(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 985 017**

(51) Int. Cl.:

A61B 18/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2020 PCT/GB2020/051086**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2020 WO20222020**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2020 E 20724926 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2024 EP 3962394**

(54) Título: **Dispositivo y método para inducir la muerte celular**

(30) Prioridad:

02.05.2019 GB 201906172

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.11.2024

(73) Titular/es:

UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED (100.0%)
7th Floor Research and Innovation Services 30-36 Newport Road
Cardiff, South Glamorgan CF24 0DE, GB

(72) Inventor/es:

BENEDIKT, JOHANNES;
MANSEL, ROBERT EDWARD;
JIANG, WEN GUO;
MARTIN, TRACEY AMANDA y
YOUNG, PHILIPPA

(74) Agente/Representante:

SUGRAÑES, S.L.P.

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

Dispositivo y método para inducir la muerte celular

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo sanitario para inducir la muerte celular, por ejemplo en células cancerosas. Más particularmente, la presente invención se refiere a un dispositivo sanitario para inducir la muerte celular sometiendo un volumen de células a un campo eléctrico variable en el tiempo.

Antecedentes de la invención

Los métodos de tratamiento de las células cancerosas mediante radiación electromagnética son bien conocidos. Los métodos típicos implican el uso de radiaciones de alta energía. Por ejemplo, pueden utilizarse rayos X para provocar la muerte celular dañando el ADN de las células cancerosas. Otros métodos se basan en que la radiación electromagnética incidente produce un aumento de temperatura dentro del volumen irradiado que provoca la muerte celular. Los niveles medios de potencia de estas técnicas son relativamente altos. La elección de la frecuencia de la señal electromagnética suele venir determinada por la capacidad del tejido para absorber la radiación a una frecuencia determinada. La absorción suele aumentar con el incremento de las frecuencias, por ello, muchos de los métodos existentes utilizan frecuencias de radiación más altas.

La hipertermia por radiofrecuencia se conoce por el documento US2007/0250139 A1, por ejemplo.

El tratamiento del cáncer con radiaciones electromagnéticas de alta frecuencia puede provocar varios efectos secundarios, en parte debido a la destrucción de las células sanas además de las cancerosas durante el tratamiento.

La presente invención busca mitigar los problemas antes mencionados. Como alternativa o además, la presente invención pretende proporcionar un dispositivo mejorado para inducir la muerte celular, especialmente en las células cancerosas.

Sumario de la invención

La invención y sus realizaciones más ventajosas se definen en el juego de reivindicaciones adjunto.

La presente invención proporciona, de acuerdo con un primer aspecto, un dispositivo sanitario para inducir la muerte celular en células cancerosas según la reivindicación 1. El dispositivo comprende un generador de señales dispuesto para generar una señal eléctrica pulsada, y un transmisor dispuesto para recibir la señal eléctrica y generar un campo eléctrico en respuesta a la señal eléctrica.

Durante el uso, el campo eléctrico se genera en un volumen de tratamiento, que contiene preferentemente un volumen de células que vayan a tratarse (es decir, eliminarse). El dispositivo está dispuesto de tal manera que la señal eléctrica pulsada recibida por el transmisor tiene una anchura de pulso de 0,1 microsegundos (μs) a 1 milisegundo (ms), y una frecuencia de señal de 10 Megahercios (MHz) a 20 Gigahercios (GHz).

Puede ser posible inducir la muerte celular en un volumen de células, en particular células cancerosas, exponiendo las células a un campo eléctrico variable en el tiempo que oscila (es decir, cambia de dirección) a una frecuencia de señal en el intervalo de 10 MHz a 20 GHz. La frecuencia óptima de la señal puede depender de las propiedades y características de las células tratadas. Se ha averiguado, en los experimentos realizados, que la muerte celular comienza a producirse varias horas después de la exposición al campo eléctrico. En algunos casos puede observarse la muerte celular al cabo de 2 o 3 horas, y en otros casos al cabo de 24 horas. La muerte celular suele continuar durante al menos 48 horas tras la exposición. Se apreciará que estos plazos pueden no contemplarse en todos los casos y no deben limitar el alcance de la protección. Al generar el campo eléctrico en impulsos, por ejemplo, encendiendo y apagando sucesivamente el campo eléctrico, es posible reducir significativamente o eliminar un aumento de temperatura en el volumen de las células como resultado de la exposición al campo eléctrico. Reducir o eliminar el aumento de temperatura puede ayudar a evitar la destrucción de las células que rodean el volumen de tratamiento durante la exposición al campo eléctrico.

Sin desear quedar ligados a teoría alguna, los inventores postulan que un campo eléctrico variable en el tiempo a las frecuencias mencionadas en el presente documento puede suministrar energía a ciertos tipos de células. La energía no se suministra de forma continua, sino que se empaqueta en impulsos debido a la naturaleza pulsante del campo eléctrico. Se cree que los transitorios de energía desencadenan un mecanismo de muerte celular programada. Concretamente, los transitorios de energía pueden causar variaciones microscópicas de temperatura u otros cambios que provoquen el movimiento y la interacción celular. El estrés celular resultante puede desencadenar un evento de muerte celular. Las células cancerosas y los tumores presentan propiedades mecánicas diferentes, como un aumento de la densidad del colágeno fibrilar, aumento del colágeno estromal y endurecimiento de la matriz extracelular. Es posible que los transitorios de energía faciliten la interacción celular y, por tanto, el estrés a nivel celular debido a las

propiedades mecánicas particulares de las células cancerosas. Puede ser que un campo eléctrico a una determinada frecuencia de señal y anchura de pulso provoque una determinada resonancia en las células o en una parte de ellas.

Los inventores también postulan que los campos evanescentes no radiativos que se forman en la interfaz entre el transmisor y las células, es decir, de campo cercano, podría desempeñar un papel en la causa de la muerte celular. Un campo evanescente es un campo eléctrico y/o magnético oscilante que no se propaga como una onda electromagnética a través de un medio. En cambio, su energía se concentra espacialmente en las proximidades del transmisor, la profundidad de penetración del campo evanescente puede ser solo de unas decenas de micrómetros o menos. En la medida en que el transmisor actúa como antena, el campo evanescente se encuentra dentro de la región de campo cercano.

A modo de antecedentes. A mayor distancia del transmisor, las contribuciones del campo cercano forman el campo radiativo lejano. Los campos cercanos comprenden campos eléctricos y magnéticos que pueden existir independientemente el uno del otro, donde también un tipo de campo puede dominar al otro. El campo lejano está formado por los campos eléctrico y magnético, es decir, el campo electromagnético, que están interrelacionados. Así que un cambio en el campo eléctrico producirá un cambio en el campo magnético. La relación entre las intensidades de los campos eléctrico y magnético es la impedancia de onda. La interacción de los campos con el volumen tratado puede hacer que la energía se desvíe hacia la fuente. Por ello, esta región se denomina campo cercano reactivo o campo evanescente. Su profundidad de penetración es de aproximadamente $\lambda/2\pi$, que es aproximadamente 0,159 de una longitud de onda. Siguiendo los campos cercanos reactivos, se forma una zona en la que la interacción con el medio puede fracasar a la hora de devolver la energía a la fuente, sin que la relación entre los campos eléctrico y magnético esté aun totalmente establecida. Esta zona se denomina región de campo cercano radiativo, que se extiende hasta aproximadamente una longitud de onda desde el transmisor. Los campos que van más allá suelen denominarse campos lejanos.

La formación de un campo evanescente puede ser más pronunciada en un límite entre dos medios donde exista una diferencia de impedancia relativamente grande. Este puede ser el caso en la presente invención debido a la diferencia entre las propiedades del material utilizado para el transmisor y las propiedades del tejido biológico.

En la presente invención, el campo evanescente en el transmisor puede estar compuesto por campos eléctricos y magnéticos que oscilan a la frecuencia de la señal. Dentro de la región del campo evanescente, la energía se transporta de un lado a otro entre el transmisor y el campo. Por ejemplo, la corriente que oscila en el transmisor puede crear un componente puramente magnético, que disminuye cuando la corriente del transmisor comienza a invertirse, produciendo una transferencia de la energía magnética del campo de vuelta a los electrones del transmisor. Esto devuelve energía al transmisor de forma regenerativa, por lo que no se pierde. Se establece una transferencia de energía similar entre el transmisor y el volumen tratado debido a los campos eléctricos resultantes. Debido a los voltajes oscilantes puede acumularse una carga eléctrica y dar lugar a un campo eléctrico local alrededor de esa sección del transmisor. Cuando la señal de tensión se invierte, el campo eléctrico existente ejerce una fuerza sobre los electrones del transmisor en sentido contrario. Sin embargo, en caso de que haya un segundo conductor, que no forma parte del transmisor, colocado dentro de los campos evanescentes, sus electrones también pueden absorber la energía de retorno de los campos magnéticos y eléctricos. Por lo tanto, si el transmisor está situado en un medio que contiene partículas cargadas (por ejemplo, iones), la energía puede transferirse al medio dentro de la región del campo evanescente. Se cree que el campo evanescente puede provocar el movimiento mecánico de cualquier partícula cargada o contenido iónico dentro de un pequeño volumen que rodea al transmisor, que se traduce en ondas de presión mecánicas (por ejemplo, ondas sonoras) dentro del volumen de tratamiento. Se cree que este movimiento mecánico podría, al menos en parte, dar lugar a la muerte celular observada. Se entiende que la transferencia de energía entre el transmisor y el medio dentro de la región del campo evanescente puede depender de la relación entre la frecuencia de la señal y las características de la partícula cargada y/o el contenido iónico.

Una propiedad de los campos evanescentes es que no hay flujo neto de energía. Estrictamente hablando, esta propiedad solo se mantiene para una única dirección cuando se aleja del transmisor. Esta propiedad puede ayudar a minimizar la propagación de energía en, y cualquier aumento de temperatura resultante de, el volumen de tratamiento en su conjunto. Es posible que la pérdida de energía del campo evanescente se produzca a lo largo de la superficie del transmisor. Es probable que esa pérdida de energía afecte a un volumen muy pequeño alrededor del transmisor, en lugar de todo el volumen de tratamiento. Como las pérdidas de energía se concentran en un volumen tan pequeño, pueden producirse cambios de temperatura en una capa muy fina a lo largo del transmisor. Esto puede dar lugar a rápidos cambios de volumen de esta fina capa, que se traducen en ondas de presión mecánicas que pueden afectar a todo el volumen a tratar.

Los campos evanescentes pueden impartir directamente una fuerza sobre cualquier ion o cualquier partícula cargada eléctricamente dentro de las células próximas al transmisor. Puede que sea el movimiento o la vibración resultantes del contenido iónico o de cualquier partícula cargada dentro de la muestra lo que conduzca a la generación de las ondas de presión mecánicas dentro del volumen de tratamiento.

De acuerdo con la presente invención, el dispositivo puede estar configurado de forma que el transmisor genere un campo evanescente en el volumen de tratamiento. Dicho de otro modo, el campo eléctrico generado por el transmisor

en el volumen de tratamiento puede comprender un campo evanescente. El dispositivo puede estar configurado para exponer un volumen de células a tratar a un campo evanescente generado por el transmisor. El dispositivo puede estar configurado para exponer un volumen de células a tratar a ondas de presión mecánicas resultantes de un campo evanescente generado por el transmisor. El dispositivo puede estar configurado para exponer un volumen de células a tratar a una combinación de radiación electromagnética propagada y ondas de presión mecánicas resultantes de un campo evanescente generado por el transmisor. El volumen expuesto a las ondas de presión mecánicas puede ser mayor que el volumen afectado por el campo evanescente, es decir, las ondas de presión mecánicas pueden extenderse más allá de la región en la que se genera el campo evanescente (por ejemplo, más allá de la profundidad de penetración del campo evanescente).

La frecuencia de la señal puede ser superior o igual a 100 MHz, 1 GHz o 2 GHz. La frecuencia de la señal puede ser menor o igual a 5 GHz, 6 GHz, 10 GHz o 20 GHz. Por ejemplo, la frecuencia de la señal puede estar en el intervalo de 100 MHz a 10 GHz. Preferentemente, la frecuencia de la señal se encuentra en el intervalo de 1 GHz a 6 GHz. La frecuencia de la señal puede encontrarse en el intervalo de 2 GHz a 5 GHz. Por ejemplo, la frecuencia de la señal puede ser de 3 GHz. La frecuencia de la señal puede encontrarse en el intervalo de $1\ GHz < f \leq 20\ GHz$.

La frecuencia de la señal puede seleccionarse en función de las células tratadas y/o del tamaño del volumen de tratamiento. Las frecuencias más bajas pueden penetrar más profundamente en el tejido y permitir el tratamiento de volúmenes mayores. Las frecuencias más altas pueden tener una menor profundidad de penetración y permiten limitar el tratamiento a volúmenes más pequeños. Asimismo, el tamaño del volumen donde los campos evanescentes son dominantes puede aumentar con la disminución de la frecuencia.

Los pulsos pueden tener una anchura superior o igual a 0,1 µs, 1 µs, 10 µs o 30 µs. Los pulsos pueden tener una anchura inferior o igual a 80 µs, 100 µs, 500 µs o 1000 µs. Por ejemplo, la anchura de pulso puede encontrarse en el intervalo de 1 µs a 500 µs. Preferentemente, la anchura de pulso se encuentra en el intervalo de 1 µs a 100 µs. La anchura de pulso puede encontrarse en el intervalo de 30 µs a 80 µs. Por ejemplo, la anchura de pulso puede ser de 50 µs microsegundos. Las anchuras de pulso, incluidos los tiempos de subida y bajada del pulso, pueden afectar al movimiento de iones y/o partículas cargadas dentro del volumen gobernado por los campos evanescentes.

La señal eléctrica puede tener un ciclo de trabajo. El ciclo de trabajo puede ser el porcentaje del tiempo que el campo eléctrico está activado (durante un pulso) durante un periodo de pulso. El periodo de pulso puede ser el tiempo que el campo eléctrico está activado (durante un pulso) más el tiempo que el campo eléctrico está desactivado (entre) los pulsos; es decir, el periodo de impulso puede ser el tiempo total que dura un ciclo de encendido y apagado. El ciclo de trabajo puede ser de aproximadamente el 20 % o menos, el 10 % o menos o el 5 % o menos. El ciclo de trabajo puede ser del 0,1 % o mayor, del 0,5 % o mayor o del 1 % o mayor. Por ejemplo, el ciclo de trabajo puede encontrarse en el intervalo del 0,5 % al 10 %.

El dispositivo puede estar dispuesto para emitir los pulsos a una frecuencia de pulso. La frecuencia de pulso es la inversa del periodo de pulso. La frecuencia de pulso puede ser mayor o igual a 0,01 kHz, 0,02 kHz, 0,1 kHz o 1 kHz. La frecuencia de pulso puede ser inferior o igual a 10 kHz, 100 kHz o 1 MHz. Por ejemplo, la frecuencia de pulso puede estar en el intervalo de 0,01 kHz a 1 MHz. La frecuencia de pulso puede estar en el intervalo de 0,01 kHz a 100 kHz. Preferentemente, la frecuencia de pulso se encuentra en el intervalo de 0,1 kHz a 10 kHz. Por ejemplo, la frecuencia de pulso puede ser de 1 kHz.

A modo de ejemplo, para una anchura de pulso de 30 µs y un ciclo de trabajo del 5 %, el periodo de pulso es de 600 µs, el tiempo entre pulsos es de 570 µs y la frecuencia de pulsos es de aproximadamente 1,67 kHz (es decir, $1{,}67 \times 10^3$ pulsos por segundo).

Se entenderá que la frecuencia de señal es la frecuencia a la que oscila la señal eléctrica durante la generación de un pulso de señal eléctrica, y la frecuencia de pulso es la frecuencia a la que se emiten los pulsos.

La duración de la exposición de las células tratadas al campo eléctrico para inducir la muerte celular (en lo sucesivo, el tiempo de exposición o la duración del tratamiento) puede depender de la intensidad del campo eléctrico, que pueden incluir los campos evanescentes en las proximidades del transmisor. El tiempo de exposición también puede depender de la velocidad a la que la energía del campo eléctrico se absorbe por las células y/o de cualquier aumento de temperatura dentro del volumen de tratamiento, que puede depender del tipo de células tratadas.

La intensidad del campo eléctrico puede depender de la potencia de la señal eléctrica suministrada al transmisor, las características físicas del transmisor (por ejemplo, tamaño y forma), y la impedancia del material en el volumen de tratamiento. El campo eléctrico puede tener una intensidad de pico superior o igual a 500 V/cm o 1000 V/cm. El campo eléctrico puede tener una intensidad de pico inferior o igual a 3000 V/cm o 5000 V/cm. Por ejemplo, el campo eléctrico puede tener una intensidad de pico en el intervalo de 500 V/cm a 5000 V/cm. El campo eléctrico puede tener una intensidad de pico en el intervalo de 1000 V/cm a 3000 V/cm. En un ejemplo, el campo eléctrico tiene una intensidad máxima de $0{,}21 \times 10^6$ V/m cerca del transmisor.

La intensidad del campo eléctrico puede aumentar a medida que aumenta la impedancia del material en el volumen

de tratamiento, y la intensidad del campo eléctrico puede disminuir a medida que disminuye la impedancia del material en el volumen de tratamiento.

