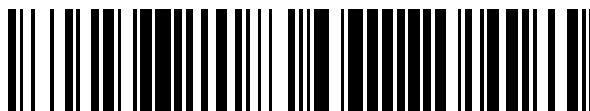


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 866 927**

51 Int. Cl.:

**H03K 3/02** (2006.01)  
**A61N 1/32** (2006.01)  
**A61B 18/12** (2006.01)  
**A61B 18/14** (2006.01)  
**A61N 1/40** (2006.01)  
**H03K 3/57** (2006.01)  
**A61B 18/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2017** **PCT/US2017/015884**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **08.09.2017** **WO17151261**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2017** **E 17760444 (4)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.03.2021** **EP 3424146**

54 Título: **Pulsador de circuito analógico de alta tensión con control de retroalimentación**

30 Prioridad:

**29.02.2016 US 201662301477 P**  
**06.05.2016 US 201615148344**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.10.2021**

73 Titular/es:

**PULSE BIOSCIENCES, INC. (100.0%)**  
**3957 Point Eden Way**  
**Hayward CA 94545, US**

72 Inventor/es:

**XIAO, SHU;**  
**ATHOS, BRIAN G.;**  
**KREIS, MARK P.;**  
**DANITZ, DAVID J. y**  
**UECKER, DARRIN R.**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 866 927 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Pulsador de circuito analógico de alta tensión con control de retroalimentación

**5 Antecedentes****1. Campo de la invención**

10 La presente solicitud se refiere, en general, a técnicas de pulsos eléctricos incluyendo circuitos y sistemas para generar pulsos eléctricos y controlar la descarga, que incluyen el uso de un elemento de acumulación de energía que se descarga a través de una carga mediante un transistor de tensión relativamente baja. Específicamente, las técnicas de pulsos se usan para generar campos eléctricos pulsados de nanosegundos con una duración variable (nsPEF) para una electroterapia.

**15 2. Descripción de la técnica relacionada**

La escisión quirúrgica de un tumor puede tener como resultado una infección y dejar una cicatriz. Asimismo, si hay más tumores, cada tumor canceroso debe ser identificado y extirpado individualmente por un cirujano. Esto puede ser lento y caro, sin mencionar lo incómodo que resulta para los pacientes.

20 Los tumores cancerosos en el interior de un paciente pueden ser especialmente difíciles de extirpar, y mucho más de detectar y tratar. La vida de muchos pacientes se trastoca cuando se descubre un cáncer en su cuerpo, que a veces ha formado tumores relativamente grandes antes de ser detectado.

25 Un "campo eléctrico pulsado de nanosegundos" a veces abreviado por sus siglas en inglés, nsPEF, incluye un campo eléctrico con un ancho de pulso inferior a un microsegundo de entre 0,1 nanosegundos (ns) y 1000 nanosegundos, o como se conoce de otro modo en la técnica, a veces se denomina campo eléctrico de pulsos (ultracortos) inferiores a un microsegundo. Los nsPEF a menudo tienen altas tensiones de pico, tal como, de 10 kilovoltios por centímetro (kV/cm), 20 kV/cm, hasta 500 kV/cm. El tratamiento de células biológicas con una tecnología de nsPEF a menudo usa una multitud de pulsos periódicos a una frecuencia que oscila de 0,1 por segundo (Hz) a 10.000 Hz.

Se ha descubierto que los nsPEF desencadenan la apoptosis en tumores cancerosos. El tratamiento selectivo de tales tumores con un nsPEF puede inducir la apoptosis dentro de las células tumorales sin afectar sustancialmente a las células normales del tejido circundante debido a su naturaleza no térmica.

35 Un ejemplo de nsPEF aplicado a células biológicas se muestra y describe en la Patente de Estados Unidos n.º 6.326.177 (de Schoenbach *et al.*) y en la publicación de patente de Estados Unidos 2014/012253 (de Mathur Charu P. *et al.*).

40 El uso de un nsPEF para el tratamiento de tumores es un campo relativamente novedoso. Existe la necesidad de un dispositivo con un mejor control sobre las características eléctricas para estudios y tratamientos seguros y eficaces del cáncer en sujetos humanos.

**Breve resumen**

45 De manera general, se divulga un generador de campos eléctricos pulsados de nanosegundos (nsPEF) que incorpora un sistema de control de retroalimentación para compensar o ajustar una o más características de los pulsos nsPEF generados. Por ejemplo, en respuesta a un parámetro medido, se puede ajustar una o más características de entre la tensión de suministro, el ancho de pulso, el número de pulsos, la frecuencia de los pulsos, el ciclo de trabajo u otra característica. Por ejemplo, se puede ajustar una o más características en respuesta a una medición de uno o más parámetros de entre la corriente, tensión, temperatura u otro parámetro.

50 Para generar pulsos de alta tensión de corta duración para tratamientos con nsPEF se usa un generador de campos eléctricos pulsados de nanosegundos (nsPEF). Preferentemente, se puede controlar al menos uno o más aspectos de los pulsos generados, tales como la duración, amplitud, tiempo de subida/bajada e influir en la temperatura del tejido tratado.

55 Un aspecto de la invención es un generador de campos eléctricos de pulsos inferiores a un microsegundo. El generador de campos incluye un controlador, configurado para generar una señal de control de fuente de alimentación, así como para generar una señal de control de generador de pulsos y una fuente de alimentación, configurada para recibir la señal de control de fuente de alimentación y configurada para generar una o más tensiones de alimentación basándose en parte en la señal de control de fuente de alimentación recibida. El generador de campos también incluye un generador de pulsos configurado para recibir la una o más tensiones de alimentación y la señal de control de generador de pulsos, y para generar uno o más pulsos basándose en parte en la una o más tensiones de alimentación recibidas de la fuente de alimentación y basándose en parte en la señal de control de generador de pulsos recibida desde el controlador. El controlador está configurado para recibir una o más señales de retroalimentación que

representan un valor de una característica o de un resultado de los pulsos y para generar al menos una de entre la señal de control de fuente de alimentación y la señal de control de generador de pulsos basándose en parte en la una o más señales de retroalimentación recibidas.

5 Otro aspecto de la invención es un generador de campos eléctricos de pulsos inferiores a un microsegundo. El generador de campos incluye un controlador, configurado para generar una señal de control de fuente de alimentación, así como para generar una señal de control de generador de pulsos en una salida del controlador y una fuente de alimentación, incluyendo una entrada de la fuente de alimentación configurada para recibir la señal de control de fuente de alimentación, donde la fuente de alimentación está configurada para generar una o más tensiones de alimentación  
10 en una o más salidas correspondientes de la fuente de alimentación, y donde la una o más tensiones de alimentación se generan basándose en parte en la señal de control de fuente de alimentación recibida. El generador de campos también incluye un generador de pulsos, que incluye una pluralidad de entradas del generador de pulsos configuradas para recibir la una o más tensiones de alimentación y la señal de control de generador de pulsos, donde el generador de pulsos está configurado para generar uno o más pulsos basándose en parte en la una o más tensiones de alimentación recibidas de la fuente de alimentación y basándose en parte en la señal de control de generador de pulsos recibida desde el controlador. Además, el controlador incluye una entrada de retroalimentación configurada para recibir una o más señales de retroalimentación que representan un valor de una característica o de un resultado de los pulsos, y el controlador está configurado para generar al menos una de entre la señal de control de fuente de alimentación y la señal de control de generador de pulsos basándose en parte en la una o más señales de  
20 retroalimentación recibidas.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra un aparato generador de pulsos de nanosegundos de acuerdo con una realización.  
25 La figura 2 ilustra un perfil de pulsos tanto de la tensión como de la corriente de acuerdo con una realización.  
La figura 3 ilustra una vista en perspectiva de un electrodo de siete agujas de acuerdo con una realización.  
30 La figura 4 ilustra una vista en perspectiva de un electrodo bipolar de acuerdo con una realización.  
La figura 5 es un esquema eléctrico de un generador de pulsos de acuerdo con una realización.  
La figura 6A es un esquema que ilustra el generador de pulsos mostrado en la figura 5 durante un modo de carga.  
35 La figura 6B es un esquema que ilustra el generador de pulsos mostrado en la figura 5 durante un modo de descarga.  
La figura 7 es un esquema eléctrico de un conjunto de circuitos generadores de pulsos.  
40 La figura 8 es un esquema eléctrico de uno de los circuitos generadores de pulsos mostrados en la figura 7.  
La figura 9 es un esquema eléctrico de una de las etapas generadoras de pulsos mostradas en la figura 8.  
45 La figura 10 es un esquema eléctrico de uno de los accionadores de conmutador mostrados en la figura 9.  
La figura 11 es un esquema eléctrico de un elemento conmutador alternativo.  
La figura 12 es un diagrama de una forma de onda que ilustra el funcionamiento de un transformador y una tensión de control respecto a una puerta MOSFET.  
50 La figura 13 es un esquema eléctrico alternativo del generador de pulsos mostrado en la figura 1.  
La figura 14 es un esquema eléctrico alternativo del generador de pulsos mostrado en la figura 1.  
55 La figura 15 es un diagrama de bloques de un sistema de tratamiento nsPEF.  
La figura 16 es una ilustración esquemática de un generador de pulsos alternativo.  
60 La figura 17 es una ilustración esquemática de un electrodo que se puede usar en el sistema de tratamiento nsPEF de la figura 15.  
La figura 18 es una ilustración de un diagrama de flujo de unos métodos de uso de un sistema de tratamiento nsPEF.  
65 La figura 19 es una ilustración de un diagrama de flujo de unos métodos de uso de un sistema de tratamiento

nsPEF.

La figura 20 es una ilustración de un diagrama de flujo de unos métodos de uso de un sistema de tratamiento nsPEF.

La figura 21 es una ilustración de un diagrama de flujo de unos métodos de uso de un sistema de tratamiento nsPEF.

La figura 22 es una ilustración de un diagrama de flujo de un método de uso de un sistema de tratamiento nsPEF.

La figura 23 es una ilustración de un diagrama de flujo de un método de uso de un sistema de tratamiento nsPEF.

La figura 24 es una ilustración de un diagrama de flujo de un método de uso de un sistema de tratamiento nsPEF.

La figura 25 es una ilustración de un diagrama de flujo de un método de uso de un sistema de tratamiento nsPEF.

### Descripción detallada

Se ha demostrado que los tratamientos con nsPEF se pueden usar para hacer que las células tumorales cancerosas sufran apoptosis, una muerte celular programada. Las pruebas han demostrado que los tumores pueden reducirse hasta desaparecer después del tratamiento. Puede que no se necesiten medicamentos. También se ha demostrado que el sistema inmunitario del sujeto puede ser estimulado para atacar todas las células tumorales similares, incluidas las de tumores que no se encuentran dentro del tumor tratado con nsPEF.

Un "tumor" incluye cualquier neoplasia o crecimiento anormal, no deseada de tejido en o dentro de un sujeto, o como se conozca de otro modo en la técnica. Un tumor puede incluir una colección de una o más células que presenten un crecimiento anormal. Hay muchos tipos de tumores. Un tumor maligno es canceroso, un tumor premaligno es precanceroso y un tumor benigno no es canceroso. Los ejemplos de tumores incluyen hiperplasia prostática benigna (HPB), fibroma uterino, carcinoma de páncreas, carcinoma de hígado, carcinoma de riñón, carcinoma de colon, carcinoma pre-basocelular y tejido asociado con el esófago de Barrett.

Una "enfermedad" incluye cualquier anomalía en o sobre un sujeto que está asociada con crecimientos anormales e incontrolados de tejido, incluyendo aquellos que son cancerosos, precancerosos y benignos u otras enfermedades como las que se conocen en la técnica.

La "apoptosis" de un tumor o una célula incluye una muerte celular programada, ordenada, o como se conozca de otro modo en la técnica.

La "apoptosis inmunogénica" de un tumor o célula incluye una muerte celular programada que va seguida de una respuesta del sistema inmunitario, o como se conozca de otro modo en la técnica. Se cree que la respuesta del sistema inmunitario se activa cuando las células apoptóticas expresan calreticulina u otro antígeno en su superficie, lo que estimula a las células dendríticas a engullir, consumir o fagocitar de otra manera las células diana, lo que conduce a la consiguiente activación de una respuesta específica de los linfocitos T contra el tumor o la célula diana.

Se han estudiado, en particular, longitudes de pulso de entre 10 y 900 nanosegundos para nsPEF para que sean efectivas en la estimulación de una respuesta inmune. Las longitudes de pulso de aproximadamente 100 nanosegundos son de particular interés porque son lo suficientemente largas como para transportar suficiente energía para ser efectivas con un número de pulsos bajo, pero lo suficientemente cortas como para ser efectivas de la manera deseada.

Un tiempo de "aproximadamente" un número determinado de nanosegundos incluye tiempos dentro de una tolerancia del 61 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 7,5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 % u otros porcentajes o tolerancias fijas, tales como 60,1, 60,2, 60,3, 60,4, 60,5, 60,7, 61,0, 62,0, 63,0, 64,0, 65,0, 67,0, 610, 615, 620, 625, 630, 640, 650, 675 ns u otras tolerancias aceptables en la técnica, de conformidad con la efectividad del período de tiempo.

Los biomarcadores del sistema inmunitario se pueden medir antes y/o después del tratamiento con nsPEF para confirmar que se ha desencadenado la respuesta inmunitaria en un paciente. Así mismo, el tratamiento con nsPEF se puede combinar con un tratamiento con anticuerpos bloqueadores de CD47 para entrenar mejor los linfocitos T CD8+ (es decir, linfocitos T citotóxicos) para atacar el cáncer.

La figura 1 ilustra un sistema generador de pulsos de nanosegundos de acuerdo con una realización. El sistema nsPEF 100 incluye un electrodo 102, un conmutador de pedal 103 y una interfaz 104. El conmutador de pedal 103 está conectado al alojamiento 105 y a los componentes electrónicos que hay en el mismo a través del conector 106. El electrodo 102 está conectado al alojamiento 105 y a los componentes electrónicos que hay en el mismo a través del conector de alta tensión 112. El sistema nsPEF 100 también incluye un asa 110 y un cajón de almacenamiento 108. Como se muestra en la parte del DETALLE A de la figura 1, el sistema nsPEF 100 también incluye un soporte 116,

que está configurado para sostener el electrodo 102 por su parte de mango 114.

Un operador humano introduce información sobre el número de pulsos, la amplitud, la duración del pulso y la frecuencia, por ejemplo, en un teclado numérico o una pantalla táctil de la interfaz 104. En algunas realizaciones, el ancho de pulso se puede variar. Un microcontrolador envía señales a los elementos de control de pulsos dentro del sistema nsPEF 100. En algunas realizaciones, los cables de fibra óptica permiten una señalización de control al mismo tiempo que también aíslan eléctricamente el contenido del gabinete metálico del sistema de generación nsPEF 100, el circuito de alta tensión, desde el exterior. Para aislar aún más el sistema, el sistema 100 puede alimentarse con una batería en lugar de una toma de corriente mural.

La figura 2 ilustra un perfil de pulsos tanto de la tensión como de la corriente de acuerdo con una realización. La salida del sistema nsPEF 100 con la tensión en la parte superior de la figura y la corriente en la parte inferior, para un primer y un segundo pulso. El primer pulso tiene una amplitud de aproximadamente 15 kV, una corriente de aproximadamente 50 A y una duración de aproximadamente 15 ns. El segundo pulso tiene una amplitud de aproximadamente 15 kV, una corriente de aproximadamente 50 A y una duración de aproximadamente 30 ns. Si dicho pulso se hubiera administrado en electrodos de succión con 4 mm entre las placas, el generador de pulsos habría suministrado un pulso de aproximadamente 50 A y 37,5 kV/cm. Dada una tensión, la corriente depende en gran medida del tipo de electrodo y de la resistencia del tejido.

Si bien la figura 2 ilustra un ejemplo específico, también se pueden generar otros perfiles de pulso. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los tiempos de subida y/o bajada de los pulsos pueden ser inferiores a 20 ns, de aproximadamente 20 ns, de aproximadamente 25 ns, de aproximadamente 30 ns, de aproximadamente 40 ns, de aproximadamente 50 ns, de aproximadamente 60 ns, de aproximadamente 75 ns o superiores a 75 ns. En algunas realizaciones, la tensión de pulso puede ser inferior a 5 kV, de aproximadamente 5 kV, de aproximadamente 10 kV, de aproximadamente 15 kV, de aproximadamente 20 kV, de aproximadamente 25 kV, de aproximadamente 30 kV o superiores a 30 kV. En algunas realizaciones, la corriente puede ser inferior a 10 A, de aproximadamente 10 A, de aproximadamente 25 A, de aproximadamente 40 A, de aproximadamente 50 A, de aproximadamente 60 A, de aproximadamente 75 A, de aproximadamente 100 A, de aproximadamente 125 A, de aproximadamente 150 A, de aproximadamente 175 A, de aproximadamente 200 A o superior a 200 A. En algunas realizaciones, la duración del pulso puede ser inferior a 10 ns, de aproximadamente 10 ns, de aproximadamente 15 ns, de aproximadamente 20 ns, de aproximadamente 25 ns, de aproximadamente 30 ns, de aproximadamente 40 ns, de aproximadamente 50 ns, de aproximadamente 60 ns, de aproximadamente 75 ns, de aproximadamente 100 ns, de aproximadamente 125 ns, de aproximadamente 150 ns, de aproximadamente 175 ns, de aproximadamente 200 ns, de aproximadamente 300 ns, de aproximadamente 400 ns, de aproximadamente 500 ns, de aproximadamente 750 ns, de aproximadamente 1  $\mu$ s, de aproximadamente 2  $\mu$ s, de aproximadamente 3  $\mu$ s, de aproximadamente 4  $\mu$ s, de aproximadamente 5  $\mu$ s o superiores a 5  $\mu$ s.

La figura 3 ilustra una vista en perspectiva de un electrodo de succión de siete agujas de acuerdo con una realización. En el electrodo 300, la vaina 301 rodea siete electrodos afilados 302 con una amplia abertura en un extremo distal. Cuando el extremo abierto se coloca contra un tumor, se evacua el aire de la cámara resultante a través de unos orificios de vacío 304 para aspirar todo el tumor o una parte del mismo hacia el interior de la cámara. El tumor se aspira de modo que uno o más de los electrodos penetre preferentemente en el tumor. Los extremos afilados de los electrodos están configurados para perforar el tumor. El electrodo central puede tener una polaridad y los seis electrodos externos pueden tener la polaridad opuesta. Los campos eléctricos de nanopulsos se pueden aplicar entonces con precisión en el tumor usando el sistema nsPEF 100 (véase la figura 1).

Los electrodos se pueden yuxtaponer, uno de cada par de electrodos, positivo y negativo, en un lado de un tumor y el otro electrodo del par en un lado opuesto del tumor. Los lados opuestos de un tumor pueden incluir áreas fuera o dentro de un tumor, tal como si un electrodo de aguja perforara una parte del tumor.

La figura 4 ilustra un electrodo bipolar de succión de acuerdo con una realización. En el dispositivo de electrodo 400, la vaina 401 rodea dos electrodos amplios 402 en lados opuestos de una cámara. Cuando se evacua el aire a través de los orificios de vacío 404 y se extrae un tumor hacia el interior de la cámara, los electrodos opuestos aplican pulsos nsPEF en el tumor.

La naturaleza del electrodo usado depende principalmente de la forma del tumor. Su tamaño físico y rigidez también se pueden tener en cuenta a la hora de seleccionar un tipo de electrodo en particular.

La patente de Estados Unidos n.º 8.688.227 B2 (de Nuccitelli *et al.*) divulga otros instrumentos y sistemas médicos a base de electrodos de succión para una electroterapia terapéutica.

Si hay múltiples tumores en un sujeto, un cirujano puede seleccionar un único tumor para tratar basándose en la compatibilidad del tumor con los electrodos. Por ejemplo, un tumor adyacente a la pared del estómago puede ser más accesible que uno adyacente a la espina dorsal o al cerebro. Debido a que un pulso nsPEF se aplica, preferentemente, de modo que el campo eléctrico transite a través de tanta masa tumoral como sea posible mientras se minimiza la masa de células no tumorales que se ven afectadas, una trayectoria despejada hacia dos "polos" opuestos de un

tumor también podría ser un criterio de selección.

Para tumores en o justo debajo de la piel del sujeto, los electrodos de aguja se pueden usar por vía percutánea. Para ubicaciones más profundas dentro de un sujeto, se podría ajustar un electrodo retráctil en un gastroscopio, broncoscopio, colonoscopio u otro endoscopio o laparoscopio. Por ejemplo, se puede acceder a un tumor en el colon de un paciente y tratarlo usando un electrodo dentro de un colonoscopio.

El esófago de Barrett, en el que partes del tejido que recubren el esófago de un paciente están dañadas, se puede tratar usando un electrodo colocado en un globo inflable.

Las realizaciones de los generadores de energía pulsada de nanosegundos producen pulsos eléctricos en un intervalo de unos nanosegundos a unos microsegundos. Los pulsos se crean mediante la rápida liberación de energía almacenada, por ejemplo, en un depósito de energía capacitiva o inductiva, a una carga en un período que generalmente es mucho más corto que el tiempo de carga del depósito de energía.

Los generadores de pulsos de tipo capacitivo convencionales incluyen redes de formación de pulsos, que proporcionan una impedancia y duración de pulso fijas. Sabiendo de antemano la resistencia de una carga, se puede usar una red de formación de pulsos con una impedancia que se ajuste a la carga. Pero para aplicaciones más amplias, especialmente, cuando se desconoce la resistencia de la carga, resulta deseable tener un generador de pulsos con una flexibilidad de adaptación de impedancia y variación de la duración del pulso. Esta flexibilidad se puede implementar conmutando un condensador con un conmutador controlable. En ese caso, el condensador puede considerarse una "fuente de tensión" y puede adaptarse a diversas resistencias de carga. La amplitud de pulso conmutada puede tener entonces la misma tensión que la tensión del condensador. En consecuencia, el ancho de pulso viene determinado por el tiempo de "conexión".

La selección de conmutadores en generadores de pulsos de nanosegundos está limitada debido a las altas tensiones, las corrientes elevadas y los rápidos tiempos de conmutación implicados.

Los explosores de esferas, normalmente usados en la tecnología de energía pulsada, son capaces de conmutar altas tensiones y de conducir corrientes elevadas. Pero solo se pueden encender y es imposible detener el flujo de corriente en plena conducción. Además de los explosores de esferas, hay otros tipos de conmutadores de alta tensión, de gran potencia, tales como: conmutadores magnéticos, conmutadores de vacío (Tiratrónes, por ejemplo) y determinados conmutadores semiconductores de alta tensión.

Los conmutadores magnéticos, que se basan en la saturación del núcleo magnético, cambian de alta impedancia a baja impedancia en el circuito. Se pueden encender por encima de cierto umbral de corriente, pero no se apagarán hasta que la carga haya agotado toda la corriente.

Los conmutadores de vacío son una buena opción para operaciones de alta tensión y una alta tasa de llenado, pero de manera similar a los conmutadores magnéticos, también solo se pueden encender, pero no se pueden apagar en un momento predeterminado.

También se pueden tomar en consideración algunos tipos de conmutadores semiconductores de alta tensión. En algunas realizaciones, se pueden usar tiristores y transistores bipolares de puerta aislada (IGBT). Sin embargo, los tiempos de encendido de los tiristores y los IGBT limitan su utilidad.

Los transistores de efecto de campo metal óxido semiconductores (MOSFET) tienen valores nominales de tensión máxima de drenaje a fuente insuficientes (por ejemplo, < 1 kV) y valores nominales de corriente máxima de drenaje a fuente insuficientes (por ejemplo, <50 A) como para usarse en arquitecturas convencionales de generadores de pulsos a efectos de producir la tensión y la corriente necesarias para las aplicaciones expuestas en el presente documento. Si se usaran, se necesitaría una gran cantidad de etapas para producir tensiones de salida de gran amplitud. Sin embargo, en arquitecturas convencionales de un generador de Marx con un gran número de etapas, el generador de Marx entra en un modo subamortiguado en lugar de en un modo críticamente amortiguado, lo que resulta en pérdidas en exceso. Como resultado, la eficiencia de la tensión global disminuye. Por ejemplo, la eficiencia de la tensión de un generador de Marx puede ser del 80 % en 5 etapas, pero disminuir al 50 % en 20 etapas.

Asimismo, a medida que aumenta el número de etapas, la impedancia del generador de Marx también aumenta. Esto reduce la energía total que se puede suministrar a la carga. Esto es particularmente desfavorable para accionar cargas de baja impedancia y pulsos largos.

Además, las pérdidas de carga en las resistencias de carga también aumentan cuando aumenta el número de etapas. Como resultado, tales generadores de Marx no son adecuados para un funcionamiento con una alta tasa de repetición.

Por lo tanto, para producir pulsos de alta tensión, aumentar simplemente el número de etapas provocará una serie de problemas, incluyendo baja eficiencia, alta impedancia, etc. Debido a que existe una compensación entre el número de etapas y la tensión de salida real, el uso de generadores de Marx convencionales no puede producir pulsos de alta

tensión que sean suficientes para las aplicaciones que se exponen en el presente documento.

Algunas realizaciones de esta divulgación incluyen un generador de pulsos de nanosegundos de alta tensión, sintonizable. Los conmutadores pueden ser MOSFET de alimentación, que podrían, por ejemplo, estar clasificados para una tensión de 1 kV y una corriente de hasta 30 A. En algunas realizaciones, los conmutadores alimentan MOSFET clasificados para una tensión de 1 kV y una corriente de hasta 90 A continua y más de 200 A de pico. La tensión se incrementa mediante un circuito de Marx híbrido de pila de conmutadores. En cada etapa del generador de Marx, se usa una pila de MOSFET configurada de manera particular. Como resultado, la tensión de carga para cada etapa es superior al máximo nominal para un único conmutador.

Una ventaja técnica de la configuración es que la tensión de salida global se puede aumentar con tan solo unas pocas etapas (por ejemplo,  $\leq 5$ ). Como resultado, se evitan los problemas expuestos anteriormente con los generadores de Marx que tienen un gran número de etapas y se puede obtener una alta eficiencia, una baja impedancia y una gran variabilidad en la duración del pulso.

Esta arquitectura también permite un control mucho más sencillo, ya que un solo circuito de disparo puede ser necesario para cada etapa. Un beneficio adicional es que el generador de pulsos tiene baja impedancia, por lo que podrá accionar varias cargas con alta corriente y una duración de pulso prolongada. El incremento de la corriente se implementa combinando múltiples circuitos de Marx de pilas de conmutadores en paralelo. La duración del pulso se controla cerrando y abriendo los conmutadores de la pila de conmutadores.

