciones con-
siderables y varios progresos en la separación de los compo-
5 nentes de la sangre han dado lugar a la práctica de la mo-
derna terapia con componentes sanguíneos. Mediante estos
procedimientos, los glóbulos rojos pueden ser separados de
la sangre completa por sedimentación y centrifugación. Los
glóbulos rojos separados pueden ser glicerolizados y después
10 almacenados en estado congelado para uso posterior. Análoga-
mente, el plasma separado también puede ser congelado y al-
macenado o sus fracciones separadas pueden ser congeladas y
almacenadas para uso ulterior.

15 De acuerdo con esta invención, puede emplearse cualquie-
ra de las fuentes citadas de glóbulos rojos, glóbulos frescos
o caducados (glóbulos almacenados durante más de 21 a 28
días). Estos glóbulos pueden proceder del hombre o de otros
mamíferos tales como las especies equina, bovina, porcina y
ovina.

20 Para garantizar la separación completa de los otros com-
ponentes de la sangre, los glóbulos rojos se sedimentan o
centrifugan y se lavan a fondo. La sedimentación es facili-
tada por centrifugación en una centrífuga convencional para
sangre. Las centrífugas para esta sedimentación de los gló-
25 bulos rojos son muy conocidas y se prefiere una centrífuga
del tipo de flujo continuo como el aparato comercial de la
Haemonetics Corp. Las centrífugas de este tipo están descri-
tas, por ejemplo, en la patente estadounidense 3.706.412. En
este tipo de centrífuga, la cubeta tiene dos partes, una que
30 gira y otra que es estacionaria. A medida que la sangre de

1 los glóbulos rojos previamente separados entran en la cubeta giratoria, los glóbulos son distribuidos a la periferia y a medida que se llena la cubeta, se separa el líquido que sobrenada de los glóbulos rojos. Estos últimos se mantienen
5 en suspensión por la fuerza centrífuga mientras que el líquido que sobrenada es expulsado a través de una salida de efluentes que conduce a un receptáculo de recogida de residuos.

10 Después se prepara una solución de lavado para seguir la misma trayectoria que los glóbulos rojos. La solución de lavado es una solución salina que preferiblemente es solución salina fisiológica normal conteniendo alrededor de 0,9 % de NaCl pero también puede contener otras sustancias como, por ejemplo, los componentes de la solución de Alsever.
15 La disposición geométrica de la centrífuga mantiene los glóbulos en circulación contra el flujo de solución limpia de lavado a medida que la solución de lavado utilizada es expulsada a través de la salida de efluente. Una vez completado el lavado, se detiene la centrífuga y los glóbulos lavados
20 se sifonan a una vasija colectoras separada.

Otro ejemplo de una centrífuga de sangre convencional, adecuada para uso en la invención, es el separador Celltrifuge, aparato comercial de la American Instruments Company.

25 En los procesos de lavado anteriores, los glóbulos rojos se lavan preferiblemente con alrededor de 5 a 30 volúmenes de la solución salina de lavado. En un ejemplo preferido se lava una unidad de sangre (1 pinta, 568 cc) con alrededor de 3-4 litros de solución salina.

30 Después del lavado salino, los glóbulos rojos están dispuestos para el tratamiento suave con aldehído. Si no se

1 tratan inmediatamente, se prefiere almacenar temporalmente
los glóbulos en solución de Alsever. Esta solución puede ser
5 preparada mezclando los siguientes componentes en las canti-
dades indicadas y diluyendo con agua hasta un volumen de
3 litros:

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
Glucosa (dextrosa)	61,5 g
Citrato sódico	24,0 g
Cloruro sódico	12,6 g
10 Acido cítrico (solución al 1%)	15,6 ml
Neomicina	300 mg
Cloranfenicol	990 mg

15 Los componentes deben mezclarse bien y ajustar el pH
entre 6,4 y 6,8 aproximadamente. Los glóbulos rojos lavados
pueden ser mantenidos en la solución de Alsever durante unos
45 días a 2-8°C.

