(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
28 de enero de 2021 (28.01.2021)

WIPO | PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2021/014040 A1

(51) Clasificación internacional de patentes:
A61B 8/08 (2006.01) *B06B 3/04* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2020/070457

(22) Fecha de presentación internacional:
14 de julio de 2020 (14.07.2020)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201930675 22 de julio de 2019 (22.07.2019) ES

(71) Solicitantes: **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS** [ES/ES]; C/ Serrano,117, 28006 Madrid (ES). **UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA** [ES/ES]; Servicio de Promoción y Apoyo a Investigación, Innovación y Transferencia, (I2T) Edificio Nexus (6G), Camí de Vera, s/n, 46022 Valencia (ES).

(72) Inventores: **JIMÉNEZ GONZÁLEZ, Noé**; Instituto De Instrumentacion Para Imagen Molecular, Camino De Vera S/n Edificio 8b Acceso N, 1ª Planta, 46022 Valencia (ES). **BENLLOCH BAVIERA, José María**; Instituto De Instrumentacion Para Imagen Molecular, Camino De Vera S/n Edificio 8b Acceso N, 1ª Planta, 46022 Valencia (ES). **CAMARENA FEMENÍA, Francisco**; Universitat Politècnica De València, Servicio de Promoción y, Apoyo a Investigación, Innovación y Transferencia, (I2T) Edificio Nexus (6G) Camí de Vera, s/n 46022 Valencia (ES).

(74) Mandatario: **PONS ARIÑO, Angel**; Glorieta Rubén Darío 4, 28010 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, IT, JO, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible)*: ARIPO

(54) **Title:** METHOD FOR OBTAINING ELASTIC PROPERTIES OF A SOFT SOLID, WHICH USES ACOUSTIC VORTICES

(54) **Título:** PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE PROPIEDADES ELÁSTICAS DE UN SÓLIDO BLANDO QUE HACE USO DE VÓRTICES ACÚSTICOS

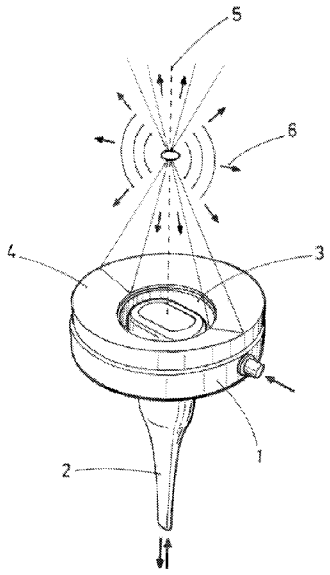


FIG. 1

(57) **Abstract:** The present invention relates to a method for obtaining elastic properties of a soft solid by means of quasi-omnidirectional transverse waves generated by a focused ultrasound beam (5), with a helical phase profile that produces an acoustic vortex that generates a transverse wave front (6), not only in the direction perpendicular to the ultrasound beam (5) but also in the same direction as the ultrasound beam (5). The invention also allows control of the transverse wave front generated, which facilitates the carrying out of elastography studies at different frequencies and increases the amplitude of the transverse waves produced, thereby improving the signal-to-noise ratio.

(57) **Resumen:** El objeto de la presente invención es un procedimiento de obtención de propiedades elásticas de un sólido blando mediante ondas transversales quasi-omnidirecclona les generadas por un haz ultrasónico (5) focalizado, con un perfil de fase helicoidal que produce un vórtice acústico, que genera un frente de ondas (6) transversales no solo en la dirección perpendicular al haz ultrasónico (5), sino, además, en la misma dirección del haz ultrasónico (5). Asimismo, permite el control del frente de ondas transversales generadas, lo que facilita la realización de estudios elastográficos a diferentes frecuencias, y aumenta la amplitud de las ondas transversales producidas, mejorando la relación señal-ruido.

WO 2021/014040 A1

[Continúa en la página siguiente]

(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).

Publicada:

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

PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE PROPIEDADES ELÁSTICAS DE UN SÓLIDO BLANDO QUE HACE USO DE VÓRTICES ACÚSTICOS

DESCRIPCIÓN

OBJETO DE LA INVENCIÓN

El objeto de la presente invención es un procedimiento de obtención propiedades elásticas de un sólido blando mediante ondas transversales quasi-omnidireccionales generadas por un haz ultrasónico focalizado de vórtice.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La imagen elastográfica es una modalidad de imagen médica que permite evaluar las propiedades elásticas de los tejidos blandos. Éstas permiten detectar cambios en la rigidez de los tejidos asociados a patologías subyacentes.

Los métodos elastográficos proponen la estimación de las propiedades elásticas de los tejidos midiendo las deformaciones que se producen cuando sobre ellos se aplica un determinado esfuerzo mecánico externo.

Por un lado, en los métodos quasi-estáticos el tejido es comprimido externamente de una manera análoga a la palpación, o aplicando una compresión oscilatoria externamente sobre el tejido.

Midiendo la amplitud de las deformaciones producidas se obtiene una imagen de la rigidez relativa del tejido como se propone en la técnica *Sonoelasticity Imaging* que figura en el documento *Sono-elasticity imaging*. De Lerner, R. M.; Parker, K. J. Kessler, L. W., ed. Acoustic imaging. New York: Plenum Co, 317-327. (1988). Dicho documento trata sobre el uso de técnicas de imagen Doppler para medir los desplazamientos del tejido que es sometido a un vibrador externo de baja frecuencia. Dichos desplazamientos aparecen en forma de ondas transversales y pueden ser empleados para obtener información sobre la elasticidad de tejidos biológicos.

Otros métodos, como la elastografía por compresión descrito en *Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues*. de Ophir, J., Cespedes, I., Ponnekanti, H., Yazdi, Y., & Li, X.; Ultrasonic imaging, 13(2), 111-134 (1991) emplean una compresión mecánica para tomar dos imágenes de ultrasonidos en modo *B-scan*. La primera se toma como referencia y la segunda se obtiene tras aplicar una compresión mecánica mediante la misma sonda de ultrasonidos. Empleando técnicas de correlación cruzada se obtiene una imagen de las deformaciones producidas que proporcionan una imagen de la elasticidad del medio.

El inconveniente de los métodos anteriores es que la distribución de esfuerzos no es uniforme y depende de la geometria del medio, a priori desconocida, por lo que solo proporcionan una imagen cualitativa de la elasticidad. Por tanto, estos métodos quasi-estáticos no permiten una evaluación cuantitativa de las propiedades elásticas de los tejidos.

Una segunda generación de métodos son los que emplean como mecanismo para generar el campo de esfuerzos la fuerza de radiación acústica producida por un haz de ultrasonidos focalizados, donde la transferencia de momento desde la onda al tejido es debida a la absorción y reflexión sobre las zonas no homogéneas del mismo.

Estos métodos pueden proporcionar una imagen cuantitativa de la elasticidad puesto que la deformación del tejido se realiza aplicando el esfuerzo en el interior del tejido y dicho esfuerzo es, en principio, conocido. En general, un haz primario de ultrasonidos se usa para producir una deformación en el tejido, mientras que un haz ultrasónico secundario en modo eco-impulso se emplea para adquirir un set de sucesivas imágenes en modo *B-scan*.