El dispositivo puede estar configurado de forma que la potencia máxima de la señal eléctrica suministrada al transmisor sea superior a 10 milivatios (mW), 100 mW, o 1 W. El dispositivo puede estar configurado de forma que la potencia máxima de la señal eléctrica suministrada al transmisor sea inferior a 50 W, 100 W o 300 W. Por ejemplo, el pico de potencia puede encontrarse en el intervalo de 10 mW a 300 W. El pico de potencia puede encontrarse en el intervalo de 100 mW a 100 W. Preferentemente, el pico de potencia se encuentra en el intervalo de 1 W a 50 W. El pico de potencia puede encontrarse en el intervalo de 1 W a 30 W. Por ejemplo, el pico de potencia puede ser de 30 vatios.

En un ejemplo, la frecuencia de la señal se encuentra en el intervalo de 1 GHz a 6 GHz, la anchura de pulso se encuentra en el intervalo de 1 µs a 100 µs, la frecuencia de pulso se encuentra en el intervalo de 0,1 kHz a 10 kHz y el pico de potencia se encuentra en el intervalo de 1 W a 50 W.

La potencia media de la señal eléctrica suministrada al transmisor puede ser igual a la potencia media multiplicada por el ciclo de trabajo. Por ejemplo, la potencia media puede encontrarse en el intervalo de 0,05 a 2,5 vatios. Por ejemplo, la potencia media puede ser de 1,5 vatios. Se entenderá que pueden alcanzarse los mismos niveles medios de potencia mediante diferentes modulaciones de la señal eléctrica. Se entenderá que la pulsación (por ejemplo, simplemente encendiendo y apagando la señal periódicamente para crear paquetes de ondas sustancialmente cuadradas) es solo un método para crear una gran diferencia entre los niveles de potencia pico y media. Por ejemplo, la forma de la onda de la señal eléctrica pulsada podría modificarse para aumentar o reducir el nivel medio de potencia, manteniendo constante el nivel de potencia máxima. La presente invención no se limita a la modulación de una señal eléctrica, por ejemplo, por una forma de onda cuadrada.

Cuanto mayor sea la potencia media de la señal eléctrica, menor será el tiempo de exposición necesario para inducir la muerte celular. A modo de comparación, en un ejemplo con niveles de potencia pico de aproximadamente 1 a 2 vatios, puede ser necesario un tiempo de exposición de 8 horas para inducir con éxito la muerte celular en el volumen de tratamiento. En otro ejemplo con niveles de potencia pico de 50 vatios, puede ser necesario un tiempo de exposición de aproximadamente 3 a 15 minutos para inducir con éxito la muerte celular en el volumen de tratamiento.

Preferentemente, el campo eléctrico en el volumen de tratamiento se genera directamente por el transmisor, es decir, el campo eléctrico en el volumen de tratamiento se genera en, y puede irradiar desde, el propio transmisor. El campo eléctrico puede tener una profundidad de penetración en la que la intensidad del campo eléctrico en el interior del material cae a 1/e de su valor máximo. La profundidad de penetración puede depender de las propiedades dieléctricas del material en el volumen de tratamiento y/o de la frecuencia de señal del campo eléctrico. Las diferentes propiedades dieléctricas pueden dar lugar a una absorción variable de la energía del campo eléctrico en el volumen de tratamiento. Por ejemplo, para una frecuencia de señal de 2,2 gigahercios y un volumen de tratamiento que contiene material con propiedades dieléctricas similares a las del agua, la profundidad de penetración puede ser de aproximadamente 23 mm. La profundidad de penetración y, por tanto, el tamaño del volumen de tratamiento, puede modificarse variando la frecuencia de la señal eléctrica. En algunas realizaciones, el campo eléctrico en y/o más allá de la profundidad de penetración puede no ser lo suficientemente fuerte para un tratamiento exitoso, es decir, podría no ser suficiente para inducir la muerte celular en un número suficiente de células para tratar la enfermedad. Preferentemente, el transmisor es móvil, de modo que las células a tratar puedan situarse dentro de la profundidad de penetración del campo eléctrico. Se entenderá que la profundidad de penetración relativa a la absorción del campo eléctrico neto es diferente de la profundidad de penetración del campo evanescente, que está relacionada con las propiedades de la interfaz entre el transmisor y el volumen tratado.

El transmisor es un transmisor de banda ancha configurado para generar un campo eléctrico en respuesta a una señal eléctrica en un intervalo de frecuencias de señal de 100 MHz a 20 GHz.

El dispositivo consta de una sonda que incluye el transmisor. El transmisor está dispuesto en una punta de la sonda. La sonda puede estar dispuesta para irradiar un campo eléctrico desde la punta de la sonda. La sonda puede ser introducible en el cuerpo humano, por ejemplo, durante el tratamiento. La sonda puede ser alargada. La sonda puede sujetarse con una sola mano, es decir, la sonda puede ser una sonda manual. La sonda puede dimensionarse para su uso durante un tratamiento mínimamente invasivo, como la cirugía endoscópica o el tratamiento de acceso mínimo guiado por la imagen con anestesia local. Por ejemplo, el diámetro de la sonda puede ser inferior a 2 cm, inferior a 1 cm o inferior a 0,2 cm. El uso de una sonda de este tipo puede ayudar a garantizar que las células a tratar estén directamente expuestas al campo eléctrico. El uso de una sonda puede ayudar, en particular, a garantizar que al menos algunas de las células a tratar queden expuestas al campo evanescente. El uso de una sonda puede ayudar a reducir la exposición del tejido que rodea el volumen de tratamiento al campo eléctrico.

Las realizaciones de la presente invención que utilizan una sonda pueden tener una aplicación particular en tumores de cáncer de mama pequeños y/o en estadio temprano. La presente invención puede permitir el tratamiento de dichos cánceres mediante un procedimiento mínimamente invasivo y con un defecto cosmético mínimo. El impacto del exceso de diagnóstico y/o tratamiento de dichos cánceres, por ejemplo, durante los programas de cribado, puede, por tanto, reducirse. Mantener las subidas de temperatura al mínimo puede ayudar a evitar daños en el tejido circundante, por

ejemplo debido a quemaduras, y también puede permitir que el tratamiento se realice únicamente con anestesia local. También se prevén otras aplicaciones, por ejemplo, el uso de sondas de pequeño diámetro para el tratamiento de tumores cerebrales.

El dispositivo puede comprender un endoscopio para guiar la inserción del transmisor en el volumen de células a tratar. En algunas realizaciones, la sonda puede comprender, o estar dimensionada para alojar, una punta emisora de luz del endoscopio.

La sonda puede comprender uno o varios interruptores de control dispuestos para controlar el funcionamiento del dispositivo. Por ejemplo, el interruptor de control puede controlar el funcionamiento del generador de señales. El accionamiento del interruptor de control puede activar o desactivar la señal eléctrica pulsada.

El transmisor puede estar formado por un cable coaxial. Por tanto, la sonda puede comprender un cable coaxial. El cable coaxial puede comprender un conductor interno, estando el conductor interior rodeado por una capa aislante intermedia, y estando la capa aislante intermedia rodeada por un conductor externo. El cable coaxial puede disponerse de forma que el campo eléctrico se genere en, y pueda irradiarse desde, un extremo (por ejemplo, un extremo libre, un extremo abierto y/o un extremo no conectado) del cable coaxial. En respuesta a la señal eléctrica, puede generarse una diferencia de potencial entre el conductor interno y el externo. En respuesta a la diferencia de potencial, puede establecerse el campo eléctrico. El campo eléctrico puede extenderse dentro del volumen de tratamiento. La variación del campo eléctrico con el tiempo puede hacer que el campo eléctrico se irradie/transmita desde el extremo del cable coaxial. Muy cerca de donde se genera el campo eléctrico, puede establecerse un campo cercano, es decir, desvanecerse. La variación del campo eléctrico también puede establecer un campo lejano de propagación. El transmisor podría considerarse así como una antena desde la que se emite el campo eléctrico.

El transmisor (por ejemplo, el cable coaxial) puede incluir un extremo cónico dispuesto para irradiar el campo eléctrico. El extremo del cable coaxial puede estrecharse hasta un punto. El extremo cónico puede, por ejemplo, formarse afilando el extremo del cable coaxial. El extremo cónico puede facilitar la inserción en el paciente. En algunas realizaciones, la sonda puede comprender una pluralidad de secciones cónicas en un extremo del cable coaxial en el que se irradia el campo eléctrico. El cable coaxial puede tener secciones flexibles, semirrígidas y/o rígidas. La rigidez del cable puede seleccionarse en función de la aplicación. Algunos ejemplos de cables coaxiales son los cables coaxiales semirrígidos RG-405 y RF-402.

El transmisor puede estar dispuesto para colocarse en superficies externas del cuerpo, por ejemplo, la piel. El transmisor puede estar en forma de una antena de parche. En dichas realizaciones, el dispositivo puede utilizarse para exponer las células cancerosas en la superficie del cuerpo o justo debajo de ella, al campo eléctrico, que puede incluir un campo evanescente. Se pueden conseguir mayores profundidades de penetración utilizando frecuencias de señal más bajas.

El dispositivo puede comprender uno o más transmisores adicionales. Los transmisores múltiples pueden utilizarse simultáneamente para ayudar a exponer un volumen mayor al campo eléctrico. La frecuencia de la señal, la frecuencia de impulsos y/o la fase de la señal eléctrica suministrada a cada transmisor pueden seleccionarse de forma independiente. El dispositivo puede estar dispuesto de forma que el campo eléctrico generado por cada uno de los transmisores esté sincronizado. Los transmisores pueden estar sincronizados de forma que cada uno genere un campo eléctrico con la misma frecuencia de señal y de impulsos. La frecuencia de la señal, la frecuencia de impulsos y/o la fase de la señal eléctrica suministrada a cada transmisor sincronizado pueden ser las mismas.

El dispositivo puede disponerse de forma que los campos eléctricos generados por una pluralidad de transmisores se combinen en fase en un volumen de tratamiento. El uso de múltiples transmisores, especialmente aquellos en los que el campo eléctrico se combina en fase, puede ayudar a aumentar la profundidad de penetración del campo eléctrico. Además, la potencia de cada transmisor individual puede mantenerse relativamente baja, lo que puede ayudar a mitigar los aumentos de temperatura en las proximidades de cada transmisor.

El dispositivo puede comprender además un sensor de temperatura dispuesto para obtener una indicación de la temperatura del volumen de tratamiento. El sensor de temperatura puede permitir regular el tratamiento (es decir, la exposición de las células al campo eléctrico) en función de la temperatura del volumen de tratamiento. El dispositivo puede reducir la intensidad del tratamiento si se detecta que la temperatura puede superar un nivel umbral superior. Por ejemplo, el dispositivo puede estar dispuesto para reducir la intensidad del campo eléctrico (por ejemplo, reduciendo la potencia de la señal eléctrica), reducir la frecuencia de impulsos, y/o apagar el campo eléctrico pulsado si se determina que la temperatura puede superar el nivel umbral superior. El dispositivo puede estar dispuesto para detener el tratamiento (es decir, apagar el campo eléctrico pulsado) si se determina que la temperatura ha superado el nivel umbral superior. El dispositivo puede estar dispuesto para reanudar el tratamiento (es decir, reiniciar la pulsación del campo eléctrico) cuando se haya determinado que la temperatura ha descendido por debajo del nivel umbral superior y/o ha descendido por debajo de un segundo nivel umbral más bajo (permitiendo así que el volumen de tratamiento se enfríe). Los niveles de umbral superior y/o inferior pueden ser ajustables en función de la aplicación. La temperatura umbral superior puede ser inferior a una temperatura a la que se produce el daño y/o la muerte de las células tratadas debido al calentamiento (por ejemplo, la temperatura umbral superior puede ser inferior a una

temperatura necesaria para la ablación térmica). En algunas realizaciones, el nivel umbral superior puede ser de 41 grados centígrados. En algunas realizaciones, el nivel umbral inferior puede ser de 38 grados centígrados.

En algunas realizaciones, el campo eléctrico pulsado puede encenderse y apagarse periódicamente durante el tratamiento. Estos ciclos de encendido y apagado pueden sumarse a un encendido y apagado del campo eléctrico debido a la naturaleza pulsante de la señal eléctrica. Estos ciclos de encendido y apagado pueden ayudar a reducir o eliminar las subidas de temperatura en el volumen de tratamiento. Se entenderá que esto puede ser solo un ejemplo de cómo pueden combinarse dos modulaciones diferentes para controlar el nivel medio de potencia de la señal.

En algunas realizaciones, en particular cuando la potencia media de la señal electromagnética es relativamente baja y no se prevé un aumento significativo de la temperatura, puede que no sea necesario controlar la temperatura.

El sensor de temperatura puede ser un sensor de temperatura de fibra óptica. Preferentemente, el sensor de temperatura de fibra óptica no tiene componentes metálicos en la región del campo eléctrico. Por ejemplo, solo la fibra óptica se encuentra en la región del campo eléctrico. De este modo, el sensor de temperatura puede dejar el campo eléctrico sustancialmente sin distorsión.

En realizaciones alternativas, puede proporcionarse un sensor de temperatura, como un termistor, para obtener una indicación de la temperatura del volumen de tratamiento. En dicha realización, preferentemente, el sensor de temperatura se suministra donde el campo eléctrico es relativamente bajo (es decir, significativamente inferior a su valor máximo). Las mediciones de temperatura pueden tener lugar cuando la señal electromagnética está apagada.

El sensor de temperatura puede obtener una indicación de la temperatura del volumen de tratamiento detectando directamente la temperatura del volumen de tratamiento, por ejemplo, estando en contacto con el volumen tratado y/o detectando la radiación electromagnética irradiada directamente desde el volumen tratado. En realizaciones alternativas, el sensor de temperatura puede obtener indirectamente una indicación de la temperatura del volumen de tratamiento, por ejemplo, detectando la temperatura de un medio (por ejemplo, un tejido) que rodea el volumen de tratamiento. La temperatura del volumen de tratamiento puede estimarse en función de la temperatura del medio circundante.

La sonda puede comprender el sensor de temperatura. La sonda puede incluir un capuchón protector reemplazable. El uso de un capuchón protector reemplazable puede evitar la necesidad de sustituir toda la sonda después de cada uso. La tapa protectora puede alojar tanto el transmisor como el sensor de temperatura. El tapón puede actuar para mantener unidos el transmisor y el sensor de temperatura. Como alternativa o además, puede proporcionarse un manguito para mantener unidos el transmisor y el sensor de temperatura. Preferentemente, el transmisor y el sensor de temperatura se mantienen en una posición relativa fija.

El sensor de temperatura puede ser integral con el transmisor. Por ejemplo, en las realizaciones en las que el transmisor es un cable coaxial, el sensor de temperatura puede estar situado entre el conductor interior y el conductor exterior. Por ejemplo, el cable óptico de un sensor de temperatura de fibra óptica puede estar provisto entre el conductor interior y el conductor exterior. En otro ejemplo, la capa aislante intermedia, que suele ser un dieléctrico opaco, puede ser un material dieléctrico ópticamente transparente. El material dieléctrico ópticamente transparente puede actuar como cable óptico del sensor de temperatura de fibra óptica.

El generador de señales puede incluir un amplificador para aumentar la potencia de la señal eléctrica así generada. Como alternativa o además, además del generador de señales, puede proporcionarse un amplificador para aumentar la potencia de la señal eléctrica recibida por el transmisor.

La impedancia del transmisor puede ser diferente de la impedancia del volumen de tratamiento. Por ejemplo, la impedancia de un cable coaxial puede ser de 50 a 75 Ohmios. El desajuste de impedancias puede hacer que una parte de la señal eléctrica enviada al transmisor se refleje hacia el generador de señales. La proporción de la señal eléctrica que se refleja puede no estar disponible para generar el campo eléctrico. La energía depositada en el volumen de tratamiento puede ser proporcional a la potencia de la señal eléctrica que se utiliza para generar el campo eléctrico (y no se refleja).

El dispositivo puede estar dispuesto para controlar la cantidad de la señal eléctrica que se entrega al transmisor y/o se refleja de vuelta desde el transmisor. Concretamente, el dispositivo puede estar dispuesto para controlar la potencia de la señal eléctrica enviada al transmisor y/o la potencia de la señal eléctrica reflejada de vuelta desde el transmisor. El dispositivo puede estar dispuesto para controlar la relación entre las potencias suministrada y reflejada. De este modo, el dispositivo puede obtener una indicación de la energía depositada en el volumen de tratamiento.

El dispositivo puede comprender un acoplador direccional. El acoplador direccional puede utilizarse para controlar la potencia depositada en el volumen de tratamiento. El acoplador direccional puede estar dispuesto para percibir la señal eléctrica que fluye hacia el transmisor y percibir la señal eléctrica reflejada de vuelta desde el transmisor. El acoplador direccional puede emitir una primera señal, cuyas características (por ejemplo, la amplitud) dependen de la potencia de la señal eléctrica que fluye hacia el transmisor. El acoplador direccional puede emitir una segunda señal,

cuyas características (por ejemplo, la amplitud) dependen de la potencia de la señal eléctrica reflejada por el emisor. Las salidas del acoplador direccional pueden alimentar un receptor, por ejemplo un medidor de potencia, analizador de señales y/o analizador vectorial de señales.