20 Los glóbulos rojos lavados, cuando están dispuestos pa-
ra el tratamiento con aldehído, primero se suspenden de nue-
vo en solución salina en proporciones de alrededor de 1 parte
en volumen de glóbulos por 5 a 30 partes en volumen de solu-
ción salina. El tratamiento suave con aldehído que va a conti-
25 nuación consiste en agregar con relativa lentitud una solu-
ción salina del aldehído sobre los glóbulos y mezclar a la
temperatura ambiente y generalmente entre unos 20 y unos
26°C. La concentración de la solución de aldehído oscila pre-
feriblemente entre alrededor de 0,1 y 0,6 M de aldehído en
solución salina. Los aldehídos que se utilizan en la solu-
30 ción salina de aldehído son generalmente aldehídos alifáticos
de 1 a unos 6 átomos de carbono como, por ejemplo, formaldehí-
do, acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído, aldehído

1 malónico, succinaldehído, glutaraldehído y aldehído pirúvi-
co. Preferiblemente la solución salina es solución fisioló-
gica normal y el aldehído es preferiblemente un monoaldehí-
do, en especial el formaldehído. La suspensión de los gló-
5 bulos rojos en la solución salina de aldehído se mezcla por
ejemplo por agitación durante unos 15 minutos a unas 4 horas,
preferiblemente durante unos 60 minutos, durante cuyo tiem-
po los glóbulos adquieren un aspecto rojo brillante que se-
meja al de la sangre arterial fresca.

10 Después del tratamiento suave con el aldehído, los gló-
bulos tratados se sedimentan por ejemplo por centrifugación
y se lavan de nuevo con solución salina aproximadamente en
las mismas proporciones que en el lavado salino inicial.

15 Como antes, los glóbulos rojos pueden ser utilizados
directamente en la siguiente etapa o bien pueden ser almace-
nados temporalmente en solución de Alsever a 2-8°C.

20 Una vez completado el tratamiento con aldehído, los gló-
bulos rojos son tamponados y trasegados a receptáculos ade-
cuados que pueden ser cerrados herméticamente para quedar to-
talmente herméticos a los gases de la atmósfera ambiente. Es-
tos receptáculos pueden ser, por ejemplo, ampollas, viales o
frascos de vidrio.

25 El tamponamiento de los glóbulos es de tal naturaleza
que se mantiene el pH deseado de 7 a 7,7 aproximadamente,
según si el patrón de control de la sangre ha de ser represen-
tativo del intervalo normal, de acidosis o de alcalosis. El
intervalo normal es alrededor de $7,4 \pm 0,1$ mientras que la
acidosis es de 7,0 a 7,3 y la alcalosis es de $7,6 \pm 0,1$. La
30 molaridad del tampón es preferiblemente alrededor de 0,05 a
0,2M. Pueden utilizarse los materiales convencionales para

1 tampones como, por ejemplo, fosfato y tampones Tris, pero
el fosfato es generalmente útil solo a un pH inferior a 7,5
mientras que el Tris es generalmente útil solo a un pH supe-
5 rior a 7,5. Los tampones preferidos para mantener el pH de-
seado son el ácido N-tri(hidroximetil)metil-2-aminoetanosul-
fónico (TES) y el ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etano-
sulfónico (HEPES). Estos y otros materiales tampones adecua-
dos han sido descritos por Good y colaboradores, Biochemis-
try, 5, 467-77 (1966). a

10 También se agrega a los glóbulos rojos ion bicarbonato,
por ejemplo NaHCO_3 , en cantidad suficiente para llevar la
 pCO_2 a un nivel de 20 a 55 mm Hg aproximadamente.

