

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 536**

51 Int. Cl.:  
**A61B 19/00** (2006.01)  
**A61N 1/00** (2006.01)  
**A61N 2/00** (2006.01)  
**C12N 13/00** (2006.01)  
**C12M 1/00** (2006.01)  
**A61N 2/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06748308 .1**  
96 Fecha de presentación: **07.03.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1868591**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.12.2007**

54 Título: **Aparato de mejora de agentes farmacológicos, químicos y tópicos**

30 Prioridad:  
**07.03.2005 US 658968 P**  
**06.03.2006 US 369309**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.09.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.09.2012**

73 Titular/es:  
**Ivivi Health Sciences, LLC**  
**330 Townsend Street, Suite 100**  
**San Francisco, CA 94107, US**

72 Inventor/es:  
**PILLA, Arthur A. y**  
**DIMINO, Andre A.**

74 Agente/Representante:  
**Izquierdo Faces, José**

ES 2 387 536 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Aparato de mejora de agentes farmacológicos, químicos y tópicos.

5 **[0001]** La presente invención se refiere a mejorar la eficacia de agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos usados para tratar tejidos, células y moléculas vivos alterando la interacción con el ambiente electromagnético de los tejidos, células y moléculas vivos. Más particularmente, esta invención proporciona una aplicación de patrones de señal de frecuencia electromagnética específica ("EMF") a una o más partes del cuerpo por acoplamiento reactivo no invasivo quirúrgicamente de información electromagnética codificada. La mencionada aplicación de formas de onda electromagnéticas en conjunción con los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos como se aplican a, sobre, o en estructuras de sistema objetivo humanos, animales, y vegetales como células, órganos, tejidos y moléculas, puede servir para mejorar varios efectos de los mencionados agentes.

**ANTECEDENTES DE LA TECNICA**

15 **[0002]** El uso de la mayoría de las EMF de baja frecuencia ha sido en conjunción con aplicaciones de reparación y curación de huesos. Como tales, las formas de onda EMF y el uso clínico ortopédico actual de las formas de onda EMF comprende componentes de relativamente baja frecuencia y son de una potencia muy baja, induciendo los campos eléctricos máximos en un intervalo de milivoltios por centímetro (mV/cm) a frecuencias por debajo de cinco KHz. Un enfoque fisicoquímico lineal empleando un modelo electroquímico de membranas celulares para predecir un intervalo de patrones de forma de ondas EMF para los que los bioefectos se pueden esperar se basa en una suposición de que las membranas celulares, y específicamente el enlace de iones en estructuras en o sobre las membranas celulares, son un objetivo EMF probable. Por lo tanto, es necesario determinar un intervalo de parámetros de forma de onda para los que un campo eléctrico inducido podría acoplarse electroquímicamente en una superficie celular, por ejemplo empleando cinéticas dependientes del voltaje. La extensión de este modelo lineal implica consideraciones de la fuerza de Lorentz que demostraron eventualmente que el componente magnético de la EMF podría jugar un papel significativo en las terapias de EMF. Esto lleva a la resonancia de ciclotrones de iones y modelos cuánticos que predicen los beneficios para los efectos del campo magnético de CA y CC combinados de los efectos del campo magnético de CA y CC combinados a intervalos de frecuencia muy bajos.

30 **[0003]** Una señal de frecuencia radio pulsada ("PRF") derivada de una onda sinusoidal continua de 27,12 MHz usada para la curación del tejido profundo se conoce en el estado de la técnica de la diatermia. Un sucesor pulsado de la señal de diatermia fue notificado originalmente como un campo electromagnético capaz de provocar un efecto biológico no térmico en el tratamiento de infecciones. Posteriormente, se han notificado aplicaciones terapéuticas de la PRF para la reducción de dolor y edemas post-traumáticos y post-operatorias en tejidos blandos, curación de lesiones, tratamiento de quemaduras, y regeneración nerviosa. La aplicación de la PRF para la resolución de edemas traumáticos se ha visto cada vez más usada en los años recientes. Los resultados hasta la fecha usando la PRF en estudios animales y clínicos sugieren que el edema puede ser reducido sensiblemente de tal estímulo electromagnético.

40 **[0004]** La presente invención se basa en estudios biofísicos y animales que atribuyen la eficacia de la comunicación célula a célula en la sensibilidad de las estructuras de tejidos a voltajes asociados y corrientes asociadas. Un análisis matemático usando al menos una de la Tasa Señal a Ruido ("SNR") y una Tasa de Señal de Potencia a Ruido ("Potencia SNR") evalúa si las señales de las EMF aplicadas a las estructuras del sistema objetivo como las células, tejidos, órganos, y moléculas, son detectables sobre el ruido térmico presente en una localización de enlace de iones. El estado de la técnica de la dosimetría de EMF no tuvo en cuenta las propiedades dieléctricas de las estructuras de los tejidos, en su lugar el estado de la técnica utilizó propiedades de células aisladas. Utilizando las propiedades dieléctricas, el acoplamiento reactivo de las formas de onda electromagnéticas configuradas optimizando los valores matemáticos de la SNR y la SNR de Potencia evaluados en una estructura del sistema objetivo pueden mejorar varios efectos de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos que son aplicados a, sobre o en células, órganos, tejidos y moléculas humanas, animales y vegetales. Una mejora resulta del flujo sanguíneo aumentado y la modulación de la angiogénesis y la neovascularización así como de otros procesos bioefectivos mejorados.