El dispositivo puede estar dispuesto para controlar la señal eléctrica que fluye hacia el transmisor y/o se refleja en él a una frecuencia determinada (por ejemplo, a la frecuencia de la señal), en una pluralidad de frecuencias (discretas) (por ejemplo, en uno o más armónicos de la frecuencia de la señal) y/o en una gama (continua) de frecuencias. La supervisión puede realizarse adquiriendo/muestreando la primera y/o segunda señal del acoplador direccional en las frecuencias deseadas. El generador de señales puede estar dispuesto para generar una señal eléctrica compuesta por una pluralidad de frecuencias de señal, que pueden estar próximos entre sí, por ejemplo, las frecuencias de las señales pueden diferir en menos de un 0,1 %, por ejemplo, en 1 MHz para una señal que tenga una frecuencia en la gama de los GHz. El dispositivo puede estar dispuesto para controlar la señal eléctrica que fluye hacia y/o se refleja desde el transmisor en una o más frecuencias de mezcla de dicha pluralidad de frecuencias de señal. Una frecuencia de mezcla (f_m) puede ser igual a una suma o diferencia de un múltiplo entero de cada frecuencia de señal (por ejemplo, $f_m = Nf_1 \pm Mf_2$, donde N y M son números enteros). La señal reflejada en las frecuencias armónicas y/o de mezcla puede utilizarse para obtener información sobre las propiedades del material en el volumen de tratamiento.

El dispositivo puede estar dispuesto para regular el tratamiento en función de las propiedades (por ejemplo, la potencia) de la señal eléctrica que fluye hacia el transmisor y/o se refleja en él. Por ejemplo, el tratamiento puede regularse en función de las salidas del acoplador direccional (que puede proporcionar una indicación de la energía suministrada al volumen de tratamiento). El tratamiento puede regularse ajustando la intensidad del campo eléctrico (por ejemplo, ajustando la potencia de la señal eléctrica), ajustar la frecuencia del impulso, y/o apagar (completa o temporalmente) el campo eléctrico pulsado, por ejemplo.

El dispositivo puede requerir calibración. La calibración puede garantizar que el dispositivo lee correctamente la potencia de la señal eléctrica enviada al transmisor y/o la potencia de la señal eléctrica reflejada desde el transmisor. La calibración puede cuantificar la relación entre las salidas del sensor o sensores que se utilizan para controlar la señal eléctrica entregada y/o reflejada (por ejemplo, las salidas del receptor/acoplador direccional), y la potencia real de la señal eléctrica entregada al transmisor y/o la potencia de la señal eléctrica reflejada desde el transmisor.

La calibración puede ser necesaria porque la señal transmitida y/o reflejada puede medirse a cierta distancia del transmisor. Por ello, la señal eléctrica puede sufrir ciertos cambios, como atenuación y/o cambios de fase, mientras viaja hacia y desde el transmisor.

El calibrado puede proporcionar una matriz de valores, que se denominan comúnmente coeficientes de error, que relacionan las salidas del sensor con los valores reales de potencia. El calibrado puede realizarse en varias etapas. Cada etapa puede producir una matriz de coeficientes de error que se concatenan en una matriz final. Los coeficientes de error pueden depender de la frecuencia de la señal. El calibrado puede llevarse a cabo para la frecuencia de la señal o para cada una de ellas usadas en el tratamiento.

El calibrado puede realizarse conectando el generador de señales a un transmisor fabricado según determinadas normas y que, por tanto, tenga características conocidas. Esto puede permitir el uso de patrones a medida, cortos, abiertos y coincidentes. La calibración puede llevarse a cabo utilizando un transmisor de un patrón comercial. Los patrones comerciales pueden, ventajosamente, ser trazables a patrones nacionales.

Los coeficientes de error del transmisor pueden obtenerse a partir de simulaciones en las que se reproducen exactamente las dimensiones del transmisor y su forma. Especialmente en el caso de que el transmisor sea un cable coaxial de dimensiones conocidas con precisión, una forma constante y un rendimiento eléctrico sin cambios (sin red de adaptación) durante el tratamiento, un único conjunto de coeficientes de error simulados puede proporcionar una representación muy precisa del transmisor. Los coeficientes de error simulados pueden concatenarse con los coeficientes de error obtenidos a partir de una calibración con un transmisor realizada según determinadas normas.

Se trata de un proceso de calibración en dos etapas, utilizando un transmisor fabricado según determinadas normas y simulaciones del transmisor, puede ayudar a mantener la esterilidad del transmisor que se utiliza en el tratamiento, ya que no son necesarias conexiones en la región del volumen de tratamiento. La primera etapa de la calibración, que utiliza un transmisor fabricado según determinadas normas, puede llevarse a cabo antes del tratamiento. Utilizando cables de fase estable y de alta calidad, la calibración puede mantenerse durante varias horas o días.

La proporción de la señal eléctrica que se refleja de vuelta desde el transmisor puede depender de la impedancia del material adyacente al transmisor. De este modo, el dispositivo también puede obtener una indicación de la impedancia del material en el volumen de tratamiento. Los distintos tipos de tejido tienen impedancias diferentes. Por lo tanto, la monitorización de la cantidad de señal eléctrica reflejada de vuelta desde el transmisor puede: proporcionar una indicación del tipo de tejido en el volumen de tratamiento, utilizarse para verificar el posicionamiento correcto del transmisor, y/o utilizarse para guiar la sonda durante su inserción en el cuerpo (por ejemplo, para proporcionar una indicación de la posición y/o la orientación de la sonda).

El coeficiente dieléctrico y, por tanto, la impedancia, de ciertos materiales (por ejemplo, los tejidos) puede cambiar con la temperatura. Como resultado, la magnitud y/o la fase de la señal eléctrica que se refleja de vuelta desde el transmisor puede cambiar con la temperatura del material en el volumen de tratamiento.

El dispositivo puede estar configurado para determinar la temperatura del material en el volumen de tratamiento midiendo la señal eléctrica que se refleja desde el transmisor. Concretamente, el dispositivo puede estar configurado para determinar la temperatura del material en el volumen de tratamiento midiendo la cantidad de la señal eléctrica que se refleja de vuelta desde el transmisor (por ejemplo, en comparación con la cantidad de señal eléctrica que llega al transmisor). Por ejemplo, el dispositivo puede estar configurado para determinar la temperatura del material en el volumen de tratamiento comparando la potencia suministrada y la reflejada (por ejemplo, calculando una relación entre la potencia suministrada y la reflejada), por ejemplo, según se determine a partir de la salida del acoplador direccional.

Puede predeterminarse y almacenarse en el dispositivo una relación entre la cantidad (por ejemplo, la proporción) de la señal eléctrica reflejada y la temperatura de uno o varios materiales (por ejemplo, tipos de tejido). La relación almacenada (por ejemplo, en forma de tabla de consulta o fórmula) puede ser utilizada por el dispositivo en dicha determinación de la temperatura. En algunos casos, el coeficiente de reflexión puede ser directamente proporcional a la temperatura del material en el volumen de tratamiento, al menos dentro de los parámetros de funcionamiento del dispositivo.

Utilizar la cantidad de señal reflejada para proporcionar una indicación de la temperatura puede permitir regular el tratamiento en función de la temperatura del volumen de tratamiento (por ejemplo, del modo descrito anteriormente con respecto a la medición de la temperatura mediante un sensor de temperatura) sin necesidad de dotar al dispositivo de un sensor de temperatura.

El dispositivo puede comprender una red de adaptación de impedancias dispuesta para igualar la impedancia del transmisor y la impedancia del material en el volumen de tratamiento. La red de adaptación puede reducir la cantidad de señal eléctrica que se refleja en el transmisor. La red de adaptación puede ser ajustable para tener en cuenta las diferentes impedancias debidas al tipo de tejido y/o para tener en cuenta cualquier cambio en la impedancia debido a los cambios de temperatura.

El dispositivo puede no incluir ninguna red de adaptación de impedancias. La ausencia de una red de adaptación de impedancias puede provocar la creación de un campo evanescente más intenso. Puede utilizarse una red de adaptación de impedancias para aumentar la desadaptación de impedancias, es decir, la diferencia de impedancia entre el transmisor y el material en el volumen de tratamiento. Esta disposición puede resultar ventajosa cuando las impedancias del transmisor y del material del volumen de tratamiento son similares o iguales. Un aumento del desajuste puede conducir a la creación de un campo evanescente más pronunciado.

El dispositivo puede comprender un conector dispuesto para conectar de manera desmontable el transmisor y el generador de señales. La sonda puede conectarse de manera desmontable, a través de un conector, al generador de señales. Puede haber una línea de transmisión dispuesta para transmitir la señal eléctrica desde el generador de señales hasta el transmisor. El conector puede estar dispuesto para conectar de manera desmontable el transmisor a la línea de transmisión. Al proporcionar una disposición en la que el transmisor / sonda está conectado de manera desmontable al generador de señales, el transmisor puede retirarse para su esterilización y/o sustituirse por el mismo tipo de transmisor o por otro diferente.

El dispositivo se puede alimentar con una batería. El dispositivo puede estar configurado para que pueda llevarlo puesto un paciente. El dispositivo puede comprender cierres para sujetar el dispositivo a un usuario. Un dispositivo alimentado por baterías y/o portátil puede ser ventajoso cuando los tiempos de tratamiento son largos, por ejemplo, de más de una hora, ya que puede permitir al paciente tener movilidad mientras se administra el tratamiento.

El dispositivo puede estar dispuesto para recibir un flujo de sangre y hacer pasar la sangre a través del campo eléctrico. Dicho dispositivo puede utilizarse para inducir la muerte celular de las células cancerosas en la sangre de un paciente, lo que puede reducir la formación de metástasis. El flujo de sangre puede recibirse directamente del paciente o a través de otra máquina. El dispositivo puede estar preparado para devolver la sangre al paciente o pasarla a otra máquina para su posterior tratamiento.

El transmisor puede generar un campo electromagnético que comprenda el campo eléctrico y un campo magnético acompañante. Las referencias al campo eléctrico realizadas en el presente documento pueden sustituirse por referencias a un campo electromagnético.

La presente divulgación proporciona, de acuerdo con un segundo aspecto, un kit de piezas para un dispositivo sanitario para inducir la muerte celular en células cancerosas, por ejemplo, un dispositivo sanitario de acuerdo con el primer aspecto de la invención. El kit comprende: un generador de señales dispuesto para generar una señal eléctrica pulsada que tenga una anchura de pulso de 0,1 µs a 1 ms, y una frecuencia de señal de 100 MHz a 20 GHz; un conector acoplado al generador de señales, por ejemplo a través de una línea de transmisión; y un transmisor desconectable al conector, estando el transmisor dispuesto, cuando se conecta al generador de señales a través del conector, para

recibir la señal eléctrica y transmitir un campo eléctrico variable en el tiempo en respuesta a la señal eléctrica.

La presente divulgación proporciona, de acuerdo con un tercer aspecto, una sonda para un dispositivo sanitario, por ejemplo, un dispositivo sanitario de acuerdo con el primer aspecto de la invención. La sonda puede comprender un transmisor y un sensor de temperatura. El transmisor puede estar formado por un cable coaxial.

La presente divulgación puede proporcionar, de acuerdo con un cuarto aspecto, software de control para un dispositivo sanitario, por ejemplo, un dispositivo sanitario de acuerdo con el primer aspecto de la invención. El software de control está dispuesto para supervisar un valor de temperatura (por ejemplo, de un sensor de temperatura y/o de mediciones de la señal eléctrica reflejada) e instruir a un generador de señales para que genere una señal eléctrica pulsada que tenga una anchura de pulso de 0,1 µs a 1 ms y una frecuencia de señal de 100 MHz a 20 GHz si el valor de temperatura está por debajo de un valor umbral.

La presente divulgación proporciona, de acuerdo con un quinto aspecto, un método de utilización de un dispositivo sanitario según el primer aspecto de la invención para inducir la muerte celular en células cancerosas. El método puede ser un método para inducir la muerte celular en células de cáncer de mama, por ejemplo células del tipo MDA-MB-231.

La presente divulgación proporciona, de acuerdo con un sexto aspecto, un método para calibrar un dispositivo sanitario, por ejemplo, un dispositivo sanitario de acuerdo con el primer aspecto de la invención. El método puede comprender una etapa de conexión del generador de señales a un transmisor de características conocidas. El método puede comprender una etapa de obtención de uno o varios coeficientes de error que relacionen los valores detectados con la potencia recibida por el transmisor. El método puede comprender una etapa de determinación de uno o varios coeficientes de error obtenidos a partir de una simulación del transmisor. El método puede comprender una etapa de concatenación de los coeficientes de error obtenidos de la simulación con los coeficientes de error obtenidos del transmisor de características conocidas.

La presente divulgación proporciona, de acuerdo con un séptimo aspecto, un método de utilización de un dispositivo sanitario. El dispositivo comprende un generador de señales dispuesto para generar una señal eléctrica pulsada, y un transmisor dispuesto para recibir la señal eléctrica pulsada y generar, en respuesta a la señal eléctrica, un campo eléctrico en un volumen de tratamiento. El dispositivo puede ser un dispositivo de acuerdo con el primer aspecto de la invención. El método comprende una etapa de funcionamiento del generador de señales para generar la señal eléctrica pulsada, en donde la señal eléctrica pulsada recibida por el transmisor tiene una anchura de pulso de 0,1 µs a 1000 µs, y una frecuencia de señal de 100 MHz a 20 GHz. El método comprende un paso en el que el transmisor genera el campo eléctrico en el volumen de tratamiento en respuesta a la señal eléctrica pulsada así recibida.

El transmisor puede haberse colocado previamente en el lugar de un volumen de células a tratar. Por ejemplo, el transmisor puede haber sido colocado previamente en el lugar de las células cancerosas. El transmisor puede haberse colocado previamente de forma que las células cancerosas se encuentren dentro del volumen de tratamiento.

El método puede comprender una etapa de generación de un campo evanescente en el volumen de tratamiento en respuesta a la señal eléctrica pulsada así recibida. El transmisor puede haberse colocado previamente de forma que al menos algunas de las células a tratar se encuentren dentro de una región en la que se genere el campo evanescente (por ejemplo, dentro de una profundidad de penetración del campo evanescente).

El método puede comprender una etapa de generación de un campo eléctrico que provoque un movimiento mecánico dentro de al menos una parte del volumen de células a tratar (siendo el movimiento mecánico consecuencia de la influencia del campo eléctrico). El método puede comprender una etapa de generación de un campo eléctrico que provoque ondas de presión mecánicas (por ejemplo, ondas sonoras) dentro del volumen de tratamiento. El campo eléctrico puede comprender un campo evanescente que provoque el movimiento mecánico/las ondas de presión antes mencionados.

El dispositivo puede también comprender un sensor de temperatura. El método puede comprender una etapa de obtención de una indicación de la temperatura del volumen de tratamiento. La indicación de la temperatura puede obtenerse del sensor de temperatura y/o de las mediciones de la señal eléctrica reflejada. El método puede comprender una etapa de regulación de la señal eléctrica pulsada recibida por el transmisor (y, por tanto, de regulación del campo eléctrico en el volumen de tratamiento) en función del valor de temperatura así obtenido. Por ejemplo, el método puede comprender una etapa de regulación de la potencia de la señal eléctrica recibida por el transmisor, y/o de regulación de la generación o no de la señal eléctrica pulsada, dependiendo del valor de temperatura.

El método puede comprender una etapa de control de una potencia de la señal eléctrica enviada al transmisor. El método puede comprender un paso de monitorización de una potencia de una señal eléctrica reflejada que se refleja desde el transmisor. El método puede comprender una etapa de regular el campo eléctrico, por ejemplo, regulando la potencia de la señal eléctrica recibida por el transmisor, en función de la energía suministrada al volumen de tratamiento.

La presente divulgación proporciona, de acuerdo con un octavo aspecto, un método para inducir la muerte celular. El método comprende una etapa de generar, por ejemplo, usando un transmisor, un campo eléctrico pulsado variable en el tiempo en un volumen de tratamiento. El volumen de tratamiento comprende un volumen de células a tratar. El campo eléctrico tiene una anchura de impulso de 0,1 µs a 1000 µs, y una frecuencia de señal de 100 MHz a 20 GHz. Las células a tratar pueden comprender células cancerosas, por ejemplo células de cáncer de mama. Así pues, dicho método puede denominarse método de tratamiento del cáncer. Las células pueden ser tratadas con éxito cuando han sido suficientemente expuestas al campo eléctrico para provocar la muerte de las células.

El método puede comprender una etapa de seleccionar la anchura del pulso, la frecuencia de la señal, el ciclo de trabajo, el nivel de potencia máxima y/o el nivel de potencia media. El método puede comprender una modulación de la señal que consiga diferencias similares entre los valores pico y medio de la señal. Dichas variables pueden seleccionarse en función del tipo de células (por ejemplo, el tipo de células cancerosas) que vayan a tratarse. El método puede comprender además una etapa de determinación del tipo de células a tratar. Por ejemplo, el método puede comprender una etapa de determinación del tipo de células cancerosas presentes en un tumor a tratar.

Una combinación de potencia máxima, potencia media y duración del tratamiento pueden influir en el número de células que mueren tras el tratamiento. En una realización, pueden llevarse a cabo una pluralidad de tratamientos consecutivos para un volumen determinado de células a tratar.

El método puede comprender una etapa de control de la temperatura del volumen de células. El método puede comprender un paso de generación del campo eléctrico cuando la temperatura está por debajo de un valor umbral superior. El método puede comprender un paso consistente en detener la generación del campo eléctrico cuando la temperatura supere el valor umbral superior. Preferentemente, las células no se calientan más de 5 grados centígrados, 4 grados centígrados, o 3 grados centígrados por encima de su temperatura inicial, siendo su temperatura inicial su temperatura antes de ser expuestas al campo eléctrico. El método puede comprender un paso posterior consistente en dejar que las células se enfríen por debajo de un valor umbral inferior. El método puede comprender una etapa de reinicio de la generación del campo eléctrico cuando la temperatura desciende por debajo del valor umbral inferior.