15 Los glóbulos tamponados se introducen en los receptácu-
los hasta un nivel tal que quede un espacio superior por lo
menos igual a aproximadamente el volumen de los glóbulos
rojos. Pueden utilizarse mayores volúmenes de espacio supe-
rior, por ejemplo hasta 50 veces el volumen de los glóbulos
rojos. Este espacio superior se llena después con un gas o
una mezcla de gases constituida por 0-15 % de CO_2 , 0-25 % de
20 O_2 y el resto de N_2 y/o un gas inerte. En el sentido utili-
zado aquí, el término gas inerte se refiere a cualquier gas
que sea inerte a las reacciones que tienen lugar en los elec-
trodos de los instrumentos analizadores del pH y de los ga-
ses de la sangre. En ese término se incluyen los llamados
25 gases inertes con un grupo completo de electrones en su órbi-
ta externa, por ejemplo He, Ne, Ar, Kr, Xe y Rn. Estos gases
pueden ser agregados desde fuentes de gas distintas o como
mezcla previa de los gases deseados.

30 Los electrodos a que nos hemos referido antes son los
electrodos convencionales de pH, pCO_2 y pO_2 utilizados en

1 los instrumentos de análisis del pH y de gases de la sangre
antes descritos. Por ejemplo, la concentración de ion hidró-
geno puede ser controlada con un electrodo de vidrio sensi-
ble al pH en cooperación con un electrodo de referencia de
5 Ag/AgCl; la presión parcial de dióxido de carbono puede ser
determinada en el fluido circulante mediante un electrodo de
CO₂ y el oxígeno puede ser controlado con un electrodo sensi-
ble al oxígeno.

10 Para garantizar que el patrón de control de la sangre
está saturado con el gas deseado, es preferible hacer pasar
el gas al receptáculo en un volumen de alrededor de 10 a 60
veces el volumen del receptáculo y después inmediatamente
se cierra el receptáculo antes de que pueda tener lugar nin-
gún intercambio significativo con los gases atmosféricos. La
15 hermeticidad a los gases deseada puede conseguirse, por ejem-
plo, empleando como receptáculo una ampolla de vidrio y fun-
diendo la parte superior de la ampolla a la llama para formar
un cierre a la llama. En el caso de viales o frascos, pueden
emplearse otros tipos de cierres herméticos convencionales.
20

Los gases contenidos en el receptáculo herméticamente
cerrado se ponen entonces en equilibrio con los glóbulos ro-
jos para formar, en esencia, un tonómetro en miniatura. Este
producto final permanece estable y proporciona los valores
25 deseados de pH, pO₂ y pCO₂ durante periodos de tiempo prolon-
gados, por ejemplo hasta 6 meses, cuando se mantiene a unos
2-8°C. La presencia de los glóbulos rojos también suministra
hemoglobina al patrón de control de la sangre y con ello per-
mite la determinación del Exceso de Base, a partir del cual
30 se puede calcular el contenido en O₂ y el O₂ de saturación.

1 El siguiente ejemplo detallado ilustrará mejor la invención aunque se observará que esta última no se limita a este ejemplo específico.

EJEMPLO

5 Una unidad (1 pinta, 568 cc) de sangre humana fresca recogida en una solución anticoagulante de ACD o CPD se introduce en una centrífuga de flujo continuo de la Haemonetics Corp. A medida que la sangre entra en la centrífuga, los glóbulos rojos se distribuyen en la periferia y el líquido
10 que sobrenada es expulsado a través de la salida de efluente. Durante la centrifugación, los glóbulos son lavados con 3 a 4 litros de solución lavadora constituida por una solución acuosa al 0,9 % de NaCl (solución salina fisiológica normal). Los glóbulos rojos lavados son sifonados a una vasija de recogida y después trasegados a una vasija que contiene 5 litros
15 de solución salina fisiológica normal. A la mezcla de glóbulos rojos/solución salina a 25°C se añaden entonces lentamente, durante un breve periodo de tiempo de 5 a 10 minutos, 500 ml de solución salina que contienen 40 ml de solución
20 de formaldehído (37 %) para formar así una solución 0,1M de formaldehído en NaCl al 0,9 %. La mezcla se agita a 25°C durante 60 minutos, durante los cuales los glóbulos adquieren un color rojo brillante similar al de la sangre arterial fresca. La mezcla de glóbulos tratados con formaldehído se
25 pasa después a la centrífuga de flujo continuo donde los glóbulos son lavados de nuevo con 6 a 8 litros de solución salina al 0,9 %. A continuación los glóbulos rojos lavados son sifonados a una vasija colectora y tamponados con una solución acuosa 0,1M de HEPES. Después se agrega una solución de
30 NaHCO_3 suficiente para ajustar la pCO_2 a 40 mm Hg. Finalmen-