Empleando la correlación cruzada, con la que se comparan las distintas imágenes, se pueden detectar las deformaciones producidas en el interior del tejido. Comúnmente, dichos desplazamientos son de unos pocos micrómetros de amplitud. De esta manera, los parámetros elásticos del tejido pueden ser calculados midiendo las deformaciones producidas en el tejido cuando se conoce la fuerza de radicación aplicada.

Diferentes modalidades se han desarrollado empleando estos conceptos como la *Acoustic Radiation Force Impulse imaging (ARFI)*, del documento *On the feasibility of*

remote palpation using acoustic radiation force de Kathryn R. Rightingale, Mark L. Palmeri, Roger W. Nightingale, y Gregg E. Trahey, J.; *Acoust. Soc. Am.* 110 (1), de julio de 2001, en el que se propone una técnica capaz de obtener imágenes en las variaciones mecánicas de los tejidos. La técnica utiliza una fuerza de radiación en dirección axial (componentes lineales), y estudia los desplazamientos en la zona local del foco.

Otro ejemplo es *amplitude-modulated Harmonic Motion Imaging (HMI)*, del documento *Single-Element Focused Ultrasound Transducer Method for Harmonic Motion Imaging* de Caroline Maleke, Mathieu Pernot y Elisa E. Konofagou; *Ultrasonic Imaging* 28, 144-158 (2006), en el que se propone el uso de un transductor focalizado excitado con una amplitud modulada a baja frecuencia para ejercer un empuje en el tejido localizado en su foco. Este documento parte de un haz que genera un empuje lineal, por tanto no helicoidal.

Otras modalidades emplean las ondas de cizalla (o transversales) que se generan tras la aplicación transitoria del haz ultrasónico primario. Puesto que las ondas de cizalla se propagan por los tejidos humanos con una velocidad lenta (alrededor de 1-10 m/s), las deformaciones producidas por las mismas pueden ser medidas por un haz de ultrasonidos secundario.

De esta manera, midiendo la velocidad de propagación local de las ondas transversales se obtiene un mapa del módulo elástico de cizalla del medio, ya que la velocidad de propagación de las ondas transversales viene determinada directamente por la rigidez de los tejidos.

Ejemplo de estas técnicas es *Shear Wave Elastography Imaging (SWEI),* del documento *Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics.* de Sarvazyan, A. P., Rudenko, O. V., Swanson, S. D., Fowlkes, J. B., & Emelianov, S. Y. *Ultrasound in medicine & biology*, 24(9), 1419-1435 (1998), que muestra una técnica para determinar las propiedades elásticas de un tejido basada en el uso de fuerza de radiación acústica para excitarlo. Al igual que en las técnicas previas, la fuerza de radiación acústica se ejerce en la dirección axial, pero en este caso se define un patrón de excitación espacial, es decir, se excita el tejido en diferentes puntos.

Además, *Supersonic shear imaging (SSI)*, que figura en el documento *Supersonic Shear Imaging: A New Technique for Soft Tissue Elasticity Mappin* de Jéremy Bercoff, Mickäel Tanter, and Mathias Fink; *ieee transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, vol. 51, no. 4, abril de 2004. Este documento propone una nueva técnica para generar ondas transversales en el tejido biológico.

La técnica consiste en utilizar la fuerza de radiación ejercida por un haz ultrasónico que se focaliza en diferentes puntos del tejido a una velocidad superior a la de propagación de las ondas transversales que se generan en el tejido. Esto genera un cono de Match con ondas transversales de mayor amplitud, por la interferencia constructiva en los frentes de onda que se genera.

En todas las técnicas citadas las ondas transversales se generan en la dirección perpendicular al haz primario de ultrasonidos. De esta manera, el área sobre el eje del haz primario queda sin escanear puesto que las ondas transversales no se generan en esa dirección. Puesto que en estas técnicas se emplea un haz de ultrasonidos focalizado que solo transporta momento lineal, los esfuerzos producidos solo se producen en la dirección del haz axial.

Existen otros tipos de haces de ultrasonidos que, además de transportar momento lineal, transportan momento angular. Éstos son los haces de vórtice (o vórtices acústicos). Un ejemplo de dispositivo capaz de producir dichos haces de vórtice es el que se describe en el documento de Hefner, B. T., & Marston, P. L. (1999*), An acoustical helicoidal wave transducer with applications for the alignment of ultrasonic and underwater systems*; *The Journal of the Acoustical Society of America*, 106(6), 3313-3316. En este trabajo se presentan dos métodos, uno activo y otro pasivo, para generar vórtices acústicos. El método activo emplea cuatro transductores piezoeléctricos alimentados con diferente fase y el método pasivo emplea un único transductor con una superficie helicoidal.

Otros métodos incluyen rejillas en forma de espiral, como las descritas en los documentos *Sharp acoustic vortex focusing by Fresnel-spiral zone plates*. De Jiménez, N., Romero-García, V., Garcia-Raffi, L. M., Camarena, F., & Staliunas, K. Applied Physics Letters, 112(20), 204101. (2018). y en el cocumento *Formation of high-order acoustic Bessel beams by spiral diffraction gratings*; de Jiménez, N., Picó, R., Sánchez-

Morcillo, V., Romero-García, V., García-Raffi, L. M., & Staliunas, K.; Physical Review E, 94(5), 053004. (2016).

No obstante, la fuerza de radiación aplicada en todas las técnicas elastográficas existentes en la actualidad tiene la dirección del haz de excitación generado, por lo que el patrón de radiación de las ondas transversales es limitado, no se puede definir la frecuencia de la excitación y la amplitud de las ondas transversales generadas es reducida.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una mejora con respecto a los métodos anteriores, ya que amplía el patrón de radiación de las ondas transversales generadas, permite definir la frecuencia de excitación de las ondas transversales y aumenta la amplitud de las ondas transversales generadas.

La invención se basa en el uso de un haz ultrasónico de vórtice que produce un campo de esfuerzos de torsión, lo que genera un frente de ondas transversales en el interior de un sólido blando, y que sirve para determinar una serie de propiedades elásticas de dicho sólido blando, que es preferentemente un tejido, como el del hígado o la próstata, de un paciente al que se quiere diagnosticar.

Concretamente, con el presente procedimiento se genera un frente de ondas transversales quasi-omnidireccionales a partir de un haz ultrasónico focalizado, con un perfil de fase helicoidal, es decir, un vórtice acústico, propagándose el frente de ondas a través del sólido blando, con lo que se cubren todas las zonas de interés alrededor del haz ultrasónico.

Esto ofrece varias ventajas significativas respecto al resto de técnicas de imagen elastográficas del estado de la técnica. En primer lugar, las técnicas actuales sólo son capaces de generar el frente de ondas en la dirección perpendicular al eje del haz ultrasónico focalizado, de manera que no se propagan en la dirección axial al foco, por lo que resulta muy difícil extraer los parámetros elásticos de esa zona.

En segundo lugar, la amplitud de las ondas generadas es mayor para una misma intensidad acústica, lo que permite mejorar la relación señal-ruido de la imagen y reducir el nivel de amplitud del haz, reduciendo así efectos indeseados como el incremento de temperatura producida por el haz primario.

En tercer lugar, si se controla el sentido de giro angular del vórtice acústico y se varía en función del tiempo se puede controlar la frecuencia de las ondas transversales producidas y por tanto su longitud de onda en el interior del tejido. Finalmente, el control del sentido de giro permite controlar la polarización de las ondas transversales permitiendo evaluar la anisotropía de los tejidos, como por ejemplo ocurre en los tejidos fibrosos.