La figura 5 ilustra un circuito generador de pulsos 500 que se puede usar dentro del sistema nsPEF 100 de la figura 1. El circuito generador de pulsos 500 ilustra un panel que comprende un generador de Marx conmutado por tres pilas de conmutadores. El sistema nsPEF puede tener un único panel de circuito generador de pulsos. En algunas realizaciones, un sistema nsPEF incluye múltiples paneles en paralelo.

El circuito 500 incluye tres etapas: - 510, 520 y 530. En algunas realizaciones, se usa otro número de etapas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se usan 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 etapas. La etapa 510 incluye las resistencias 512 y 514, el condensador 515 y la pila de conmutadores 516. Del mismo modo, la etapa 520 incluye las resistencias 522 y 524, el condensador 525 y la pila de conmutadores 526, y la etapa 530 incluye las resistencias 532 y 534, el condensador 535 y la pila de conmutadores 536. Cada uno de estos elementos tiene una estructura y funcionalidad que es similar a las de los elementos correspondientes de la etapa 510.

La etapa 510 tiene unos terminales de entrada de tensión de entrada, primero y segundo, 511 y 513 y unos terminales de salida de tensión, primero y segundo, 517 y 518. La etapa 520 tiene unos terminales de entrada de tensión de entrada, primero y segundo, 521 y 523 y unos terminales de salida de tensión, primero y segundo, 527 y 528. La etapa 530 tiene unos terminales de entrada de tensión de entrada, primero y segundo, 531 y 533 y unos terminales de salida de tensión, primero y segundo, 537 y 538.

Los terminales de entrada de tensión, primero y segundo, 511 y 513 de la etapa 510 están conectados, respectivamente, a los terminales de entrada, primero y segundo, V1 y V2 de la fuente de alimentación. Los terminales de salida de tensión, primero y segundo, 517 y 518 de la etapa 510 están conectados, respectivamente, a los terminales de entrada de tensión, primero y segundo, 521 y 523 de la etapa 520. Los terminales de salida de tensión, primero y segundo, 527 y 528 de la etapa 520 están conectados, respectivamente, a los terminales de entrada de tensión, primero y segundo, 531 y 533 de la etapa 530. El segundo terminal de salida de tensión 538 de la etapa 530 y el segundo terminal de entrada de tensión 513 de la etapa 510 están conectados, respectivamente, a los terminales de salida de alimentación, primero y segundo, VO1 y VO2.

El circuito generador de pulsos 500 funciona en un modo de carga y en un modo de descarga. Durante el modo de carga, que se describe con más detalle, más adelante, con referencia a la figura 6A, los condensadores 515, 525 y 535 se cargan mediante la corriente recibida desde los terminales de entrada, primero y segundo, V1 y V2 de la fuente de alimentación. Durante el modo de descarga, que se describe con más detalle, más adelante, con referencia a la figura 6B, los condensadores 515, 525 y 535 se descargan para proporcionar una corriente a una carga (no se muestra) conectada a través de los terminales de salida de alimentación, primero y segundo, VO1 y VO2.

La figura 6A ilustra el circuito generador de pulsos 500 durante el modo de carga. Las tensiones de entrada, primera y segunda, se aplican respectivamente en los terminales de entrada, primero y segundo, V1 y V2, de la fuente de alimentación mientras cada una de las pilas de conmutadores 516, 526 y 536 no son conductoras o están abiertas y mientras los terminales de salida de alimentación, primero y segundo, pueden estar desconectados de la carga (no se muestra). Debido a que cada una de las pilas de conmutadores 516, 526 y 536 está abierta, no fluye sustancialmente corriente alguna a través de las mismas y se han representado como circuitos abiertos en la figura 6A. Durante el modo de carga, cada uno de los condensadores 515, 525 y 535 se carga con la corriente que fluye a través de las resistencias 512, 522, 532, 534, 524 y 514 hasta o hacia una tensión igual a la diferencia entre la primera y segunda tensiones de entrada.

Cada uno de los conmutadores de las pilas de conmutadores 516, 526 y 536 tiene una tensión de ruptura nominal que

no debe excederse. Sin embargo, debido a que los conmutadores están conectados en serie, los condensadores 515, 525 y 535 se pueden cargar a una tensión significativamente superior a la tensión de ruptura de los conmutadores individuales. Por ejemplo, la tensión de ruptura de los conmutadores puede ser de 1 kV, y los condensadores 515, 525 y 535 se pueden cargar a una tensión de 5 kV, cuando se usan 5 o más conmutadores en cada pila de conmutadores.

Por ejemplo, la primera y la segunda tensión de entrada pueden ser, respectivamente, de 5 kV y 0 V. En un ejemplo de este tipo, cada uno de los condensadores 515, 525 y 535 se carga hasta o hacia una tensión igual a 5 kV. En algunas realizaciones, la diferencia entre la primera y segunda tensiones de entrada está limitada para que sea inferior a 10 kV.

La figura 6B ilustra el circuito generador de pulsos 500 durante el modo de descarga. El primer terminal de entrada V1 de la fuente de alimentación se puede desconectar de la primera tensión de entrada. En algunas realizaciones, el primer terminal de entrada V1 de la fuente de alimentación permanece conectado a la primera tensión de entrada. El segundo terminal de entrada V2 de la fuente de alimentación permanece conectado a la segunda tensión de entrada. Además, cada una de las pilas de conmutadores 516, 526 y 536 son conductoras o están cerradas. Debido a que cada una de las pilas de conmutadores 516, 526 y 536 está cerrada, la corriente fluye a través de las mismas y están representadas como cables conductores en la figura 6B. Como resultado, hay una trayectoria eléctrica de baja impedancia desde el terminal de entrada de alimentación V2 al terminal de salida de alimentación VO1 que está formada por la pila de conmutadores 516, el condensador 515, la pila de conmutadores 526, el condensador 525, la pila de conmutadores 536 y el condensador 535. En consecuencia, la diferencia entre las tensiones en los terminales de salida de alimentación VO1 y VO2 es igual al número de etapas (en este ejemplo, 3) multiplicado por la diferencia entre la primera y segunda tensiones de entrada.

Donde las tensiones de entrada, primera y segunda, son respectivamente de 5 kV y 0 V, se crea una diferencia de tensión de 15 kV a través de los terminales de salida de alimentación VO1 y VO2.

La figura 7 ilustra un circuito generador de pulsos alternativo 700 que se puede usar dentro del sistema nsPEF 100 de la figura 1. Este generador de pulsos incluye paneles en paralelo. El número de paneles se puede ajustar para permitir que el sistema genere diferentes cantidades de corriente y alimentación.

El circuito generador de pulsos 700 recibe pulsos de entrada a través del puerto de entrada Ventrada y genera pulsos de salida a través del puerto de salida Vsalida, en respuesta a los pulsos de entrada recibidos.

El circuito generador de pulsos 700 incluye múltiples paneles o circuitos generadores de pulsos 710, 720, 730 y 740. El circuito generador de pulsos 700 también incluye el controlador 750. En esta realización, se usan cuatro circuitos generadores de pulsos. En realizaciones alternativas, se usan menos o más circuitos generadores de pulsos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se usan 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u otro número de circuitos generadores de pulsos.

Cada uno de los circuitos generadores de pulsos 710, 720, 730 y 740 puede tener características similares a las de otros circuitos generadores de pulsos analizados en el presente documento. Por ejemplo, cada uno de los circuitos generadores de pulsos 710, 720, 730 y 740 puede tener características similares a las del circuito generador de pulsos 500 expuesto anteriormente con referencia a las figuras 5, 6A y 6B.

Cada uno de los circuitos generadores de pulsos 710, 720, 730 y 740 tiene unos terminales de entrada de CC, positivo y negativo, terminales de entrada de control, positivo y negativo, y terminales de salida, positivo y negativo, y está configurado para generar pulsos de tensión de salida a través de los terminales de salida, positivo y negativo, en respuesta a los pulsos de señal de accionamiento aplicados a través de los terminales de entrada de control, positivo y negativo. Los pulsos de tensión de salida también se basan en las tensiones de alimentación recibidos a través de los terminales de entrada de alimentación de CC, positivo y negativo.

Se generan pulsos de señal de accionamiento a través de los conductores 756 y 758 mediante el accionador 750, que incluye el circuito amplificador 751, el condensador 752 y el transformador 753. En algunas realizaciones, el accionador 750 también incluye circuitos de bloqueo 754.

El controlador 750 recibe un pulso de una señal de entrada en el puerto de entrada Ventrada y genera un pulso de señal de accionamiento a través de los conductores 756 y 758 en respuesta al pulso de señal de entrada. El circuito amplificador 751 recibe el pulso de la señal de entrada y acciona el transformador 753 a través del condensador 752, que bloquea las señales de baja frecuencia y de CC. En respuesta a su accionamiento por el circuito amplificador 751, el transformador 753 genera un pulso de tensión de salida a través de los conductores 756 y 758, de manera que la duración del pulso de tensión de salida sea igual o sustancialmente igual (por ejemplo, dentro del 10 % o 1 %) a la duración del pulso de la señal de entrada en el puerto de entrada Ventrada.

En algunas realizaciones, se incluyen circuitos de bloqueo 754 para amortiguar al menos las señales de alimentación, lo que de otro modo podría hacerse por resonancia. Los circuitos de bloqueo 754 incluyen diodos paralelos, que proporcionan una trayectoria de cortocircuito para cualquier inversión de corriente, y también bloquean la tensión máxima a través de los componentes conectados a los circuitos de bloqueo 754.

En algunas realizaciones, el transformador 753 tiene una relación de vueltas de 1:1. En realizaciones alternativas, se usa una relación de vueltas diferente.

5 Cada uno de los circuitos generadores de pulsos 710, 720, 730 y 740 recibe los pulsos de tensión del accionador 750 a través de los terminales de entrada de control, positivo y negativo, y genera los pulsos de tensión correspondientes a través de los terminales de salida, positivo y negativo, en respuesta a los pulsos de tensión recibidos desde el accionador 750. Los pulsos de tensión generados a través de los terminales de salida, positivo y negativo, tienen duraciones que son iguales o sustancialmente iguales (por ejemplo, dentro del 10 % o 1 %) a las duraciones de los pulsos de tensión recibidos desde el accionador 750.

En esta realización, los terminales de salida negativos de los circuitos generadores de pulsos 710, 720, 730 y 740 están conectados directamente al terminal negativo Vsalida del puerto de salida Vsalida del circuito generador de pulsos 700. Además, en esta realización, los terminales de salida positivos de los circuitos generadores de pulsos 710, 720, 730 y 740 están conectados, respectivamente, al terminal positivo Vsalida del puerto de salida Vsalida del circuito generador de pulsos 700 a través de los diodos 715, 725, 735 y 745. Los diodos 715, 725, 735 y 745 desacoplan los circuitos generadores de pulsos 710, 720, 730 y 740 unos de otros. Como consecuencia, se elimina sustancialmente la interferencia y la distorsión de pulso asociada que de otro modo se produciría. Por ejemplo, los diodos 715, 725, 735 y 745 impiden que pase corriente de uno de los circuitos generadores de pulsos 710, 720, 730 y 740 a otro de los circuitos generadores de pulsos 710, 720, 730 y 740 si la conmutación no es perfectamente sincrónica. Los diodos 715, 725, 735 y 745 también impiden que fluya la corriente desde los circuitos generadores de pulsos 710, 720, 730 y 740 mientras se están cargando.

En esta realización, cada uno de los diodos 715, 725, 735 y 745 incluye un único diodo. En realizaciones alternativas, cada uno de los diodos 715, 725, 735 y 745 incluye múltiples diodos conectados en serie basándose al menos en los valores nominales de tensión de los diodos conectados en serie.

En esta realización, los diodos 715, 725, 735 y 745 están conectados para conducir la corriente desde el terminal positivo del puerto de salida Vsalida hacia los circuitos generadores de pulsos 710, 720, 730 y 740, puesto que en esta realización los circuitos generadores de pulsos 710, 720, 730 y 740 están configurados para generar pulsos negativos. En realizaciones alternativas, donde los circuitos generadores de pulsos están configurados para generar pulsos positivos, los diodos se pueden conectar de manera similar para conducir la corriente desde los circuitos generadores de pulsos hasta el terminal positivo del puerto de salida.

La figura 8 ilustra un circuito generador de pulsos 800 que se puede usar para los circuitos generadores de pulsos 710, 720, 730 y 740 del circuito generador de pulsos 1000 de la figura 7.

El circuito generador de pulsos 800 recibe pulsos de entrada a través del puerto de entrada Ventrada y genera pulsos de salida a través del puerto de salida Vsalida, en respuesta a los pulsos de entrada recibidos.

El circuito generador de pulsos 800 incluye múltiples etapas generadoras de pulsos 810, 820 y 830. En esta realización, el circuito generador de pulsos 700 también incluye el accionador 850 y los estranguladores de modo común 815, 825 y 835 opcionales.

Cada una de las etapas generadoras de pulsos 810, 820 y 830 puede tener características similares a las de otras etapas generadoras de pulsos expuestas en el presente documento. Por ejemplo, cada una de las etapas generadoras de pulsos 810, 820 y 830 puede tener características similares a las de las etapas 510, 520 y 530 del circuito generador de pulsos 500 expuestas anteriormente con referencia a las figuras 5, 6A y 6B. En algunas realizaciones, se pueden utilizar más o menos etapas generadoras de pulsos.

Cada una de las etapas generadoras de pulsos 810, 820 y 830 tiene terminales de entrada de disparo, positivo y negativo, terminales de entrada de alimentación de CC, positivo y negativo, y terminales de salida, positivo y negativo, Vo y está configurada para generar pulsos de tensión de salida a través de los terminales de salida, positivo y negativo, Vo, en respuesta a los pulsos de señal de accionamiento aplicados a través de los terminales de entrada de control, positivo y negativo. Los pulsos de tensión de salida también se basan en las tensiones de alimentación V1 y V2 recibidas, respectivamente, en los terminales de entrada de CC de alimentación, positivo y negativo.

En esta realización, el terminal de entrada negativo Vi de la etapa generadora de pulsos 830 está conectado al terminal negativo del puerto de salida Vsalida del circuito generador de pulsos 800. Además, en esta realización, el terminal de salida negativo Vo de la etapa generadora de pulsos 810 está conectado al terminal positivo del puerto de salida Vsalida del circuito generador de pulsos 800.

Además, tal y como se muestra, el terminal de salida positivo Vo del generador de pulsos 830 está conectado al terminal de entrada positivo Vi del generador de pulsos 820, y el terminal de salida negativo Vo del generador de pulsos 830 está conectado al terminal de entrada negativo Vi del generador de pulsos 820. Asimismo, el terminal de salida positivo Vo del generador de pulsos 820 está conectado al terminal de entrada positivo Vi del generador de

pulsos 810, y el terminal de salida negativo Vo del generador de pulsos 820 está conectado al terminal de entrada negativo Vi del generador de pulsos 810.

5 Los pulsos de la señal de accionamiento para las etapas generadoras de pulsos 810, 820 y 830 se generan a través de los conductores 856 y 858 mediante el accionador 850, que incluye el circuito amplificador 851, el condensador 852 y el transformador 853. En algunas realizaciones, el accionador 850 también incluye circuitos de bloqueo 854.

10 El accionador 850 recibe un pulso de la señal de entrada en el puerto de entrada Ventrada, que está conectado a los conductores 756 y 758, como se muestra en la figura 7, expuesta anteriormente. El accionador 850 genera un pulso de señal de accionamiento a través de los conductores 856 y 858, en respuesta al pulso de la señal de entrada. El circuito amplificador 851 recibe el pulso de la señal de entrada y acciona el transformador 853 a través del condensador 852, lo que reduce o bloquea las señales de baja frecuencia y de CC. En respuesta a su accionamiento por el circuito amplificador 851, el transformador 853 genera un pulso de tensión de salida a través de los conductores 756 y 758, de manera que la duración del pulso de tensión de salida sea igual o sustancialmente igual (por ejemplo, dentro del 15 10 % o 1 %) a la duración del pulso de la señal de entrada en el puerto de entrada Ventrada.

En algunas realizaciones, se incluyen circuitos de bloqueo 854 para amortiguar al menos las señales de alimentación, lo que de otro modo podría hacerse por resonancia. Los circuitos de bloqueo 854 incluyen diodos paralelos, que proporcionan una trayectoria de cortocircuito para cualquier inversión de corriente, y también bloquean la tensión máxima a través de los componentes conectados a los circuitos de bloqueo 854.

En algunas realizaciones, el transformador 853 tiene una relación de vueltas de 1:1. En realizaciones alternativas, se usa una relación de vueltas diferente.

25 Cada una de las etapas generadoras de pulsos 810, 820 y 830 recibe los pulsos de tensión del accionador 850 a través del estrangulador 815, 825 u 835 correspondiente, que bloquea las señales de alta frecuencia, por ejemplo, del acoplamiento de las etapas generadoras de pulsos de alta tensión 810, 820 y 830. Los pulsos de tensión se reciben en los terminales de entrada de disparo, positivo y negativo, y cada una de las etapas generadoras de pulsos 810, 820 y 830 generan los pulsos de tensión correspondientes a través de los terminales de salida, positivo y negativo, Vo en respuesta a los pulsos de tensión recibidos desde el accionador 850. Los pulsos de tensión generados a través de los terminales de salida, positivo y negativo, Vo tienen duraciones que son iguales o sustancialmente iguales (por ejemplo, dentro del 10 % o 1 %) a las duraciones de los pulsos de tensión recibidos desde el accionador 850.

35 La figura 9 ilustra una etapa generadora de pulsos 900 que se puede usar como una de las etapas generadoras de pulsos 810, 820 y 830 del circuito generador de pulsos 800 mostrado en la figura 8.

La etapa generadora de pulsos 900 recibe pulsos de disparo a través de la entrada de disparo del puerto de entrada y genera tensiones de salida en el puerto de salida Vsalida, en respuesta a los pulsos de disparo recibidos. Las tensiones de salida también se generan basándose en las tensiones de alimentación recibidas en los terminales de entrada de alimentación V1 y V2. La etapa generadora de pulsos 900 incluye múltiples accionadores de conmutador 950. La etapa generadora de pulsos 900 también incluye la pila de conmutadores 910, el condensador 920 y las resistencias 930 y 940.

45 Los accionadores de conmutador 950 están configurados para recibir los pulsos de disparo y para generar señales de control para los conmutadores de la pila de conmutadores 910, en respuesta a los pulsos de disparo recibidos, tal y como se expone con más detalle más adelante. Cada una de las señales de control está referenciada a una tensión específica del conmutador que se está accionando. Por consiguiente, un primer conmutador recibe un pulso de señal de control entre la primera y segunda tensiones, y un segundo conmutador recibe un pulso de señal de control entre la tercera y cuarta tensiones, donde cada una de la primera, segunda, tercera y cuarta tensiones son diferentes. En algunas realizaciones, la diferencia entre la primera y segunda tensiones es sustancialmente la misma que la diferencia entre la tercera y cuarta tensiones.

55 La pila de conmutadores 910, el condensador 920 y las resistencias 930 y 940 funcionan cooperativamente con los elementos correspondientes de las otras etapas generadoras de pulsos del circuito generador de pulsos 800, como se expuso anteriormente con referencia a la figura 8, para generar los pulsos de tensión a través de los terminales de salida, positivo y negativo, Vo del circuito generador de pulsos 800. Estos elementos pueden funcionar, por ejemplo, cooperativamente como los elementos correspondientes expuestos anteriormente con referencia al circuito generador de pulsos 500 mostrado en las figuras 5, 6A y 6B. Por ejemplo, estos elementos pueden cooperar para generar los pulsos de tensión a través de los terminales de salida, positivo y negativo, Vo del circuito generador de pulsos 800, en respuesta a las tensiones de alimentación aplicadas en los terminales de entrada de alimentación V1 y V2 y a las señales de control aplicadas en los conmutadores de la pila de conmutadores 910.

Debido a que las señales de control se generan en respuesta a los pulsos de entrada recibidos a través del puerto de entrada Ventrada del circuito generador de pulsos 700, ilustrado en la figura 7, a través de múltiples etapas de accionamiento, las señales de control hacen que todos los conmutadores de las pilas de conmutadores del circuito generador de pulsos 700 se enciendan y se apaguen de manera sustancialmente simultánea. Por ejemplo, un pulso

de entrada de 15 V con una duración de, por ejemplo, 100 ns, recibido en el puerto de entrada Ventrada del circuito generador de pulsos 700 puede hacer que el circuito generador de pulsos 700 genere un pulso de salida de alta tensión (por ejemplo, de ~ 15 kV) con una duración de aproximadamente 100 ns. De manera similar, un pulso de entrada de 15 V con una duración de, por ejemplo, 5 µs, recibido en el puerto de entrada Ventrada del circuito generador de pulsos 700 puede hacer que el circuito generador de pulsos 700 genere un pulso de salida de alta tensión (por ejemplo, de ~ 15 kV) con una duración de aproximadamente 5 µs. Por consiguiente, la duración del pulso de salida de alta tensión es sustancialmente la misma que la duración seleccionada de un pulso de entrada.

La figura 10 ilustra un accionador de conmutador 1000 que se puede usar como uno de los accionadores de conmutador mostrados en la figura 9.

El accionador de conmutador 1000 recibe pulsos de disparo a través del puerto de entrada Ventrada y genera pulsos de señal de control en el puerto de salida Vsalida, en respuesta a los pulsos de disparo recibidos. El accionador de conmutador 1000 incluye el circuito amplificador 1010, el condensador 1020 y el transformador 1030. En algunas realizaciones, el accionador de conmutador 1000 también incluye los circuitos de bloqueo 1070.

El circuito amplificador 1010 recibe los pulsos de disparo y acciona el transformador 1030 a través del condensador 1020, lo que reduce o bloquea las señales de baja frecuencia y de CC. En respuesta a su accionamiento por el circuito amplificador 1010, el transformador 1030 genera pulsos de señal de control en el puerto de salida Vsalida, de manera que la duración de los pulsos de la señal de control sea igual o sustancialmente igual (por ejemplo, dentro del 10 % o 1 %) a la duración de los pulsos de disparo en el puerto de entrada Ventrada.

En algunas realizaciones, el circuito amplificador 1010 incluye múltiples circuitos integrados amplificadores. Por ejemplo, para una mayor capacidad de accionamiento de corriente, se pueden conectar múltiples circuitos integrados amplificadores en paralelo para formar el circuito amplificador 1010. Por ejemplo, se pueden usar 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 u otro número de circuitos integrados amplificadores.

En algunas realizaciones, se incluyen circuitos de bloqueo 1070 para amortiguar al menos las señales de alimentación, lo que de otro modo podría hacerse por resonancia. Los circuitos de bloqueo 1070 incluyen diodos paralelos, que proporcionan una trayectoria de cortocircuito para cualquier inversión de corriente, y también bloquean la tensión máxima a través de los componentes conectados a los circuitos de bloqueo 1070.

En algunas realizaciones, los accionadores 750, 850 y 1000 reciben alimentación de un módulo de alimentación CC-CC que está aislado de la fuente de alimentación del generador de Marx. Esto garantiza el corte del acoplamiento a masa.

En algunas realizaciones, el transformador 1030 tiene una relación de vueltas de 1:1. En realizaciones alternativas, se usa una relación de vueltas diferente.

En algunas realizaciones, para obtener una conmutación muy rápida, los transformadores 1030 tienen menos de 5 vueltas en el devanado primario y menos de 5 vueltas en el devanado secundario. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el transformador 1030 tiene 1, 2, 3 o 4 vueltas en cada uno de los devanados primario y secundario. En algunas realizaciones, el transformador 1030 tiene menos de una vuelta completa, por ejemplo, ½ vuelta en los devanados primario y secundario. El bajo número de vueltas en cada uno de los devanados primario y secundario permite un bucle de baja inductancia y aumenta el tiempo de subida de la corriente en el devanado secundario, lo que carga la capacitancia de entrada de los conmutadores MOSFET.

En aplicaciones convencionales, los transformadores para disparar un MOSFET requieren un alto acoplamiento, una alta permeabilidad y un núcleo de baja pérdida para garantizar la eficiencia de transferencia de corriente. De pulso a pulso, se debe despejar el flujo residual en el núcleo para evitar la saturación cuando el transformador funciona a alta frecuencia. Convencionalmente, se usa un circuito de reinicio, que implica un tercer devanado, para disipar la energía del núcleo.

En algunas realizaciones, para disparar los conmutadores, se usan transformadores con pérdidas, tales como los que se usan normalmente como bobina de choque de interferencia electromagnética (EMI) para confinar las señales de alta frecuencia y disipar su energía en forma de calor. Por ejemplo, los transformadores pueden tener un tiempo de tensión constante inferior a 100 Vµs. En algunas realizaciones, los transformadores tienen un tiempo de tensión constante inferior a 50 Vµs, 30 Vµs, 20 Vµs, 10 Vµs o 5 Vµs. El uso del transformador con pérdidas es contrario a la práctica común en dispositivos electrónicos.

Aunque el flujo de alta frecuencia se amortigüe debido a la pérdida del núcleo (pérdida parásita, pérdida por histéresis y pérdida resistiva), los transformadores con pérdidas aún permiten suficiente confinamiento del flujo magnético y proporcionan suficiente acoplamiento. Además, el flujo también disminuye rápidamente en respuesta a la eliminación de la señal en el devanado primario. El proceso de decaimiento del flujo suele tardar aproximadamente varios microsegundos.

Convencionalmente, tener un transformador de este tipo parece desventajoso, pero para acoplar pulsos que varían de unos nanosegundos a unos pocos microsegundos, preferentemente, se usa un transformador de este tipo. En consecuencia, se obtienen los siguientes beneficios: 1) se suprime el acoplamiento transitorio de alta tensión y de alta frecuencia de los generadores de Marx de alta tensión a los controladores de baja tensión; 2) debido a la pérdida en los núcleos del transformador, el flujo residual de los pulsos anteriores se disipa más rápido que los núcleos de los transformadores comunes de baja pérdida, de manera que el devanado de reinicio no es necesario y no está presente.

Un beneficio del accionador de conmutador 1000 es que limita la duración del pulso de salida. Debido a que las señales de control del conmutador son generadas por el transformador 1030, incluso si los circuitos que generan las señales de disparo de entrada en el puerto de entrada Ventrada generaran un pulso de longitud indefinida, el transformador se saturaría, provocando que las señales de control apaguen los conmutadores.

La figura 11 ilustra un ejemplo de un elemento conmutador 1100 que comprende componentes que se pueden usar en las pilas de conmutadores expuestas en el presente documento. El elemento conmutador 1100 incluye el conmutador 1110, y forma selectivamente una trayectoria conductora o de baja resistencia entre los terminales VA y VB, en respuesta a una tensión de control aplicada en el puerto de entrada Ventrada.