1 te se ajusta el pH a 7,4. A continuación, los glóbulos
rojos tamponados se trasiegan en partes alícuotas de 2 ml
a unas ampollas de vidrio (vidrio Wheaton nº 1), con una
capacidad de 8ml cada una. Después se introduce en las
5 ampollas una mezcla gaseosas previamente preparada que
contiene 5 % de CO₂, 12 % de O₂ y 83 % de N₂, a un caudal
de 600 ml cada 60 segundos, siendo inundada cada ampolla
con 150 ml de gas. Las ampollas se cierran inmediatamen-
te haciendo girar la parte superior en una llama y tiran-
do de la punta.
10

Otros ejemplos serán evidentes para los expertos
en este campo después de leer la descripción anterior, sin
apartarse del espíritu y alcance de la invención y se pre-
tende que todos estos ejemplos están incluidos dentro de
15 las reivindicaciones del apéndice.

En resumen, la Patente de Introducción que se soli-
cita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Un método de preparación de un patrón de con-
20 trol de la sangre para el control de la calidad de la me-
dida del pH y de los gases de la sangre, caracterizado
porque consiste en lavar a fondo los eritrocitos en solu-
ción salina, mezclarlos suavemente con una solución de
aldehido y solución salina, lavarlos a fondo en solución
25 salina, tamponarlos a un pH de 7 a 7,7 aproximadamente,
mezclarlos con ión bicarbonato hasta una pCO₂ comprendida
aproximadamente entre 20 y 55 mm Hg, trasegarlos a recep-
táculos dejando un espacio superior gaseoso con un volumen
como mínimo igual aproximadamente al volumen de dichos
30 eritrocitos, inundar el espacio gaseoso con un gas cons-

1 tituído aproximadamente por 0 a 15 % de CO₂, 0 a 25 %
de O₂ y el resto seleccionado entre el grupo formado por
N₂ y gases inertes y mezclas de los mismos e inmediata-
mente después cerrar herméticamente dichos receptáculos
5 para formar un cierre hermético a los gases.

2.- Un método según la reivindicación 1, donde
el aldehído es un aldehído alifático de 1 a 6 átomos de
carbono aproximadamente.

10 3.- Un método según la reivindicación 1, donde el
aldehído es formaldehído.

4.- Un método según la reivindicación 1, donde
la solución salina es solución salina fisiológica normal.

5.- Un método según la reivindicación 1, donde
la concentración de aldehído es alrededor de 0,1 a 0,6 M.

15 6.- Un método según la reivindicación 1, donde el
tratamiento suave con el aldehído se realiza a unos 20-
26 °C, durante 15 minutos a 4 horas aproximadamente.

20 7.- Un método según la reivindicación 1, donde
el tampón está seleccionado entre el grupo formado por
tampones de HEPES y TES.

8.- Un método según la reivindicación 7, donde el
tampón es alrededor de 0,05 M a 0,2M.

25 9.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Introducción que se soli-
cita: UN METODO DE PREPARACION DE UN PATRON DE CONTROL
DE LA SANGRE.

30