Preferentemente, este procedimiento se utiliza para obtener las propiedades elásticas de un tejido de un paciente. La información obtenida sobre las propiedades elásticas del tejido sirve para realizar un diagnóstico médico y detectar posibles anomalías en dicho tejido, que pueden ser consecuencia de un cáncer o de algún otro tipo de lesión, y que vienen acompañadas de cambios en las propiedades elásticas de los tejidos.

La primera etapa del procedimiento consiste en aplicar una señal pulsada o de amplitud modulada a un transductor ultrasónico que tiene una superficie destinada a contactar con el tejido que se va a estudiar. Esta señal está comprendida en el rango de los ultrasonidos (con una frecuencia portadora de entre 0.2 MHz y 20 MHz). Concretamente, se trataría de una señal sinusoidal de frecuencia de modulación igual a la del frente de ondas transversales que se desea generar.

Una vez aplicada la señal sobre el transductor ultrasónico, se genera un haz ultrasónico focalizado de vórtice, generando éste a su vez un frente de ondas transversales quasi-omnidireccionales que se transmiten por el sólido blando.

El transductor ultrasónico utilizado puede ser de dos tipos distintos, y en función de cuál se utilice, la estrategia para generar el vórtice acústico será distinta.

En primer lugar, se puede utilizar un transductor de elemento simple, que comprende una lente holográfica. Dicha lente está destinada a posicionarse sobre la superficie (x_0, y_0) del transductor ultrasónico. El frente de ondas está caracterizado por una amplitud compleja $A(x_0, y_0)$, que es modificada por la lente, de manera que se ajusta a la de un vórtice acústico focalizado. La fase viene dada por la ecuación:

$$A(x_0, y_0) = \exp\left(-ik_0\sqrt{x_0^2 + y_0^2 + F^2}\ \right) \cdot \exp\left(-im\tan^{-1}(y_0, x_0)\right),$$

(Ecuación 1)

dónde $A(x_0, y_0)$ es la amplitud compleja a lo largo de la superficie del transductor ultrasónico dada por x_0, y_0. El número de onda viene dado por $k_0 = 2\pi f/c_0$, donde f es la frecuencia de la portadora y c_0 es la velocidad del sonido en el sólido blando. F es la distancia focal de la lente y m la carga topológica del vórtice, que normalmente es un número entero. En función del signo de m, el vórtice gira en sentido horario o antihorario.

La lente, por tanto, ha de ser capaz de producir el perfil de fase $A(x_0, y_0)$. Para ello, una estrategia es dividir la lente en píxeles y definir una altura para cada píxel como $h(x_0, y_0)$ de manera que cumpla:

$$A(x_0, y_0) = \frac{2Ze^{-ik_0[d-h(x_0)]}}{2Z\cos[k_L h(x_0)] + i(Z^2+1)\sin\left[k_L h(x_0)\right]},$$

(Ecuación 2)

siendo $Z = \rho_L c_L$ la impedancia de la lente, donde ρ_L es la densidad de la lente y c_L la velocidad de propagación de los ultrasonidos en la lente. $k_L = 2\pi f/c_L$, y d es una distancia arbitraria que coincide con el plano de superficie del transductor ultrasónico. La obtención de las alturas $h(x_0, y_0)$ en función de $A(x_0, y_0)$ se realiza mediante inversión numérica de la ecuación 2.

En segundo lugar, se puede utilizar un transductor ultrasónico de elemento múltiple (o *phased-array*). En el caso de que el *array* sea plano, cada elemento del transductor se ajustará a una amplitud dada por $|A|$, y una fase dada por $\tan^{-1}\left(Im(A)/Re(A)\right)$, donde A viene dada por la Ecuación 2, $Re(\cdot)$ indica la parte real e $Im(\cdot)$ la parte imaginaria del valor complejo. Las coordenadas x_0 e y_0 vienen dadas por las posiciones espaciales en coordenadas cartesianas de cada elemento del transductor ultrasónico.

En el caso de que el *array* sea de focalización geométrica, como en el caso de un multielemento donde cada elemento se dispone sobre la superficie de una esfera de

radio F, se aplica el mismo método que en el caso anterior, pero la expresión a emplear es:

$$A(x_0, y_0) = \exp(-im \tan^{-1}(x_0, y_0)). \quad \textit{(Ecuación 3)}$$

Es decir, se trata de un perfil de fase que depende linealmente del ángulo polar que ocupa cada elemento del *phased-array*.

Por tanto, independientemente del tipo de transductor ultrasónico que se utilice, el haz ultrasónico emitido posee una intensidad acústica que rota con respecto de la coordenada angular, y transfiere al sólido blando tanto una cantidad de momento lineal en la dirección del haz ultrasónico, como un momento angular, en forma de toro alrededor del haz ultrasónico.

En particular se transmite al sólido blando un campo de fuerzas que se puede calcular como:

$$\boldsymbol{F}(x, y, z) = i \frac{\alpha(\omega)}{2\omega\rho_0 c_0} (P \nabla P^* - P^* \nabla P) \quad \textit{(Ecuación 4)}$$

Siendo $\boldsymbol{F}$ el campo vectorial de fuerzas, $\alpha(\omega)$ la absorción acústica del sólido blando, $\omega = 2\pi f$ la frecuencia angular, ρ_0 la densidad, c_0 la velocidad de las ondas longitudinales de ultrasonidos, P el campo de presión de ultrasonidos, y P^* su conjugada compleja.

A la vista del campo de fuerzas anterior, se comprueba que cuando el campo de ultrasonidos es de tipo vórtice, en el sólido blando se produce una fuerza que es de tipo torque o torsional, con una pequeña componente axial. Puesto que el sólido blando absorbe gran parte de la energía del haz ultrasónico focalizado, la transferencia de momento angular en forma de torque al sólido blando provoca una deformación transitoria del mismo, enroscándolo.

De esta manera, se genera el frente de ondas transversales que se propaga no solo en la dirección perpendicular al haz ultrasónico, sino, además, en la misma dirección del haz ultrasónico, es decir, un frente de ondas quasi-omnidireccionales.

Otra de las ventajas que ofrece la presente invención es, que al poder controlar los parámetros que definen el haz ultrasónico, se puede controlar la polarización del frente de ondas que se genera en el interior del sólido blando. Concretamente, controlando el signo de la carga topológica del haz ultrasónico, se puede controlar el sentido de rotación del esfuerzo producido (horario/antihorario).

Como se ha indicado, la carga topológica será preferentemente igual a uno, aunque si se hace mayor a la unidad se generan campos de fuerza más anchos con un torque mayor.

Controlando el sentido de rotación, alternando entre uno y otro periódicamente, las ondas se excitan tanto en los ciclos positivos como en los negativos, lo que logra inducir en el sólido blando ciclos de deformación positivos y negativos, incrementando la amplitud del frente de ondas generadas y, por tanto, la robustez y sensibilidad de la técnica. De esta manera no hay necesidad de esperar a que el sólido blando se relaje para volver a empujarlo y generar ondas de manera continua.

En el caso de que el transductor ultrasónico sea de elemento simple existen diferentes estrategias que permiten controlar el signo de la carga topológica.