En algunas realizaciones, el conmutador 1110 es un transistor, tal como un MOSFET. En algunas realizaciones, el conmutador 1110 es otro tipo de conmutador. En algunas realizaciones, el conmutador 1110 tiene un tiempo de encendido inferior a 5 ns, de aproximadamente 5 ns, de aproximadamente 10 ns, de aproximadamente 25 ns, de aproximadamente 15 ns, de aproximadamente 75 ns, de aproximadamente 100 ns o superiores a 100 ns.

En algunas realizaciones, el elemento conmutador 1100 también incluye el circuito de amortiguamiento 1120. En algunas realizaciones, los tiempos de encendido de los conmutadores de las pilas de conmutadores no son idénticos. Para impedir tensiones superiores a las que el conmutador 1110 puede tolerar, el circuito de amortiguamiento 1120 proporciona un conmutador de puenteo 1110 de la trayectoria de derivación de corriente. Los diodos 1122 proporcionan una trayectoria de corriente de baja frecuencia, y la combinación del condensador 1126 y la resistencia 1124 proporciona una trayectoria de corriente de alta frecuencia.

En algunas realizaciones, el elemento conmutador 1100 también incluye un circuito opcional de protección contra sobrecorriente 1140. El circuito de protección contra sobrecorriente 1140 incluye el conmutador 1142 y la resistencia de detección 1144.

Se hace pasar la corriente que fluye del terminal VA al terminal VB a través de la resistencia de detección 1144. Por consiguiente, se genera una tensión a través de la resistencia de detección 1144 cuando la corriente fluye del terminal VA al terminal VB. La tensión generada controla un estado conductor del conmutador 1142. Si la corriente que fluye del terminal VA al terminal VB es superior a un umbral, la tensión generada hace que el conmutador 1142 conduzca. Como resultado, el conmutador 1142 reduce la tensión de control del conmutador 1110. En respuesta a la tensión de control reducida, el conmutador 1110 se vuelve menos conductor o se apaga. En consecuencia, la corriente que puede conducirse del terminal VA al terminal VB está limitada por el circuito de protección contra sobrecorriente 1140.

En algunas realizaciones, se coloca una resistencia limitadora de corriente entre la puerta del conmutador 1110 y el drenaje del conmutador 1142 para evitar que el conmutador 1142 experimente una corriente superior a una que provocaría daños.

En las realizaciones expuestas en el presente documento, se usan conmutadores MOSFET. En realizaciones alternativas, se usan otros conmutadores. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se usan tiristores, IGBT u otros conmutadores semiconductores.

En la figura 12 se ilustra un ejemplo de funcionamiento del transformador. La tensión en el inductor primario de entrada es sustancialmente una forma de onda cuadrada, pero la tensión en el inductor secundario, que es la tensión de puerta-fuente del MOSFET, se estrecha a medida que la magnitud de la tensión disminuye hacia cero, por ejemplo, en un período de varios microsegundos. Después de una reducción de la tensión en el inductor secundario debido a la saturación del transformador, el conmutador que recibe la tensión entra en una región lineal de funcionamiento desde una región de saturación de funcionamiento cuando la tensión es inferior a la  $V_{puerta-fuente}$  completamente optimizada. Como resultado, la resistencia del conmutador aumenta y la tensión de salida a través de la carga también muestra un perfil que se va estrechando. Cuando la tensión en el inductor secundario disminuye a un valor inferior al umbral de encendido de un MOSFET (Venésima), el MOSFET se apagará. Una vez que el MOSFET está apagado, incluso si se prolonga la duración de la señal de disparo, el conmutador ya no conduce y puede considerarse un circuito abierto. Por lo tanto, la forma de onda de la tensión en el inductor secundario limita la duración de los pulsos de salida de alta tensión de cada panel, por ejemplo, para que sean de varios microsegundos o menos.

En algunas realizaciones, la duración de la señal de disparo es lo suficientemente corta como para que los conmutadores permanezcan en saturación porque la reducción de tensión en el inductor secundario es insuficiente para hacer que los conmutadores entren en un funcionamiento de región lineal. En tales realizaciones, los pulsos de tensión de carga no presentan el estrechamiento ilustrado en la figura 12. Por ejemplo, en tales realizaciones, los

pulsos de tensión de carga pueden ser sustancialmente cuadrados.

En algunas realizaciones, las pilas de conmutadores expuestas en el presente documento incluyen conmutadores, como los que se ha expuesto anteriormente, así como otros componentes.

5 En algunas realizaciones, cuando se generan pulsos con una duración inferior a un umbral, la forma de los pulsos es sustancialmente cuadrada. En algunas realizaciones, cuando se generan pulsos con una duración superior a un umbral, la forma de los pulsos es sustancialmente cuadrada durante una duración sustancialmente igual (por ejemplo, dentro del 10 % o 1 %) al umbral. Durante el tiempo posterior al umbral, la tensión de estos pulsos tan largos cae hacia  
10 0 V. En algunas realizaciones, la caída hacia 0 V es sustancialmente lineal. En algunas realizaciones, la caída hacia 0 V es sustancialmente exponencial.

La figura 13 ilustra un circuito generador de pulsos alternativo 1300 que se puede usar dentro del sistema nsPEF 100 de la figura 1.

15 El circuito generador de pulsos 1300 recibe pulsos de entrada a través del puerto de entrada Ventrada y tensiones de CC en los puertos de entrada VDC1 y VDC2, y genera pulsos de salida a través del puerto de salida Vsalida, en respuesta a las tensiones de CC y a los pulsos de entrada recibidos.

20 El circuito generador de pulsos 1300 incluye múltiples circuitos generadores de pulsos 1310 y 1320. En esta realización, se usan dos circuitos generadores de pulsos. En realizaciones alternativas, se usan más circuitos generadores de pulsos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se usan 3, 4, 5, 10 u otro número de circuitos generadores de pulsos con sus puertos de salida conectados en serie, como se describe más adelante con referencia al circuito generador de pulsos 1300.

25 Cada uno de los circuitos generadores de pulsos 1310 y 1320 puede ser similar a los otros circuitos generadores de pulsos expuestos en el presente documento. Por ejemplo, los circuitos generadores de pulsos 1310 y 1320 pueden ser similares o pueden ser sustancialmente idénticos al circuito generador de pulsos 700 expuesto anteriormente con referencia a la figura 7.

30 Cada uno de los circuitos generadores de pulsos 1310 y 1320 recibe la misma señal de pulso de entrada a través de sus respectivos puertos de entrada de control, ENTRADA. En respuesta, cada uno de los circuitos generadores de pulsos 1310 y 1320 genera pulsos de alta tensión a través de sus respectivos puertos de salida Vsalida. Debido a que los puertos de salida Vsalida de los circuitos generadores de pulsos 1310, 1320 están conectados en serie, el pulso  
35 de tensión generado por los circuitos generadores de pulsos 1310 y 1320 a través del puerto de salida Vsalida del circuito generador de pulsos 1300 es sustancialmente igual (por ejemplo, dentro del 10 % o 1 %) a la suma de las tensiones de los pulsos generados respectivamente por los circuitos generadores de pulsos 1310 y 1320.

40 La figura 14 ilustra un circuito generador de pulsos 1400 alternativo que se puede usar dentro del sistema nsPEF 100 de la figura 1, y que tiene características similares a las del generador de pulsos 1300 de la figura 13. El circuito generador de pulsos 1400 incluye los generadores de pulsos 1410 y 1420, los accionadores 1415 y 1425 y las fuentes de alimentación 1412 y 1422.

45 El circuito generador de pulsos 1400 incluye múltiples circuitos generadores de pulsos 1410 y 1420. En esta realización, se usan dos circuitos generadores de pulsos. En realizaciones alternativas, se usan más circuitos generadores de pulsos. Cada uno de los circuitos generadores de pulsos 1410 y 1420 puede ser similar a los otros circuitos generadores de pulsos expuestos en el presente documento.

50 El circuito generador de pulsos 1400 recibe pulsos de entrada en cada uno de los accionadores 1415 y 1425, que puede ser similar al accionador 850 expuesto anteriormente con referencia a la figura 8. El circuito generador de pulsos 1400 genera pulsos de salida a través del puerto de salida Vsalida en respuesta a los pulsos de entrada recibidos. Los pulsos de tensión de salida también se basan en las tensiones de alimentación recibidas de las fuentes de alimentación 1412 y 1422.

55 Cada uno de los accionadores 1415 y 1425 recibe una señal de pulso de entrada. En respuesta a las señales de entrada recibidas, los accionadores 1415 y 1425 generan, respectivamente, pulsos de señal de accionamiento para los circuitos generadores de pulsos 1410 y 1420. En respuesta a los pulsos de señal de accionamiento, cada uno de los circuitos generadores de pulsos 1410 y 1420 genera pulsos de alta tensión a través de sus respectivos puertos de salida Vo1 y Vo2. Debido a que los puertos de salida Vo1 y Vo2 de los circuitos generadores de pulsos 1410 y 1420  
60 están conectados en serie, el pulso de tensión generado por los circuitos generadores de pulsos 1410 y 1420 a través del puerto de salida Vsalida del circuito generador de pulsos 1400 es sustancialmente igual (por ejemplo, dentro del 10 % o 1 %) a la suma de las tensiones de los pulsos generados, respectivamente, por los circuitos generadores de pulsos 1410 y 1420.

65 En esta realización, el circuito generador de pulsos 1410 genera un pulso de alta tensión a través de su puerto de salida Vo1 que es sustancialmente igual (por ejemplo, dentro del 10 % o 1 %) a tres veces la tensión de la fuente de

alimentación 1412,  $(-3 \times [V1 - V2])$ . Además, el circuito generador de pulsos 1420 genera un pulso de alta tensión a través de su puerto de salida Vo2 que es sustancialmente igual (por ejemplo, dentro del 10 % o 1 %) a tres veces la tensión de la fuente de alimentación 1414 ( $3 \times [V'1 - V'2]$ ). Como resultado, el circuito generador de pulsos 1400 genera una tensión de  $(3 \times [V'1 - V'2]) - (-3 \times [V1 - V2])$  a través de su puerto de salida Vsalida.

En algunas realizaciones, se usa un único circuito de accionamiento conectado a ambos circuitos generadores de pulsos 1410 y 1420 en lugar de los accionadores 1415 y 1425. En tales realizaciones, el único circuito de accionamiento genera pulsos de la señal de accionamiento para ambos circuitos generadores de pulsos 1410 y 1420 en respuesta a una señal de pulso de entrada.

La figura 15 es un diagrama de bloques de un sistema de tratamiento nsPEF 1550, que tiene características similares o idénticas a las del sistema nsPEF 100 ilustrado en la figura 1. El sistema de tratamiento nsPEF 1550 incluye el generador de pulsos 1555, la fuente de alimentación 1560, el electrodo 1565, la interfaz 1570 y el controlador 1575.

El generador de pulsos 1555 puede ser similar o idéntico a cualquiera de los circuitos generadores de pulsos expuestos en el presente documento. Por ejemplo, el generador de pulsos 1555 se puede configurar para generar pulsos que tengan una magnitud de tensión correspondiente a las tensiones de alimentación recibidas de la fuente de alimentación 1560 y que tengan anchos de pulso y otras características que se corresponden con las señales de control recibidas desde el controlador 1575. En realizaciones alternativas, se pueden usar otros circuitos generadores de pulsos.

El electrodo 1565 puede ser similar o idéntico a cualquiera de los electrodos expuestos en el presente documento. Por ejemplo, el electrodo 1565 puede ser similar o idéntico a los electrodos 300 y 400 expuestos anteriormente con referencia a las figuras 3 y 4. El electrodo 1565 está configurado para recibir pulsos nsPEF generados por el generador de pulsos 1555 desde el conductor 1556 y está configurado para suministrar pulsos nsPEF a un paciente que se está sometiendo a un tratamiento terapéutico con nsPEF. En realizaciones alternativas, se pueden usar otros electrodos terapéuticos.

El sensor 1566 puede incluir uno o más termopares, una sonda de tensión, una sonda de corriente, una sonda de impedancia, una sonda de capacitancia, un sensor de luz, un sensor de humedad, una sonda de monitorización de tejidos y una sonda de análisis químico. El sensor 1566 se puede configurar para detectar una o más características del paciente, del electrodo 1565, de los pulsos nsPEF suministrados por el electrodo 1565 y de los efectos de los pulsos nsPEF suministrados por el electrodo 1565.

La fuente de alimentación 1560 está configurada para proporcionar tensiones de alimentación al generador de pulsos 1555. Por ejemplo, en realizaciones en las que el generador de pulsos 1555 es similar al circuito generador de pulsos 700 ilustrado en la figura 7, la fuente de alimentación 1560 se puede configurar para proporcionar tensiones de alimentación correspondientes a las tensiones de alimentación V1 y V2 del circuito generador de pulsos 700. En algunas realizaciones, la fuente de alimentación 1560 genera y proporciona tensiones de alimentación que tienen un nivel de tensión que se corresponde con una señal de control del controlador 1575.

La interfaz 1570 está configurada para recibir una entrada de un usuario que identifica varios parámetros y características de los pulsos nsPEF que se aplicarán al paciente. Por ejemplo, la interfaz 1570 puede estar configurada para recibir una entrada que identifique o especifique valores para una o más características de uno o más pulsos nsPEF que se aplicarán al paciente. Por ejemplo, las características pueden incluir una o más de una amplitud, una polaridad, un ancho, un tiempo de subida y un tiempo de bajada de uno o más pulsos nsPEF que se aplicarán al paciente. Además, o como alternativa, las características pueden incluir una o más de una frecuencia y una cantidad de pulsos de una secuencia de pulsos nsPEF que se aplicarán al paciente. Asimismo, además, o como alternativa, las características pueden incluir un resultado de los pulsos nsPEF que se aplicarán al paciente, tal como una temperatura máxima para el tejido tratado del paciente. Además, o como alternativa, otras características pueden ser identificadas o especificadas por la entrada recibida.

Además, la interfaz 1570 está configurada para comunicar las características identificadas o especificadas por la entrada recibida al controlador 1575.

El controlador 1575 está configurado para generar y proporcionar una o más señales de control al generador de pulsos 1555 y a la fuente de alimentación 1560 basándose, al menos en parte, en las características comunicadas recibidas de la interfaz 1570. Adicionalmente, el generador de pulsos 1555, la fuente de alimentación 1560 y el electrodo 1565 están configurados colectivamente, en respuesta a las señales de control del controlador 1575, para generar pulsos nsPEF que tienen características que se corresponden con las señales de control.

En esta realización, uno o más de los generadores de pulsos 1555, el electrodo 1565 y el sensor 1566 están configurados para generar las señales de retroalimentación FB1, FB2 y FB3 correspondientes que representan las características paramétricas medidas de los pulsos nsPEF aplicados al paciente u otras señales del sistema de tratamiento nsPEF 1550. En algunas realizaciones, las características paramétricas de los pulsos nsPEF representadas por las señales de retroalimentación FB1, FB2 y FB3 incluyen uno o más de una amplitud, una polaridad, un ancho, un tiempo de subida y un tiempo de caída de los pulsos nsPEF. En algunas realizaciones, las

características paramétricas de los pulsos nsPEF representadas por las señales de retroalimentación, FB2 y FB3, incluyen, además, o como alternativa, una o más de la corriente y la tensión aplicadas al tejido de modo que se pueda calcular una o más de la impedancia de un tejido, la inductancia de un tejido, la capacitancia de un tejido, la alimentación instantánea aplicada al tejido y la energía aplicada al tejido. En algunas realizaciones, las características paramétricas representadas por la señal de retroalimentación FB1 pueden incluir, además, o como alternativa, una o más de una tensión en un condensador que se está cargando durante un modo de carga del generador de pulsos 1555, características de tensión y/o corriente de una señal de suministro de alimentación del generador de pulsos 1555, características de tensión y/o corriente de un pulso generado por el generador de pulsos 1555 y características de tensión y/o corriente de otra entrada, salida o señal interna del generador de pulsos 1555. Además, o como alternativa, las características paramétricas pueden incluir una frecuencia de una secuencia de pulsos nsPEF. Asimismo, las características paramétricas pueden incluir, además, o como alternativa, una temperatura del tejido tratado del paciente. Las señales de retroalimentación, FB2 y FB3, pueden corresponder o representar otras características paramétricas medidas de uno o más de los pulsos nsPEF aplicados al paciente, del paciente, del entorno y del sistema de tratamiento nsPEF 1550.

En algunas realizaciones, el controlador 1575, la fuente de alimentación 1560, el generador de pulsos 1555, el electrodo 1565 y, opcionalmente, el sensor 1566 forman colectivamente un bucle de retroalimentación que hace que una o más características paramétricas de los pulsos nsPEF aplicados al paciente tengan valores medidos que son sustancialmente iguales (por ejemplo, dentro del 10 % o 1 %) a los valores de las características correspondientes identificadas en la entrada recibida por la interfaz 1570.

Por ejemplo, la interfaz 1570 puede recibir una entrada que especifique un valor de 15 kV para una amplitud de los pulsos nsPEF aplicados al paciente. Además, el controlador 1575 puede estar configurado para, en respuesta a una señal de retroalimentación FB2 del electrodo 1565, una señal de retroalimentación FB1 del generador de pulsos 1555, o una señal de retroalimentación FB3 del sensor 1566 que indica que la amplitud medida de los pulsos nsPEF aplicados al paciente es inferior (o superior) a 15 kV, modificar una señal de control proporcionada a la fuente de alimentación 1560. En respuesta a la señal de control modificada, la fuente de alimentación 1560 se puede configurar para aumentar (o disminuir) la tensión de las señales de alimentación proporcionadas al generador de pulsos 1555 de manera que la amplitud de los pulsos nsPEF generados y aplicados al paciente aumente (o disminuya) hasta o hacia 15 kV.

De manera similar, la interfaz 1570 puede recibir una entrada que especifica un valor de 150 ns para un ancho de pulso de los pulsos nsPEF aplicados al paciente. El controlador 1575 se puede configurar para, en respuesta a una señal de retroalimentación FB3 del sensor 1566, una señal de retroalimentación FB2 del electrodo 1565 o una señal de retroalimentación FB1 del generador de pulsos 1555 que indica que el ancho de pulso medido de los pulsos nsPEF aplicados al paciente es superior (o inferior) a 150 ns, modificar una señal de control proporcionada al generador de pulsos 1555. En respuesta a la señal de control modificada, el generador de pulsos 1555 se puede configurar para generar y aplicar al paciente pulsos nsPEF que tienen un ancho de pulso disminuido (o aumentado). Como resultado, una o más de las señales de realimentación FB1, FB2 y FB3 hacen que el controlador 1575 genere señales de control que hacen que el generador de pulsos 1555 genere y aplique pulsos nsPEF que tienen anchos de pulso disminuidos (o aumentados) hasta o hacia 150 ns.

En algunas realizaciones, el bucle de retroalimentación se controla usando un método proporcional-integral-derivativo (PID). Por ejemplo, usando el método PID, el controlador 1575 se puede configurar para calcular continuamente o de manera sustancialmente continua un valor de error como la diferencia entre un valor deseado percibido en la interfaz 1570 y un parámetro medido correspondiente. Además, usando el método PID, el controlador 1575 se puede configurar para calcular continuamente o de manera sustancialmente continua las señales de control como una suma de una o más de: una primera constante multiplicada por la señal de error, una segunda constante multiplicada por una integral de la señal de error y una tercera constante multiplicada por una derivada de la señal de error, donde la primera, segunda y tercera constantes pueden ser positivas, negativas o iguales a cero. Además, o como alternativa, se pueden usar otros métodos de control personalizados o estándar.

En algunas realizaciones, el bucle de retroalimentación se controla usando una tabla de consulta para determinar un valor subsiguiente basándose en un valor medido. En algunas realizaciones, el bucle de retroalimentación se controla reduciendo o aumentando un valor por una cantidad fija o tamaño de escalón basándose en una determinación de si un valor medido es superior o inferior a un umbral.

La figura 16 ilustra un generador de pulsos alternativo 1600 que se puede usar como generador de pulsos 1555 del sistema de tratamiento nsPEF 1550 ilustrado en la figura 15. El generador de pulsos 1600 puede tener características similares o idénticas a las de otros circuitos generadores de pulsos expuestos en el presente documento. Por ejemplo, el circuito generador de pulsos 1600 puede tener características similares o idénticas a las del circuito generador de pulsos 700 de la figura 7.

Por ejemplo, el generador de pulsos 1600 incluye el circuito de accionamiento 1650 que puede ser similar o idéntico al accionador 750 del circuito generador de pulsos 700. Además, el generador de pulsos 1600 incluye los circuitos

generadores de pulsos 1610, 1620, 1630 y 1640, que pueden ser, respectivamente, similares o idénticos a los circuitos generadores de pulsos 710, 720, 730 y 740.

El generador de pulsos 1600 también incluye, o en algunas realizaciones está conectado a, un convertidor analógico-digital 1660. Asimismo, el generador de pulsos 1600 incluye, además, o como alternativa, o en algunas realizaciones está conectado a, unos monitores de corriente 1670 y 1680.

En esta realización, el convertidor analógico-digital (A/D) 1660 incluye un primer canal que tiene entradas que están conectadas respectivamente a los terminales de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-), del generador de pulsos 1600. En algunas realizaciones, un primer búfer diferencial de baja impedancia de entrada (no se muestra) está conectado a los terminales de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-), del generador de pulsos 1600 y acciona las entradas del convertidor analógico-digital 1660. En algunas realizaciones, una sonda, tal como una sonda pasiva de alta tensión Tektronix P6015A (no se muestra) está conectada a los terminales de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-), del generador de pulsos 1600 y controla las entradas del convertidor analógico-digital 1660.

En algunas realizaciones, solo el terminal de salida de tensión positivo (+) está conectado al convertidor analógico-digital 1660. En algunas realizaciones, el terminal de salida de tensión positivo (+) está conectado al convertidor analógico-digital 1660 a través de un divisor de tensión. En tales realizaciones, la tensión en el terminal de salida de tensión positivo (+) está referenciada a masa, y la masa también está conectada al convertidor analógico-digital 1660. Por ejemplo, el terminal de salida de tensión positivo (+) está referenciado a masa si el terminal de salida de tensión negativo (-) del generador de pulsos 1600 está a la tensión de masa.

Además, el convertidor analógico-digital 1660 está configurado para generar una primera salida digital que representa la diferencia de tensión entre los terminales de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-), del generador de pulsos 1600. Cuando se usa en el sistema de tratamiento nsPEF 1650 de la figura 15, la primera salida digital se puede usar como señal de retroalimentación para el controlador 1675. En algunas realizaciones, el convertidor analógico-digital 1660 genera la primera salida digital basándose en cualquiera, pero no ambas, de las tensiones en los terminales de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-).

En esta realización, el convertidor analógico-digital 1660 también incluye un segundo canal que tiene entradas que están conectadas, respectivamente, a los monitores de corriente 1670 y 1680, y los monitores de corriente 1670 y 1680 están conectados, respectivamente, a los terminales de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-), de generador de pulsos 1600. En algunas realizaciones, un segundo búfer diferencial de baja impedancia de entrada (no se muestra) está conectado a los monitores de corriente 1670 y 1680 y acciona las entradas del convertidor analógico-digital 1660.

Además, el convertidor analógico-digital 1660 está configurado para generar una segunda salida digital que representa la diferencia de corriente entre las corrientes que fluyen a través de los terminales de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-), del generador de pulsos 1600. Cuando se usa en el sistema de tratamiento nsPEF 1550 de la figura 15, la segunda salida digital se puede usar como señal de retroalimentación para el controlador 1575. En algunas realizaciones, el convertidor analógico-digital 1660 genera la segunda salida digital basándose en cualquiera, pero no ambas, de las entradas de los monitores de corriente 1670 y 1680.

En algunas realizaciones, cada uno de los monitores de corriente 1670 y 1680 incluye una resistencia de detección y un amplificador. La resistencia de detección está configurada para generar una respuesta de tensión de la corriente que fluye a través de la misma, y el amplificador genera una entrada para el convertidor analógico-digital basándose en la tensión a través de la resistencia de detección.

En algunas realizaciones, los monitores de corriente 1670 y 1680 incluyen un monitor de corriente, tal como un monitor de corriente Pearson 2878, que genera una tensión en respuesta a una corriente detectada.

En algunas realizaciones, el generador de pulsos 1600 genera cualquiera, pero no ambas, de la primera y segunda salidas digitales. En algunas realizaciones, se usan uno o más convertidores analógico-digital de un solo canal en lugar o además del convertidor analógico-digital 1660.

En algunas realizaciones, sólo se usa un único monitor de corriente. El único monitor de corriente puede monitorizar la corriente de cualquiera de los terminales de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-), del generador de pulsos 1600.

La figura 17 es una ilustración esquemática de un electrodo 1700 que puede, por ejemplo, usarse como electrodo 1565 en el sistema de tratamiento nsPEF 1550 de la figura 15. El electrodo 1700 puede ser similar o idéntico a cualquiera de los electrodos expuestos en el presente documento. Por ejemplo, el electrodo 1700 puede ser similar o idéntico a los electrodos 300 y 400 expuestos anteriormente con referencia a las figuras 3 y 4.

El electrodo 1700 está configurado para recibir pulsos nsPEF a través de los terminales de entrada 1710 y 1720 y para suministrar pulsos nsPEF a un paciente que se está sometiendo a un tratamiento terapéutico nsPEF a través de los electrodos terapéuticos de salida, positivo (+) y negativo (-), 1730 y 1740.

El electrodo 1700 incluye, o en algunas realizaciones está conectado a, un convertidor analógico-digital 1750. Asimismo, el electrodo 1700 incluye, además, o como alternativa, o en algunas realizaciones está conectado a, unos monitores de corriente 1760 y 1770. Además, el electrodo 1700 incluye unos sensores térmicos 1780 y 1790. En algunas realizaciones, el electrodo 1700 incluye cualquiera de los sensores térmicos 1780 y 1790, pero no ambos.

En esta realización, el convertidor analógico-digital 1750 incluye un primer canal que tiene entradas que están conectadas respectivamente a los electrodos terapéuticos de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-), 1730 y 1740. En algunas realizaciones, un primer búfer diferencial de baja impedancia de entrada (no se muestra) está conectado a los electrodos terapéuticos de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-), 1730 y 1740, y acciona las entradas del convertidor analógico-digital 1750. En algunas realizaciones, una sonda, tal como una sonda pasiva de alta tensión Tektronix P6015A (no se muestra) está conectada a los electrodos terapéuticos de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-), 1730 y 1740, y acciona las entradas del convertidor analógico-digital 1750.

Además, el convertidor analógico-digital 1750 está configurado para generar una primera salida digital en el terminal de salida 1735 que representa la diferencia de tensión entre los electrodos terapéuticos de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-), 1730 y 1740. Cuando se usa en el sistema de tratamiento nsPEF 1650 de la figura 15, la primera salida digital se puede usar como señal de retroalimentación para el controlador 1575. En algunas realizaciones, el convertidor analógico-digital 1750 genera la primera salida digital basándose en cualquiera, pero no ambas, de las tensiones en los electrodos terapéuticos de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-), 1730 y 1740.