El método puede comprender un paso consistente en proporcionar una sonda que incluya el transmisor. El método puede comprender un paso de posicionamiento de la sonda de forma que el volumen de tratamiento contenga el volumen de células a tratar. El método puede comprender un paso de posicionamiento del transmisor de forma que el volumen de células a tratar se encuentre dentro de una profundidad de penetración del campo eléctrico. El método puede comprender un paso consistente en colocar el transmisor de forma que el volumen de células a tratar se encuentre dentro de una profundidad de penetración del campo evanescente.

El método puede comprender un paso de colocación de la sonda en el interior del cuerpo de un paciente. El método puede comprender un paso consistente en utilizar un endoscopio para colocar la sonda.

El método puede comprender un paso consistente en colocar el transmisor en una superficie externa del cuerpo de un paciente.

El método puede comprender una etapa de proporcionar una pluralidad de transmisores, generando cada transmisor un campo eléctrico pulsado variable en el tiempo. Los campos eléctricos generados por los transmisores pueden estar sincronizados. El método puede comprender un paso consistente en disponer la pluralidad de transmisores de forma que los campos eléctricos generados por más de un transmisor se combinen en fase en el volumen de células que se va a tratar.

El método puede comprender una etapa de paso de la sangre a través del volumen de tratamiento. El método puede realizarse en combinación con un tratamiento de quimioterapia. El método puede realizarse en combinación con un tratamiento de inmunoterapia. El método puede formar parte de una terapia que entrene o estimule la respuesta inmunitaria de un paciente.

Se prevé que el método pueda utilizarse también en el tratamiento de células no cancerosas. Por ejemplo, el método puede utilizarse para inducir la muerte celular en las células de un adenoma o un osteocondroma solitario. El método puede utilizarse para reducir u ocluir la neovascularización en tendones lesionados. El método puede utilizarse para reducir las varices. En algunas realizaciones, el método puede ser un método no quirúrgico y/o no terapéutico.

El método puede comprender una etapa de calibración del dispositivo.

La presente divulgación proporciona, de acuerdo con un aspecto adicional, un método para inducir la muerte celular que comprende el uso de un transmisor para generar, en respuesta a una señal eléctrica, un campo evanescente en un volumen de células a tratar, de tal forma que el campo evanescente provoque un movimiento mecánico dentro de al menos una parte del volumen de células a tratar. El método puede incluir que el movimiento mecánico provoque ondas de presión mecánicas (por ejemplo, ondas sonoras) en un volumen de tratamiento mayor que el volumen afectado por el campo evanescente (por ejemplo, mayor que la profundidad de penetración del campo evanescente).

La presente divulgación proporciona, de acuerdo con un aspecto adicional, un dispositivo para determinar la temperatura de una muestra, comprendiendo el dispositivo un transmisor configurado para generar, en respuesta a una señal eléctrica que varía en el tiempo, un campo eléctrico en la muestra, en donde el dispositivo está configurado para determinar la temperatura de la muestra midiendo una señal eléctrica que se refleja desde el transmisor.

Por supuesto, se apreciará que las características descritas en relación con un aspecto de la presente invención/divulgación pueden incorporarse a otros aspectos de la presente invención/divulgación. Por ejemplo, el método de la divulgación puede incorporar cualquiera de las características descritas con referencia al aparado de la invención y *viceversa*. Las características de la señal eléctrica (por ejemplo, los valores de la frecuencia de la señal, ancho del pulso, potencia, frecuencia de pulsos y ciclo de trabajo) descritos en relación con el primer aspecto pueden ser aplicables a los demás aspectos descritos en el presente documento.

Descripción de los dibujos

A continuación, se describirán realizaciones de la invención a modo de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos esquemáticos adjuntos, de los cuales:

La figura 1a muestra un dispositivo sanitario de acuerdo con una primera realización de la invención;
La figura 1b es un gráfico que muestra el coeficiente de reflexión frente a la temperatura para un ejemplo de muestra de tejido;
La figura 1c es un gráfico que muestra la fase de la señal reflejada frente a la temperatura para un ejemplo de muestra de tejido;
La figura 2 muestra una sonda del dispositivo sanitario de acuerdo con la primera realización de la invención;
La figura 3a muestra una simulación de un campo eléctrico generado por la sonda de acuerdo con la primera realización de la invención;
La figura 3b muestra una representación esquemática de un volumen en el que se genera un campo evanescente;
Las figuras 4 a 7 muestran realizaciones alternativas de la sonda de acuerdo con la primera realización de la invención;
La figura 8 muestra una realización de la invención que comprende antenas de parche;
La figura 9 muestra un montaje experimental en el que se utiliza un dispositivo sanitario según la invención para inducir la muerte celular en células cancerosas que están suspendidas en un líquido;
La figura 10 muestra una vista microscópica de células cancerosas con un zoom óptico de 10 aumentos (a) antes de un tratamiento (b) inmediatamente después del tratamiento, y (c) 24 horas después del tratamiento;
La figura 11 muestra un ejemplo de recuento de muerte celular 24 horas después de un tratamiento exitoso;
La figura 12 muestra una vista microscópica de células cancerosas con un zoom óptico de 10 aumentos (a) antes del calentamiento (b) inmediatamente después del calentamiento y (c) 24 horas después del calentamiento en un baño de agua a 50 °C, sin exposición al campo eléctrico;
La figura 13 muestra cómo cambia el tamaño del tumor con el tiempo en un primer ensayo con ratones;
La figura 14 muestra cómo cambia el tamaño del tumor con el tiempo en un segundo ensayo con ratones; y
La figura 15 es un diagrama de flujo de un método para inducir la muerte celular utilizando el dispositivo sanitario de la primera realización de la invención
La figura 16 muestra los niveles sonoros medidos en el interior de una muestra líquida mientras la muestra se trata con señales eléctricas de RF pulsadas suministradas por un transmisor según la invención;
La figura 17 muestra una representación esquemática de una muestra dentro de un resonador de microondas;
La figura 18 muestra los niveles sonoros medidos en el interior de una muestra líquida mientras ésta es tratada con señales eléctricas de RF pulsadas suministradas por un resonador de microondas, con una señal eléctrica con una potencia de pico de 200 W;
La figura 19 muestra los niveles sonoros medidos dentro de una muestra de base acuosa con poco o ningún contenido iónico mientras la muestra es tratada con señales eléctricas de RF pulsada.

Descripción detallada

La figura 1a muestra un dispositivo sanitario 100 de acuerdo con una primera realización de la invención. El dispositivo sanitario comprende un generador de señales 102. El generador de señales 102 está configurado para generar una señal eléctrica pulsada que tiene una frecuencia de señal de 100 MHz a 20 GHz, una anchura de impulso de 0,1 µs a 1000 µs, y un ciclo de trabajo del 5 % o inferior.

Un amplificador de potencia 104 está dispuesto para recibir la señal eléctrica pulsada del generador de señales 102 y amplificar la potencia de la señal eléctrica pulsada. En esta realización, el amplificador está dispuesto para amplificar la potencia de forma que la señal eléctrica pulsada tenga una potencia de pico de 10 mW a 300 W.

Un acoplador direccional 106 está dispuesto para recibir la señal eléctrica pulsada del amplificador de potencia 104. El acoplador direccional 106 está dispuesto de forma que la señal eléctrica pulsada pasa a través del acoplador direccional 106 hacia un transmisor 116.

El acoplador direccional 106 está dispuesto para emitir una primera señal (a_{in}) y una segunda señal (b_{in}). La primera señal (a_{in}) es proporcional a la potencia de la señal eléctrica que fluye hacia el transmisor 116. La primera señal (a_{in}) se adquiere por un primer receptor 110. La segunda señal (b_{in}) es proporcional a la potencia de cualquier señal eléctrica que fluya de vuelta desde el transmisor 116 hacia el amplificador 104. La segunda señal (b_{in}) se adquiere por un segundo receptor 112. El primer receptor 110 y el segundo receptor 112 son analizadores de señales vectoriales dispuestos para medir la amplitud y la fase de la primera señal (a_{in}) y la segunda señal (b_{in}), respectivamente.

El transmisor 116 está conectado al acoplador direccional 106 a través de una línea de transmisión que tiene un conector desmontable 114. El conector desmontable 114 permite sustituir el transmisor 116 por un transmisor del mismo tipo o de otro diferente.

Durante el uso, la señal eléctrica pulsada pasa del generador de señales 102, a través del amplificador 104 y el acoplador direccional 106, al transmisor 116, y el transmisor 116 genera un campo eléctrico en respuesta a la señal eléctrica pulsada.

El campo eléctrico se extiende en un volumen de tratamiento. El volumen de tratamiento es un volumen en el que se considera que el campo eléctrico es eficaz para inducir la muerte celular. El tamaño del volumen de tratamiento puede depender de, por ejemplo, la fuerza del campo eléctrico, la frecuencia de la señal, la forma y las dimensiones del transmisor 116 y/o la capacidad de las células del volumen de tratamiento para absorber la energía del campo eléctrico. El tamaño del volumen de tratamiento también puede depender de las partículas cargadas y/o del contenido iónico de las células en el volumen de tratamiento.

La diferencia de amplitud entre la primera señal (a_{in}) y la segunda señal (b_{in}), es decir, la diferencia $|a_{in}| - |b_{in}|$, a una frecuencia determinada es proporcional a la velocidad a la que se deposita la energía en el volumen de tratamiento. Se apreciará que no toda la energía que se irradia desde el transmisor será absorbida dentro del volumen de tratamiento. El dispositivo 100 está dispuesto para controlar y registrar la velocidad a la que se deposita la energía en el volumen de tratamiento.

En algunas realizaciones, el dispositivo 100 está configurado para ordenar al generador de señales 102 que deje de generar temporalmente la señal eléctrica pulsada si se determina que la velocidad a la que se absorbe la energía y/o la cantidad de energía absorbida superan un umbral.

La relación entre la segunda señal (b_{in}) y la primera señal (a_{in}), es decir, la relación b_{in}/a_{in}, a una frecuencia determinada depende de la impedancia del material adyacente al transmisor. La impedancia varía según el tipo de tejido. Por tanto, la relación entre la primera señal (a_{in}) y la segunda señal (b_{in}) se controla y puede utilizarse para saber si el transmisor 116 se encuentra en la posición deseada.

En algunas realizaciones, los receptores 110, 112 están dispuestos para adquirir la primera señal (a_{in}) y la segunda señal (b_{in}) a la frecuencia de la señal eléctrica pulsada. En realizaciones alternativas, la primera señal (a_{in}) y la segunda señal (b_{in}) se adquieren adicionalmente sobre una pluralidad de frecuencias, incluidas una o más frecuencias armónicas de la frecuencia de la señal. En realizaciones adicionales, el generador de señales 102 genera una señal eléctrica pulsada compuesta por una pluralidad de frecuencias de señal que difieren en 1 MHz, y los receptores 110, 112 están dispuestos para adquirir la primera señal (a_{in}) y la segunda señal (b_{in}) en una pluralidad de frecuencias de mezcla.

El dispositivo 100 comprende además un sensor de temperatura 118. El sensor de temperatura 118 es un sensor de temperatura de fibra óptica 118 que comprende un cable óptico 119 con un extremo libre que se proporciona próximo al extremo libre del transmisor 116 para medir la temperatura del volumen de tratamiento. El uso de un sensor de temperatura de fibra óptica 118 puede ser beneficioso, ya que puede tener un impacto bajo o nulo en el campo eléctrico generado por el transmisor 116.

El valor de la temperatura se obtiene mediante una tarjeta de adquisición 122 que está en comunicación con el sensor de temperatura 118 a través de un conector desmontable 132. El dispositivo 100 está configurado para ordenar al generador de señales 102 que deje de generar temporalmente la señal eléctrica pulsada si se determina que la temperatura del volumen de tratamiento es superior a una temperatura umbral superior. En esta realización, la temperatura umbral superior es de 41 grados centígrados. El dispositivo 100 está configurado además para ordenar al generador de señales 102 que reanude la generación de la señal eléctrica pulsada cuando se determine que el volumen de tratamiento se ha enfriado por debajo de una temperatura umbral inferior. En esta realización, la temperatura umbral inferior es de 38 grados centígrados.

Al menos para algunos materiales, la impedancia cambia con la temperatura de tal manera que los cambios pueden monitorizarse y utilizarse para proporcionar una indicación de la temperatura en el volumen de tratamiento. Como se ha mencionado anteriormente, la impedancia del material en el volumen de tratamiento afecta a la cantidad de señal eléctrica que se refleja desde el transmisor. Las figuras 1b y 1c muestran mediciones realizadas con tejido de cerdo adquirido comercialmente. La figura 1b muestra cómo cambia el coeficiente de refección con la temperatura, y la figura

1c muestra cómo cambia la fase de la señal reflejada con la temperatura. Como puede observarse en la figura 1b, el coeficiente de reflexión parece ser directamente proporcional a la temperatura de la muestra en el intervalo de temperatura medido. (Los valores a aproximadamente 33 °C posiblemente no estén correlacionados debido a un error de medición).

En algunas realizaciones, la relación entre la temperatura y la proporción de la señal eléctrica que se refleja de vuelta desde el transmisor 116 es conocida para uno o más tipos de tejido. La relación se almacena en el dispositivo 100. El dispositivo 100 está configurado para calcular la temperatura del material en el volumen de tratamiento utilizando la relación almacenada y una medición de la señal eléctrica reflejada por el transmisor 116. Más particularmente, el dispositivo 100 contiene información almacenada que proporciona una relación entre la temperatura y la relación b_{in}/a_{in}. El dispositivo 100 está configurado para calcular la temperatura del material en el volumen de tratamiento utilizando la relación almacenada y las mediciones de a_{in} y b_{in}.

En algunas realizaciones, donde la temperatura puede calcularse utilizando mediciones de la señal eléctrica reflejada, el sensor de temperatura 118 se omite en el dispositivo. En algunas realizaciones, la temperatura puede medirse utilizando tanto el sensor de temperatura como la señal eléctrica reflejada. Las mediciones del sensor de temperatura pueden utilizarse para validar y/o calibrar el valor de temperatura determinado mediante mediciones de la señal eléctrica reflejada.

Juntos, el transmisor 116 y el sensor de temperatura 118, o al menos el cable óptico 119 del mismo, forman una sonda 108. La sonda 108 comprende además un mango 134 con el que se puede sujetar la sonda 108. En algunas realizaciones, el mango 134 comprende un interruptor de control para accionar el dispositivo 100. La punta de la sonda 108, que está definida por los extremos libres del transmisor 116 y del cable óptico 119, se indica generalmente con el círculo 120.

La figura 2 muestra en más detalle la punta de la sonda 108. El transmisor 116 está formado por un cable coaxial que comprende un conductor metálico 124 interior que está rodeado por un material dieléctrico 126 que, a su vez, está rodeado por un conductor metálico 128 exterior. El cable coaxial tiene un extremo libre que se ha afilado de tal forma que el extremo libre se estrecha hasta un punto 130. El extremo puntiagudo puede facilitar la inserción del transmisor 116 en el tejido.

El campo eléctrico se forma en el extremo libre del cable coaxial entre el conductor interior 124 y el conductor exterior 128 que, como resultado de la señal eléctrica, llegan a estar a tensiones diferentes. La intensidad y la dirección del campo eléctrico varían con el tiempo al variar las tensiones relativas del conductor interior 124 y del conductor exterior 128.

La figura 3a muestra una simulación del campo eléctrico generado por el transmisor 116 en respuesta a una señal eléctrica con una frecuencia de 2,2 gigahercios. El transmisor 116 mostrado está formado por un cable coaxial RG-405. La figura 3a muestra cómo varía la intensidad del campo eléctrico con la distancia desde el transmisor 116. Como puede observarse, el campo eléctrico más intenso rodea el extremo distal del cable coaxial, donde el conductor interior 128 está expuesto.

La figura 3b muestra una representación esquemática / artística de un volumen en la superficie del transmisor 116, un campo evanescente 131 presente en el volumen cuando el transmisor 116 genera un campo eléctrico en respuesta a una señal eléctrica.

A continuación se describirá, con referencia a la figura 15, un método para inducir la muerte celular utilizando el dispositivo 100. La punta de la sonda 108 se inserta (etapa 802) en el tejido de forma que las células a tratar se encuentren dentro del volumen de tratamiento. Por ejemplo, la punta de la sonda 108 se inserta en un tumor canceroso o cerca de él, de forma que las células cancerosas se encuentren dentro del volumen de tratamiento. En algunas realizaciones, puede utilizarse un endoscopio para guiar la inserción. El dispositivo 100 puede incluir el endoscopio o éste puede suministrarse por separado. En algunas realizaciones, la punta de la sonda 108 se coloca de forma que al menos algunas de las células que se van a tratar estén situadas en una región en la que se genera un campo evanescente.

El generador de señales 102 genera (etapa 804) una señal eléctrica pulsada. La frecuencia de la señal, se han seleccionado la anchura de pulso y el ciclo de trabajo (frecuencia de pulso). Por ejemplo, la frecuencia de la señal se selecciona en 2,2 Gigahercios, la anchura del pulso se selecciona para que sea de 50 microsegundos, y el ciclo de trabajo se selecciona para que sea del 5 %.