La primera consiste en utilizar una lente diseñada para trabajar con una carga topológica en una frecuencia de emisión y con otra carga topológica de signo contrario en otra frecuencia, para ir alternando entre ambas.

La segunda estrategia consiste en utilizar dos transductores ultrasónicos, posicionados como dos anillos concéntricos, teniendo cada uno de ellos una lente diferente, así como una carga topológica diferente, de signos contrarios, y alternando la emisión de uno y otro.

En el caso de que el transductor ultrasónico sea de elemento múltiple, el control del signo de la carga topológica es más sencillo, pues únicamente hay que invertir angularmente la fase de los elementos del *array*, es decir, invistiendo el signo del parámetro m en la Ecuación 1 o en la Ecuación 3, respectivamente.

Por lo tanto, el control de la frecuencia y del sentido de rotación del haz ultrasónico permite el control del frente de ondas transversales generadas, lo que facilita la realización de estudios elastográficos a diferentes frecuencias.

La siguiente etapa del procedimiento, una vez generado el frente de ondas transversales, consiste en la adquisición de señales de radiofrecuencia que son reflejadas por el sólido blando en distintos instantes de tiempo, mientras se propaga dicho frente de ondas. Para ello se puede hacer uso de un segundo transductor de imagen médica por ultrasonidos, en modo eco-impulso. Este transductor secundario se emplea para obtener una serie de imágenes ultrasónicas en diferentes instantes de tiempo tomadas posteriormente o durante la activación del transductor primario.

Una vez obtenida la serie de imágenes, la siguiente etapa del procedimiento consiste en el cálculo de las deformaciones mediante métodos de correlación cruzada o técnicas Doppler entre las diferentes imágenes. Ello aporta una imagen de las deformaciones producidas en el tejido al paso de las ondas transversales.

A partir de las imágenes de las deformaciones, usando técnicas estándar de tracking, se calcula la velocidad de propagación del frente de ondas transversales.

Finalmente, a partir de las velocidades se obtiene el módulo de elasticidad transversal o de cizalla, que para un medio elástico se puede obtener a partir de la ecuación:

$$v = \sqrt{\frac{G}{\rho}} \qquad \textit{(Ecuación 5)}$$

Siendo G el módulo de elasticidad transversal o de cizalla y ρ la densidad del sólido blando.

La densidad cambia muy poco respecto a la variación que sufre el módulo de elasticidad transversal del sólido blando, por lo que una diferencia en la velocidad es debida fundamentalmente a una variación en el módulo de elasticidad transversal de éste y, por lo tanto, a algún tipo de alteración en el sólido blando analizado.

Finalmente, a partir del módulo elástico transversal obtenido en distintos puntos del tejido, se obtienen las imágenes elastográficas que sirven para realizar un diagnóstico médico.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, de acuerdo con un ejemplo preferente de realización práctica de la misma, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

Figura 1.- Muestra un diagrama de los transductores ultrasónicos primario y secundario de los que hace uso el procedimiento.

Figura 2.- Muestra un diagrama de bloques del proceso donde se muestra una posible secuencia a seguir.

Figura 3.- Muestra el campo acústico generado por el transductor ultrasónico.

Figura 4.- Muestra el campo de fuerza acústica de radiación generada sobre el sólido blando.

Figura 5.- Muestra el desplazamiento del sólido blando en la dirección z en diferentes instantes de tiempo.

REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCIÓN

A la vista de las figuras descritas anteriormente, se puede observar un ejemplo de realización no limitativo del procedimiento de obtención de propiedades elásticas de un sólido blando, objeto de esta invención.

La primera etapa del procedimiento, del que se muestra un diagrama de bloques en la figura 2, consiste en aplicar una señal pulsada o de frecuencia modulada, de frecuencia portadora en torno a 1 MHz, comprendida en el rango de los ultrasonidos, y frecuencia moduladora en el rango de 1 Hz a 1000 Hz, a un transductor ultrasónico (1), como el de la figura 1, que comprende una superficie destinada a contactar con un sólido blando.

Una vez aplicada la señal sobre el transductor ultrasónico (1), se genera un haz ultrasónico (5) focalizado, con un perfil de fase helicoidal, es decir, un vórtice acústico, y que genera un frente de ondas (6) transversales quasi-omnidireccionales que se transmiten por el sólido blando. La frecuencia del frente de ondas (6) es igual a la frecuencia de modulación de la señal pulsada aplicada sobre el transductor ultrasónico (1).

El haz ultrasónico (5) focalizado de vórtice se genera mediante el transductor ultrasónico (1) que es de elemento múltiple (o *phased-array*), siendo el *array* de focalización geométrica. Para ello, se ajusta cada elemento del transductor ultrasónico (1) a una amplitud dada por:

$$|A(x_0, y_0)| = \exp\left(-i\, m \cdot \tan^{-1}(x_0, y_0)\right), \qquad \textit{(Ecuación 6)}$$

es decir, un perfil de fase que depende linealmente del ángulo polar que ocupa cada elemento del transductor ultrasónico (1).

Por tanto, el haz ultrasónico (5) emitido posee una intensidad acústica que rota con respecto de la coordenada angular, que transfiere al sólido blando tanto una cantidad de momento lineal en la dirección del haz ultrasónico, como un momento angular, en forma de toro alrededor del haz ultrasónico (5).

En la figura 3 se muestra el campo acústico generado por el transductor ultrasónico (1). En la imagen a) se representa la magnitud del campo en el plano sagital a la dirección de propagación y=0. En la b), la magnitud del campo en el plano transversal, sobre la distancia focal z=F. en la figura c) la fase del campo en el plano transversal, sobre la distancia focal z=F.

Se observa en la figura 3 cómo en el eje se produce una singularidad de fase que da lugar a un vórtice acústico. Así mismo, alrededor del foco la fase rota un número entero de veces.

La transferencia de momento lineal genera en el sólido blando un campo de fuerzas que se puede calcular como:

$$\boldsymbol{F}(x,y,z) = i\frac{\alpha(\omega)}{2\omega\rho_0 c_0}(P\nabla P^* - P^*\nabla P)\ , \quad \textit{(Ecuación 7)}$$

Siendo $\boldsymbol{F}$ el campo vectorial de fuerzas, $\alpha(\omega)$ la absorción del sólido blando, ω la frecuencia angular, ρ_0 la densidad, c_0 la velocidad de las ondas transversales del frente, P el campo de presión producido, y P^* su conjugada compleja.

Este campo de fuerzas se muestra en la figura 4. En la gráfica a) aparece una representación, en el plano transversal, de la componente de la fuerza en la dirección x, calculado en z=F. La b) es la representación en el plano transversal de la componente de la fuerza en la dirección y, calculado en z=F. La figura c) es una representación, en el plano sagital, de la componente de la fuerza en la dirección z, calculado en y=0. La d) es la representación en el plano transversal de la componente de torque de la fuerza, calculado en z=F. La subfigura e) es la representación del campo vectorial.

A partir del campo de fuerzas anterior, en el sólido blando se produce una fuerza que es de tipo torque, con una pequeña componente axial. Puesto que el sólido blando absorbe gran parte de la energía del haz ultrasónico (5), la transferencia de momento angular en forma de torque al sólido blando provoca una deformación transitoria del mismo, enroscándolo.