En esta realización, el convertidor analógico-digital 1750 también incluye un segundo canal que tiene entradas que están conectadas, respectivamente, a los monitores de corriente 1760 y 1770, y los monitores de corriente 1760 y 1770 están conectados, respectivamente, a los electrodos terapéuticos de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-), de los electrodos 1730 y 1740. En algunas realizaciones, un segundo búfer diferencial de baja impedancia de entrada (no se muestra) está conectado a los monitores de corriente 1760 y 1770 y acciona las entradas del segundo canal del convertidor analógico-digital 1750.

Además, el convertidor analógico-digital 1750 está configurado para generar una segunda salida digital en el terminal de salida 1765 que representa la diferencia de corriente entre las corrientes que fluyen a través de los electrodos terapéuticos de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-), 1730 y 1740. Cuando se usa en el sistema de tratamiento nsPEF 1550 de la figura 15, la segunda salida digital se puede usar como señal de retroalimentación para el controlador 1575. En algunas realizaciones, el convertidor analógico-digital 1750 genera la segunda salida digital basándose en cualquiera, pero no ambas, de las entradas de los monitores de corriente 1760 y 1770.

En esta realización, el convertidor analógico-digital 1750 también incluye un tercer canal que tiene entradas que están conectadas, respectivamente, a los sensores térmicos 1780 y 1790, y los sensores térmicos 1780 y 1790 están, respectivamente, acoplados térmicamente a los electrodos terapéuticos de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-), 1730 y 1740.

En algunas realizaciones, un tercer búfer diferencial de baja impedancia de entrada (no se muestra) está conectado a los sensores térmicos 1780 y 1790 y acciona las entradas del tercer canal del convertidor analógico-digital 1750.

El convertidor analógico-digital 1750 se puede configurar para generar una tercera salida digital en el terminal de salida 1785 que representa una temperatura de al menos uno de los electrodos terapéuticos de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-), 1730 y 1740. Cuando se usa en el sistema de tratamiento nsPEF 1550 de la figura 15, la tercera salida digital se puede usar como señal de retroalimentación para el controlador 1575. En algunas realizaciones, el convertidor analógico-digital 1750 genera la tercera salida digital basándose en cualquiera, pero no ambas, de las entradas de los sensores térmicos 1780 y 1790.

En algunas realizaciones, los sensores térmicos 1780 y 1790 no están acoplados a los electrodos terapéuticos de salida de tensión, positivo (+) y negativo (-), 1730 y 1740, sino que, en su lugar, están acoplados a la primera y segunda agujas que entran en contacto con el paciente. En tales realizaciones, las agujas primera y segunda pueden entrar en contacto con el paciente para detectar la temperatura del tejido y los electrodos terapéuticos 1730 y 1740 pueden entrar en contacto con el paciente para administrar pulsos nsPEF.

En algunas realizaciones, uno o más sensores térmicos independientes del electrodo 1565 entran en contacto con el paciente y tienen un cable que proporciona información térmica al controlador 1575, donde al menos parte del cable es diferente del cable que conecta el electrodo 1565 y el controlador 1575.

En algunas realizaciones, el electrodo 1565 incluye al menos un termómetro láser, tal como un termómetro láser IR, que proporciona información térmica correspondiente a la de los sensores térmicos 1780 y 1790.

En diversas realizaciones, el generador de pulsos 1700 genera una cualquiera, dos o todas de la primera, segunda y tercera salidas digitales. En algunas realizaciones, se usan uno o más convertidores analógico-digital de un solo canal en lugar o además del convertidor analógico-digital 1750.

La figura 18 es una ilustración de un diagrama de flujo de un ejemplo de método de uso 1800 de un sistema de tratamiento nsPEF, tal como el sistema de tratamiento nsPEF 1550 de la figura 15. En el método, el sistema de tratamiento nsPEF implementa un bucle de retroalimentación para controlar un parámetro del tratamiento. Debido a uno o más factores que incluyen, aunque no están limitados a, variaciones de fabricación, temperatura y antigüedad del sistema, los parámetros obtenidos o medidos durante el tratamiento tienden a tener valores algo diferentes de los valores correspondientes con los que se programó el sistema. Para aumentar la precisión del sistema, el bucle de retroalimentación mide y controla activamente los parámetros obtenidos para que los parámetros medidos coincidan más estrechamente con los valores deseados o programados.

En el paso 1810, la información que representa una o más características deseadas de un paciente o de los pulsos nsPEF que se aplicarán al paciente se recibe en una interfaz, tal como la interfaz 1570 del sistema de tratamiento nsPEF 1550.

En el paso 1820, un controlador, tal como el controlador 1575 del sistema de tratamiento nsPEF 1550, genera valores de control correspondientes a los valores de las características deseadas que se han recibido en la interfaz.

En el paso 1830, una fuente de alimentación, tal como la fuente de alimentación 1560 del sistema de tratamiento nsPEF 1550, carga un generador de pulsos, tal como el generador de pulsos 1555 del sistema de tratamiento nsPEF 1550. La fuente de alimentación carga el generador de pulsos con un valor de tensión determinado basándose en una o más señales de control recibidas del controlador, donde la una o más señales de control recibidas se corresponden con uno o más valores de control generados en 1820.

En el paso 1840, se genera al menos un pulso nsPEF. En algunas realizaciones, el al menos un pulso nsPEF generado se aplica al paciente. Por ejemplo, en respuesta a una o más señales de control del controlador, el generador de pulsos puede generar el pulso nsPEF. Además, un electrodo, tal como el electrodo 1565, puede aplicar el pulso nsPEF al paciente. En algunas realizaciones, el pulso nsPEF se aplica al paciente como parte de un régimen de tratamiento. En algunas realizaciones, el pulso nsPEF se aplica al paciente como parte de una caracterización, configuración o calibración del sistema de tratamiento nsPEF. En algunas realizaciones, el pulso nsPEF no se aplica al paciente.

En el paso 1850, se miden o detectan una o más características eléctricas del pulso nsPEF o características del paciente, por ejemplo, mientras se aplica el pulso nsPEF al paciente.

En el paso 1860, un valor de la característica medida o detectada se compara con el valor de una característica deseada correspondiente, representada por la información recibida en 1810.

Volviendo al paso 1820, el controlador modifica los valores de control correspondientes a los valores de las características deseadas recibidas en la interfaz, en función de los resultados de la comparación realizada en 1860. El controlador está configurado para modificar los valores de control de modo que, debido a la modificación del valor de control, se espera que el valor de la subsiguiente característica medida o detectada se acerque más al valor deseado de la característica que el valor de la característica previamente medida o detectada.

En algunas realizaciones, la característica medida o detectada puede incluir características eléctricas del pulso nsPEF, tales como amplitud, ancho de pulso, frecuencia, corriente, forma de pulso, potencia y energía. En algunas realizaciones, además, o como alternativa, se usa un valor estadístico de una característica o más de entre amplitud, ancho de pulso, frecuencia, corriente, forma de pulso, potencia y energía, tal como el promedio, la desviación típica, la mediana, el mínimo y el máximo. En algunas realizaciones, además, o como alternativa, se usa un valor instantáneo de una característica o más de entre amplitud, ancho de pulso, frecuencia, corriente, forma de pulso, potencia y energía, tal como el promedio, la desviación típica, la mediana, el mínimo y el máximo. Se pueden usar otras características medidas o detectadas.

En algunas realizaciones, la característica medida o detectada puede incluir, además, o como alternativa, un efecto del pulso nsPEF, tal como la temperatura del tejido del paciente, la conductividad del tejido del paciente y formación de arcos eléctricos en el electrodo de suministro de pulsos nsPEF.

En algunas realizaciones, la característica medida o detectada puede incluir, además, o como alternativa, una característica ambiental, tal como la temperatura, la humedad y la concentración química.

La figura 19 es una ilustración de un diagrama de flujo de un ejemplo de método de uso 1900 de un sistema de tratamiento nsPEF, tal como el sistema de tratamiento nsPEF 1550 de la figura 15.

En el paso 1910, la información que representa una amplitud de corriente o tensión de los pulsos nsPEF que se aplicarán al paciente se recibe en una interfaz, tal como la interfaz 1570 del sistema de tratamiento nsPEF 1550.

En el paso 1920, un controlador, tal como el controlador 1575 del sistema de tratamiento nsPEF 1550, genera valores de control correspondientes a la amplitud deseada.

En el paso 1930, una fuente de alimentación, tal como la fuente de alimentación 1560 del sistema de tratamiento nsPEF 1550, carga un generador de pulsos, tal como el generador de pulsos 1555 del sistema de tratamiento nsPEF 1550. La fuente de alimentación carga el generador de pulsos con un valor de tensión determinado basándose en una o más señales de control recibidas del controlador, donde la una o más señales de control recibidas se corresponden con uno o más valores de control generados en 1920.

En el paso 1940, se genera al menos un pulso nsPEF. En algunos ejemplos, el al menos un pulso nsPEF generado se aplica al paciente. Por ejemplo, en respuesta a una o más señales de control del controlador, el generador de pulsos puede generar un pulso nsPEF. Además, un electrodo, tal como el electrodo 1565, puede aplicar el pulso nsPEF al paciente. En algunas realizaciones, el pulso nsPEF se aplica al paciente como parte de un régimen de tratamiento. En algunas realizaciones, el pulso nsPEF se aplica al paciente como parte de una caracterización, configuración o calibración del sistema de tratamiento nsPEF. En algunas realizaciones, el pulso nsPEF no se aplica al paciente.

En el paso 1950, se mide o detecta la amplitud del pulso nsPEF, por ejemplo, mientras se aplica el pulso nsPEF al paciente.

En el paso 1960, un valor de la amplitud medida o detectada se compara con la amplitud representada por la información recibida en el paso 1910.

Volviendo al paso 1920, el controlador modifica los valores de control correspondientes a los valores de la amplitud deseada recibidos en la interfaz, en función de los resultados de la comparación realizada en 1960. El controlador está configurado para modificar los valores de control de modo que, si el valor medido o detectado de la amplitud es inferior a la amplitud deseada, los valores de control modificados harán que la fuente de alimentación cargue el generador de pulsos a una tensión de valor superior a la utilizada previamente. Del mismo modo, el controlador está además configurado para modificar los valores de control de modo que, si el valor medido o detectado de la amplitud es superior a la amplitud deseada, los valores de control modificados harán que la fuente de alimentación cargue el generador de pulsos a una tensión de valor inferior a la utilizada previamente.

La figura 20 es una ilustración de un diagrama de flujo de un ejemplo de método de uso 2000 de un sistema de tratamiento nsPEF, tal como el sistema de tratamiento nsPEF 1550 de la figura 15.

En el paso 2010, la información que representa un ancho de pulso de los pulsos nsPEF que se aplicarán al paciente se recibe en una interfaz, tal como la interfaz 1570 del sistema de tratamiento nsPEF 1550.

En el paso 2020, un controlador, tal como el controlador 1575 del sistema de tratamiento nsPEF 1550, genera valores de control correspondientes al ancho de pulso deseado.

En el paso 2030, una fuente de alimentación, tal como la fuente de alimentación 1560 del sistema de tratamiento nsPEF 1550, carga un generador de pulsos, tal como el generador de pulsos 1555 del sistema de tratamiento nsPEF 1550. La fuente de alimentación carga el generador de pulsos con un valor de tensión determinado basándose en una o más señales de control recibidas del controlador.

En el paso 2040, se genera al menos un pulso nsPEF. En algunos ejemplos, el al menos un pulso nsPEF generado se aplica al paciente. Por ejemplo, en respuesta a una o más señales de control del controlador, el generador de pulsos puede generar un pulso nsPEF. Además, un electrodo, tal como el electrodo 1565, puede aplicar el pulso nsPEF al paciente. En algunas realizaciones, el pulso nsPEF se aplica al paciente como parte de un régimen de tratamiento. En algunas realizaciones, el pulso nsPEF se aplica al paciente como parte de una caracterización, configuración o calibración del sistema de tratamiento nsPEF. En algunas realizaciones, el pulso nsPEF no se aplica al paciente.

En el paso 2050, se mide o detecta el ancho de pulso del pulso nsPEF, por ejemplo, mientras se aplica el pulso nsPEF al paciente.

En el paso 2060, un valor del ancho de pulso medido o detectado se compara con el ancho de pulso representado por la información recibida en el paso 2010.

Volviendo al paso 2020, el controlador modifica los valores de control correspondientes a los valores del ancho de pulso deseado recibido en la interfaz, en función de los resultados de la comparación realizada en el paso 2060. El controlador está configurado para modificar los valores de control de modo que, si el valor medido o detectado del ancho de pulso es inferior al ancho de pulso deseado, los valores de control modificados harán que el generador de pulsos genere pulsos nsPEF adicionales con un ancho de pulso de valor superior al generado previamente. Del mismo modo, el controlador está configurado para modificar los valores de control de modo que, si el valor medido o detectado del ancho de pulso es superior al ancho de pulso deseado, los valores de control modificados harán que el generador de pulsos genere pulsos nsPEF adicionales que tengan un ancho de pulso de valor inferior al generado previamente.

La figura 21 es una ilustración de un diagrama de flujo de un ejemplo de método de uso 2100 de un sistema de tratamiento nsPEF, tal como el sistema de tratamiento nsPEF 1550 de la figura 15.

- 5 En el paso 2110, la información que representa una temperatura máxima del tejido del paciente que está siendo tratado con pulsos nsPEF se recibe en una interfaz, tal como la interfaz 1570 del sistema de tratamiento nsPEF 1550.

En el paso 2120, un controlador, tal como el controlador 1575 del sistema de tratamiento nsPEF 1550, genera valores de control correspondientes a la temperatura máxima deseada del tejido.

- 10 En el paso 2130, una fuente de alimentación, tal como la fuente de alimentación 1560 del sistema de tratamiento nsPEF 1550, carga un generador de pulsos, tal como el generador de pulsos 1555 del sistema de tratamiento nsPEF 1550. La fuente de alimentación carga el generador de pulsos con un valor de tensión determinado basándose en una o más señales de control recibidas del controlador.

- 15 En el paso 2140, se genera uno o más pulsos nsPEF. En algunos ejemplos, los pulsos nsPEF generados se aplican al paciente. Por ejemplo, en respuesta a una o más señales de control del controlador, el generador de pulsos puede generar los pulsos nsPEF. Además, un electrodo, tal como el electrodo 1565, puede aplicar los pulsos nsPEF al paciente. En algunas realizaciones, los pulsos nsPEF se aplican al paciente como parte de un esquema de tratamiento.
- 20 En algunas realizaciones, los pulsos nsPEF se aplican al paciente como parte de una caracterización, configuración o calibración del sistema de tratamiento nsPEF. En algunas realizaciones, los pulsos nsPEF no se aplican al paciente.

En el paso 2150, se mide o detecta la temperatura del paciente con un sensor de temperatura, por ejemplo, mientras se aplican los pulsos nsPEF al paciente.

- 25 En el paso 2160, un valor de la temperatura medida o detectada se compara con la temperatura máxima representada por la información recibida en el paso 2110.

- 30 Volviendo al paso 2120, el controlador modifica los valores de control correspondientes a los valores de la temperatura máxima deseada recibidos en la interfaz, en función de los resultados de la comparación realizada en 2160. El controlador está configurado para modificar los valores de control de modo que, si el valor medido o detectado de la temperatura es superior a la temperatura máxima o es superior a un umbral inferior a la temperatura máxima, los valores de control modificados harán que el sistema de tratamiento nsPEF suministre menos potencia al paciente. Por ejemplo, los valores de control modificados pueden hacer que se generen pulsos nsPEF con un ancho de pulso inferior.
- 35 Como alternativa o, además, los valores de control modificados pueden hacer que se generen pulsos nsPEF de menor frecuencia. Como alternativa o, además, los valores de control modificados pueden hacer que se generen pulsos nsPEF de menor tensión.

- 40 La figura 22 es una ilustración de un diagrama de flujo de un ejemplo de método de uso 2200 de un sistema de tratamiento nsPEF, tal como el sistema de tratamiento nsPEF 1550 de la figura 15.

- En el paso 2210, se recibe información que representa una tensión de carga deseada del generador de pulsos, por ejemplo, en una interfaz, tal como la interfaz 1570 del sistema de tratamiento nsPEF 1550. En algunas realizaciones, la tensión de carga deseada del generador de pulsos se recibe en un controlador, tal como el controlador 1575 del sistema de tratamiento nsPEF 1550.

En el paso 2220, un controlador, tal como el controlador 1575 del sistema de tratamiento nsPEF 1550, genera valores de control correspondientes a la tensión de carga deseada del generador de pulsos.

- 50 En el paso 2230, una fuente de alimentación, tal como la fuente de alimentación 1560 del sistema de tratamiento nsPEF 1550, carga un generador de pulsos, tal como el generador de pulsos 1555 del sistema de tratamiento nsPEF 1550. La fuente de alimentación carga el generador de pulsos con un valor de tensión determinado basándose en una o más señales de control recibidas del controlador.

- 55 En el paso 2235, la carga del generador de pulsos se detecta y se compara con la tensión de carga deseada del generador de pulsos. Por ejemplo, el controlador puede detectar la tensión del generador de pulsos cargado y comparar la tensión detectada con la tensión de carga deseada del generador de pulsos.

- 60 Si la diferencia entre la tensión detectada y la tensión deseada del generador de pulsos no se encuentra dentro de un margen de límites aceptables, el método vuelve al paso 2220, donde el controlador genera nuevos valores de control basándose en la tensión de carga deseada del generador de pulsos y en la tensión detectada.

- 65 Si la diferencia entre la tensión detectada y la tensión deseada del generador de pulsos se encuentra dentro de un margen aceptable, en el paso 2140, se genera uno o más pulsos nsPEF. En algunas realizaciones, los pulsos nsPEF generados se aplican al paciente. Por ejemplo, en respuesta a una o más señales de control del controlador, el generador de pulsos puede generar los pulsos nsPEF. Además, un electrodo, tal como el electrodo 1565, puede aplicar

los pulsos nsPEF al paciente. En algunos ejemplos, los pulsos nsPEF se aplican al paciente como parte de un esquema de tratamiento. En algunos ejemplos, los pulsos nsPEF se aplican al paciente como parte de una caracterización, configuración o calibración del sistema de tratamiento nsPEF. En algunas realizaciones, los pulsos nsPEF no se aplican al paciente.

5 La figura 22 es una ilustración de un diagrama de flujo de un ejemplo de método de uso 2200 de un sistema de tratamiento nsPEF, tal como el sistema de tratamiento nsPEF 1550 de la figura 15. La figura 23 es una ilustración de un diagrama de flujo de un método de uso 2300 de un sistema de tratamiento nsPEF, tal como el sistema de tratamiento nsPEF 1550 de la figura 15.

10 En el paso 2310, la información que representa al menos una de entre una energía máxima y una potencia promedio máxima, que se administrará al paciente que se está tratando con pulsos nsPEF, se recibe en una interfaz, tal como la interfaz 1570 del sistema de tratamiento nsPEF 1550.

15 En el paso 2320, un controlador, tal como el controlador 1575 del sistema de tratamiento nsPEF 1550, genera valores de control correspondientes a al menos una de entre la energía máxima deseada, la potencia máxima deseada, una o más características deseadas de un paciente y una o más características deseadas de los pulsos nsPEF que se aplicarán al paciente.

20 En el paso 2330, una fuente de alimentación, tal como la fuente de alimentación 1560 del sistema de tratamiento nsPEF 1550, carga un generador de pulsos, tal como el generador de pulsos 1555 del sistema de tratamiento nsPEF 1550. La fuente de alimentación carga el generador de pulsos con un valor de tensión determinado basándose en una o más señales de control recibidas del controlador.

25 En el paso 2340, se genera uno o más pulsos nsPEF. En algunas realizaciones, los pulsos nsPEF generados se aplican al paciente. Por ejemplo, en respuesta a una o más señales de control del controlador, el generador de pulsos puede generar los pulsos nsPEF. Además, un electrodo, tal como el electrodo 1565, puede aplicar los pulsos nsPEF al paciente. En algunos ejemplos, los pulsos nsPEF se aplican al paciente como parte de un esquema de tratamiento. En algunos ejemplos, los pulsos nsPEF se aplican al paciente como parte de una caracterización, configuración o calibración del sistema de tratamiento nsPEF. En algunas realizaciones, los pulsos nsPEF no se aplican al paciente.

30 En el paso 2350, se determina la energía de los pulsos nsPEF, por ejemplo, midiendo e integrando el producto de los valores instantáneos de corriente y tensión de los pulsos nsPEF aplicados al paciente. La energía medida o detectada se puede añadir a los valores de energía previamente determinados para determinar la energía total aplicada al paciente. Como alternativa o, además, se puede determinar una potencia promedio durante un periodo de tiempo, por ejemplo, dividiendo la energía total suministrada durante el periodo de tiempo entre el tiempo de duración.

35 En el paso 2360, el procesador puede comparar la energía total aplicada al paciente y la energía máxima recibida. Además, o como alternativa, el procesador puede comparar la potencia promedio aplicada al paciente y la potencia media máxima recibida.

40 Volviendo al paso 2320, el controlador modifica los valores de control en función de los resultados de la comparación realizada en 2360. El controlador está configurado para modificar los valores de control de modo que, si el valor medido o detectado de la energía o potencia promedio es superior a la energía máxima deseada o a la potencia promedio deseada, o es superior a un umbral inferior a la energía máxima deseada o a la potencia promedio deseada, los valores de control modificados harán que el sistema de tratamiento nsPEF suministre menos potencia al paciente. Por ejemplo, los valores de control modificados pueden hacer que se generen pulsos nsPEF con un ancho de pulso inferior. Como alternativa o, además, los valores de control modificados pueden hacer que se generen pulsos nsPEF de menor frecuencia. Como alternativa o, además, los valores de control modificados pueden hacer que se generen pulsos nsPEF de menor tensión.

La figura 24 es una ilustración de un diagrama de flujo de un ejemplo de método de uso 2400 de un sistema de tratamiento nsPEF, tal como el sistema de tratamiento nsPEF 1550 de la figura 15.

55 En el paso 2410, la información que representa una temperatura máxima del tejido del paciente que está siendo tratado con pulsos nsPEF se recibe en una interfaz, tal como la interfaz 1570 del sistema de tratamiento nsPEF 1550.

En el paso 2420, un controlador, tal como el controlador 1575 del sistema de tratamiento nsPEF 1550, genera valores de control correspondientes a la temperatura máxima deseada del tejido.

60 En el paso 2430, una fuente de alimentación, tal como la fuente de alimentación 1560 del sistema de tratamiento nsPEF 1550, carga un generador de pulsos, tal como el generador de pulsos 1555 del sistema de tratamiento nsPEF 1550. La fuente de alimentación carga el generador de pulsos con un valor de tensión determinado basándose en una o más señales de control recibidas del controlador.

65 En el paso 2440, se genera uno o más pulsos nsPEF. En algunas realizaciones, los pulsos nsPEF generados se

aplican al paciente. Por ejemplo, en respuesta a una o más señales de control del controlador, el generador de pulsos puede generar los pulsos nsPEF. Además, un electrodo, tal como el electrodo 1565, puede aplicar los pulsos nsPEF al paciente. En algunos ejemplos, los pulsos nsPEF se aplican al paciente como parte de un esquema de tratamiento. En algunos ejemplos, los pulsos nsPEF se aplican al paciente como parte de una caracterización, configuración o calibración del sistema de tratamiento nsPEF. En algunas realizaciones, los pulsos nsPEF no se aplican al paciente.

En el paso 2450, se determina la energía de los pulsos nsPEF, por ejemplo, midiendo e integrando los valores instantáneos de corriente y tensión de los pulsos nsPEF aplicados al paciente. La energía medida o detectada se puede añadir a los valores de energía previamente determinados para determinar la energía total aplicada al paciente. Como alternativa o, además, se puede determinar una potencia promedio durante un periodo de tiempo, por ejemplo, dividiendo la energía total suministrada durante el periodo de tiempo entre el tiempo de duración.

Basándose en una o más de entre la energía total determinada y la potencia promedio, se puede calcular la temperatura de un tejido. Por ejemplo, las características de temperatura y conductividad térmica del tejido circundante y el entorno pueden conocerse y usarse para calcular la temperatura de un tejido basándose en estos parámetros y en la energía total determinada y/o la potencia promedio. Como alternativa, se puede realizar una medición de temperatura, por ejemplo, usando un termopar o un termómetro.

En el paso 2460, el procesador puede comparar el valor de la temperatura calculada o medida con la temperatura máxima representada por la información recibida en 2410.

Volviendo al paso 2420, el controlador modifica los valores de control correspondientes a los valores de la temperatura máxima deseada recibidos en la interfaz, en función de los resultados de la comparación realizada en 2460. El controlador está configurado para modificar los valores de control de modo que, si el valor calculado o medido de la temperatura es superior a la temperatura máxima o es superior a un umbral inferior a la temperatura máxima, los valores de control modificados harán que el sistema de tratamiento nsPEF suministre menos potencia al paciente. Por ejemplo, los valores de control modificados pueden hacer que se generen pulsos nsPEF con un ancho de pulso inferior. Como alternativa o, además, los valores de control modificados pueden hacer que se generen pulsos nsPEF de menor frecuencia. Como alternativa o, además, los valores de control modificados pueden hacer que se generen pulsos nsPEF de menor tensión. En algunas realizaciones del método 2400, la temperatura del tejido correspondiente a la temperatura del tejido calculada no se determina usando un sensor térmico.

La figura 25 es una ilustración de un diagrama de flujo de un ejemplo de método de uso 2500 de un sistema de tratamiento nsPEF, tal como el sistema de tratamiento nsPEF 1550 de la figura 15.

En el paso 2510, la información que representa una o más características deseadas de un paciente o de los pulsos nsPEF que se aplicarán al paciente se recibe en una interfaz, tal como la interfaz 1570 del sistema de tratamiento nsPEF 1550.

En el paso 2520, un controlador, tal como el controlador 1575 del sistema de tratamiento nsPEF 1550, genera valores de control correspondientes a los valores de las características deseadas que se han recibido en la interfaz.

En el paso 2530, una fuente de alimentación, tal como la fuente de alimentación 1560 del sistema de tratamiento nsPEF 1550, carga un generador de pulsos, tal como el generador de pulsos 1555 del sistema de tratamiento nsPEF 1550. La fuente de alimentación carga el generador de pulsos con un valor de tensión determinado basándose en una o más señales de control recibidas del controlador, donde la una o más señales de control recibidas se corresponden con uno o más valores de control generados en 2520.