El amplificador de potencia 104 amplifica (etapa 806) la salida del generador de señales 102. También se ha seleccionado el nivel de amplificación. Por ejemplo, la amplificación se selecciona de forma que la potencia media de la señal eléctrica sea de 2 vatios. En algunas realizaciones, el generador de señales 102 fija y ajusta un nivel de potencia antes de ser amplificado por el amplificador de potencia 104. Puede haber un paso previo de selección de la frecuencia de la señal, ancho del pulso, ciclo de trabajo y nivel de potencia pico en función del tipo de células tratadas.

La temperatura del volumen de tratamiento se controla (paso 808) mediante el sensor de temperatura 118. Si la temperatura supera el nivel umbral superior, se ordena al generador de señales que deje de generar la señal eléctrica hasta que la temperatura haya descendido por debajo del nivel umbral inferior. En realizaciones alternativas, la temperatura del volumen de tratamiento se controla además o como alternativa mediante mediciones de la señal eléctrica reflejada; comparándose la señal reflejada con la señal inyectada, por ejemplo, calculando la relación entre los niveles de señal reflejada e inyectada.

Las salidas del acoplador direccional 106 también se supervisan (etapa 810) para controlar la velocidad a la que se suministra la energía al volumen de tratamiento. La impedancia del volumen de tratamiento también puede calcularse para determinar si la sonda 108 está correctamente colocada. En algunas realizaciones, si se determina que la cantidad de energía suministrada al volumen de tratamiento o la velocidad a la que se suministra energía al volumen de tratamiento han superado un nivel umbral, se ordena al generador de señales que deje de generar la señal eléctrica hasta que la temperatura haya descendido por debajo del nivel umbral inferior.

El tiempo de tratamiento (tiempo de exposición) se selecciona en función de la potencia media de la señal eléctrica, la velocidad a la que se suministra la energía al volumen de tratamiento y el tipo de células que se tratan. Cuando haya transcurrido el tiempo de tratamiento, el generador de señales deja de generar la señal eléctrica y la sonda se retira (etapa 812) del tejido. En realizaciones alternativas, el tiempo de tratamiento viene determinado por la cantidad de energía que se suministra al volumen tratado.

El dispositivo 100 puede requerir una calibración (etapa 800) antes de su uso. Concretamente, puede ser necesario cuantificar la relación entre la primera señal (a_{in}) y la segunda señal (b_{in}) procedentes del acoplador direccional 106, y la potencia entregada al transmisor (a_p) y reflejada desde el transmisor (b_p). El calibrado consiste en acoplar al conector 114 una sonda fabricada conforme a una norma comercial. A continuación, se realiza el calibrado para obtener una matriz de coeficientes de error que define la relación entre la primera y la segunda señal y las potencias suministrada y reflejada. A continuación se muestra una ecuación que muestra esta relación:

$$\begin{bmatrix} b_{in} \\ b_P \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e_{00} & e_{01} \\ e_{10} & e_{11} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_{in} \\ a_P \end{bmatrix}$$

Los coeficientes de error obtenidos a partir del calibrado mediante la sonda patrón pueden concatenarse con los coeficientes de error obtenidos a partir de una simulación del comportamiento de la sonda 108.

En la primera realización, el generador de señales 102, los receptores 110, 112 y la tarjeta de adquisición 122 se encuentran en un único chasis que proporciona soporte para su interconexión, sincronización, transferencia de datos y acondicionamiento de señales. Se proporciona una interfaz de ordenador 133, a través de la cual se controla el dispositivo. En realizaciones alternativas, los instrumentos se suministran por separado, con cableado externo para proporcionar funcionalidades como la activación.

Las figuras 4, 5, 6 y 7 muestran realizaciones alternativas de la sonda 108.

La figura 4 muestra una realización en la que una sonda 208 comprende un transmisor 216 en forma de cable coaxial y un cable óptico 219 de un sensor de temperatura de fibra óptica. La sonda comprende además un manguito 236 para mantener unidos los extremos libres del cable coaxial y del cable óptico 219.

La figura 5 muestra una realización en la que una sonda 308 comprende un transmisor 316 en forma de cable coaxial y un cable óptico 319 de un sensor de temperatura de fibra óptica. La sonda comprende además una tapa protectora 338 dispuesta para ajustarse sobre los extremos libres del cable coaxial y del cable óptico 319 a fin de retenerlos en su posición. La tapa protectora 338 es reemplazable. Esto puede resultar beneficioso, ya que solo será necesario sustituir la tapa protectora 338 después de cada uso, en lugar de toda la sonda 308, para mantener un entorno estéril.

La figura 6 muestra una realización en la que una sonda 408 comprende un transmisor 416 en forma de cable coaxial, en donde un cable óptico 419 de un sensor de temperatura de fibra óptica está integrado dentro del cable coaxial. El cable óptico 419 pasa entre el conductor interior y el conductor exterior del cable coaxial. El extremo del cable óptico 419 emerge en el extremo cónico del cable coaxial.

La figura 7 muestra una realización en la que una sonda 508 comprende un transmisor 516 en forma de cable coaxial. Un termistor 540 se monta próximo al extremo libre del cable coaxial. El termistor 540 se coloca en un lugar en el que el campo eléctrico es relativamente bajo para que el campo eléctrico generado por el transmisor 516 no afecte negativamente al funcionamiento del termistor 540 y/o el termistor 540 no influya en el campo eléctrico del volumen de tratamiento. El termistor 540 detecta así la temperatura en una posición ligeramente alejada del volumen de tratamiento.

La figura 8 muestra una realización alternativa en la que un transmisor 616 comprende dos antenas de parche 642 dispuestas para ser colocadas en una superficie del cuerpo. Por ejemplo, las antenas de parche pueden colocarse sobre una superficie de la piel. Las antenas de parche 642 están dispuestas para generar un campo eléctrico en un

volumen de tratamiento por debajo de la superficie en la que están colocadas. También se proporciona un sensor de temperatura de fibra óptica 618 que puede utilizarse para controlar la temperatura del volumen de tratamiento. El sensor de temperatura de fibra óptica puede manipularse con el mango 634.

El transmisor 616 y el sensor de temperatura 618 están provistos de conectores 614 y 632 del mismo tipo que los conectores 114 y 132 de la primera realización. Así, el transmisor 616 y el sensor de temperatura 618 pueden utilizarse indistintamente con la sonda 108.

Durante el uso, las antenas de parche 642 reciben la misma señal eléctrica de un generador de señales. Por lo tanto, el campo eléctrico generado por las dos antenas de parche 642 está sincronizado. En algunas realizaciones, pueden proporcionarse más antenas de parche 642 para aumentar el tamaño total del área de tratamiento. En algunas realizaciones, las antenas de parche 642 pueden colocarse de forma que el campo eléctrico generado por cada antena 642 se combine en fase en un volumen de células a tratar.

En un ensayo inicial, se utilizó un dispositivo sanitario según la invención para inducir la muerte celular en células cancerosas que estaban suspendidas en un líquido. La figura 9 muestra el montaje experimental. Un recipiente 744 con un diámetro aproximado de 5 mm se llenó parcialmente con un líquido 746 que contenía células de cáncer de mama humano del tipo MDA-MB-231 suspendidas en un medio de cultivo celular DMEM/F12 con un 10 % de FCS y antibióticos. En el recipiente 744 se introdujo un transmisor 716 formado por un cable coaxial semirrígido RG-402 de 2 mm de diámetro. Un extremo libre del transmisor 716 se sumergió en el líquido 746 y se situó unos milímetros por encima del fondo del recipiente 744. El extremo libre se moldeó de forma que se estrechara hasta una punta. El campo eléctrico, cuando se generó, se irradió, por tanto, a una parte inferior del recipiente 744.

Se realizaron varios tratamientos con la señal eléctrica con varias anchuras de pulso, frecuencias de señal y niveles de potencia. Se utilizó la tinción diferencial para investigar el estado de las células.

Se observó que inmediatamente después de los tratamientos, las células cancerosas aún parecían relativamente sanas. En tratamientos con éxito, la muerte celular comenzó tan pronto como 2 o 3 horas después del tratamiento. Después de 24 horas, la tasa de muerte celular aumentó normalmente al 60-80 % y la mayoría de las células cancerosas habían perdido la cohesión. La figura 10 muestra una vista microscópica de las células cancerosas con un zoom óptico de 10 aumentos (a) antes del tratamiento (b) inmediatamente después del tratamiento, y (c) 24 horas después del tratamiento. Antes e inmediatamente después del tratamiento (figuras 10(a) y (b)), la membrana celular parece no estar dañada. 24 horas después del tratamiento (figura 10(c)) la membrana celular se ha roto, lo que indica que se ha producido la muerte celular. La aparente ausencia de daños en la membrana celular inmediatamente después del tratamiento parece indicar que el tratamiento no daña directamente la membrana celular, por ejemplo, debido al calentamiento. Se cree que la membrana celular se rompe debido a un proceso de apoptosis (muerte celular programada).

La figura 11 muestra un ejemplo del recuento de muerte celular 24 horas después de un tratamiento exitoso. A partir de una concentración total de $4{,}06 \times 10^7$ / ml, el 25 % de las células se consideraron vivas ($1{,}03 \times 10^7$ / ml) y el 75 % se consideraron muertas ($3{,}03 \times 10^7$/ml).

Se cree que las corrientes de convección debidas a las pequeñas variaciones de temperatura dentro del líquido hicieron que las células fueran transportadas alrededor del recipiente 744 y muy cerca del extremo libre del transmisor, donde el campo eléctrico es más fuerte. Esto puede haber contribuido a aumentar la proporción de células que murieron, a pesar de que una proporción relativamente pequeña de las células se encuentre muy cerca del extremo libre del transmisor 716 en un momento dado. Otra explicación es la señalización de la muerte celular entre las células.

Las muestras de control con el mismo tipo de células suspendidas en el líquido no mostraron ninguna tasa de muerte celular significativa. La figura 12 muestra una vista microscópica de las células cancerosas con un zoom óptico de 10 aumentos (a) antes del calentamiento (b) inmediatamente después del calentamiento y (c) 24 horas después del calentamiento en un baño de agua a 50 °C, sin exposición al campo eléctrico. Como puede observarse, las células parecen permanecer relativamente sanas y las membranas celulares parecen no estar dañadas. El método puede proporcionar un tratamiento selectivo en el que se induce la muerte celular en las células cancerosas y las células no cancerosas no se ven afectadas.

Las investigaciones mostraron que el éxito del tratamiento se producía con anchuras de pulso del orden de 50 µs ± 67 %. Se utilizaron con éxito frecuencias de señal de 2 GHz a 5,8 GHz sin apenas repercusión en la eficacia del método. La duración del tratamiento tuvo que ajustarse en función de la potencia de la señal eléctrica. Para niveles de potencia máxima de 1 W, se requería un tiempo de exposición de 6-8 horas. A niveles de potencia máxima de 50 W, se comprobó que un tiempo de exposición de 3-15 minutos era suficiente.

Determinar cualquier efecto que el tratamiento pudiera tener sobre la distribución de las proteínas de muerte celular asociadas a la membrana, Se llevó a cabo la tinción de la caspasa 9, que mostró niveles marcadamente aumentados. Esto demuestra que se ha puesto en marcha un mecanismo de muerte celular en las células tratadas.

También se utilizó un ensayo estándar de peroxidasa para evaluar si la producción de peroxidasa era responsable de la aparente muerte celular observada tras el tratamiento. De las repeticiones por triplicado de los controles positivos del ensayo de peroxidasa, se observó que la concentración de peroxidasa disminuye. Sin embargo, las muestras tratadas no siguieron esta tendencia. Por lo tanto, se llegó a la conclusión de que es poco probable que la peroxidasa sea el principal mecanismo que provoque la muerte de las células cancerosas concretas.

Para ampliar la investigación, se realizó una micromatriz de proteínas en 945 proteínas y cinasas de las células tratadas inmediatamente después de la exposición al campo eléctrico y tras un periodo de espera de 2 horas. La tabla 1 muestra las proteínas significativamente reguladas al alza tras el periodo de 2 horas en comparación con una muestra de control no tratada. La tabla 2 muestra las proteínas significativamente reguladas a la baja tras el periodo de 2 horas en comparación con la muestra de control no tratada. Los resultados revelan un impacto significativo en las proteínas que forman parte de las vías de señalización dentro de las células, y que afectan a las membranas celulares y a la gestión del ciclo celular y el proceso de apoptosis.

Tabla 1: Proteínas reguladas al alza tras el tratamiento % de cambio respecto al control (CFC)

Nombre de la proteína diana	% de CFC	Nombre de la proteína diana	**%** de CFC
Ab1 (Abl1)	28	p53	20
Akt2 (PKBb)	11	S6Ka (RPS6KB1)	17
BRCA1	11	p70S6K (RPS6KB1)	15
BRCA1	15	p70S6KB (RPS6KB2)	28
Catenina a	18	PAK1 (PAKa)	19
Catenina b1	16	PDGFRb	19
Caveolina 1	28	PDK1 (PDPK1)	20
CDK1 (CDC2)	16	PDLIM5 (LIM)	16
CDK1 (CDC2)	13	PED15 (PEA15)	19
CK2a1 (CSNK2A1)	12	PKCd (PRKCD)	23
Cofilina 2	18	PKCe (PRKCE)	18
CREB1	11	PKCe (PRKCE)	25
CSF1R (Fms)	52	PKCg (PRKCG)	30
Csk	24	PKCh (PRKCH)	20
CyclinB1 (CCNB1)	16	PKCm (PRKCM, PRKD1, PKD1)	27
CyclinE1 (CCNE1)	30	PKCm (PRKCM, PRKD1, PKD1)	16
PRKDC (DNAPK)	24	PKCq (PRKCQ)	11
DYRK2	19	PKCm (PRKCM, PRKD1, PKD1)	29
EFNB2	65	PRK1 (PKN1)	18
EGFR (ErbB1)	13	PLCG2 (PLC R)	23
EGFR (ErbB1)	10	Plk4 (SAK; STK18)	12
EGFR (ErbB1)	24	PYK2 (PTK2B)	16
EGFR (ErbB1)	30	RSK1 (RPS6KA1, p90RSK)	19
EGFR (ErbB1)	11	RSK1 (RPS6KA1, p90RSK)	34
eIF2a	15	RP'S6	18
EphA1	13	S6Ka (RPS6KB1)	57

(continuación)			
Nombre de la proteína diana	% de CFC	Nombre de la proteína diana	% de CFC
ERK1 (MAPK3)	18	S6Ka (RPS6KB1)	61
ERK1 (MAPK3)	23	Shcl	72
ERK1 (MAPK3)	52	SIK3 (QSK)	11
Ezrina	11	SIK3 (QSK)	24
FGFR2 (BEK)	11	SIK3 (QSK)	40
Fos	21	SIT	30
Gab1	48	SIT	30
HDAC5	12	SLK	17
HGK (ZC1)	26	Smad1	17
Histona H3	18	Smad2	18
IkBa	13	Smad2	27
IkBa	27	SMC1	28
IkBb	13	SMG1	12
IKKa (IkBKA)	31	SNCA (a-Sinucleína)	18
IRS1	43	snRNP 70	11
JAK1	20	Src	24
JAK1	11	Src	28
JAK3	10	Src	15
JAK3	29	Src	52
JNK1 (MAPK8)	33	Src	21
Jun	12	SRPK2	16
Jun	29	STAT1a/b	31
Kit	21	STAT2	29
Ksr1	22	STAT2	71
MST1 (STK4, Krs2)	10	STAT3	50
LKB1 (STK11)	17	STAT3	30
LKB1 (STK11)	11	STAT5A	32
MAPKAPK2	38	STAT5A	26
MARK1	18	STAT5A	21
MARK3	13	STAT5B	12
MEK2 (MKK2, MAP2K2)	17	Syk	12
MKK3 (MEK3, MAP2K3)	12	Syk	14
MKK3 (MEK3, MAP2K3)	15	TAK1	22
MEK5 (MKK5, MAP2K5)	25	Tau	15
MEKK1 (MAP3K1)	13	Tau	23

(continuación)			
Nombre de la proteína diana	% de CFC	Nombre de la proteína diana	% de CFC
MEKK1 (MAP3K1)	14	Tau	22
MKK3 (MEK3, MAP2K3)	14	TBC1D7	30
MKK7 (MEK7, MAP2K7)	22	TBK1	23
MLK3	17	TBK1	12
Mos	13	TrkB (NTRK2)	15
MST1 (STK4, Krs2)	14	TTK	14
mTOR (FRAP)	16	TYK2	24
Myc	27	Tyro3	15
MyoD	49	Tirosina hidroxilasa	30
Nek7	18	VEGFR2 (KDR)	13
NFkappaB p50	35	VEGFR2 (KDR)	12
NFkappaB p65 (Rel A)	31	VEGFR2 (KDR)	16
p38a MAPK (MAPK14)	14	WASP	19
p38b MAPK (MAPK11)	16	Wee1	12
p38b MAPK (MAPK11)	24	WNK1	23
p38d MAPK (MAPK13)	16	YSK1 (STK25, SOK1)	13
p38g MAPK (MAPK12, ERK6)	16	ZAP70	13
p53	23	ZAP70	22
p53	28		

Tabla 2: Proteínas reguladas a la baja tras el tratamiento % de cambio respecto al control (CFC)