La siguiente etapa del procedimiento consiste en la adquisición de señales de radiofrecuencia que son reflejadas por el sólido blando en distintos instantes de tiempo, proceso que se repite mientras se propaga el frente de ondas (6) transversales. Para ello se usa un segundo transductor (2) de imagen médica por ultrasonidos, en modo eco-impulso.

Una vez obtenidas las señales, se calculan las deformaciones producidas en función del tiempo, a partir de la amplitud de los desplazamientos transversales que sufre el sólido blando, mediante correlación cruzada o técnicas Doppler. Estas deformaciones se pueden observar en las gráficas de la figura 5, en las que se refleja el desplazamiento del tejido en la dirección z, en diferentes instantes de tiempo, desde t=0.6 ms, hasta t=2.4 ms.

A partir de estas deformaciones, usando técnicas estándar de tracking, se calcula la velocidad de propagación del frente de ondas (6) transversales.

A partir de las velocidades se obtiene el módulo de elasticidad transversal o de cizalla, a partir de la ecuación:

$$v = \sqrt{\frac{G}{\rho}} \quad \textit{(Ecuación 8)}$$

Siendo G el módulo de elasticidad transversal o de cizalla y ρ la densidad del sólido blando.

Finalmente, a partir del módulo elástico transversal obtenido en distintos puntos del sólido blando, se pueden obtener unas imágenes elastográficas que sirvan para realizar un diagnóstico médico.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de obtención de propiedades elásticas de un sólido blando sobre el que se ejerce una fuerza de radiación acústica que provoca unas deformaciones en dicho sólido blando, caracterizado por que comprende las etapas de:

- aplicación de una señal pulsada o de amplitud modulada a un transductor ultrasónico (1),
- generación, en el transductor ultrasónico (1), de un haz ultrasónico (5) focalizado de vórtice, que genera un frente de ondas (6) transversales quasi-omnidireccionales, caracterizado por una velocidad, que se transmite por el sólido blando,
- adquisición de imágenes del sólido blando mientras se propaga el frente de ondas (6), haciendo uso de un segundo transductor ultrasónico (2) en contacto con el sólido blando,
- cálculo de las deformaciones producidas en el sólido blando por correlación cruzada o técnicas Doppler a partir de las imágenes,
- cálculo de la velocidad de propagación del frente de ondas (6) a partir de las deformaciones, usando técnicas estándar de tracking,
- cálculo del módulo de elasticidad transversal (G) del sólido blando a partir de la ecuación:

$$v = \sqrt{\frac{G}{\rho}}$$

en la que v es la velocidad de propagación del frente de ondas (6) y ρ la densidad del sólido blando, y

- obtención de imágenes elastográficas a partir del módulo de elasticidad transversal en distintos puntos del sólido blando.

2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la fuerza de radiación acústica está dada por un campo de fuerzas que viene definido por:

$$\boldsymbol{F}(x,y,z) = i\frac{\alpha(\omega)}{2\omega\rho_0 c_0}(P\nabla P^* - P^*\nabla P)$$

siendo $\boldsymbol{F}$ el campo vectorial de fuerzas, $\alpha(\omega)$ la absorción del sólido blando, ω la frecuencia angular, ρ_0 la densidad del sólido blando, c_0 la velocidad del frente de ondas (6), P el campo de presión producido, y P^* su conjugada compleja.

3.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el transductor ultrasónico (1) es un transductor de elemento simple, que comprende una lente (4) holográfica, posicionada sobre la superficie del transductor ultrasónico, modificando la lente holográfica (4) la fase del frente de ondas de manera que se ajuste a la de un vórtice acústico focalizado, dado por:

$$A(x_0, y_0) = \exp\left(-ik_0\sqrt{x_0^2 + y_0^2 + F^2}\right)\exp\left(-im\tan^{-1}(y_0, x_0)\right)$$

siendo $A(x_0, y_0)$ la fase a lo largo de la superficie del transductor ultrasónico (1) dada por x_0, y_0, $k_0 = 2\pi f/c_0$ el número de onda, donde f es la frecuencia y c_0 es la velocidad del sonido en el sólido blando, F es la distancia focal de la lente (4) y m la carga topológica del vórtice.

4.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el transductor ultrasónico (1) es un transductor de elemento múltiple plano, que comprende unos elementos que se ajustan a una amplitud dada por $|A|$ y una fase dada por $\tan^{-1}\left(Im(A)/Re(A)\right)$, siendo:

$$A(x_0, y_0) = \exp\left(-ik_0\sqrt{x_0^2 + y_0^2 + F^2}\right)\exp\left(-im\tan^{-1}(y_0, x_0)\right)$$

siendo $A(x_0, y_0)$ la fase a lo largo de la superficie del transductor ultrasónico (1) dada por x_0, y_0 que representan la posición espacial en coordenadas cartesianas de cada elemento del transductor primario (1), $k_0 = 2\pi f/c_0$ el número de onda, donde f es la frecuencia y c_0 es la velocidad del sonido en el sólido blando, F es la distancia focal de la lente (4) y m la carga topológica del vórtice.

5.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el transductor ultrasónico (1) es un transductor de elemento múltiple con focalización geométrica, en que cada elemento del transductor ultrasónico (1) se ajusta a una amplitud dada por $|A|$ y una fase dada por $\tan^{-1}\left(Im(A)/Re(A)\right)$, siendo:

$$A(x_0, y_0) = \exp\left(-im\tan^{-1}(x_0, y_0)\right)$$

donde $A(x_0, y_0)$ es la fase a lo largo de la superficie del transductor ultrasónico (1) dada por x_0, y_0 que representan la posición espacial en coordenadas cartesianas de cada elemento del transductor primario (1), y m la carga topológica del vórtice.

6.- El procedimiento de la reivindicación 3, en el que se varía el signo de la carga topológica m modificando la fase del frente de ondas (6) a la salida del transductor primario (1) utilizando la lente (4), que trabaja con una carga topológica m positiva a una primera frecuencia y con una carga topológica m negativa a una segunda frecuencia.

7.- El procedimiento de la reivindicación 3, en el que se varía el signo de la carga topológica m utilizando dos transductores ultrasónicos (1) posicionados en forma de anillos concéntricos en el que cada uno comprende una lente (4) diferente con una carga topológica m distinta, siendo una positiva y otra negativa, y alternando la emisión entre un transductor ultrasónico y otro (1).

8.- El procedimiento de las reivindicaciones 4 o 5, en el que se varía el signo de la carga topológica m invirtiendo angularmente la fase de los elementos del transductor ultrasónico (1).