En el paso 2540, se genera al menos un pulso nsPEF. En algunas realizaciones, el al menos un pulso nsPEF generado se aplica al paciente. Por ejemplo, en respuesta a una o más señales de control del controlador, el generador de pulsos puede generar el pulso nsPEF. Además, un electrodo, tal como el electrodo 1565, puede aplicar el pulso nsPEF al paciente. En algunos ejemplos, el pulso nsPEF se aplica al paciente como parte de un régimen de tratamiento. En algunos ejemplos, el pulso nsPEF se aplica al paciente como parte de una caracterización, configuración o calibración del sistema de tratamiento nsPEF. En algunas realizaciones, el pulso nsPEF no se aplica al paciente.

En el paso 2550, se miden o detectan una o más características eléctricas del pulso nsPEF o del paciente, por ejemplo, mientras se aplica el pulso nsPEF al paciente para determinar una impedancia de carga. Por ejemplo, la tensión y la corriente del pulso nsPEF pueden medirse para determinar la impedancia de carga.

En el paso 2560, un valor de la impedancia de carga medida o detectada se compara con el valor previsto de la impedancia de carga correspondiente.

Volviendo al paso 2520, el controlador modifica condicionalmente los valores de control correspondientes a los valores de las características deseadas recibidas en la interfaz, en función de los resultados de la comparación realizada en 2560. El controlador está configurado para modificar los valores de control de modo que, por ejemplo, si la impedancia medida es superior a un umbral, los valores de control se modifican de manera que el sistema de tratamiento nsPEF

deje de generar pulsos nsPEF. La alta impedancia medida puede ser una indicación de que el sistema de tratamiento nsPEF no debería seguir generando pulsos nsPEF porque, por ejemplo, los electrodos de administración de pulsos nsPEF ya no están conectados al paciente.

- 5 En algunas realizaciones, el controlador está configurado para modificar los valores de control de modo que, por ejemplo, si la impedancia medida se encuentra fuera de un intervalo previsto, los valores de control se establecen de manera que el sistema de tratamiento nsPEF genere pulsos nsPEF de baja tensión. La impedancia medida que se encuentra fuera del intervalo previsto puede ser una indicación de que los electrodos de administración de pulsos nsPEF no están correctamente conectados al paciente. Los pulsos nsPEF de baja tensión se pueden usar hasta que  
10 la impedancia de carga medida esté dentro del intervalo previsto.

- En algunos ejemplos, el sistema de tratamiento nsPEF está configurado para implementar simultáneamente más de uno de los métodos descritos anteriormente u otros métodos. Por ejemplo, el sistema de tratamiento nsPEF se puede configurar para modificar uno o más valores de control para obtener múltiples características medidas en los pulsos  
15 nsPEF generados. Por ejemplo, durante una sesión de tratamiento, el sistema de tratamiento nsPEF se puede configurar para medir y modificar simultáneamente los parámetros de control de manera que tanto el ancho de pulso como la amplitud de los pulsos nsPEF se controlen activamente por retroalimentación. En algunas realizaciones, para garantizar una correcta conexión de los electrodos, se mide la impedancia de carga en base a uno o más pulsos nsPEF aplicados al paciente que se está tratando, mientras que las características de los pulsos nsPEF se controlan  
20 activamente a través de la retroalimentación. En algunas realizaciones, el generador de pulsos se carga usando un método de retroalimentación que tiene las características del método 2200 y los valores de control que determinan las características del nsPEF se calculan basándose en las mediciones de uno o más métodos distintos.

- La aplicación en un tumor de un nsPEF suficiente como para estimular la apoptosis incluye al menos las características eléctricas descubiertas experimentalmente. Por ejemplo, se ha descubierto que un pulso largo de 100 ns, con un tiempo de subida de 20 ns a 30 kV/cm (kilovoltios por centímetro) a razón de 1 a 7 pulsos por segundo (pps) durante  
25 500 a 2000 pulsos, es suficiente para estimular la apoptosis, dependiendo del tipo de tumor. Se ha demostrado que los campos eléctricos pulsados de al menos 20 kV/cm son efectivos. También se ha demostrado que un número de pulsos superior a 50 pulsos es efectivo. Se obtuvieron valores de corriente de entre 12 A y 60 A, dependiendo del tipo de electrodo y de la resistencia de la piel.  
30

- Las realizaciones de los generadores de pulsos descritas en el presente documento tienen muchos usos. El cáncer que ha hecho metástasis a través del torrente sanguíneo de un sujeto puede tratarse usando las propiedades de estimulación inmunológica de nsPEF. Para el tratamiento, las células tumorales circulantes (CTC) se aíslan del torrente  
35 sanguíneo y se acumulan en un vial, tubo de ensayo u otro entorno *in vitro* adecuado. En algunos casos, podrían recolectarse y acumularse solo unas pocas células tumorales (por ejemplo, 5, 10). Se aplica un campo eléctrico nsPEF a través de esta masa para tratar las células. Esto puede causar que la calreticulina o uno o más de otros patrones moleculares asociados al daño (DAMP) se expresen en las membranas superficiales de las células tumorales. Las células tumorales pueden entonces volver a introducirse en el torrente sanguíneo del sujeto mediante una inyección, infusión o de otro modo.  
40

- En una realización alternativa, también se pueden aislar CTC individuales del torrente sanguíneo y tratar cada célula tumoral individualmente. Un sistema automatizado que captura las CTC de la sangre entera usando nanopartículas de hierro recubiertas con una capa de polímero que lleva análogos de biotina y conjugados con anticuerpos para  
45 capturar las CTC puede capturar automáticamente las células tumorales, y un imán o una centrifugadora puede separarlas. Después de separar los anticuerpos, las CTC se pueden tratar con nsPEF a través de un pequeño capilar y luego se vuelven a introducir en el torrente sanguíneo del paciente.

- Si bien los ejemplos de aplicación se refieren a sujetos humanos y murinos, se contempla el tratamiento de otros animales. Se podrían tratar animales de granja, tales como caballos y vacas, o animales de competición, tales como  
50 caballos. Se podría encontrar un uso especial en los animales de compañía, tales como perros y gatos, para los tratamientos descritos en el presente documento. Podría ser difícil para un veterinario extirpar muchos tumores de un animal pequeño, y los cánceres podrían detectarse relativamente tarde porque los animales no pueden comunicar su dolor creciente. Así mismo, el riesgo inherente de volver a inyectar células tumorales, aunque sean células tumorales  
55 tratadas, puede merecer la pena por los eventuales beneficios de detener potencialmente un cáncer con metástasis en una mascota amada.

- Los métodos de la presente descripción se pueden usar para el tratamiento de cualquier tipo de cáncer, ya se haya caracterizado como maligno, benigno, de tejidos blandos o sólidos y cánceres en todos los estadios y grados, incluidos  
60 los cánceres pre y postmetastásicos. Entre los ejemplos de diferentes tipos de cáncer se incluyen, aunque no se limitan a, cánceres digestivos y gastrointestinales, tal como el cáncer gástrico (por ejemplo, el cáncer de estómago), cáncer colorrectal, tumores del estroma gastrointestinal, tumores carcinoides gastrointestinales, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer anal, cáncer de las vías biliares, cáncer de intestino delgado y cáncer de esófago; cáncer de mama; cáncer de pulmón; cáncer de vesícula biliar; cáncer de hígado; cáncer de páncreas; cáncer de apéndice; cáncer  
65 de próstata, cáncer de ovarios; cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células renales); cáncer del sistema nervioso central; cáncer de piel (por ejemplo, melanoma); linfomas; gliomas; coriocarcinomas; cánceres de cabeza y cuello;

sarcomas osteogénicos; y neoplasias hematológicas.

Las características eléctricas de los tratamientos nsPEF se pueden ajustar en función del tamaño y/o del tipo de tumor. Los tipos de tumores pueden incluir tumores de diferentes zonas del cuerpo, tales como los tumores cancerosos descritos anteriormente.

Se entiende que las diversas realizaciones descritas en el presente documento son solo a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance de la invención. Por ejemplo, muchos de los materiales y estructuras descritos en el presente documento se pueden sustituir por otros materiales y estructuras sin desviarse del espíritu de la invención. Por lo tanto, la presente invención tal y como se ha reivindicado puede incluir variaciones de los ejemplos particulares y de las realizaciones preferidas que se describen en el presente documento, como será evidente para un experto en la materia. Se entiende que las diversas teorías sobre por qué funciona la invención no pretenden ser limitantes.

La descripción anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de la invención resultarán evidentes para los expertos en la materia tras revisar la divulgación. El alcance de la invención debería, por lo tanto, determinarse no con referencia a la descripción anterior, sino al contrario, debería determinarse con referencia a las reivindicaciones pendientes de tramitación junto con su alcance total o sus equivalentes.

Como se ha observado anteriormente, todas las mediciones, dimensiones y materiales proporcionados en el presente documento dentro de la memoria descriptiva o dentro de las figuras son sólo a modo de ejemplo.

El uso de los términos "un" "uno/una" o "el/la" pretende significar "uno o más" a menos que se indique específicamente lo contrario. La referencia a un "primer" componente no requiere necesariamente que se proporcione un segundo componente. Asimismo, la referencia a un "primer" o a un "segundo" componente no limita el componente al que se hace referencia a una ubicación particular a menos que se indique expresamente.

La invención está definida en la reivindicación 1. Las realizaciones preferidas están definidas en las reivindicaciones dependientes. Los aspectos, ejemplos y realizaciones adicionales descritos en el presente documento son solo con fines ilustrativos y no forman parte de la invención.

## REIVINDICACIONES

1. Un sistema generador de campos eléctricos de pulsos inferiores a un microsegundo (100), que comprende:

- 5 un controlador (1575) configurado para generar una señal de control de fuente de alimentación y para generar una señal de control de generador de pulsos;  
 una fuente de alimentación (1560) configurada para recibir la señal de control de fuente de alimentación y generar una o más tensiones de alimentación basándose en parte en la señal de control de fuente de alimentación recibida;  
 y  
 10 un generador de pulsos (500, 1555) configurado para recibir la una o más tensiones de alimentación y la señal de control de generador de pulsos, y para generar uno o más pulsos basándose en parte en la una o más tensiones de alimentación recibidas de la fuente de alimentación y basándose en parte en la señal de control de generador de pulsos recibida desde el controlador,  
 en donde el generador de pulsos es un generador de campos eléctricos pulsados de nanosegundos que  
 15 comprende una pluralidad de etapas generadoras de pulsos (510, 520, 530), y en donde cada etapa generadora de pulsos de la pluralidad de etapas generadoras de pulsos comprende:

- una pila de conmutadores (516) que incluye una pluralidad de conmutadores conectados en serie;  
 uno o más accionadores de conmutador (1000) que comprende un transformador (1030), estando el uno o más  
 20 accionadores de conmutador conectados a la pluralidad de conmutadores y configurados para generar pulsos de señal de control de conmutador para conmutar los respectivos conmutadores de la pluralidad de conmutadores; y un elemento capacitivo (515) acoplado a la pila de conmutadores.

2. El sistema generador (100) de la reivindicación 1, en donde el controlador está configurado para recibir una o más  
 25 señales de retroalimentación que representan un valor de una característica o de un resultado de los pulsos y para generar al menos una de entre la señal de control de fuente de alimentación y la señal de control de generador de pulsos basándose en parte en la una o más señales de retroalimentación recibida y en donde, la una o más señales de retroalimentación comprende una señal que representa una corriente medida.

3. El sistema generador (100) de la reivindicación 2, en donde la una o más señales de retroalimentación comprende  
 30 una señal que representa una tensión medida además de la señal que representa la corriente medida y en donde el controlador calcula una o más de entre la energía aplicada a un tejido, la impedancia de un tejido, la inductancia de un tejido, la capacitancia de un tejido o la potencia instantánea aplicada al tejido, opcionalmente, en donde la una o más señales de retroalimentación comprende una señal que representa una temperatura medida.

4. El sistema generador (100) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, comprendiendo el sistema generador  
 un sensor (1566), en donde el sensor incluye uno o más de un termopar, una sonda de tensión, una sonda de corriente,  
 una sonda de impedancia, una sonda de capacitancia, un sensor de luz, un sensor de humedad, una sonda de  
 40 monitorización de tejidos o una sonda de análisis químico y, opcionalmente, en donde el generador de pulsos (1555) está configurado para generar al menos una de la una o más señales de retroalimentación y, también opcionalmente, en donde el sensor comprende un sensor de corriente configurado para generar la señal que representa la corriente medida y, también opcionalmente, el sensor comprende un sensor de tensión configurado para generar una señal que representa una tensión medida, en donde la al menos una señal de retroalimentación representa la tensión medida.

5. El sistema generador (100) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo el sistema generador  
 una interfaz (104) configurada para recibir información que indica un valor deseado para la característica o el resultado  
 de los pulsos, en donde el controlador (1575) está configurado para generar al menos una de entre la señal de control  
 de fuente de alimentación y la señal de control de generador de pulsos basándose en parte en el valor deseado.

6. El sistema generador (100) de la reivindicación 5, en donde la fuente de alimentación (1560), el controlador (1575)  
 y el generador de pulsos (1555) forman colectivamente un bucle de retroalimentación que hace que la característica  
 o el resultado de los pulsos tenga un valor sustancialmente igual al valor deseado indicado por la información recibida  
 por la interfaz (104).

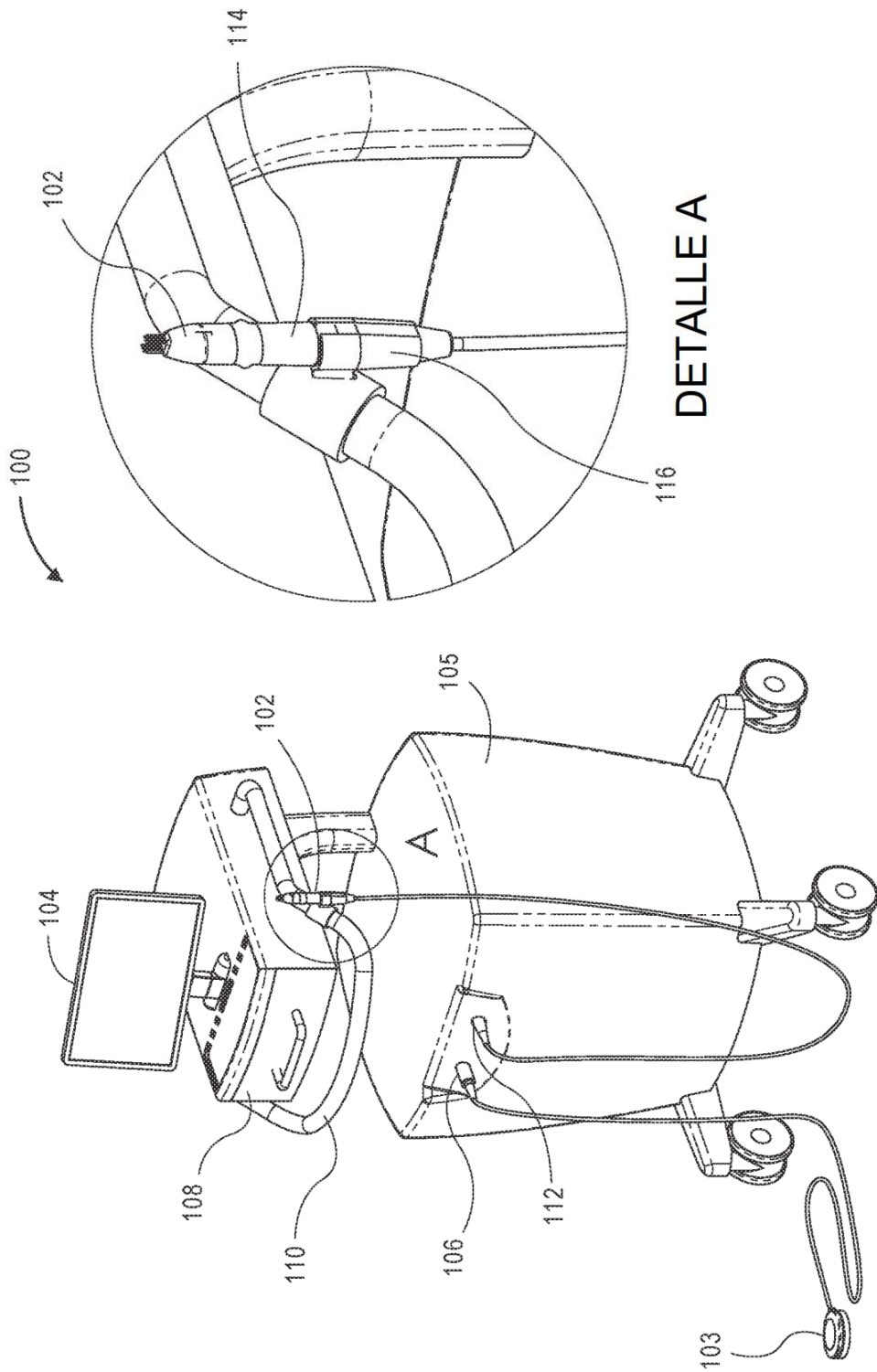
7. El sistema generador de la reivindicación 6, en donde el bucle de retroalimentación se controla usando al menos  
 uno de: un método proporcional-integral-derivativo (PID), una tabla de consulta para determinar un valor de señal de  
 control subsiguiente o un método que incluya aumentar o disminuir un valor de señal de control subsiguiente por una  
 cantidad fija.

8. El sistema generador (100) de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, comprendiendo el sistema generador  
 un electrodo (102) configurado para recibir pulsos del generador de pulsos (500, 1555) y aplicar los pulsos en una  
 diana, en donde el electrodo está configurado para generar al menos una de la una o más señales de  
 retroalimentación, opcionalmente, en donde el electrodo comprende al menos uno de:

- un sensor de corriente configurado para generar la señal que representa la corriente medida, o  
 un sensor de temperatura configurado para generar una señal que representa una temperatura medida, y en donde

la al menos una señal de retroalimentación representa la temperatura medida.

9. El sistema generador (100) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde al menos una etapa generadora de pulsos además comprende una pluralidad de elementos resistivos acoplados a la pila de conmutadores y al elemento capacitivo (515), y en donde al menos una etapa generadora de pulsos (510) está configurada para conectarse en paralelo a al menos otra de la pluralidad de etapas generadoras de pulsos (520) a través de la pluralidad de elementos resistivos y configurada para cargar el elemento capacitivo a la una o más tensiones de alimentación.
10. El sistema generador (100) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde al menos una etapa generadora de pulsos (510) está configurada para conectarse en serie a al menos otra de la pluralidad de etapas generadoras de pulsos (520) a través de la pila de conmutadores en respuesta a los pulsos de señal de control de conmutador de uno o más de los accionadores de conmutador (1000) cerrando la pluralidad de conmutadores para generar el uno o más pulsos.
11. El sistema generador (100) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que además comprende un circuito de accionamiento, en donde un puerto de entrada de cada uno de los uno o más accionadores de conmutador (1000) está acoplado a un puerto de salida del circuito de accionamiento; un puerto de salida de cada uno del uno o más accionadores de conmutador está acoplado al conmutador respectivo; y el puerto de salida de cada uno del uno o más accionadores de conmutador está acoplado al puerto de entrada del accionador de conmutador a través de un transformador con pérdidas, y en donde la pluralidad de etapas generadoras de pulsos comprende 5 o menos etapas y, opcionalmente, en donde el transformador con pérdidas comprende menos de 5 vueltas primarias y menos de 5 vueltas secundarias.
12. El sistema generador (100) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el uno o más accionadores de conmutador (1000) comprende un accionador de conmutador respectivo para cada conmutador respectivo de la pluralidad de conmutadores de la pila de conmutadores, y en donde el pulso de la señal de control de conmutador generado por cada accionador de conmutador respectivo está referenciado a una tensión específica del conmutador respectivo que se está accionando.
13. El sistema generador (100) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde cada uno de la pluralidad de conmutadores tiene una tensión de ruptura, en donde la una o más tensiones de alimentación es superior a la tensión de ruptura de cada conmutador respectivo, y en donde al menos una etapa generadora de pulsos (510) está configurada para cargar el elemento capacitivo (515) a la una o más tensiones de alimentación.
14. El sistema generador (100) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el generador de pulsos (500, 1555) es un primer generador de pulsos de una pluralidad de generadores de pulsos conectados en paralelo.
15. El sistema generador (100) de la reivindicación 14, en donde cada generador de pulsos (500, 1555) además comprende un diodo (715) conectado entre una salida del generador de pulsos respectivo y una salida del otro generador de pulsos, estando cada diodo respectivo configurado para desacoplar el generador de pulsos respectivo del otro generador de pulsos.
16. El sistema generador (100) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el generador de pulsos (1555) comprende un circuito de accionamiento configurado para generar un pulso de disparo en respuesta a la señal de control de generador de pulsos, opcionalmente, en donde el pulso de disparo cierra la pluralidad de conmutadores de manera sustancialmente simultánea.