55 **[0005]** El uso clínico reciente de la PRF no invasiva en frecuencias de radio ha usado ráfagas de impulsos de una onda sinusoidal de 27,12 MHz, cada ráfaga de impulsos mostrando típicamente un ancho de sesenta y cinco microsegundos y teniendo aproximadamente 1.700 ciclos sinusoidales por ráfaga, y con varias tasas de repetición de ráfaga.

60 **[0006]** Las ráfagas de densidad espectral amplia de las formas de onda electromagnéticas que tienen una frecuencia en el intervalo de uno a cien megahercios (MHz), con 1 a 100.000 pulsos por ráfaga, y con una tasa de repetición de ráfagas de 0,01 a 10.000 Hercios (Hz), son aplicadas selectivamente a células, órganos, tejidos y moléculas humanas, animales y vegetales. La envolvente de amplitud voltaje de cada ráfaga pulsada es una función de un efectivo aleatorio, irregular o de otra forma variable para proporcionar una densidad espectral amplia dentro de la envolvente de la ráfaga. Las variables son definidas por funciones matemáticas que tienen en cuenta la señal de la tasa de ruido térmico y SNR de Potencia en estructuras del sistema del objetivo específico. Las formas de onda

están diseñadas para modular el crecimiento, condición y reparación de células vivas. Las aplicaciones particulares de estas señales incluyen, pero no están limitadas a, mejorar los efectos de agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos, el tratamiento profiláctico y de bienestar de órganos, músculos, articulaciones, piel y pelo, reparación de lesiones post quirúrgicas y traumáticas, angiogénesis, perfusión de la sangre mejorada, vasodilatación, vasoconstricción, reducción de edemas, neovascularización mejorada, reparación de huesos, reparación de tendones, reparación de ligamentos, regeneración de órganos y alivio del dolor. La aplicación de las formas de onda electromagnéticas presentes en conjunción con agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos aplicados a, sobre o en células, órganos, tejidos y moléculas humanas, animales y vegetales puede servir para mejorar varios efectos de los mencionados compuestos. Un dispositivo de acuerdo al preámbulo de la reivindicación 1 se conoce de la WO 2004108208.

**[0007]** De acuerdo a una realización de la presente invención una envolvente de ráfaga pulsada de densidad espectral más alta puede acoplarse más eficientemente a sistemas dieléctricos fisiológicamente relevantes, como los receptores de la membrana celular, enlaces de iones con enzimas celulares, y cambios potenciales de la transmembrana general. Una realización de acuerdo a la presente invención aumenta el número de componentes de frecuencia transmitidos a sistemas celulares relevantes, resultando en un intervalo más grande de fenómenos biofísicos aplicables a los mecanismos de curación conocidos volviéndose accesibles, incluyendo la actividad de enzimas mejorada, liberación del factor de crecimiento y liberación de citoquina. Aumentando la duración de la ráfaga y aplicando una envolvente aleatoria, u otra densidad espectral alta, a una envolvente de ráfaga pulsada de pulsos rectangulares o sinusoidales mono- o bi-polares que inducen campos eléctricos máximos de entre  $10^{-6}$  y 10 voltios por centímetro (V/cm), y que satisfacen los requisitos de acuerdo a la SNR o a la SNR de Potencia, se podría conseguir un efecto más eficiente y mayor en los procesos de curación biológica aplicables a tanto los tejidos blandos como los duros en humanos, animales y plantas resultando en una mejora de la eficacia de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos.

**[0008]** La presente invención se refiere a mecanismos conocidos de agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos aplicados a, sobre o en células, órganos, tejidos y moléculas humanas, animales y vegetales. Específicamente, la eficacia del agente depende de la llegada de las dosificaciones óptimas de los agentes a las estructuras del sistema objetivo pretendidas, que se puede conseguir por flujo sanguíneo mejorado o actividad química mejorada catalizada por un aumento en los enzimas activos durante una cascada bioquímica relevante. Los campos electromagnéticos pueden mejorar el flujo sanguíneo y el enlace de iones que afectan a la actividad del agente. Un resultado ventajoso de usar la presente invención es que la cantidad de un agente puede ser capaz de ser reducida debido a la eficacia mejorada del agente. Es un objeto de la presente invención el proporcionar un medio mejorado de mejorar y acelerar los efectos pretendidos, y mejorar la eficacia así como otros efectos de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos aplicados a, sobre o en células, órganos, tejidos y moléculas humanas, animales y vegetales.