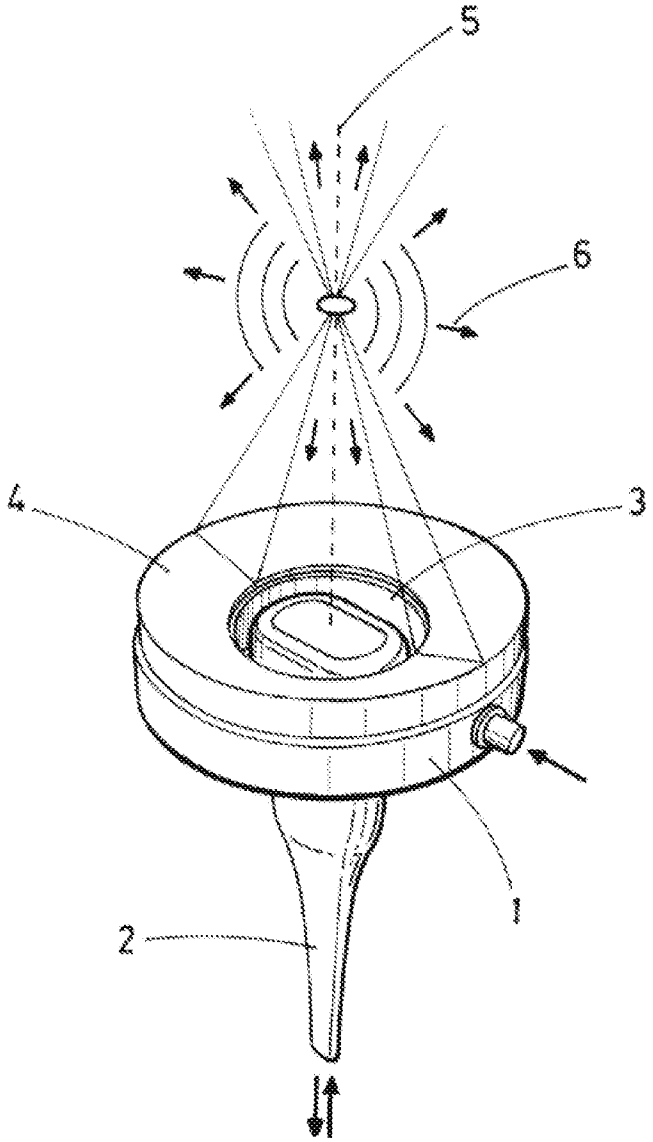


FIG. 1

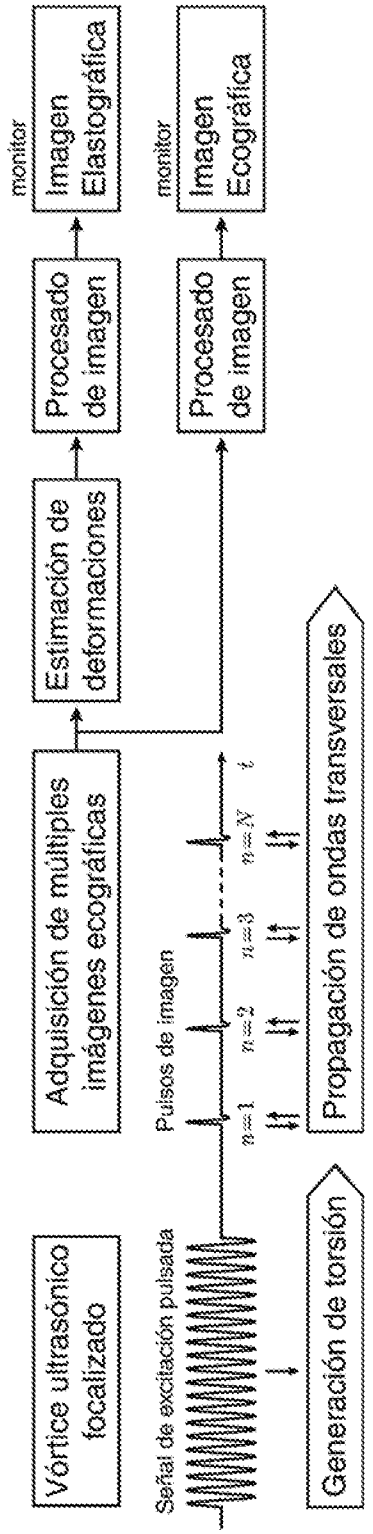

monitor
Imagen Elastográfica
monitor
Imagen Ecográfica
Procesado de imagen
Procesado de imagen
Estimación de deformaciones
Adquisición de múltiples imágenes ecográficas
Vórtice ultrasónico focalizado
Pulsos de imagen
Señal de excitación pulsada
n=1
n=2
n=3
n=N
t
Propagación de ondas transversales
Generación de torsión

FIG. 2

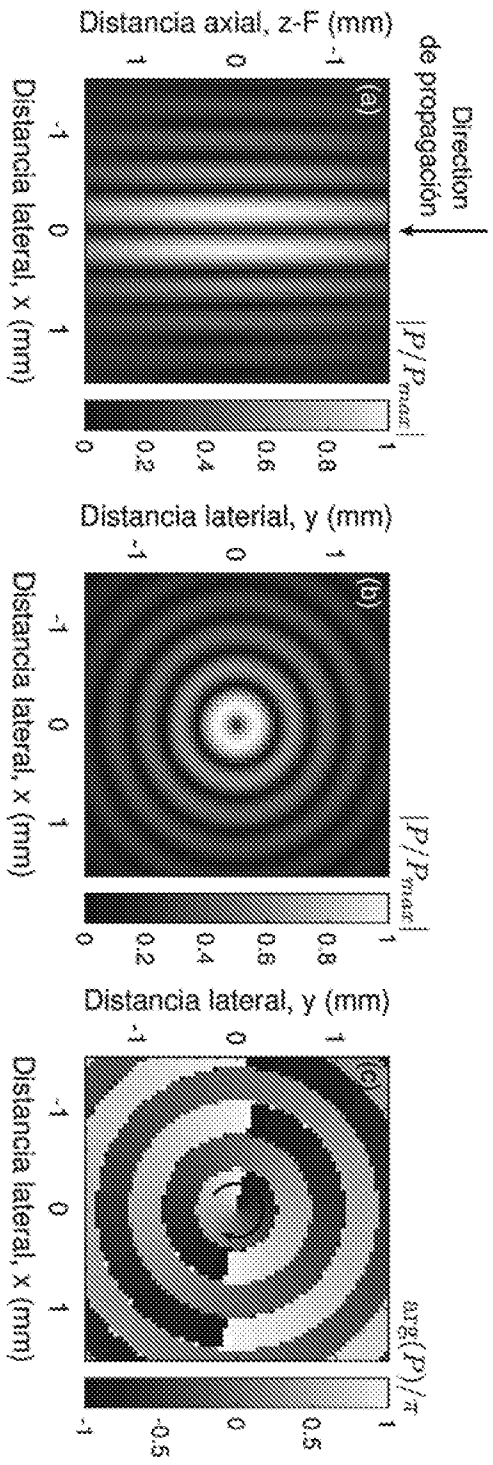

Distancia axial, z-F (mm)
Dirección de propagación
Distancia lateral, x (mm)
(a)
$|P/P_{max}|$
Distancia lateral, y (mm)
(b)
Distancia lateral, y (mm)
(c)
$\arg(P)/\pi$