Nombre de la proteína diana	**% de CFC**	**Nombre de la proteína diana**	**% de CFC**
Ab1 (Abl1)	-17	Chk2 (CHEK2)	-23
Ab1 (Abl1)	-16	CK2al (CSNK2A1)	-12
Aktl (PKBa)	-16	CristalinaB (HspB5; CRYA2; CRYAB)	17
AMPKa2 (PRKAA2)	-13	Csk	-14
APP	-33	EGFR (ErbB1)	-12
ASK1 (MAP3K5)	-12	EphA2	-13
AurKB (Aurora B, AIM-1)	-14	ErbB2 (HER2, Neu)	-12
B23 (NPM)	-19	ERK1 (MAPK3)	-16
BARK1 (GRK2, ADRBK1)	-14	FAK (PTK2)	-13
Bmx (Etk)	-12	FAK (PTK2)	-17
BRD2	-12	GFAP	-20
BRK (PTK6)	-13	GluRI	-45
CaMKId	-24	GSK3b	-17

(continuación)			
Nombre de la proteína diana	**% de CFC**	**Nombre de la proteína diana**	**% de CFC**
Catenina b	-18	ICK	-12
Catenina b	-17	IkBe	-14
Catenina b1	-15	Kit	-14
CDC7	-23	MEK2 (MKK2, MAP2K2)	-18
CDK1 (CDC2)	-18	MEKK2 (MAP3K2)	-13
CDK1 (CDC2)	-30	MST3 (STK24)	-15
CDK10	-24	NMDAR2B (GRIN2B)	-23
CDK12 (Cdc2L7)	-14	p53	-17
CDK1 (CDC2)	-24	S6Ka (RPS6KB1)	-18
CDK2	-28	p70S6K (RPS6KB1)	-15
CDK4	-21	p70S6K (RPS6KB1)	-12
CDK5	-14	PAK1 (PAKa)	-15
CDK5	-26	PAK4	-15
CDK6	-19	PCTK2 (PCTAIRE2)	-18
CDK6	-21	PKCa (PRKCA)	-22
CDK6	-25	PKCd (PRKCD)	-16
CDK7	-13	PKCq (PRKCQ)	-25
CDK7	-29	PKR1 (PRKR; EIF2AK2)	-14
CDK7	-20	PLCg1	-24
CDK9	-23	PLCg1	-12
CDK9	-21	PTEN	-24
Chk1 (CHEK1)	-13	PTEN	-37
Chk1 (CHEK1)	-29	RelB	-21
Chk1 (CHEK1)	-17	RSK3 (RPS6KA2)	-21
Chk1 (CHEK1)	-17	S6Ka (RPS6KB1)	-12
Chk1 (CHEK1)	-18	VAV1	-31
Chk2 (CHEK2)	-12	Vimentina	-39
Chk2 (CHEK2)	-19	Sí	-14

En otro ensayo, se inyectó a 15 ratones desnudos, que carecían de sistema inmunológico, 1×10^6 células de cáncer de mama humano del tipo MDA-MB-231 para iniciar la formación de un tumor que modela los tumores de mama humanos. Se dejó crecer el tumor durante 21 días tras la inyección de células cancerosas, en ese momento el tamaño medio del tumor era de aproximadamente 0,5 cm.

Los ratones se dividieron en tres grupos de cinco ratones. El grupo A era un grupo de control y los ratones no fueron sometidos a tratamiento. Los ratones del grupo B y del grupo C fueron tratados con un dispositivo según la invención que tenía un transmisor fabricado con un cable semirrígido RF-405. La frecuencia de señal utilizada fue de 2,2 GHz. La potencia máxima de la señal eléctrica suministrada al transmisor fue de 30 W y el ciclo de trabajo fue del 5 % para todos los tratamientos. Para que el impacto térmico fuera insignificante, el campo eléctrico pulsado se mantuvo encendido durante 40 segundos y luego se apagó durante 40 segundos.

Para el grupo B, la anchura del pulso fue de 40 µs y los ratones fueron sometidos a 10 ciclos de encendido y apagado del campo eléctrico pulsado. Para el grupo C, la anchura del pulso fue de 74µs y los ratones fueron sometidos a 4 ciclos de encendido y apagado del campo eléctrico pulsado.

La figura 13 muestra la evolución del volumen de los tumores antes y después del tratamiento. Como puede verse, todos los tumores tratados (en los ratones de los grupos B y C) desaparecieron por completo 12 días después del tratamiento. Los tumores de los ratones del grupo de control (grupo A) siguieron creciendo durante los 33 días.

En el ensayo anterior, todos los tumores fueron expuestos al campo eléctrico, ya que el tamaño de los tumores era relativamente pequeño. Se realizó un segundo ensayo con ratones en el que se dejó que los tumores crecieran hasta alcanzar un diámetro de aproximadamente 1 cm. De nuevo, se dividieron 15 ratones desnudos portadores de los tumores en tres grupos de cinco ratones. Dos de los grupos fueron sometidos al mismo tratamiento que en el primer ensayo. Debido al mayor tamaño de los tumores en el segundo ensayo, solo una parte de cada tumor estuvo expuesta al campo eléctrico durante el tratamiento.

La figura 14 muestra la evolución del volumen de los tumores antes y después del tratamiento. Como puede observarse, los tumores tratados (en los ratones de los grupos B y C) se redujeron aproximadamente en un factor de dos. Esto puede indicar que el mecanismo de muerte celular solo se inició en las células cancerosas que se expusieron directamente al campo eléctrico, y las células cancerosas restantes siguieron multiplicándose provocando que el tumor volviera a crecer unos 9 días después del tratamiento. Los tumores no tratados en los ratones del grupo de control siguieron creciendo durante todo el estudio.

También se ha realizado una investigación sobre la influencia y relevancia del campo evanescente generado por el transmisor. En un primer momento se sumergió un transmisor en forma de cable coaxial en un líquido de muestra. También se sumergió un hidrófono en el líquido y se utilizó para medir el nivel sonoro. El nivel sonoro se midió en una gama de frecuencias sonoras mientras que el transmisor se utilizó para generar un campo eléctrico en respuesta a una señal eléctrica de radiofrecuencia pulsada. El sonido se midió con la señal con niveles de potencia máxima de 20 W, 30 W, 40 W y 50 W.

La figura 16 muestra el nivel sonoro frente a la frecuencia sonora para cada señal. Como puede observarse, el sonido se genera en una gama de frecuencias sonoras. En general, los niveles sonoros aumentan a medida que aumenta la potencia máxima.

La misma señal de microondas se inyectó en un volumen de muestra mediante un método que no produce ningún campo evanescente. En este caso, se utilizó un resonador de microondas 950 en el que se colocó una muestra 952, como se muestra esquemáticamente en la figura 17. Estos resonadores producen campos eléctricos y magnéticos uniformes interrelacionados sin la fuerte localización que crean los campos evanescentes. Los niveles sonoros se midieron mientras se exponía el volumen de la muestra a la misma señal de microondas pulsada dentro del resonador. No se detectó sonido en la muestra, incluso hasta niveles de potencia de 200 W, momento en el cual el volumen tratado comenzó a hervir. La figura 18 muestra el nivel sonoro frente a la frecuencia sonora para una señal con un nivel de potencia máxima de 200 W.

Finalmente, se utilizó un transmisor (que no tenía forma de resonador) para generar la misma señal de microondas en una muestra a base de agua con poco o ningún contenido iónico. La figura 19 muestra el nivel sonoro frente a la frecuencia sonora medida en la muestra con base de agua. Como puede observarse, no se detectó sonido en la muestra. Los pequeños picos de frecuencia en torno a 1 MHz son artefactos de medición que también estaban presentes cuando no se inyectaba ninguna señal de microondas pulsada.

Como resultado de esta investigación, se piensa que el campo evanescente puede ser la causa del movimiento mecánico que conduce a la formación de las ondas sonoras. También se cree que la causa del movimiento mecánico que conduce a la formación de las ondas sonoras puede estar vinculada al contenido iónico y/o a cualquier partícula cargada de la muestra, y podría ser el resultado del movimiento / vibración del contenido iónico bajo la acción del campo magnético y/o eléctrico. Se cree que las ondas de presión mecánicas, detectables como sonido, pueden desempeñar un papel en la muerte celular. También se cree posible que la muerte celular pueda atribuirse a alguna combinación de los efectos del campo evanescente y del campo eléctrico en la región más allá del campo evanescente (es decir, en la región del campo lejano).

Se cree que el mecanismo de generación de los sonidos dentro de las muestras es diferente de una sonicación más común en la que se utilizan transductores piezoeléctricos o transductores capacitivos para generar un movimiento mecánico directo. Se considera que estos dispositivos generan sonidos dentro de un volumen de muestra debido a la cavitación, mediante lo cual la vibración en una interfaz entre la muestra y el transductor forma pequeñas cavidades llenas de vapor con baja presión que se colapsan para formar una onda de choque. Mediante la presente invención, la generación de sonido puede basarse en el calentamiento volumétrico, debido a la señal de microondas, de la capa delgada expuesta al campo evanescente. Al no existir una interfaz dura y móvil entre la muestra y la punta de la sonda, sino más bien expansiones y contracciones elásticas de la muestra expuesta.

Si bien la presente invención se ha descrito e ilustrado con referencia a realizaciones particulares, los expertos en la técnica apreciarán que la invención se presta a muchas variaciones diferentes que no se ilustran específicamente en el presente documento. Únicamente a modo de ejemplo, a continuación se describirán ciertas variaciones posibles.

En algunas realizaciones, el dispositivo funciona con baterías y es portátil. En algunas realizaciones, el dispositivo es portable. El dispositivo puede comprender cierres para sujetar el dispositivo a un usuario.

En una realización alternativa, el dispositivo está dispuesto para recibir un volumen de líquido, en particular la sangre, y hacer pasar el líquido a través del campo eléctrico pulsado. En algunas realizaciones, un sensor de temperatura puede controlar la temperatura del líquido y regular la generación del campo eléctrico en función de la temperatura. El dispositivo puede disponerse para tratar un volumen de líquido por lotes, es decir, un volumen definido cada vez, o bien el dispositivo puede estar dispuesto para tratar un flujo continuo de líquido.

El lector también apreciará que los elementos esenciales o características de la invención que se describen como preferibles, ventajosos, convenientes o similares son opcionales y no limitan el alcance de las reivindicaciones independientes. Además, debe entenderse que dichas entidades o características opcionales, aunque de posible beneficio en algunas realizaciones de la invención, pueden no ser deseables y, por lo tanto, pueden estar ausente, en otras realizaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo sanitario (100) para inducir la muerte celular en células cancerosas, comprendiendo el dispositivo sanitario (100):

un generador de señales (102) dispuesto para generar una señal eléctrica pulsada, y una sonda (108, 208, 308, 408, 508) que comprende un transmisor (116, 216, 316, 416, 516, 716) en un extremo de la sonda,
en donde el transmisor (116, 216, 316, 416, 516, 716) está dispuesto para recibir la señal eléctrica pulsada y generar, en respuesta a la señal eléctrica pulsada, un campo electromagnético en un volumen de tratamiento; en donde el dispositivo sanitario (100) está dispuesto de tal manera que la señal eléctrica pulsada recibida por el transmisor tenga:

- una anchura de impulso de 0,1 microsegundos a 1 milisegundo, y
- una frecuencia de señal de 100 megahercios a 20 gigahercios; y

en donde el transmisor es un transmisor de banda ancha configurado para generar el campo electromagnético en respuesta a la señal eléctrica pulsada en un intervalo de frecuencias de señal de 100 MHz a 20 GHz.

2. Un dispositivo sanitario (100) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el transmisor (116, 216, 316, 416, 516, 716) está formado por un cable coaxial.

3. Un dispositivo sanitario (100) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el cable coaxial tiene un extremo cónico en el que se genera el campo electromagnético.

4. Un dispositivo sanitario (100) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende uno o más transmisores adicionales, estando dispuesto el dispositivo de forma que el campo electromagnético variable en el tiempo generado por cada transmisor (116, 216, 316, 416, 516, 716) esté sincronizado;
opcionalmente, en donde el dispositivo sanitario (100) está dispuesto de forma que el campo electromagnético generado por cada transmisor (116, 216, 316, 416, 516, 716) se combina en fase en el volumen de tratamiento.

5. Un dispositivo sanitario (100) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el dispositivo sanitario (100) está dispuesto para obtener una indicación de la temperatura del volumen de tratamiento.

6. Un dispositivo sanitario de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la sonda comprende un sensor de temperatura (118) dispuesto para obtener la indicación de la temperatura del volumen de tratamiento; opcionalmente en donde el sensor de temperatura (118) es un sensor de temperatura (118) de fibra óptica.

7. Un dispositivo sanitario (100) de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el dispositivo sanitario (100) está configurado para determinar la temperatura del material en el volumen de tratamiento midiendo la señal eléctrica que se refleja de vuelta desde el transmisor (116, 216, 316, 416, 516, 716).

8. Un dispositivo sanitario (100) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde el dispositivo sanitario (100) está dispuesto para interrumpir la transmisión del campo electromagnético al volumen de tratamiento si se determina que la temperatura del volumen de tratamiento supera un nivel umbral, por ejemplo, 41 grados centígrados.

9. Un dispositivo sanitario (100) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende además un acoplador direccional (106) dispuesto para proporcionar una salida a partir de la cual pueda controlarse la potencia depositada en el volumen de tratamiento.

10. Un dispositivo sanitario (100) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el dispositivo sanitario (100) está dispuesto para obtener una indicación de la impedancia del volumen de tratamiento.

11. Un dispositivo sanitario (100) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la anchura del pulso es de 1 microsegundo a 500 microsegundos, preferentemente de 1 microsegundo a 100 microsegundos y preferentemente, de 30 a 80 microsegundos;
opcionalmente, en donde la frecuencia de la señal es de 100 megahercios a 10 gigahercios, preferentemente de 1 gigahercio a 6 gigahercios y preferentemente, de 2 gigahercios a 5 gigahercios.

12. Un dispositivo sanitario (100) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el dispositivo sanitario (100) está dispuesto de tal manera que la señal eléctrica recibida por el transmisor (116, 216, 316, 416, 516, 716) tiene una potencia máxima de 10 milivatios a 300 vatios, preferentemente de 100 milivatios a 100 vatios y preferentemente, de 1 vatio a 50 vatios;

opcionalmente, en donde el dispositivo sanitario (100) está dispuesto de tal manera que la señal eléctrica recibida por el transmisor (116, 216, 316, 416, 516, 716) tiene una potencia media de 50 milivatios a

2,5 vatios;
opcionalmente, en donde el dispositivo sanitario (100) está configurado de tal manera que la señal eléctrica recibida por el transmisor (116, 216, 316, 416, 516, 716) tiene un ciclo de trabajo del 10 % o menos, y preferentemente del 5 % o menos.

13. Un dispositivo sanitario (100) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el dispositivo sanitario (100) está configurado de tal manera que la señal eléctrica recibida por el transmisor (116, 216, 316, 416, 516, 716) tiene una frecuencia de pulso de 0,01 kilohercios a 1 megahercio, preferentemente de 0,01 kilohercios a 100 kilohercios y preferentemente, de 0,1 kilohercios a 10 kilohercios.

14. Un dispositivo sanitario (100) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende un endoscopio para guiar una inserción del transmisor (116, 216, 316, 416, 516, 716) en el volumen de células a tratar.

15. Un dispositivo sanitario (100) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el dispositivo sanitario (100) está configurado de forma que el transmisor (116, 216, 316, 416, 516, 716) genera un campo evanescente en el volumen de tratamiento.