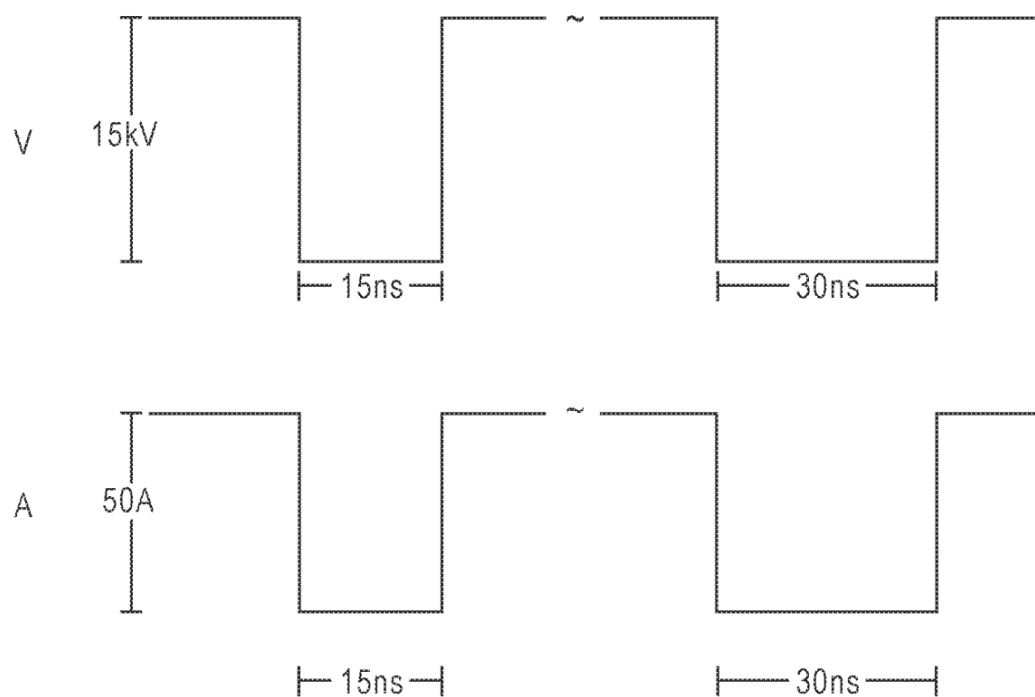


**FIG. 2**

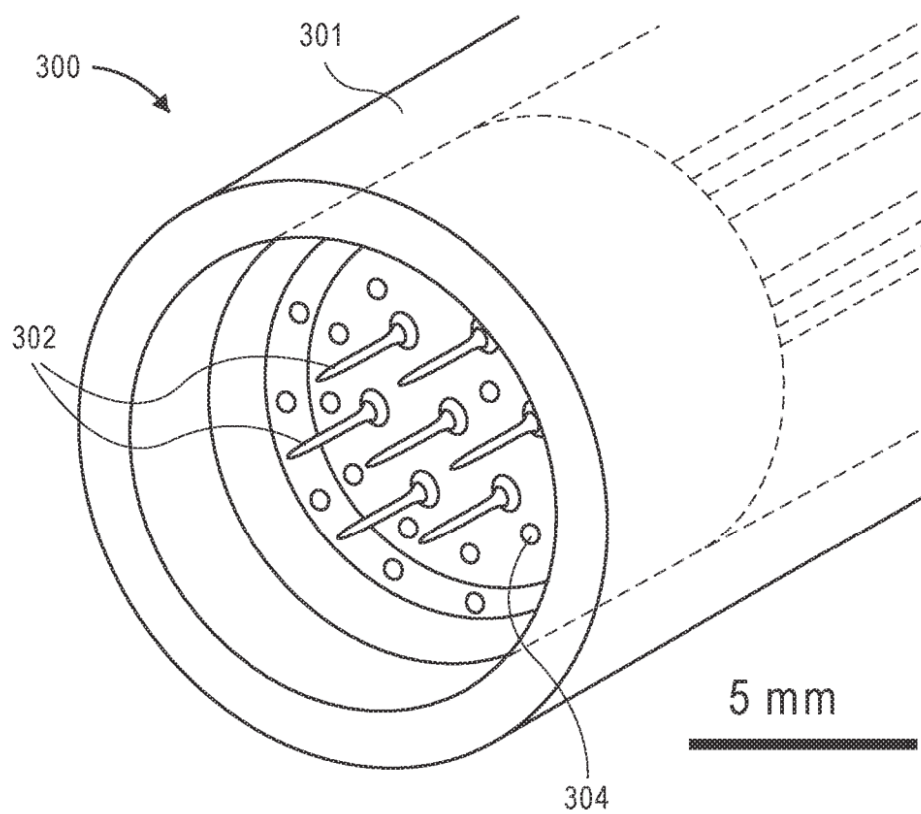


FIG. 3

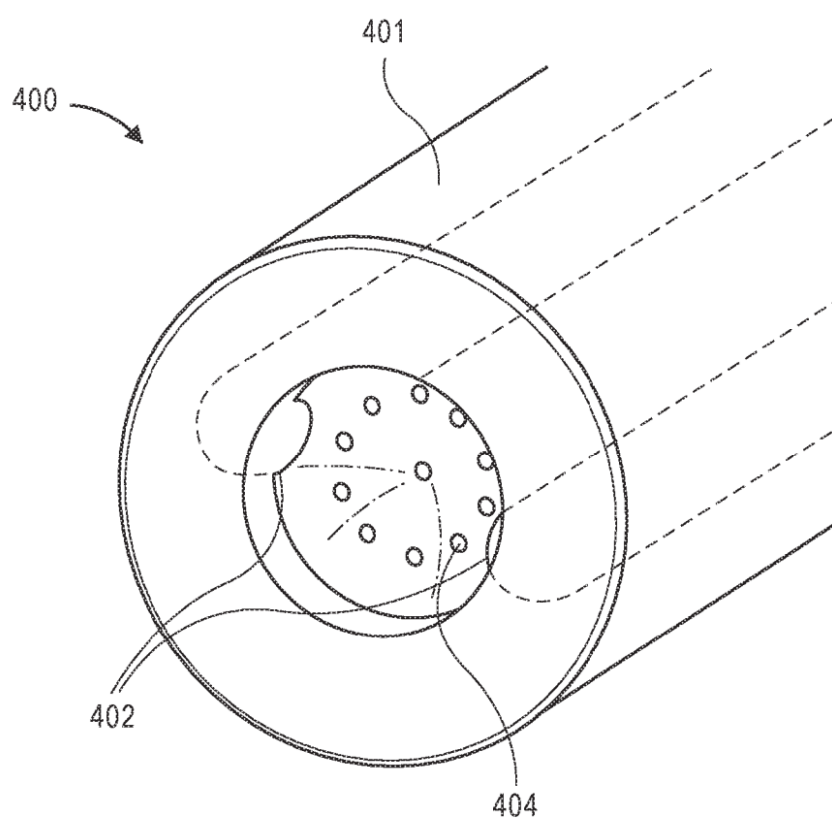


**FIG. 4**

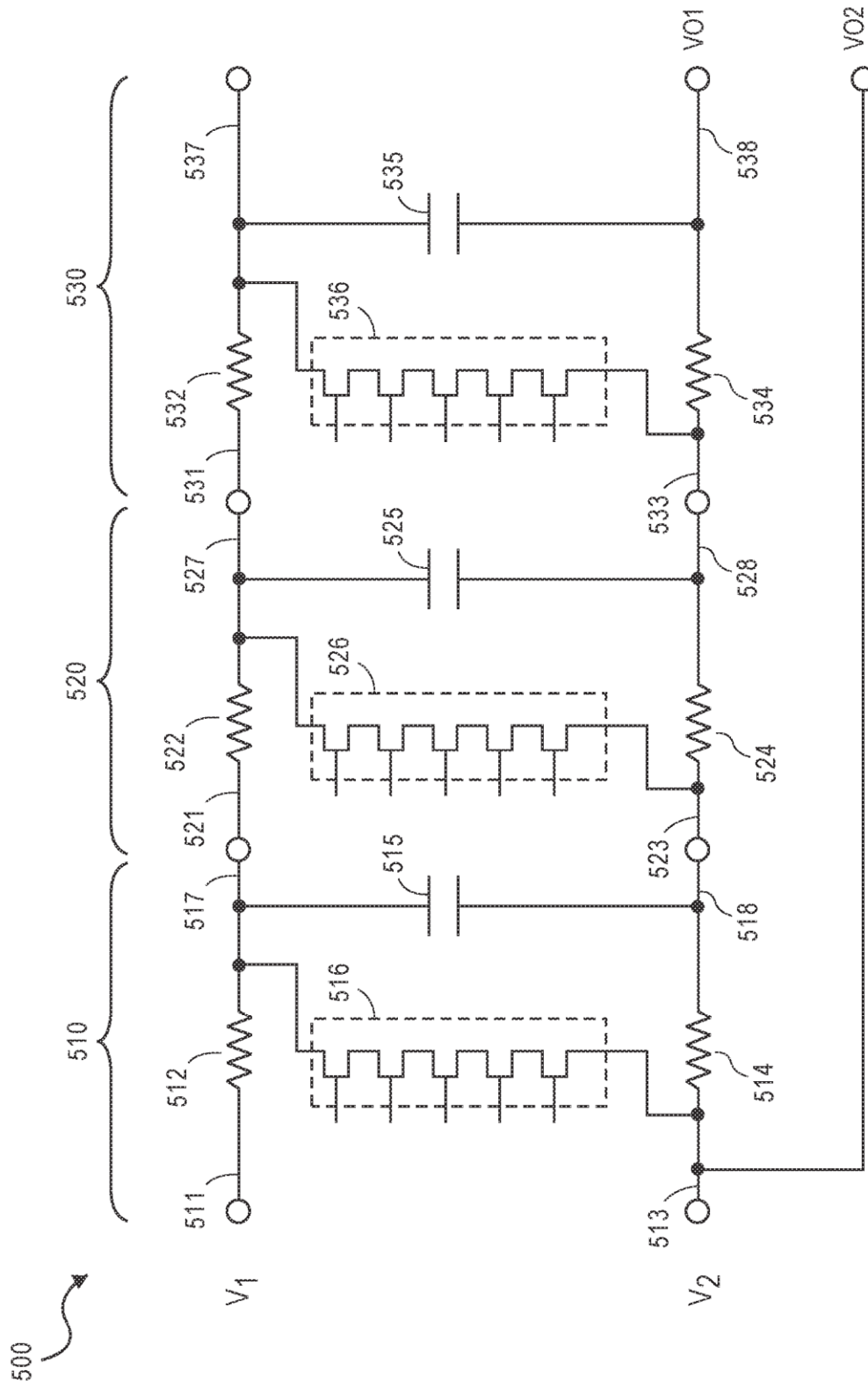
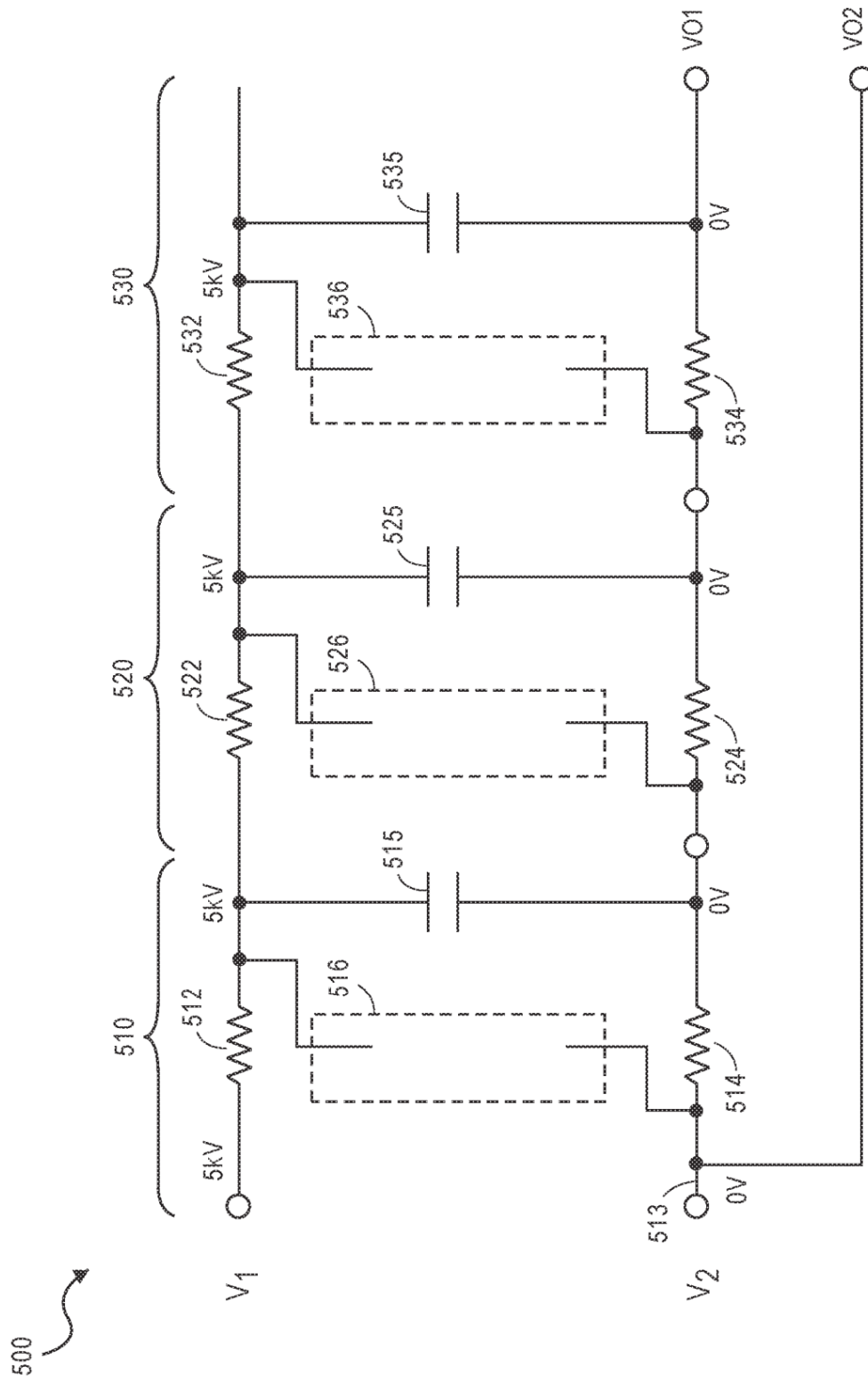


FIG. 5



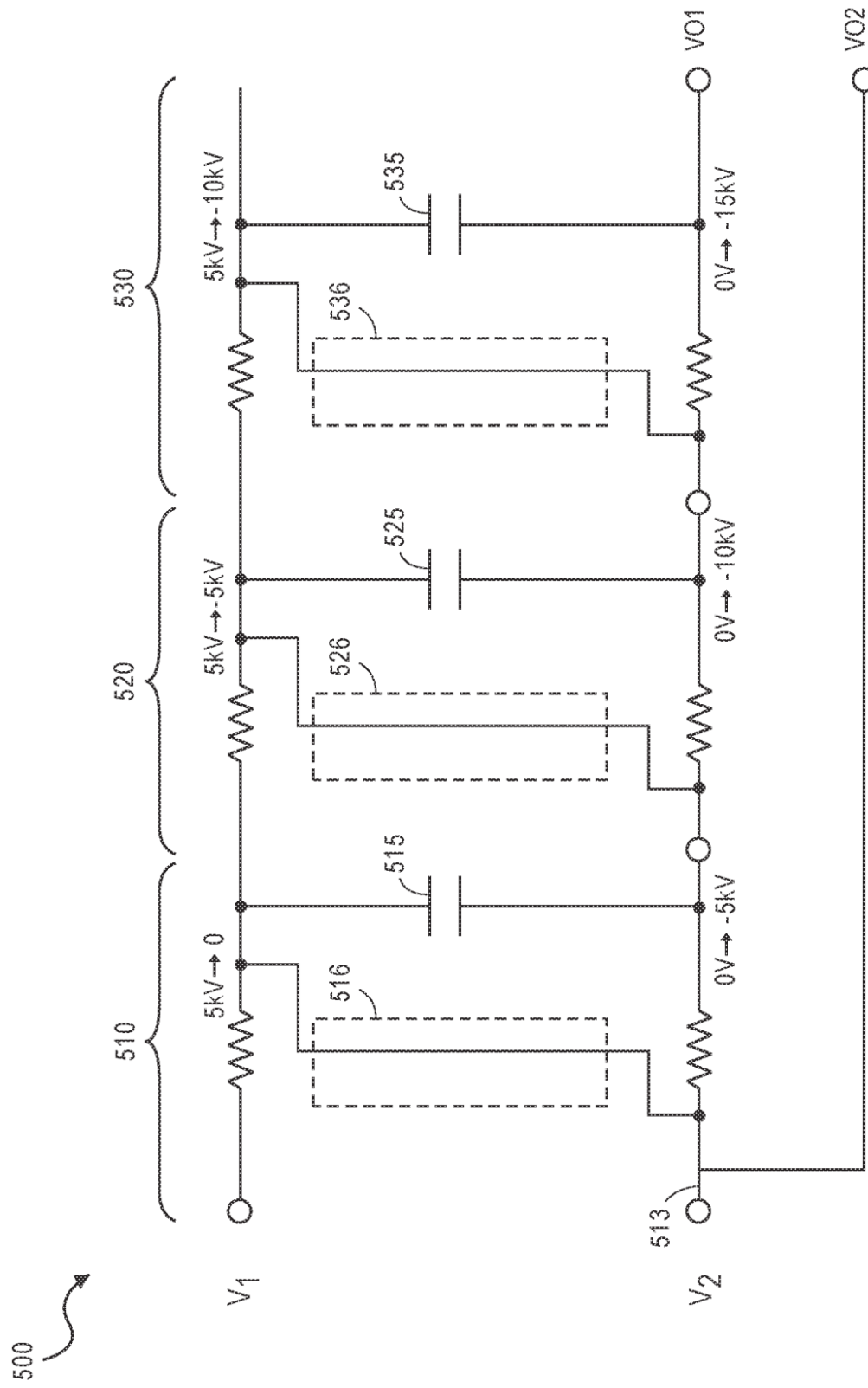
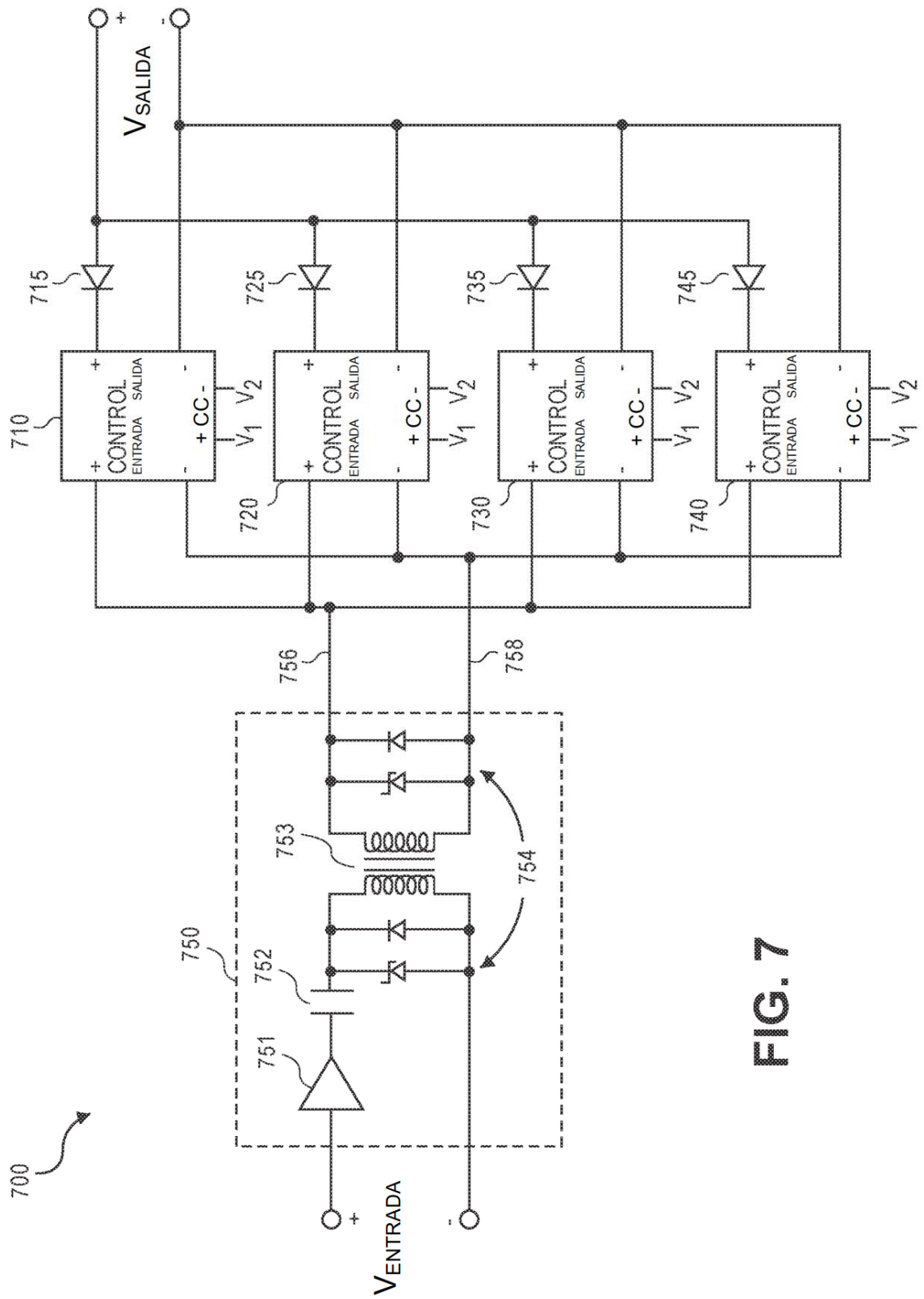


FIG. 6B



100

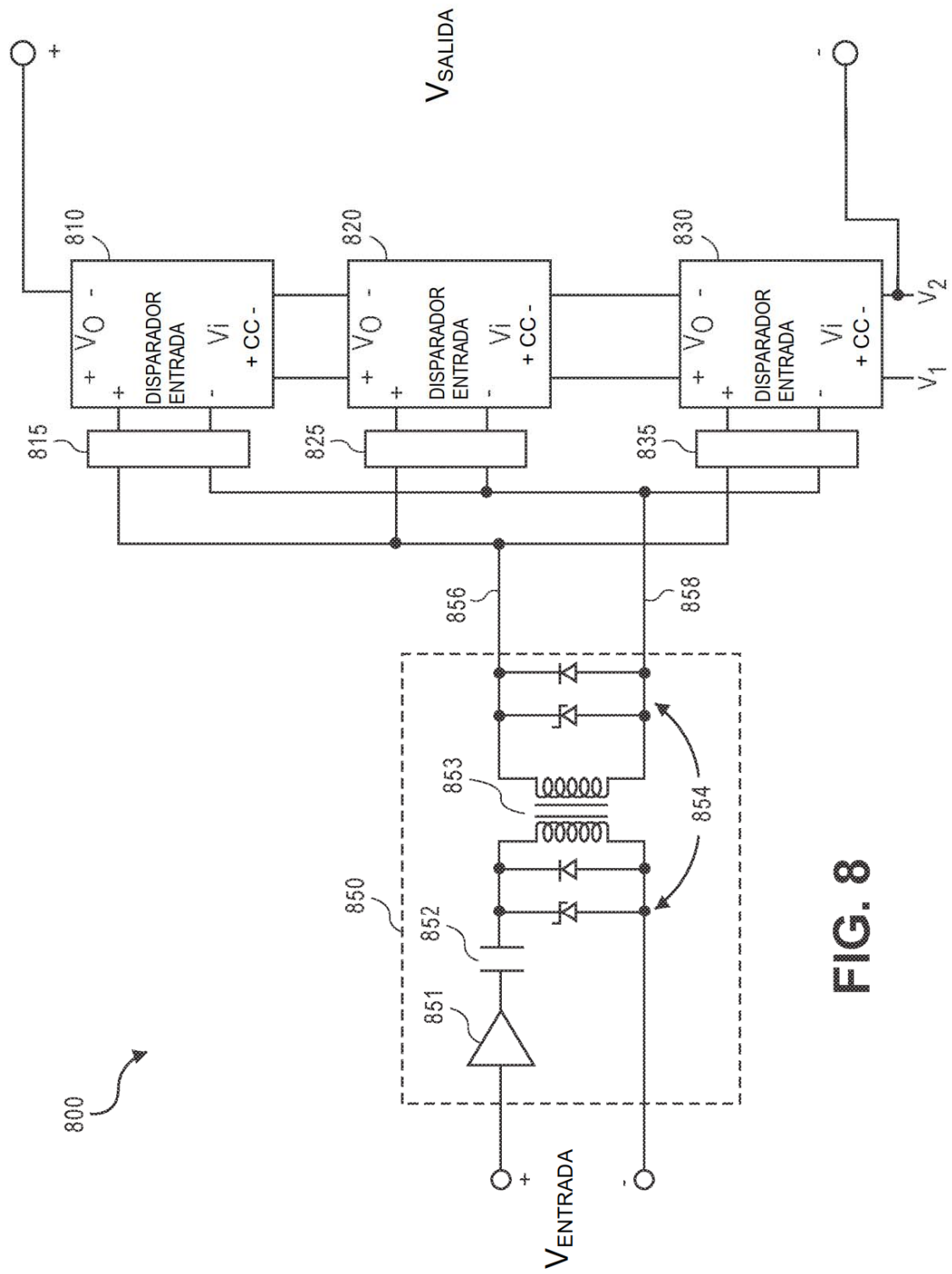
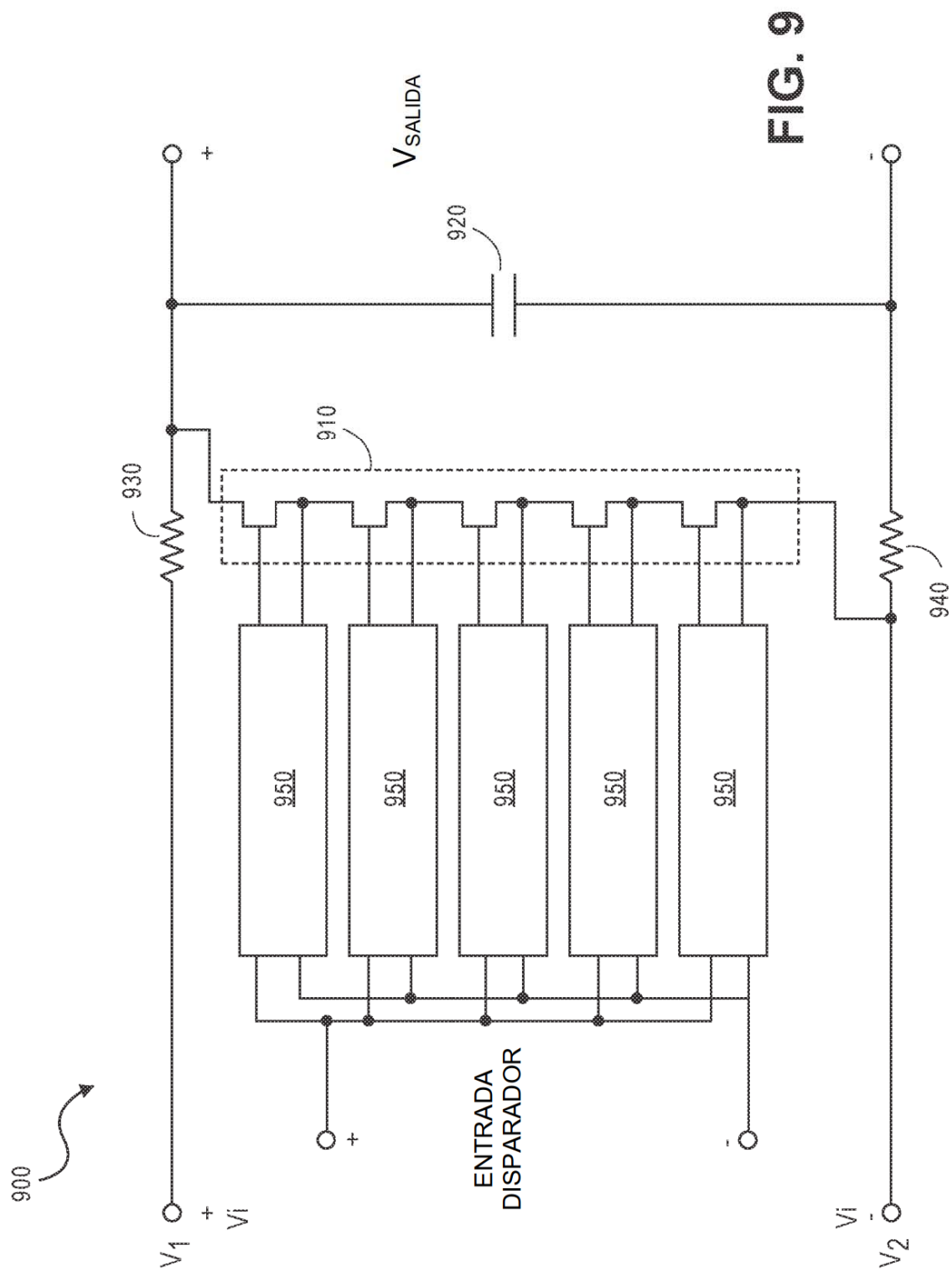