FIG. 3

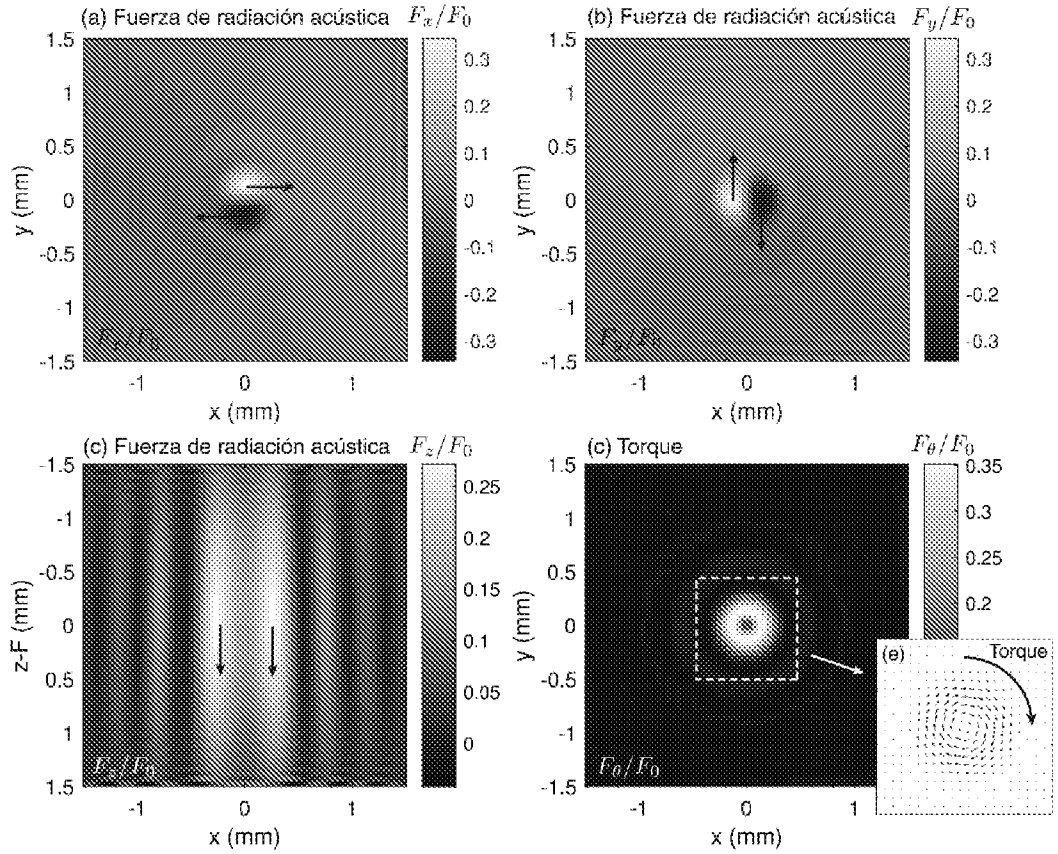

(a) Fuerza de radiación acústica F_x/F_0
(b) Fuerza de radiación acústica F_y/F_0
(c) Fuerza de radiación acústica F_z/F_0
(c) Torque F_θ/F_0
(e) Torque
y (mm)
z-F (mm)
x (mm)

FIG. 4

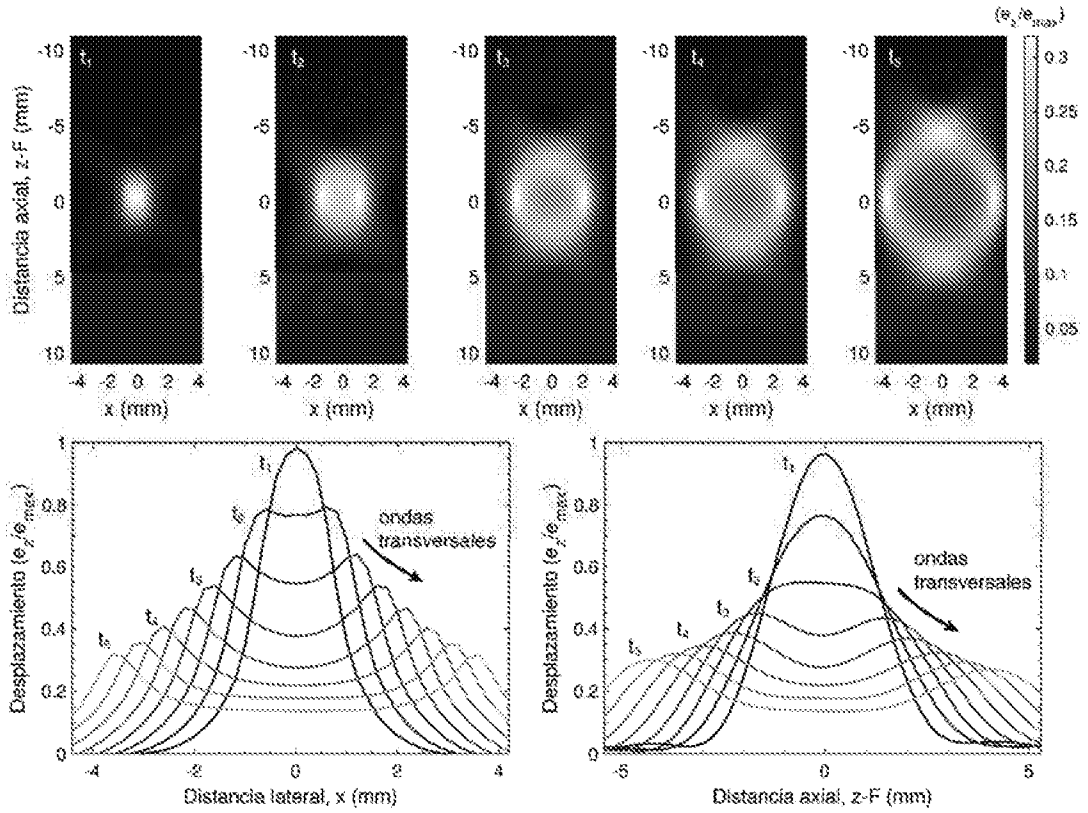

Distancia axial, z-F (mm)
x (mm)
Desplazamiento
Distancia lateral, x (mm)
Distancia axial, z-F (mm)
ondas transversales

FIG. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2020/070457

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B8/08 (2006.01) ***B06B3/04*** (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)
A61B, B06B

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, internet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016102991 A1 (SUPER SONIC IMAGINE) 30/06/2016, page 5, line 6-13; page 19, line 4-9; page 20, line 17-25, page 21, line 4-15, line 22-25; page 26, line 23-28.	1-8
A	WO 2014207605 A1 (KONINKL PHILIPS NV) 31/12/2014,	1-8
A	WO 2016067072 A1 (SUPER SONIC IMAGINE) 06/05/2016,	1-8
A	WO 2014207668 A1 (KONINKL PHILIPS NV) 31/12/2014,	1-8
A	US 2018168552 A1 (SHI WILLIAM ET AL.) 21/06/2018,	1-8
A	J.P. LEÃO-NETO, et al. Acoustic radiation forcé and torque exerted on a small viscoelastic particle in an ideal fluid. Ultrasonics, 25/05/2016, Vol. 71, pages 1-11 [online][retrieved from the internet 26/09/2020].	1-8
A	CORTES et al. Continuous Shear Wave Elastography: a New Method to Measure in-vivo Viscoelastic Properties of Tendons. Ultrasound Med Biol, 06/2015, Vol. 41, Nº 6, pages 1518-1529 [online][retrieved from the internet 26/09/2020].	1-8
A	ZVIETCOVICH et al. Shear wave propagation in viscoelastic media: Validation of an approximate forward model. Phys Med Biol, 14/04/2019, Vol. 64, Nº 2, pages 1-25 [online][retrieved from the internet 26/09/2020].	1-8
A	GENNISSON, et al. VISCOELASTIC AND ANISOTROPIC MECHANICAL PROPERTIES OF IN VIVO MUSCLE TISSUE ASSESSED BY SUPERSONIC SHEAR IMAGING. Ultrasound In Med. & Biol, 27/02/2010, Vol. 36, Nº 5, pages 789-801 [online][retrieved from the internet 26/09/2020].	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"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)
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"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
"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
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26/09/2020	**(28/09/2020)**
Name and mailing address of the ISA/ OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Facsimile No.: 91 349 53 04	Authorized officer F. Bejarano Durán Telephone No. 91 3495441