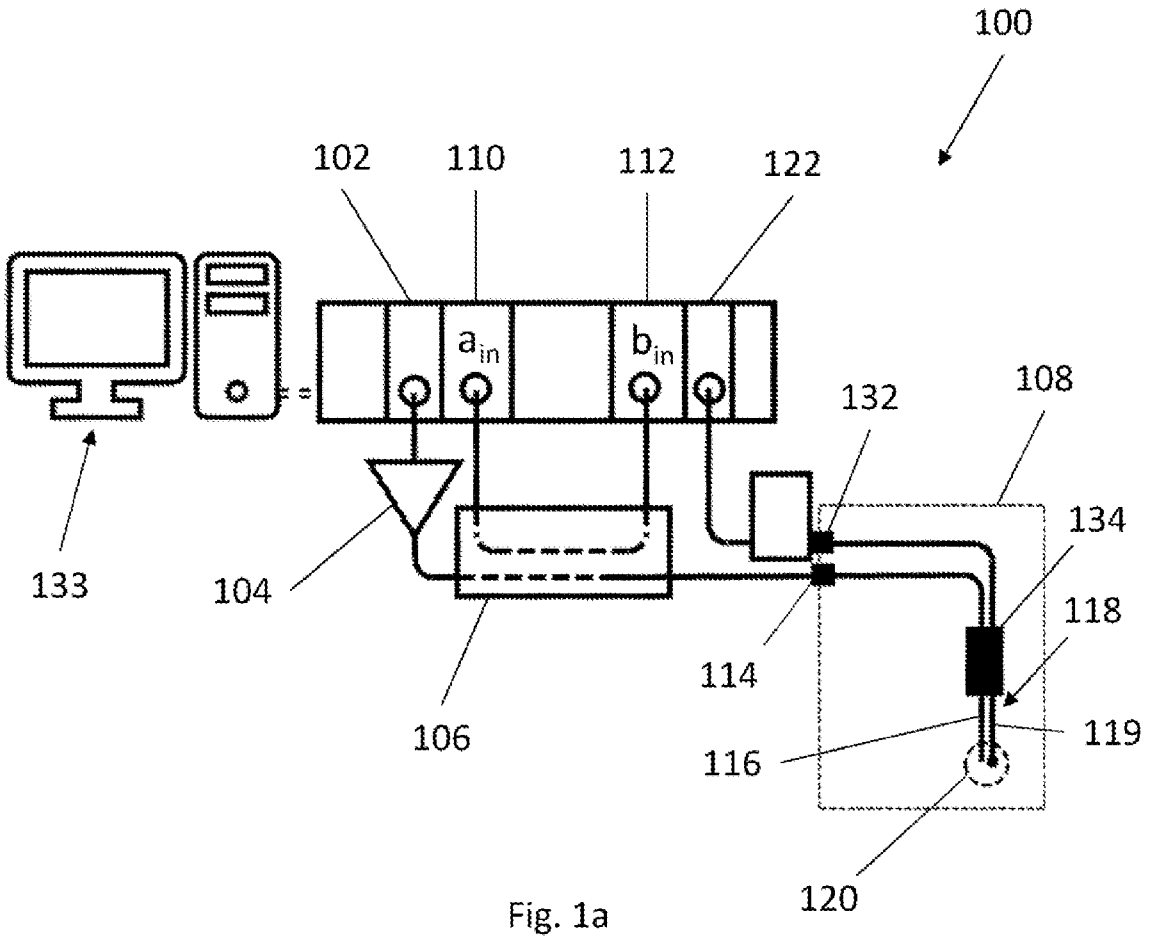

100
102
110
112
122
a_{in}
b_{in}
132
108
134
133
104
118
114
106
119
116
120

Fig. 1a

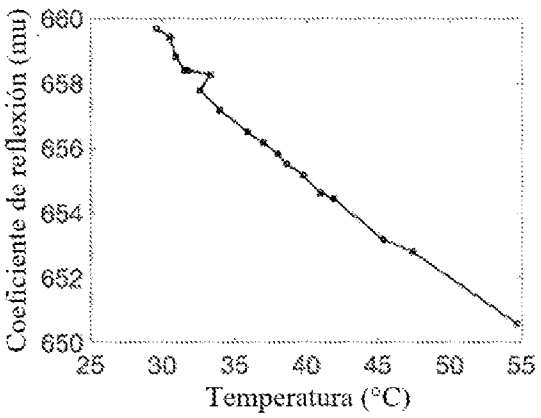


Fig. 1b

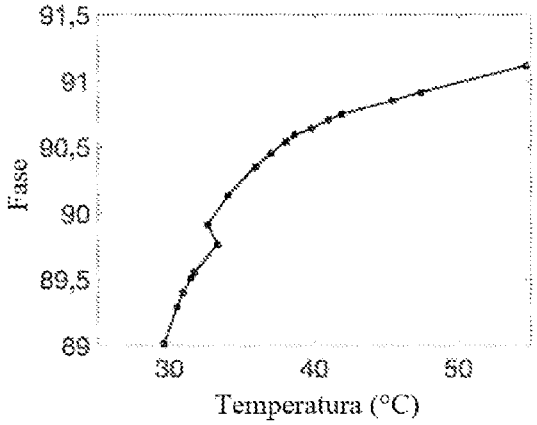


Fig. 1c

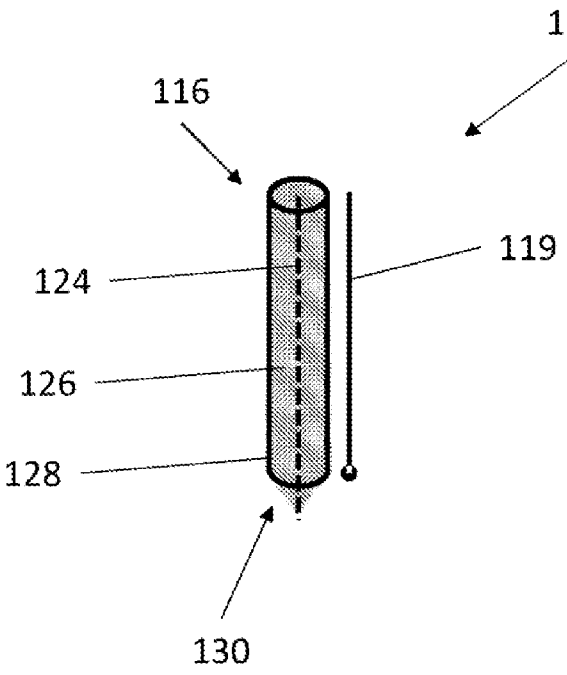


Fig. 2

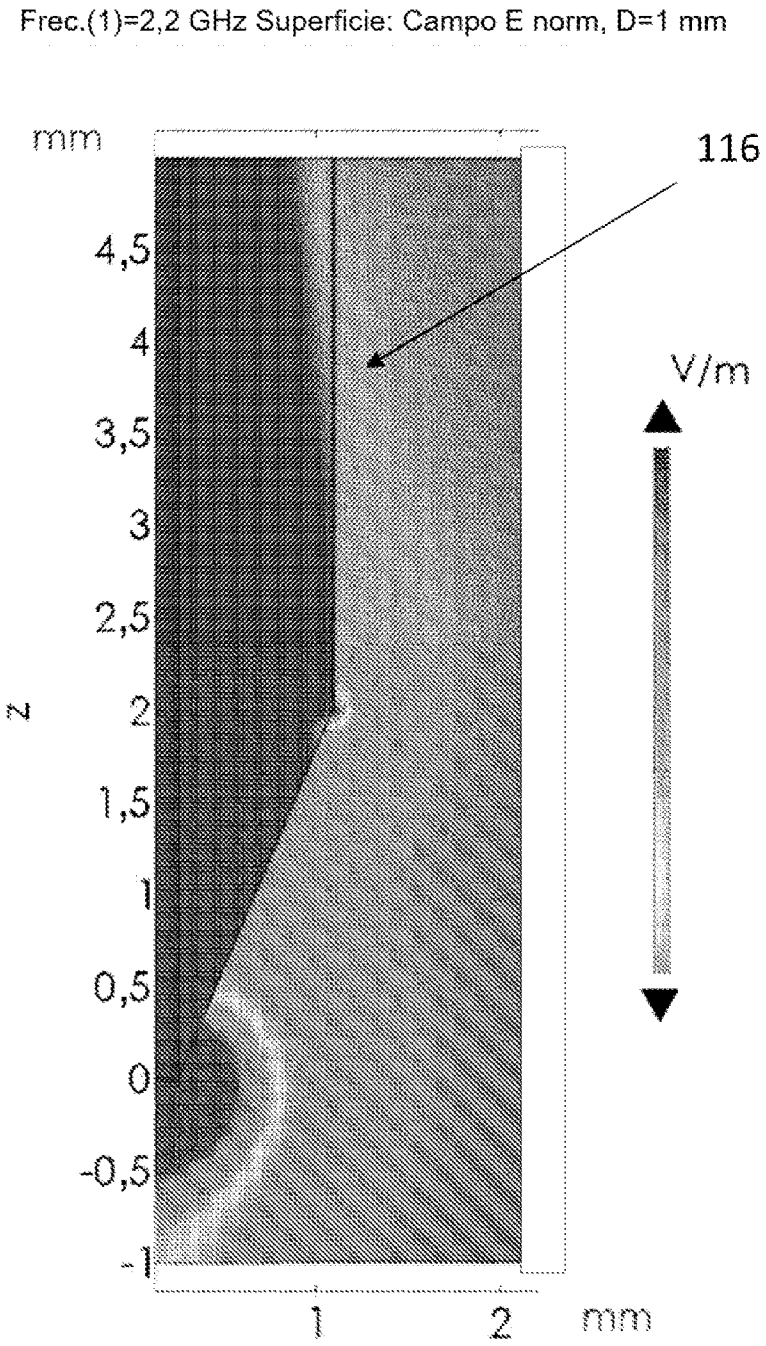

Frec.(1)=2,2 GHz Superficie: Campo E norm, D=1 mm
mm
116
4,5
4
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
-0,5
-1
z
V/m
1
2
mm