FIG. 8



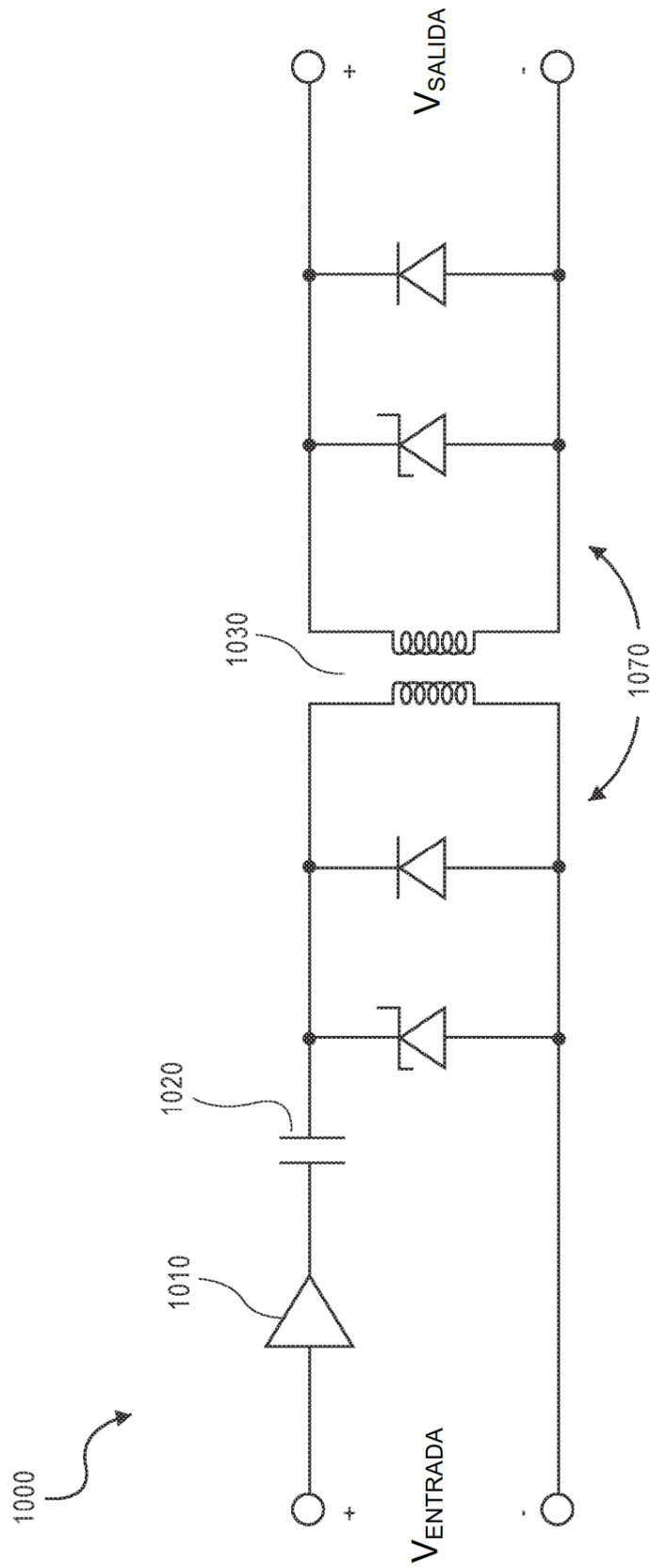
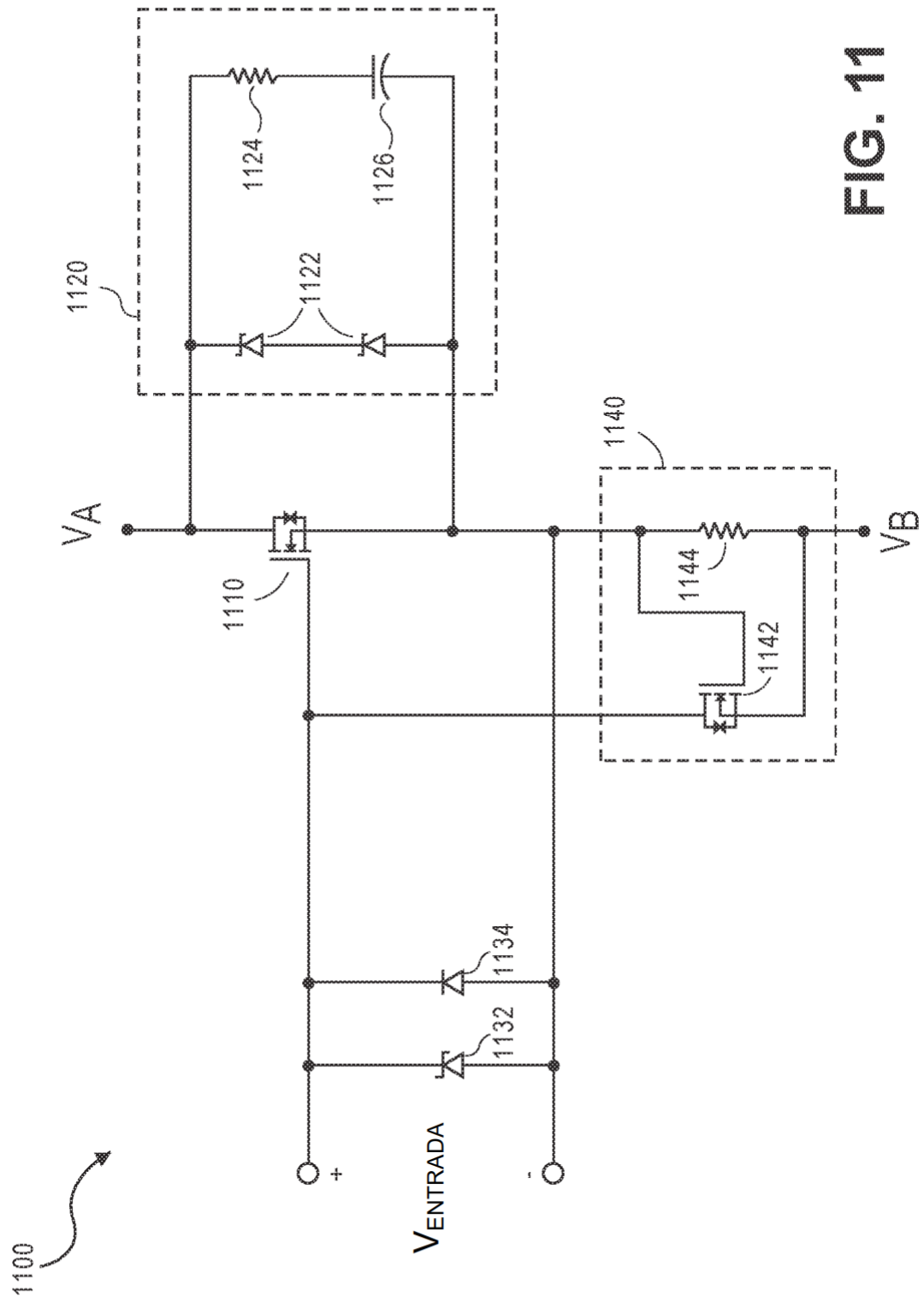