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/ES2020/070457

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2016102991 A1	30.06.2016	HK1245052 A1	24.08.2018
		BR112017013861 A2	27.02.2018
		JP2018500115 A	11.01.2018
		KR20170129099 A	24.11.2017
		US2018000455 A1	04.01.2018
		CN107405133 A	28.11.2017
		CA2971676 A1	30.06.2016
		EP3236857 A1	01.11.2017
		EP3236857 B1	06.05.2020
---	---	---	---
WO2016067072 A1	06.05.2016	---	---
		BR112017008908 A2	26.12.2017
		US2017322308 A1	09.11.2017
		US10775499 B2	15.09.2020
		JP2017532158 A	02.11.2017
		CN107205724 A	26.09.2017
		KR20170085516 A	24.07.2017
		CA2965755 A1	06.05.2016
---	---	---	06.09.2017
WO2014207668 A1	31.12.2014	EP3213108 A1	---
		---	14.05.2020
		JP2020072937 A	25.07.2017
		BR112015032724 A2	27.07.2017
		RU2016102134 A	21.09.2018
		RU2667617 C2	08.08.2016
		JP2016523167 A	01.04.2020
		JP6675305B B2	26.05.2016
		US2016143621 A1	09.04.2019
		US10251627 B2	13.04.2016
		CN105491959 A	25.06.2019
		CN105491959B B	04.05.2016
---	---	---	19.09.2018
WO2014207605 A1	31.12.2014	EP3013243 A1	---
		EP3013243 B1	08.08.2016
		---	28.11.2018
		JP2016523163 A	26.05.2016
		JP6430498B B2	09.03.2016
		US2016143622 A1	04.06.2019
		CN105392428 A	04.05.2016
		CN105392428B B	16.01.2019
---	---	---	---
US2018168552 A1	21.06.2018	EP3013244 A1	05.04.2019
		EP3013244 B1	06.08.2019
		---	05.04.2018
		RU2017135033 A	18.07.2018
		RU2017135033 A3	01.12.2017
		JP2018509263 A	07.02.2018
		JP6360262B B2	05.08.2020
		CN107427283 A	06.10.2016
---	---	EP3277190 A1	---
		EP3277190 B1	
		WO2016156540 A1	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2020/070457

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD
A61B8/08 (2006.01) ***B06B3/04*** (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)
A61B, B06B

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, internet

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	WO 2016102991 A1 (SUPER SONIC IMAGINE) 30/06/2016, página 5, líneas 6-13; página 19, líneas 4-9; página 20, líneas 17-25, página 21, líneas 4-15, líneas 22-25; página 26, líneas 23-28.	1-8
A	WO 2014207605 A1 (KONINKL PHILIPS NV) 31/12/2014,	1-8
A	WO 2016067072 A1 (SUPER SONIC IMAGINE) 06/05/2016,	1-8
A	WO 2014207668 A1 (KONINKL PHILIPS NV) 31/12/2014,	1-8
A	US 2018168552 A1 (SHI WILLIAM ET AL.) 21/06/2018,	1-8
A	J.P. LEÃO-NETO, et al. Acoustic radiation forcé and torque exerted on a small viscoelastic particle in an ideal fluid. Ultrasonics, 25/05/2016, Vol. 71, páginas 1-11 [en línea][recuperado el 26/09/2020].	1-8
A	CORTES et al. Continuous Shear Wave Elastography: a New Method to Measure in-vivo Viscoelastic Properties of Tendons. Ultrasound Med Biol, 06/2015, Vol. 41, Nº 6, páginas 1518-1529 [en línea][recuperado el 26/09/2020].	1-8
A	ZVIETCOVICH et al. Shear wave propagation in viscoelastic media: Validation of an approximate forward model. Phys Med Biol, 14/04/2019, Vol. 64, Nº 2, páginas 1-25 [en línea][recuperado el 26/09/2020].	1-8
A	GENNISSON, et al. VISCOELASTIC AND ANISOTROPIC MECHANICAL PROPERTIES OF IN VIVO MUSCLE TISSUE ASSESSED BY SUPERSONIC SHEAR IMAGING. Ultrasound In Med. & Biol, 27/02/2010, Vol. 36, Nº 5, páginas 789-801 [en línea][recuperado el 26/09/2020].	1-8

☒ 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:
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.
"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).
"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.
"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.
"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"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.
"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
26/09/2020	**28 de septiembre de 2020 (28/09/2020)**
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 F. Bejarano Durán Nº de teléfono 91 3495441

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2020/070457

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO2016102991 A1	30.06.2016	HK1245052 A1	24.08.2018
		BR112017013861 A2	27.02.2018
		JP2018500115 A	11.01.2018
		KR20170129099 A	24.11.2017
		US2018000455 A1	04.01.2018
		CN107405133 A	28.11.2017
		CA2971676 A1	30.06.2016
		EP3236857 A1	01.11.2017
		EP3236857 B1	06.05.2020
---	---	---	---
WO2016067072 A1	06.05.2016	---	---
		BR112017008908 A2	26.12.2017
		US2017322308 A1	09.11.2017
		US10775499 B2	15.09.2020
		JP2017532158 A	02.11.2017
		CN107205724 A	26.09.2017
		KR20170085516 A	24.07.2017
		CA2965755 A1	06.05.2016
---	---	---	06.09.2017
WO2014207668 A1	31.12.2014	EP3213108 A1	---
		---	14.05.2020
		JP2020072937 A	25.07.2017
		BR112015032724 A2	27.07.2017
		RU2016102134 A	21.09.2018
		RU2667617 C2	08.08.2016
		JP2016523167 A	01.04.2020
		JP6675305B B2	26.05.2016
		US2016143621 A1	09.04.2019
		US10251627 B2	13.04.2016
		CN105491959 A	25.06.2019
---	---	---	04.05.2016
WO2014207605 A1	31.12.2014	CN105491959B B	19.09.2018
		EP3013243 A1	---
		EP3013243 B1	08.08.2016
		---	28.11.2018
		JP2016523163 A	26.05.2016
		JP6430498B B2	09.03.2016
		US2016143622 A1	04.06.2019
		CN105392428 A	04.05.2016
---	---	---	16.01.2019
US2018168552 A1	21.06.2018	CN105392428B B	---
		EP3013244 A1	05.04.2019
		EP3013244 B1	06.08.2019
		---	05.04.2018
		RU2017135033 A	18.07.2018
		RU2017135033 A3	01.12.2017
		JP2018509263 A	07.02.2018
		JP6360262B B2	05.08.2020
		CN107427283 A	06.10.2016
---	---	---	---
		EP3277190 A1	
		EP3277190 B1	
		WO2016156540 A1	