Fig. 3a

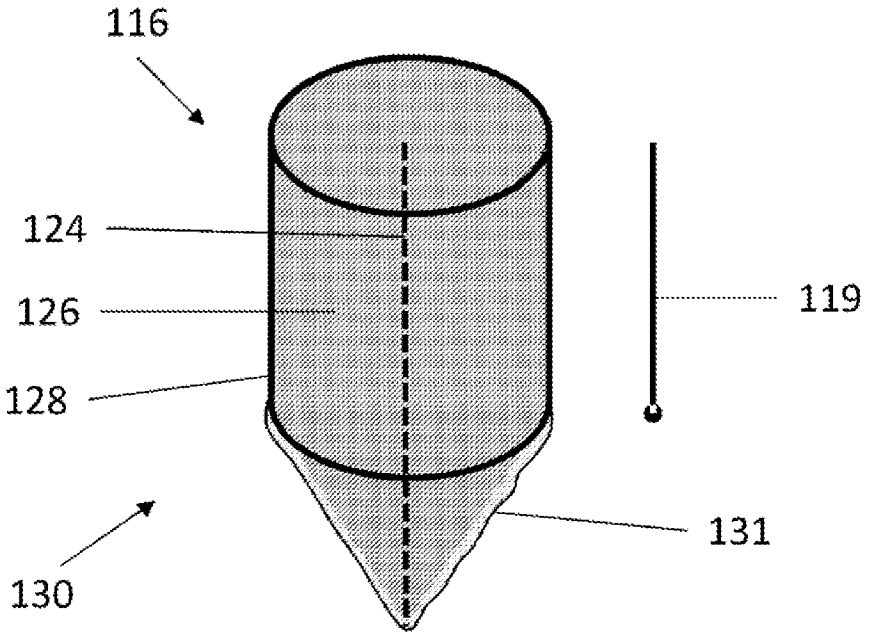


Fig. 3b

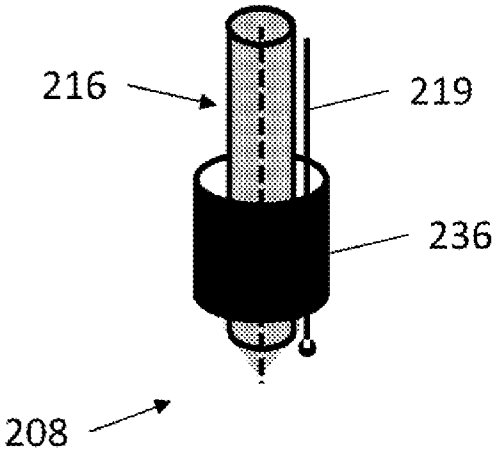


Fig. 4

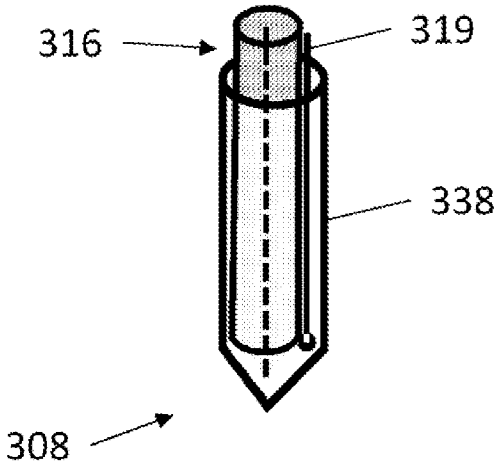


Fig. 5

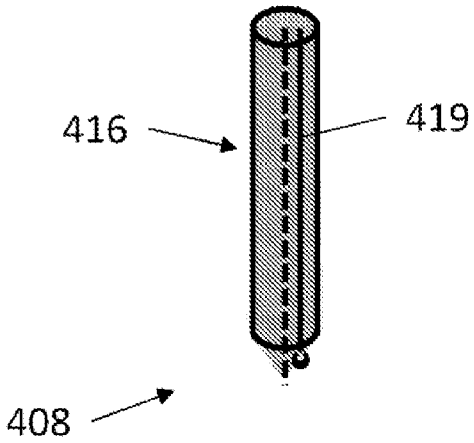


Fig. 6

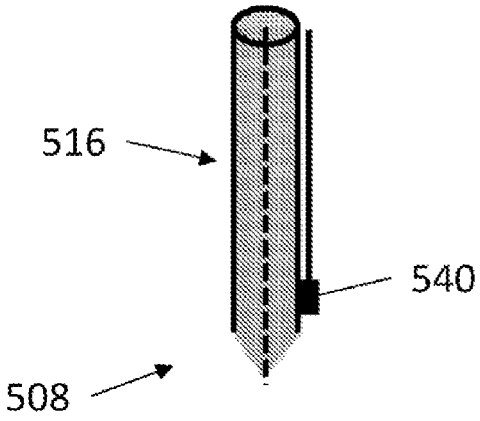


Fig. 7

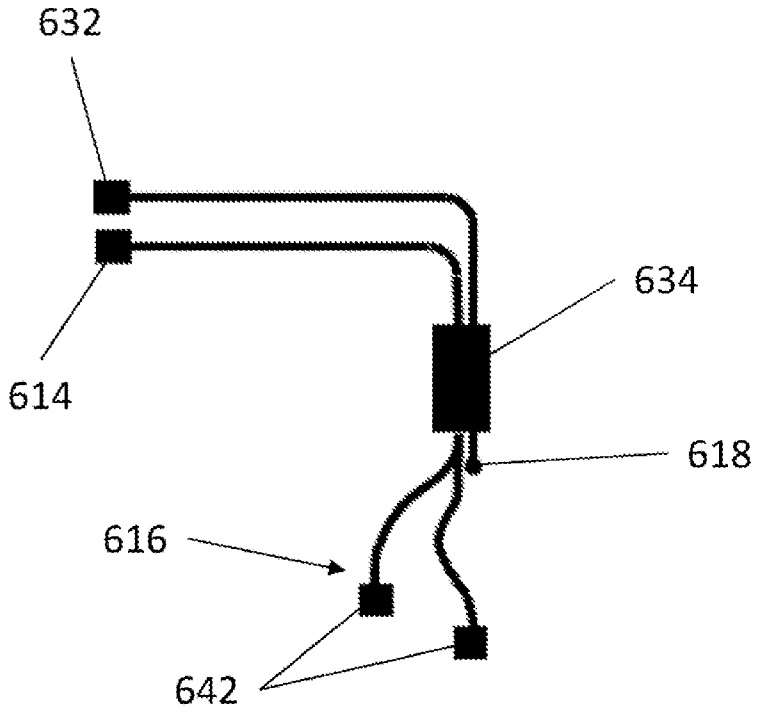


Fig. 8

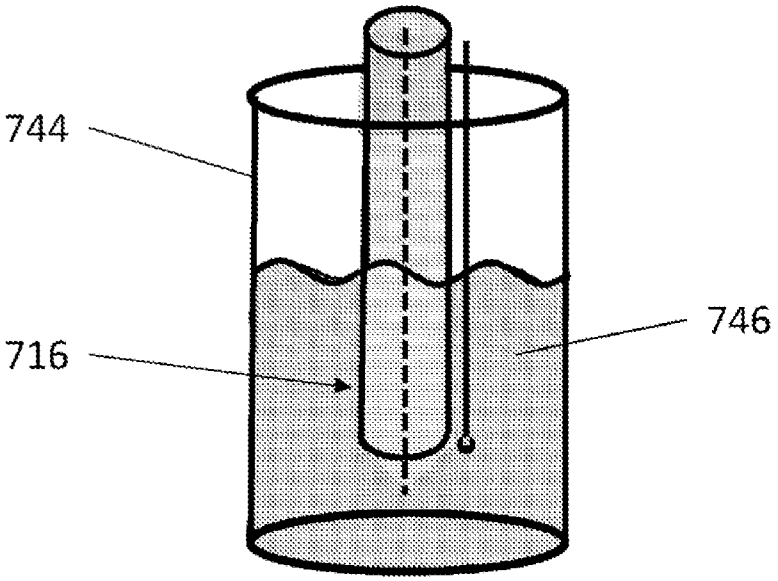


Fig. 9

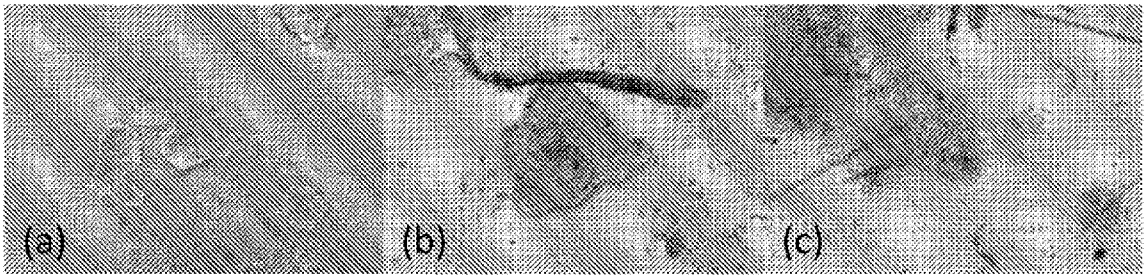


Fig. 10

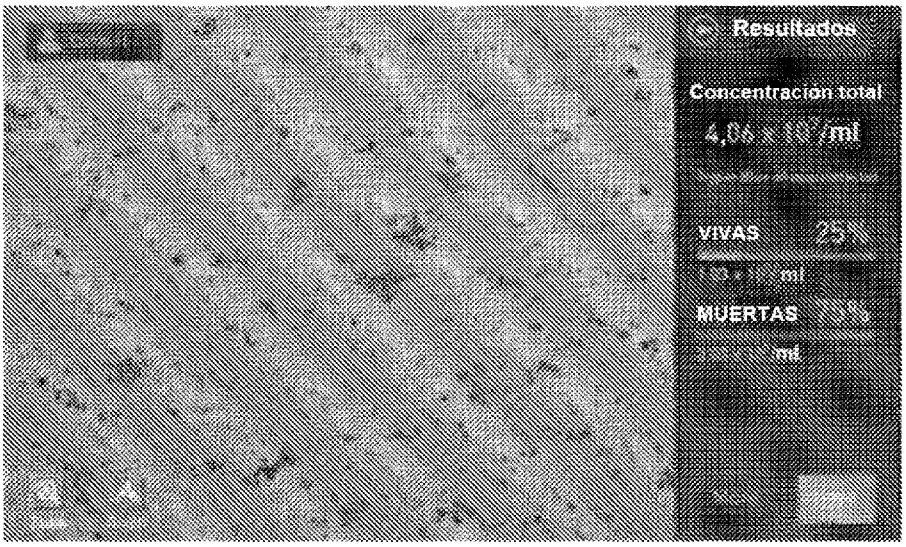


Fig. 11

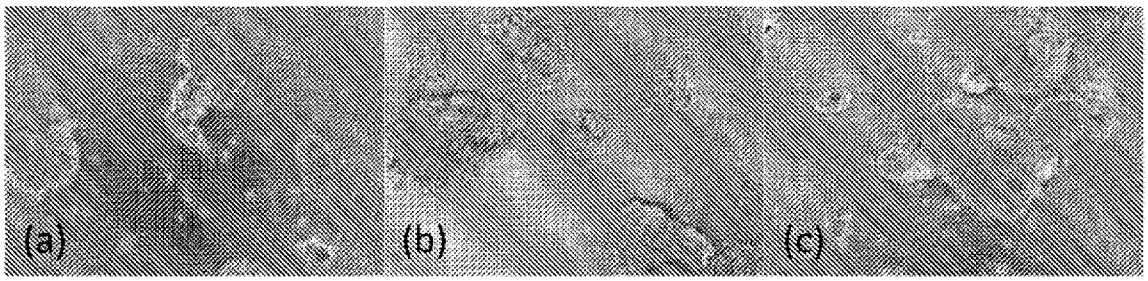


Fig. 12

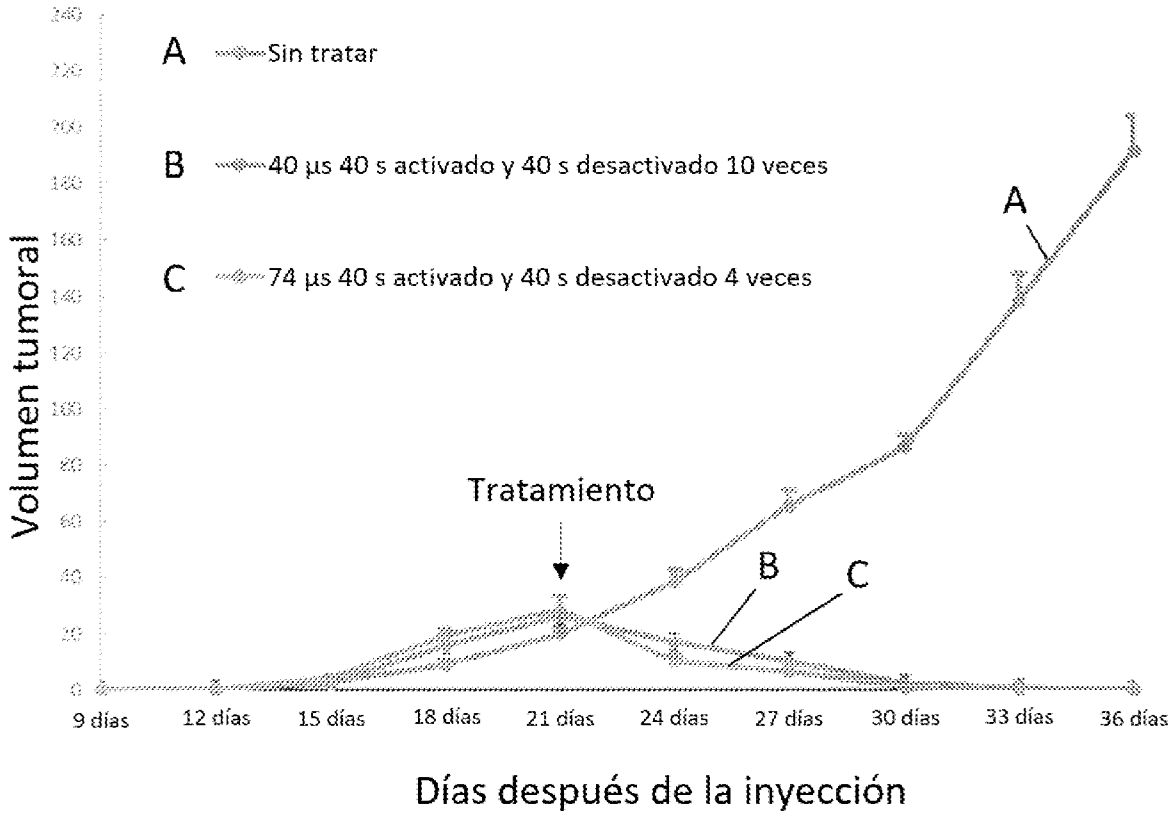

A Sin tratar
B 40 µs 40 s activado y 40 s desactivado 10 veces
C 74 µs 40 s activado y 40 s desactivado 4 veces
Volumen tumoral
Tratamiento
A
B
C
9 días
12 días
15 días
18 días
21 días
24 días
27 días
30 días
33 días
36 días
Días después de la inyección

Fig. 13

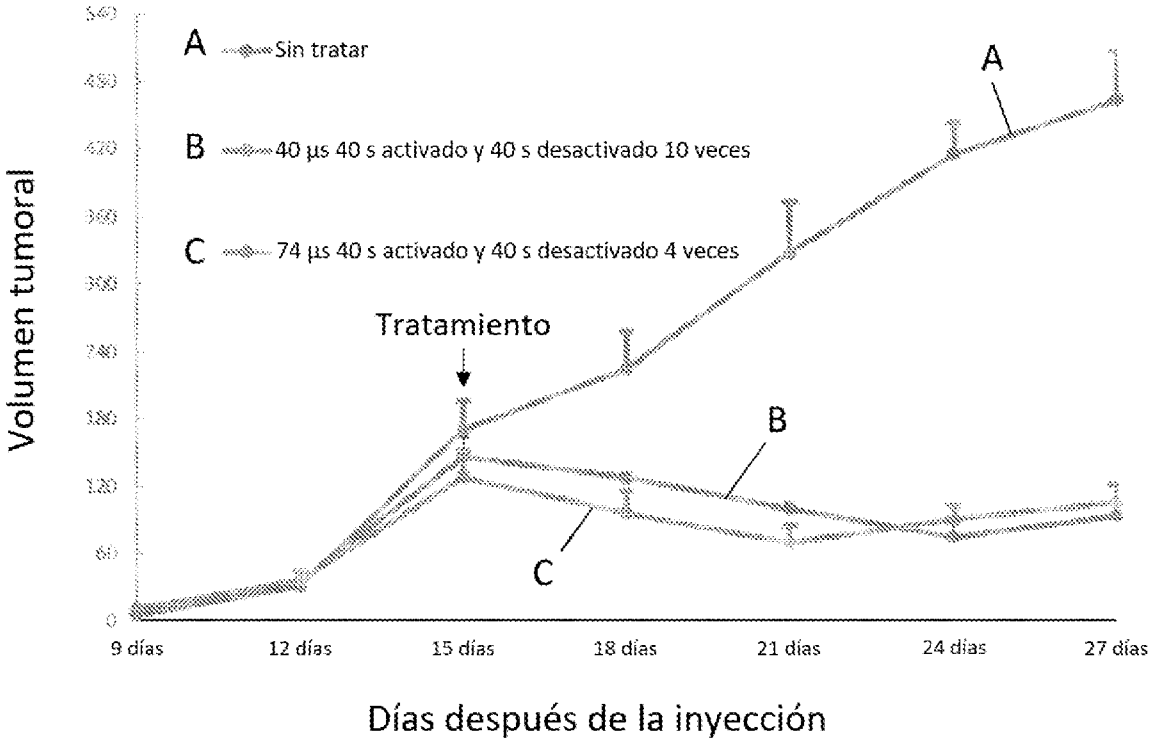

A Sin tratar
B 40 µs 40 s activado y 40 s desactivado 10 veces
C 74 µs 40 s activado y 40 s desactivado 4 veces
Tratamiento
A
B
C
Volumen tumoral
0
9 días
12 días
15 días
18 días
21 días
24 días
27 días
Días después de la inyección

Fig. 14

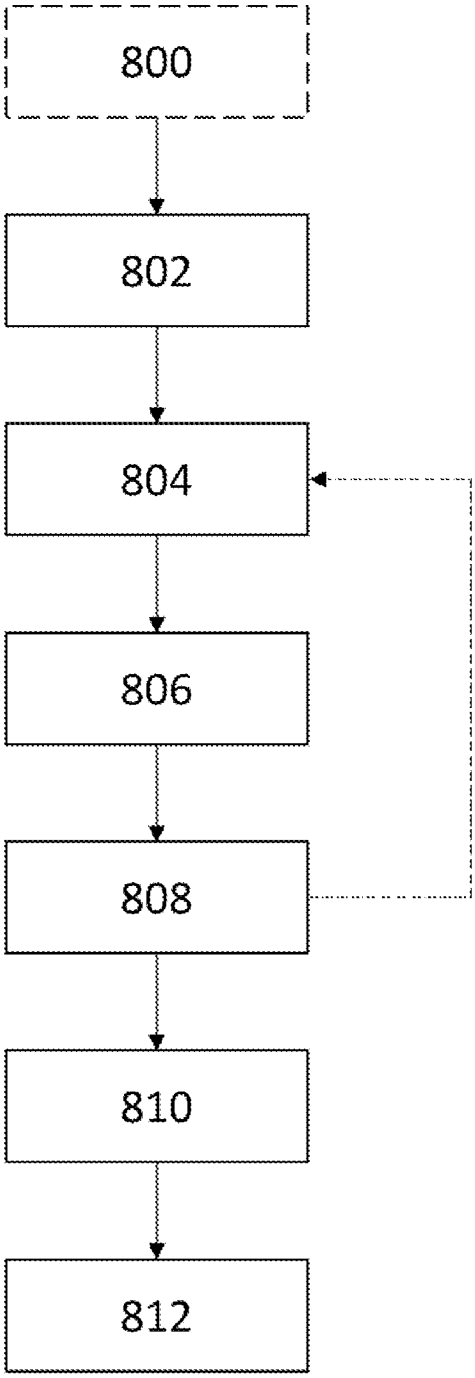


Fig. 15

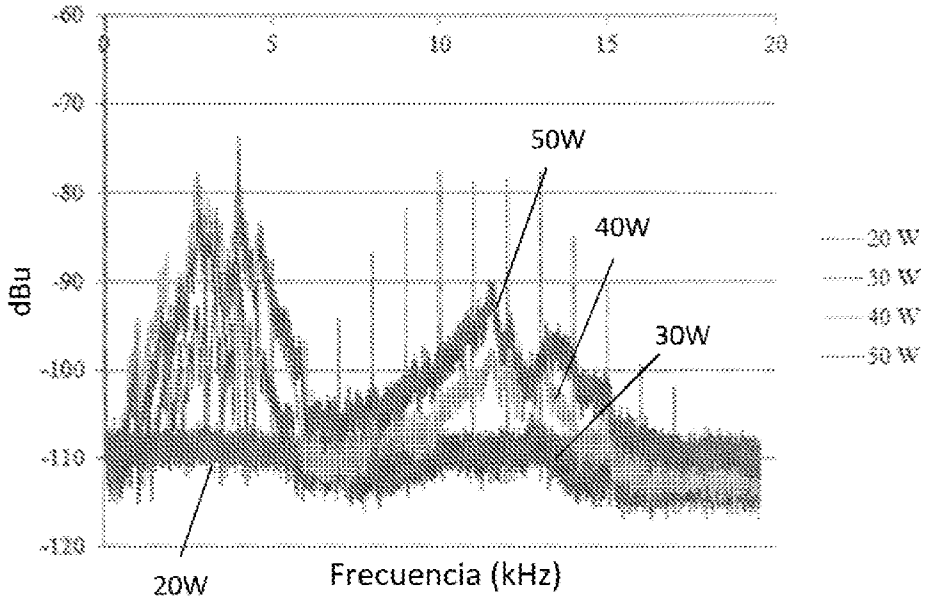

dBu
Frecuencia (kHz)
50W
40W
30W
20W
20 W
30 W
40 W
50 W

Fig. 16

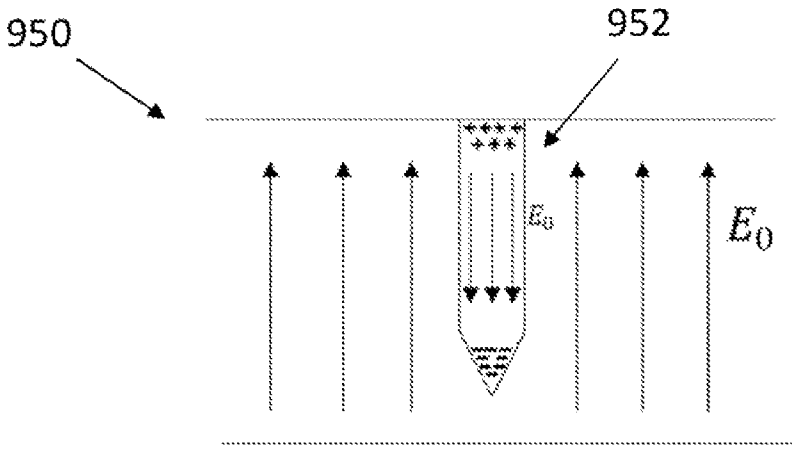

950
952
E_0
E_0

Fig. 17

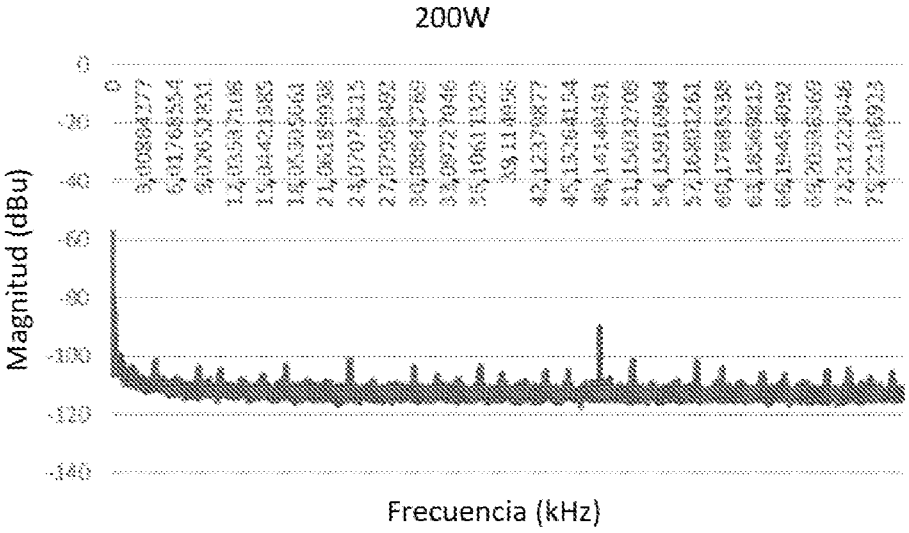


Fig. 18

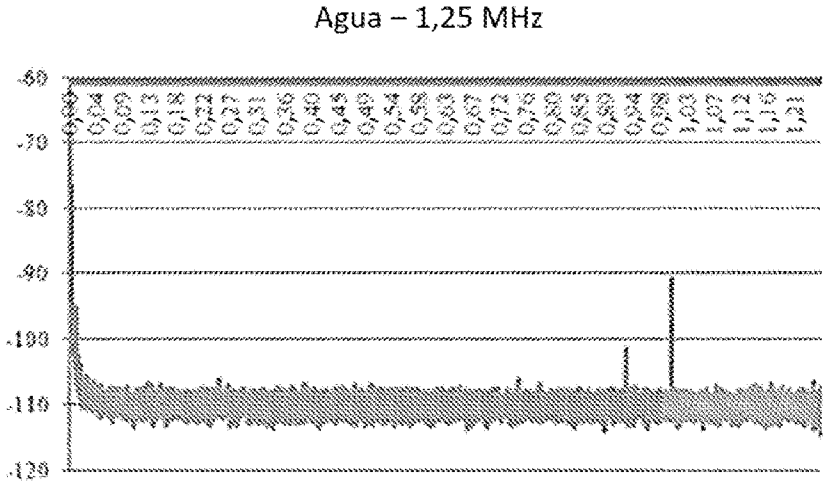


Fig. 19