FIG. 10



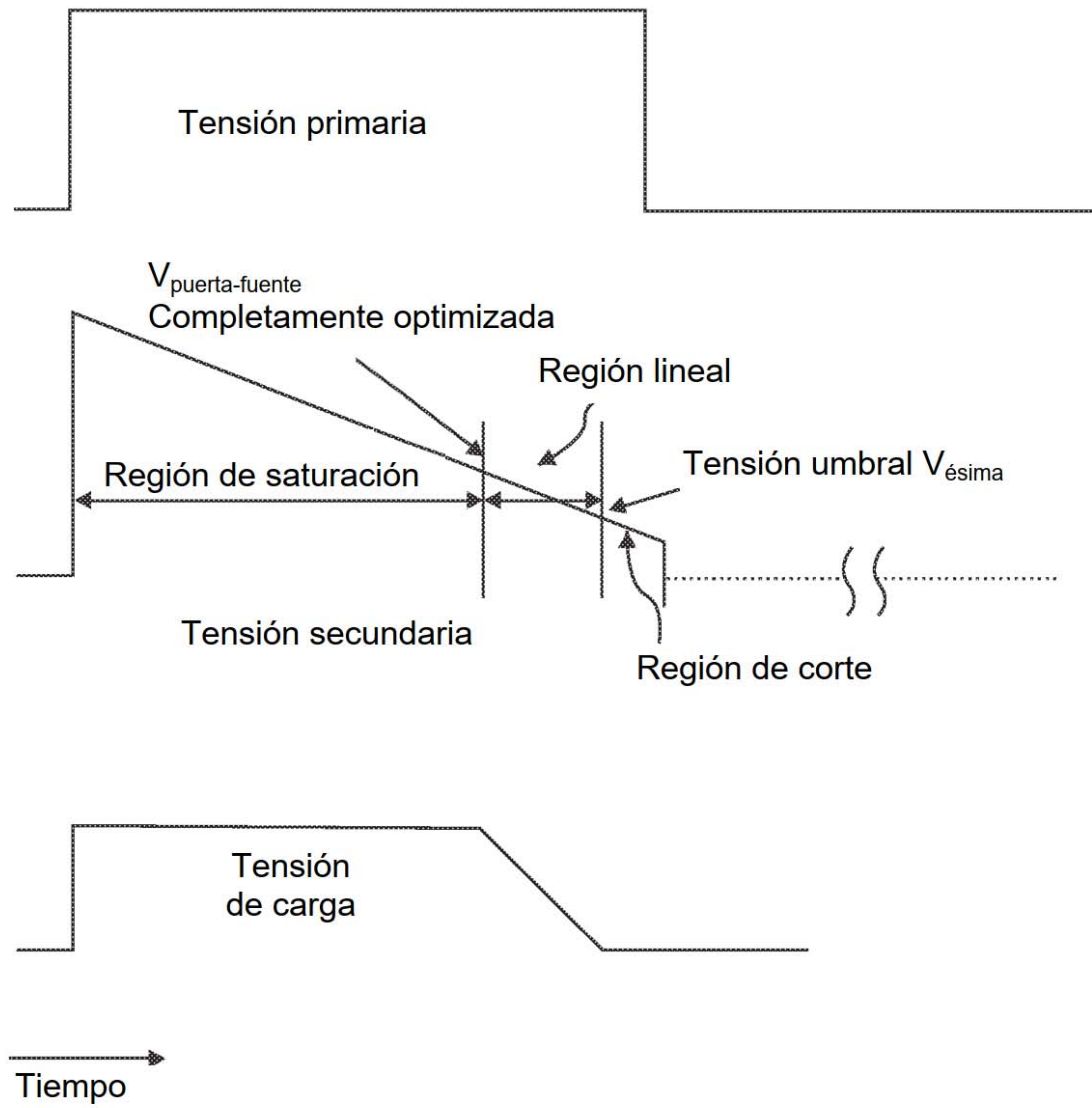


**FIG. 12**

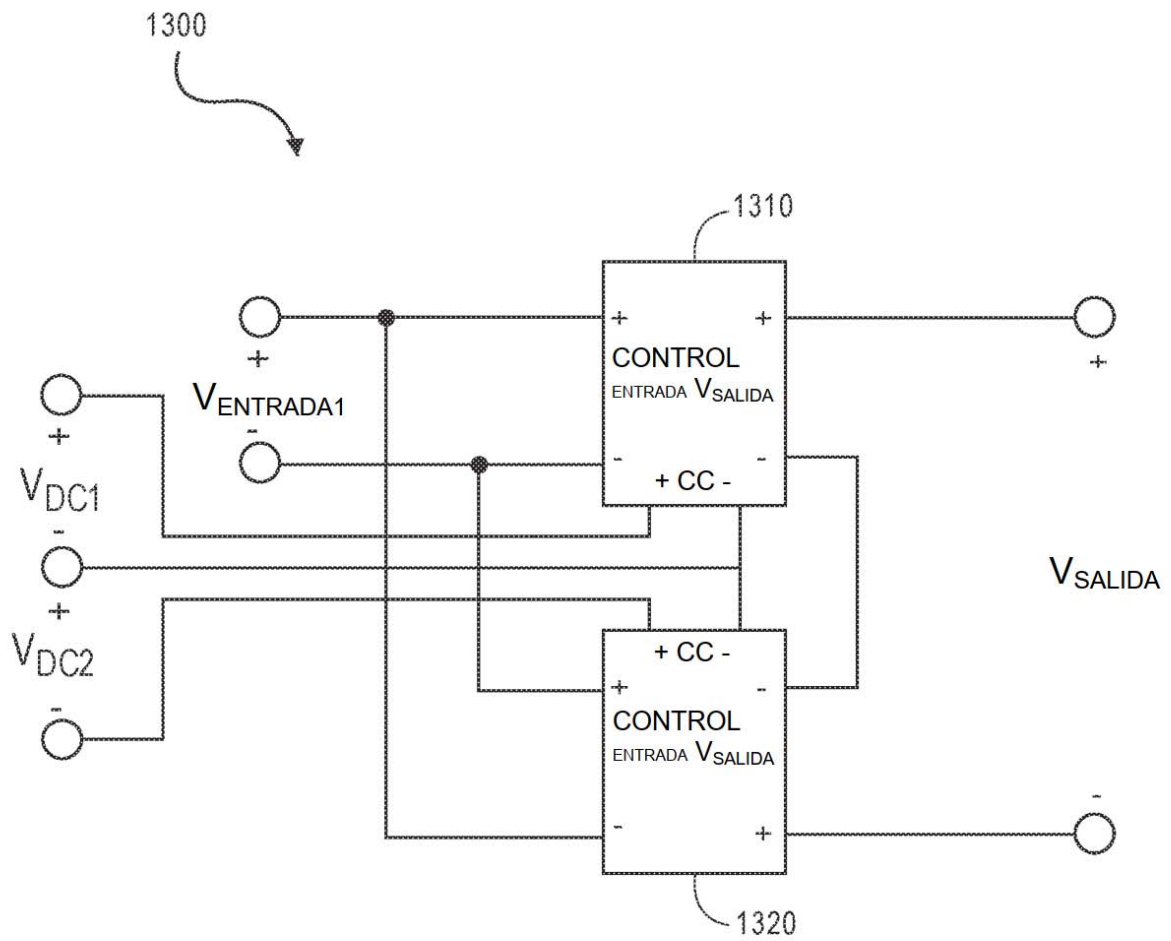


**FIG. 13**

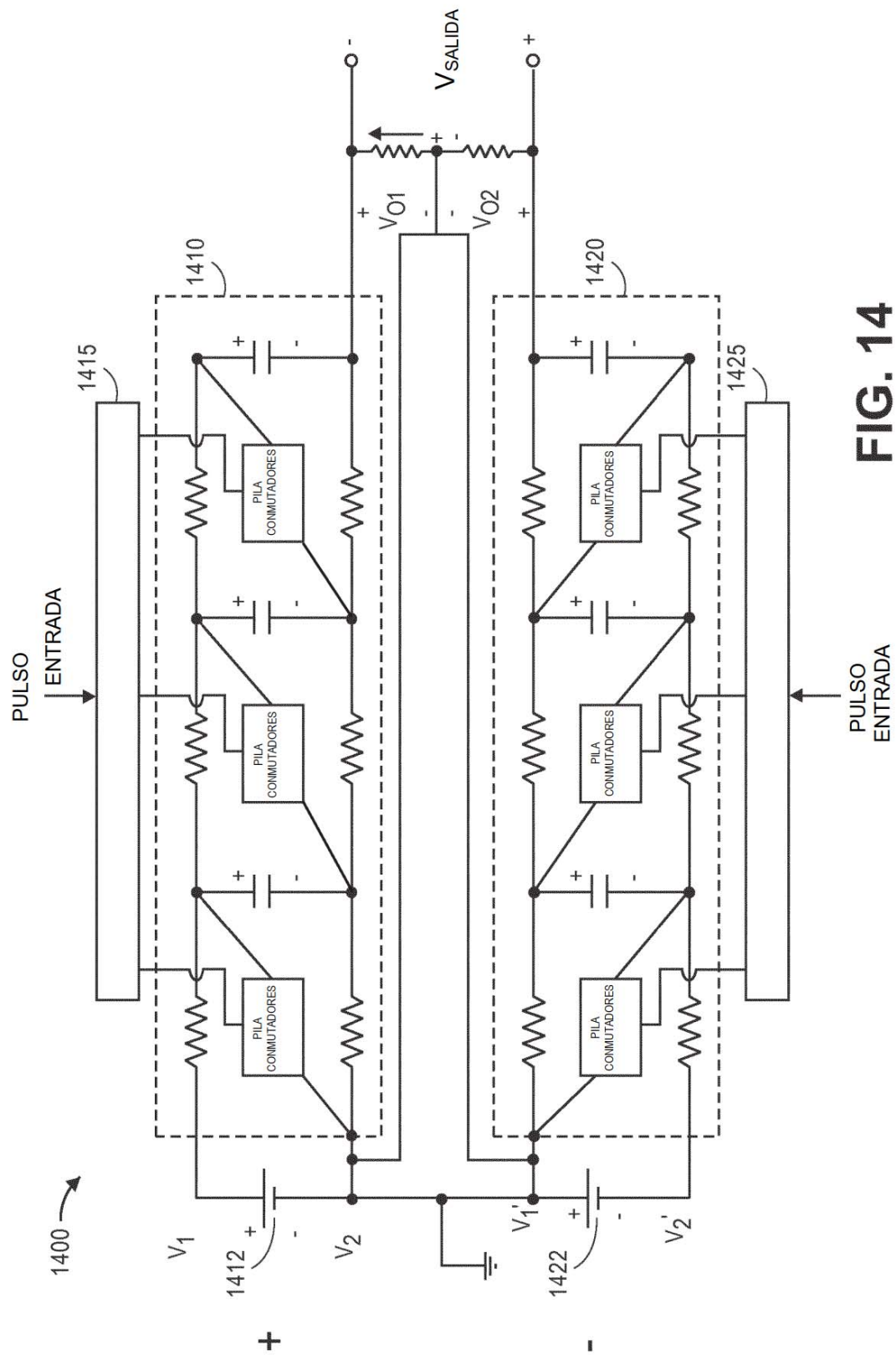


**FIG. 14**

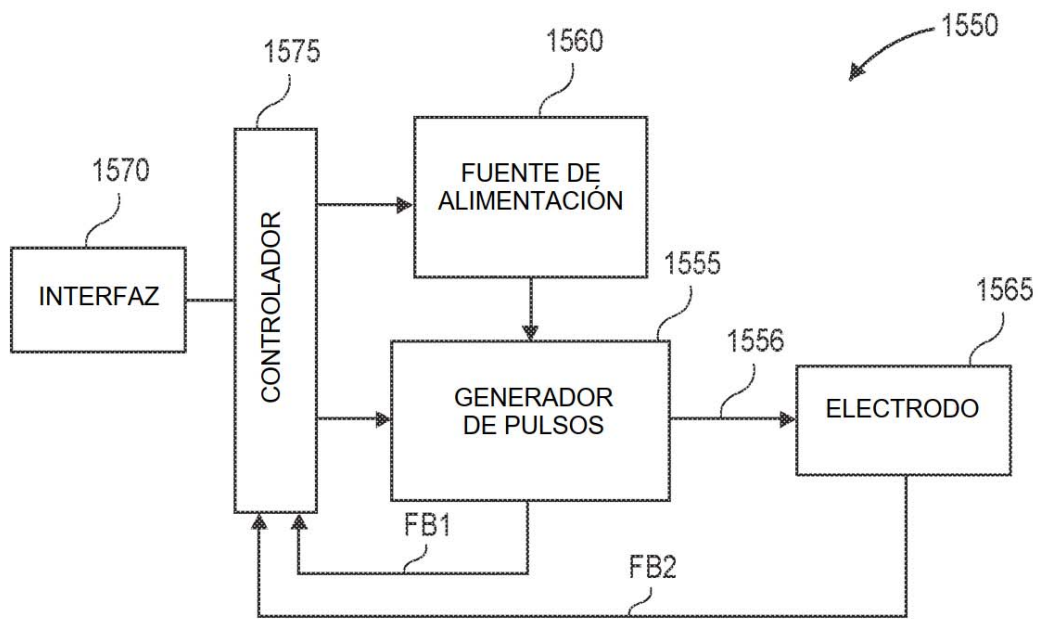


**FIG. 15**

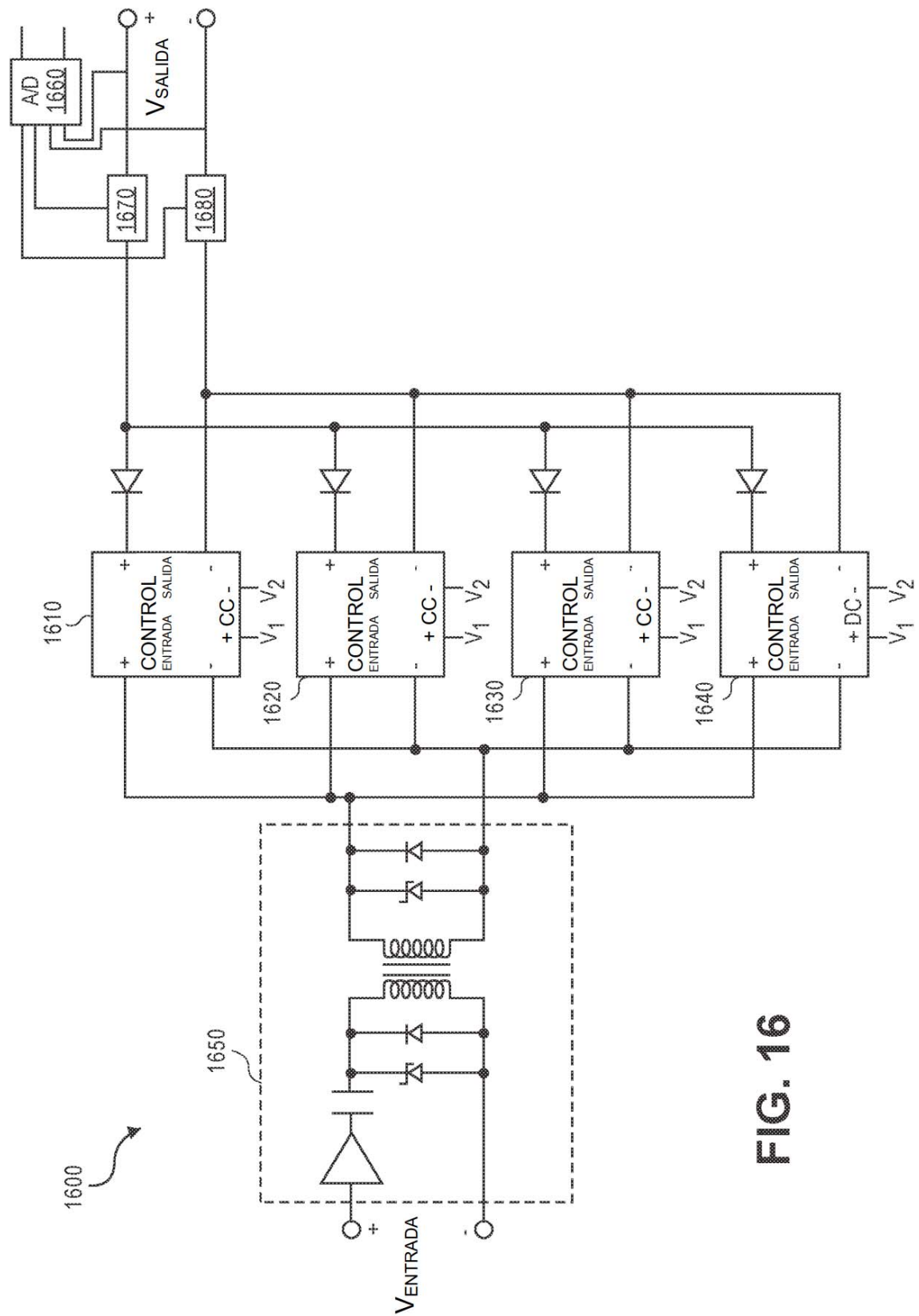


FIG. 16

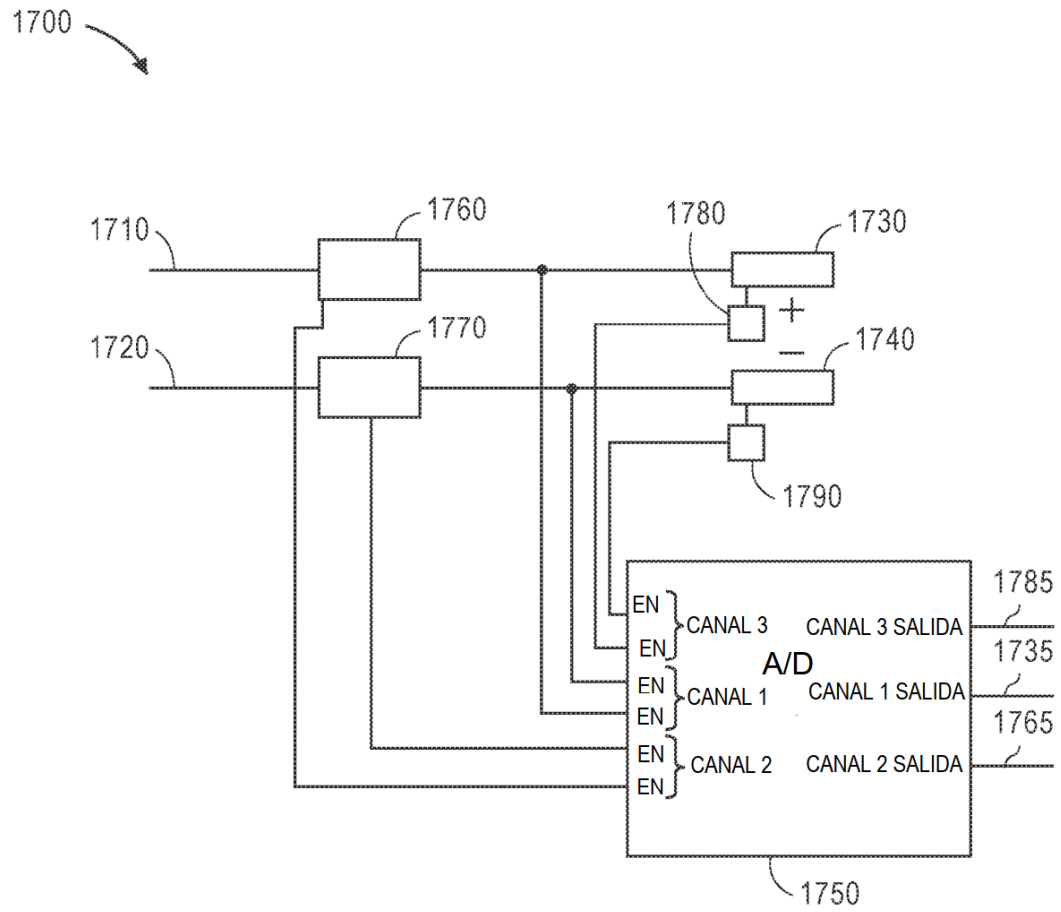


**FIG. 17**

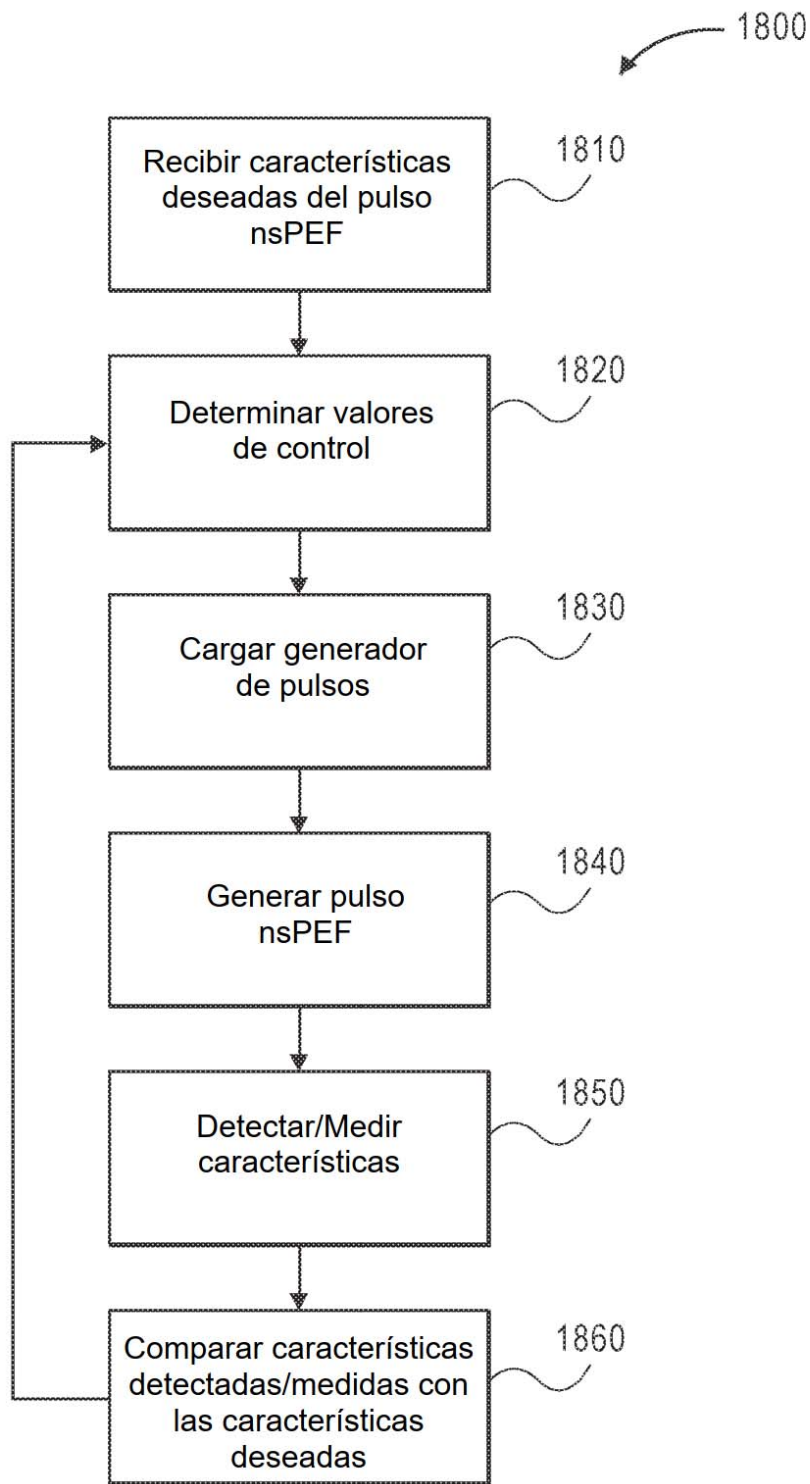


**FIG. 18**

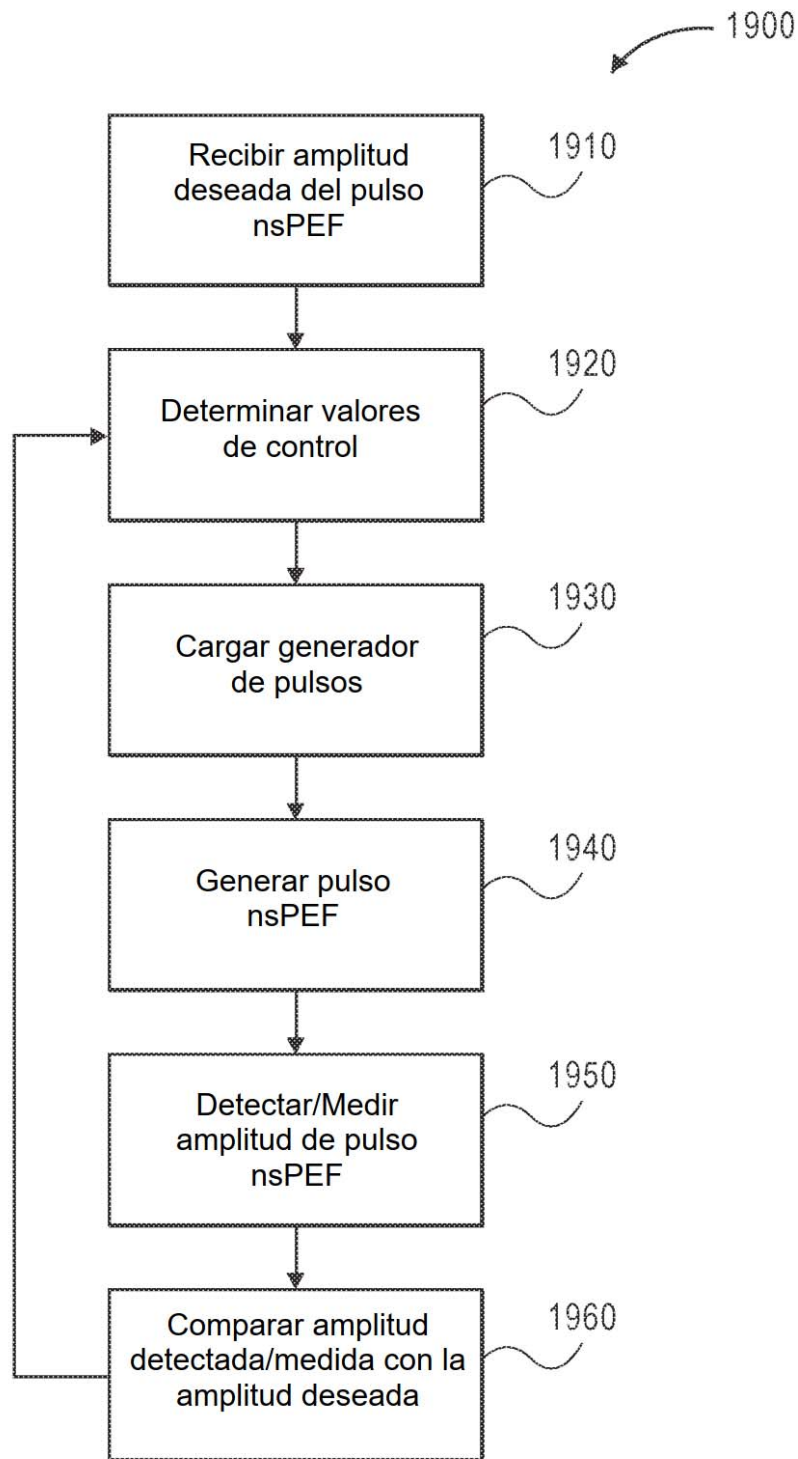


**FIG. 19**

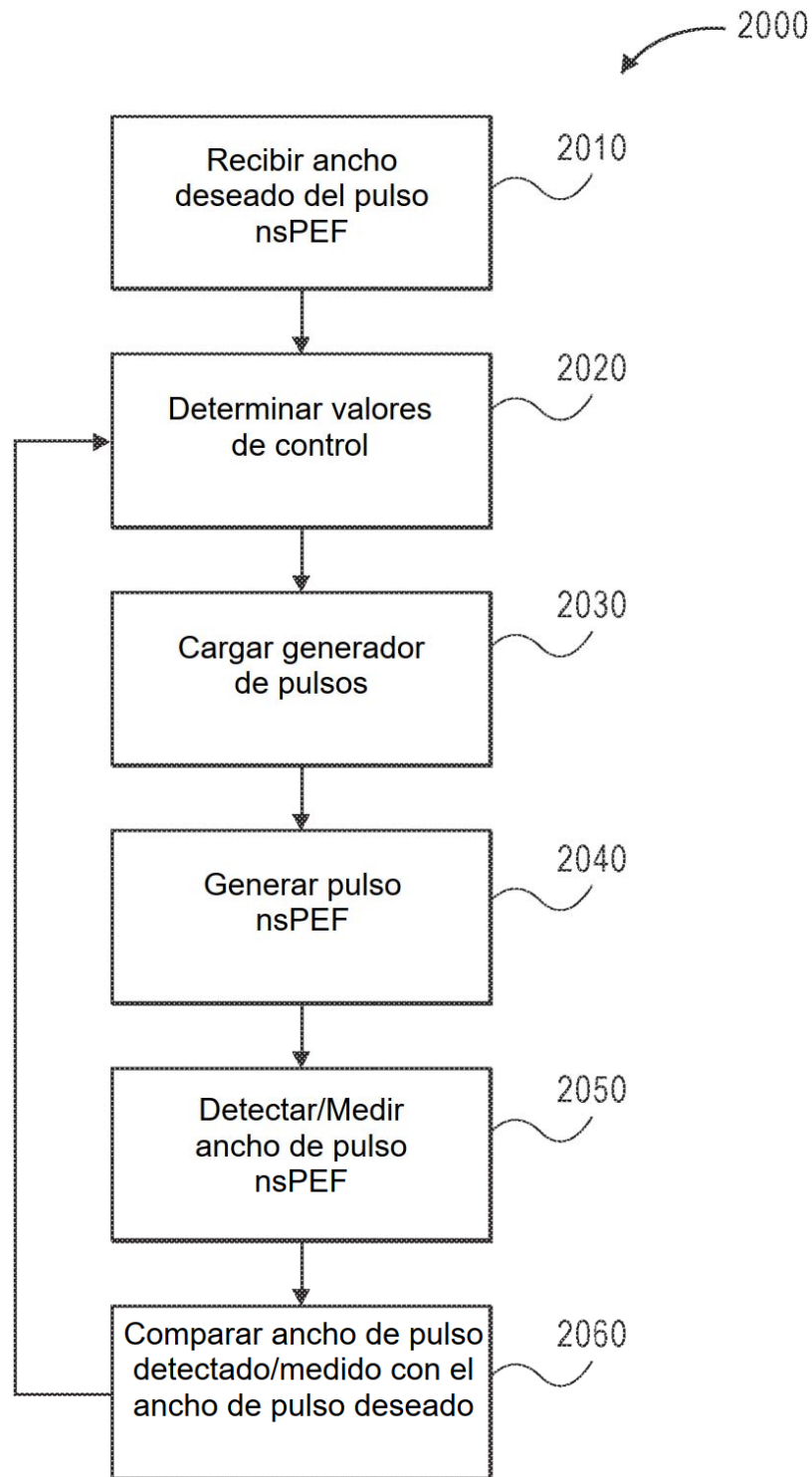


**FIG. 20**

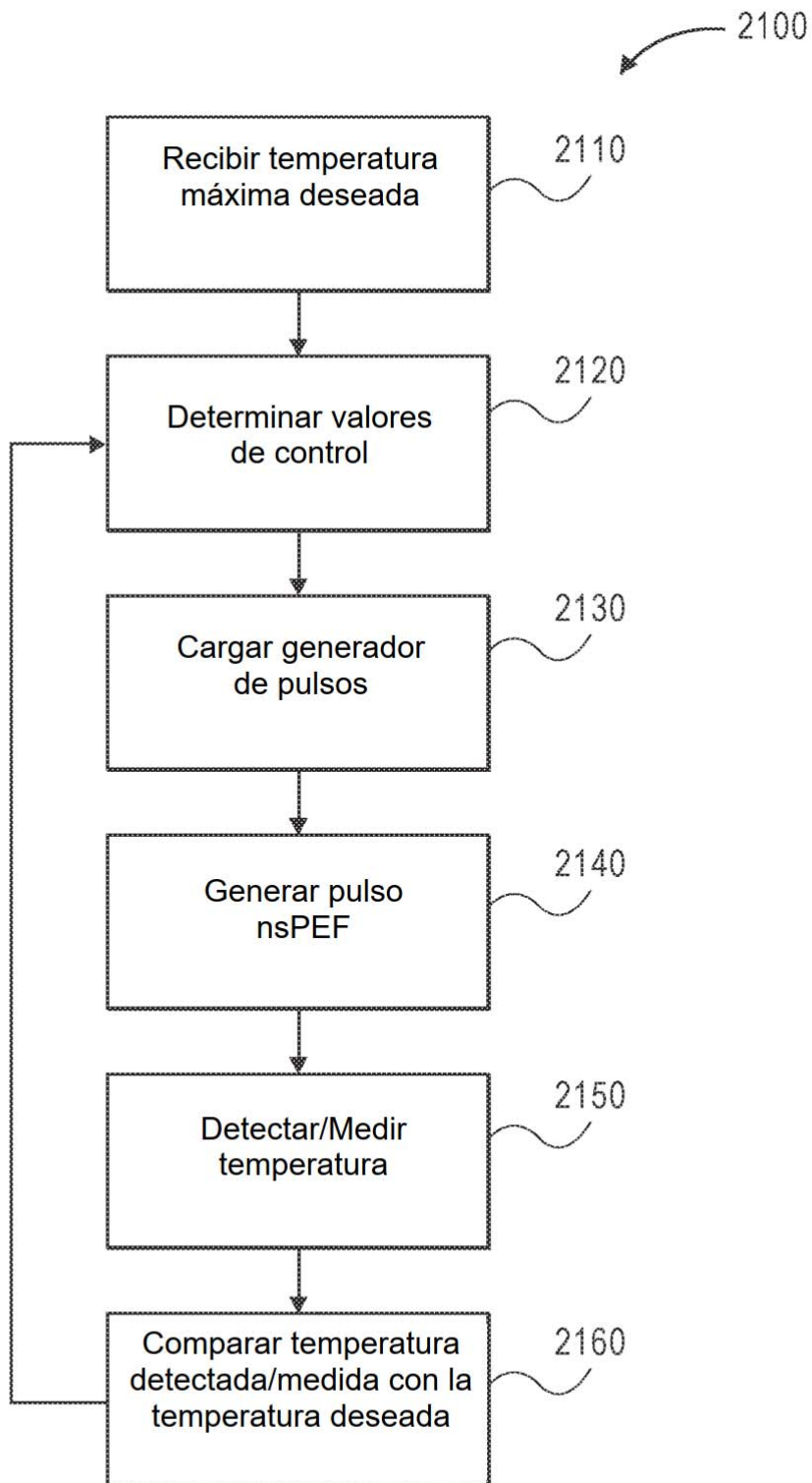


**FIG. 21**

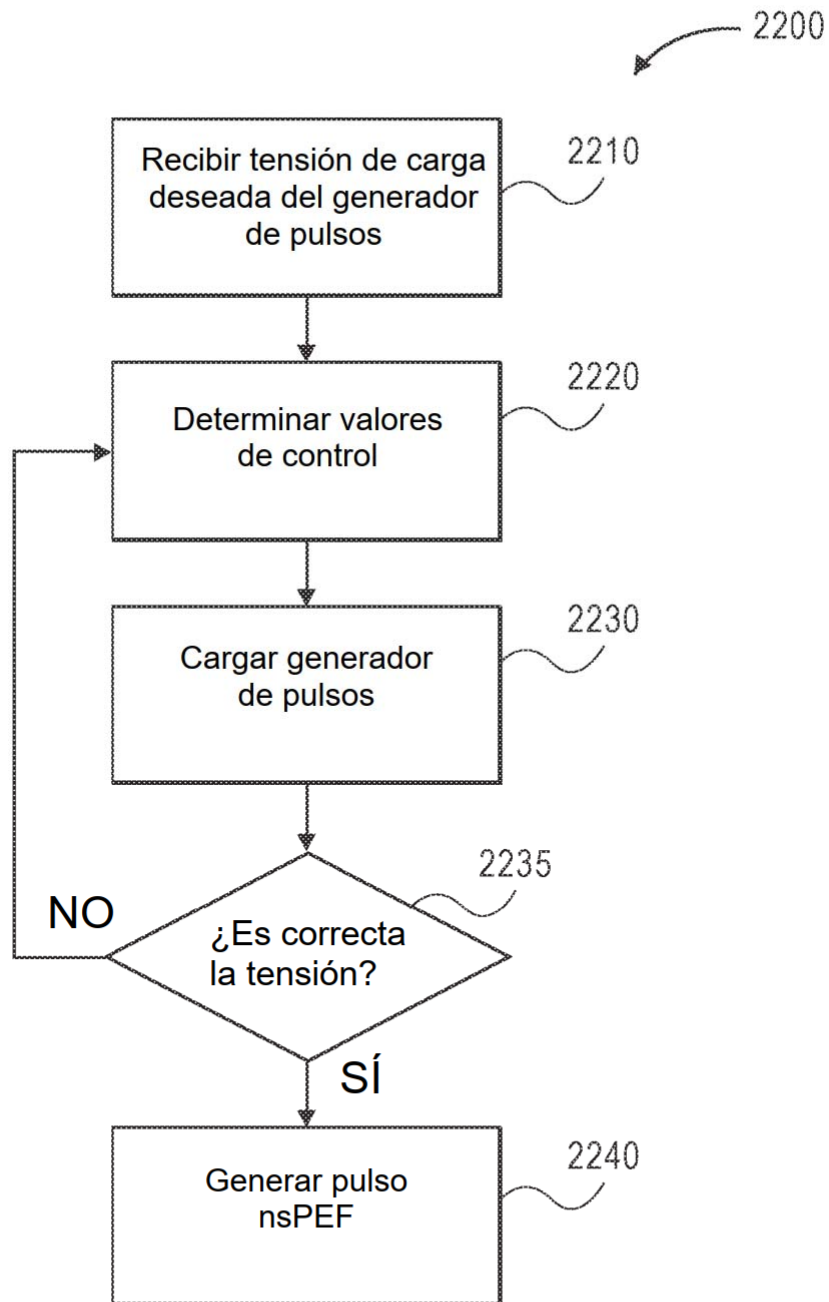


**FIG. 22**

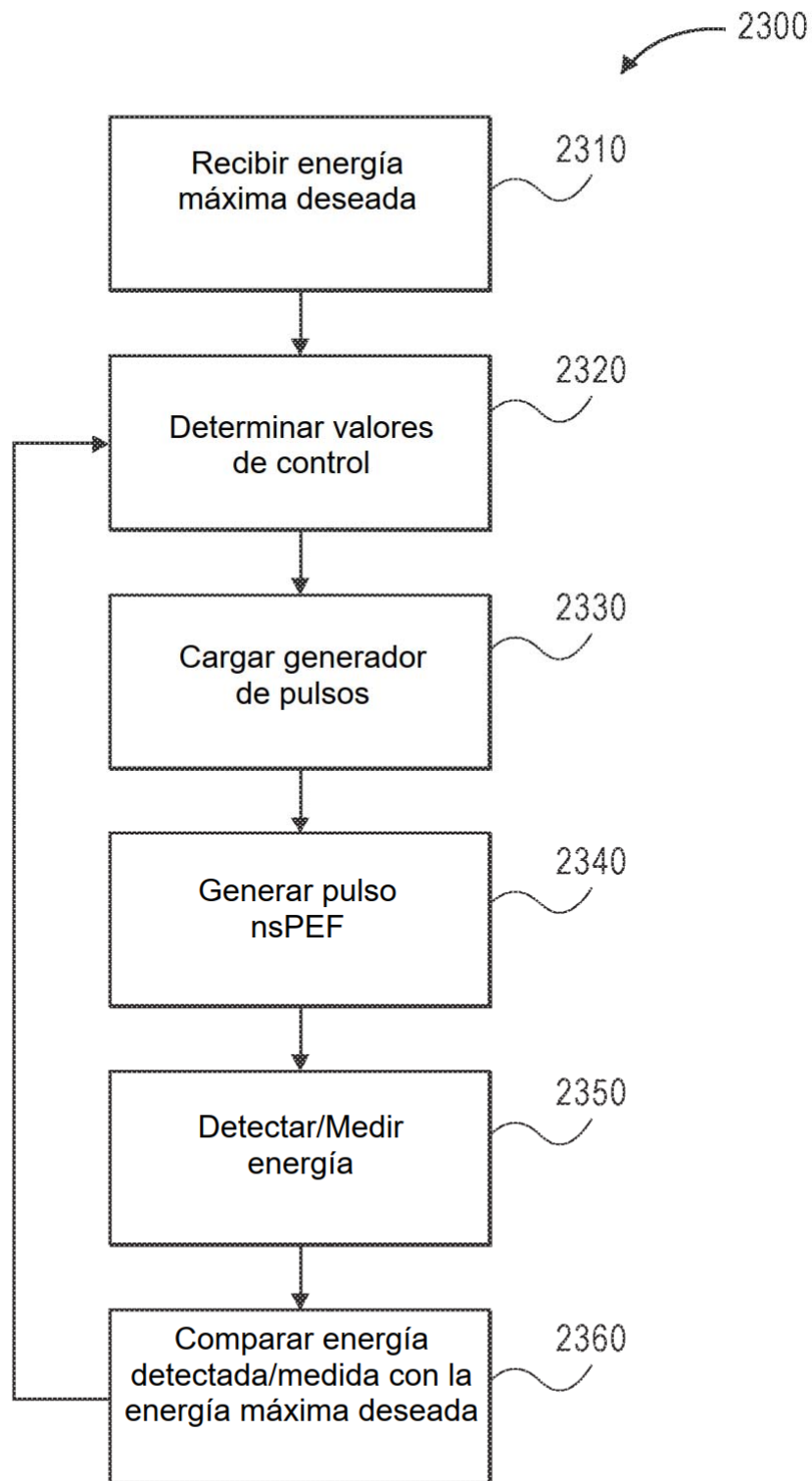


**FIG. 23**

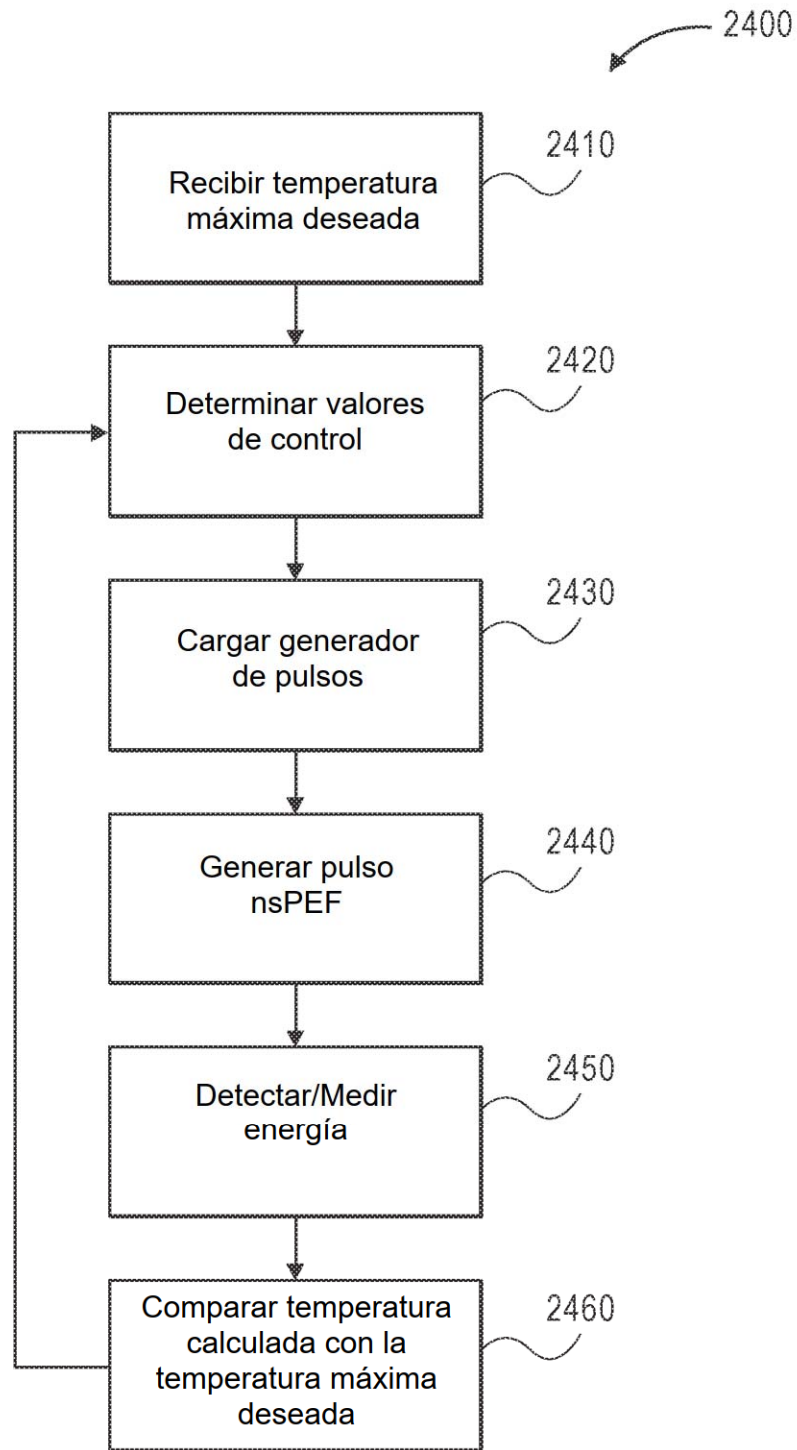


**FIG. 24**

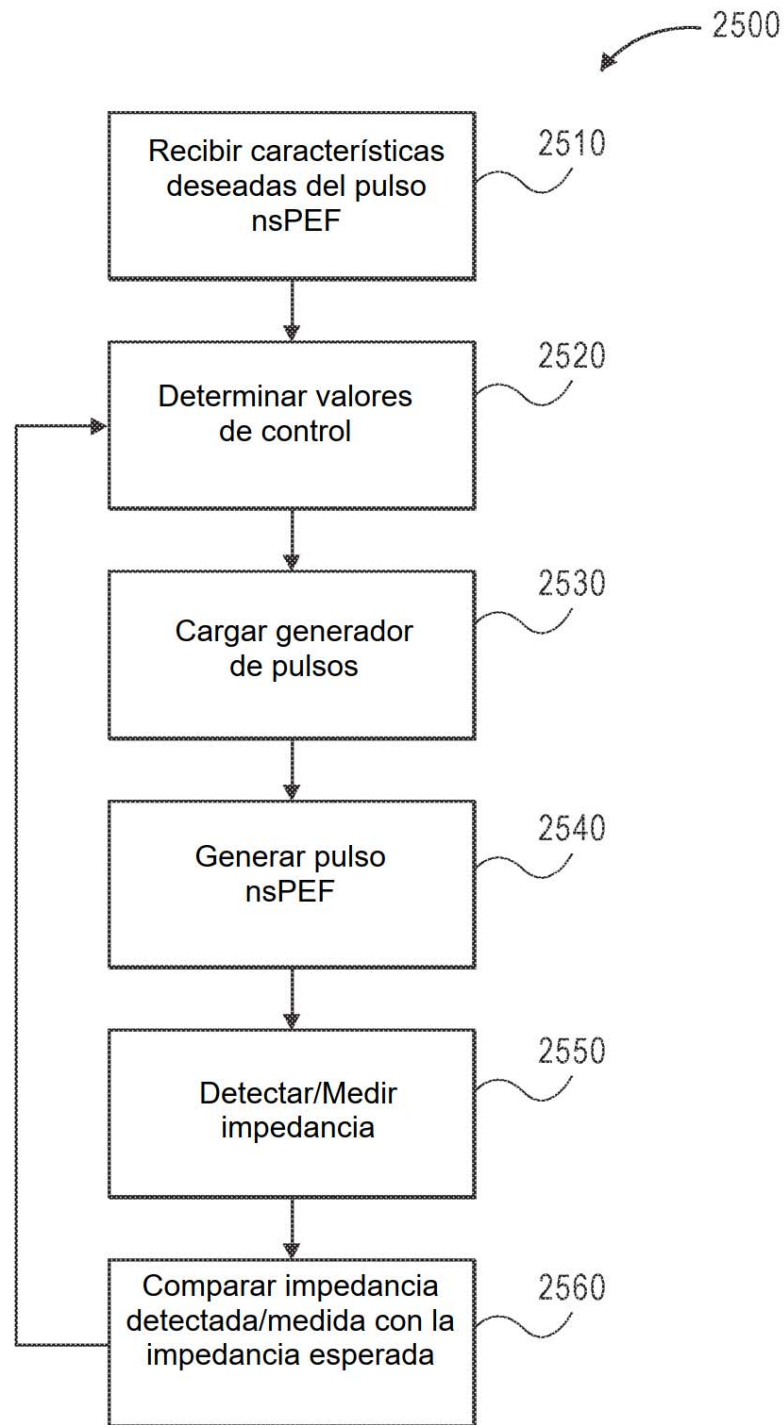


**FIG. 25**