**[0009]** Otro objeto de la presente invención es que aplicando una envolvente de voltaje de alta densidad espectral como una modulación o ráfaga pulsada definiendo un parámetro de acuerdo a los requisitos de la SNR o la SNR de Potencia, los requisitos de potencia para dichas ráfagas pulsadas de duración aumentada pueden ser significativamente inferiores que los de ráfagas pulsadas más cortas que tienen pulsos dentro del mismo intervalo de frecuencia; esto resulta de la coincidencia más eficiente de componentes de frecuencia con un proceso celular/molecular relevante. Por consiguiente, se consiguen las ventajas, de la dosimetría transmitida mejorada a los sistemas dieléctricos relevantes y de los requisitos de potencia reducidos.

**[0010]** Por lo tanto, existe una necesidad para un aparato y un método que mejore y acelere más eficientemente los efectos pretendidos, y mejore la eficacia así como otros efectos bioefectivos de agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos aplicados a, sobre o en células, órganos, tejidos y moléculas humanas, animales y vegetales.

## **RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

**[0011]** La presente invención se define en la reivindicación 1 y se refiere a mejorar la eficacia de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos usados para tratar tejidos, células y moléculas vivas proporcionando un aparato terapéutico, profiláctico y de bienestar para el tratamiento electromagnético pulsado no invasivo para mejorar la condición, reparación y crecimiento del tejido vivo en animales, humanos y plantas. Un método beneficioso que no es parte de la invención funciona para cambiar selectivamente un ambiente bio-electromagnético asociado con los ambientes celulares y de tejido usando medios electromagnéticos como generadores de EMF y cabezas de aplicador.

**[0012]** Una trayectoria de flujo se puede introducir en una región del cuerpo seleccionable, comprendiendo una sucesión de pulsos EMF que tienen unas características de ancho mínimas de al menos 0,01 microsegundos en una envolvente de ráfaga pulsada que tiene entre 1 100.000 pulsos por ráfaga, en la que una envolvente de amplitud de voltaje de dicha ráfaga pulsada se define por un parámetro que varía aleatoriamente en el que una amplitud mínima instantánea del mismo no es más pequeña que una amplitud máxima del mismo por un factor de diezmilésima. Además, la tasa de repetición de las mencionadas ráfagas pulsadas puede variar de 0,01 a 10.000 Hercios. Un

parámetro definible matemáticamente que satisface los requisitos de detectabilidad de la SNR y/o la SNR de Potencia en una estructura objetivo se emplea para definir la configuración de las ráfagas pulsadas.

5 **[0013]** Los parámetros definidos matemáticamente se seleccionan considerando las propiedades dieléctricas de la estructura del sistema objetivo, y la tasa de la amplitud del campo eléctrico inducido con respecto al voltaje debido al ruido térmico u otra actividad celular de la línea base.

10 **[0014]** Un método que no es parte de la invención es para tratar células y tejidos vivos modulando electromagnéticamente los procesos regulatorios sensibles en una membrana celular y en las interfaces de unión entre células, usando formas de onda configuradas para satisfacer los requisitos de detectabilidad de la SNR y la SNR de potencia en una estructura de sistema objetivo.

15 **[0015]** Una realización preferida de acuerdo a la presente invención utiliza un enfoque de Tasa de Señal de Potencia a Ruido ("SNR de Potencia") para configurar las formas de onda bioefectivas e incorpora circuitería miniaturizada y bobinas flexibles de bajo peso. Esto permite ventajosamente un dispositivo que utiliza un enfoque de SNR de Potencia, circuitería miniaturizada, y bobinas flexibles de bajo peso, para ser completamente portátil y si se desea ser construida como desechable y si se desea además ser construida como implantable.

20 **[0016]** Específicamente, las ráfagas de densidad espectral amplia de las formas de onda electromagnéticas, configuradas para conseguir la potencia de señal máxima dentro de un paso de banda de un objetivo biológico, son aplicadas selectivamente a estructuras de sistema objetivo como tejidos, para mejorar la eficacia de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos. Las formas de onda son seleccionadas usando una comparación amplitud/potencia única con la del ruido térmico en una estructura de sistema objetivo. Las señales comprenden ráfagas de al menos una de las formas de onda sinusoidal, rectangular, caótica y aleatoria, tienen un contenido de frecuencia en un intervalo de alrededor de 0,01 Hz a alrededor de 100 MHz en alrededor de 1 a alrededor de 25 100.000 ráfagas por segundo, y tienen una tasa de repetición de ráfagas de alrededor de 0,01 a alrededor de 1000 ráfagas por segundo. La amplitud de señal máxima en una estructura de sistema objetivo como órganos, células, tejidos, y moléculas, se encuentra en un intervalo de alrededor de 1  $\mu\text{V}/\text{cm}$  a alrededor de 100mV/cm. Cada envolvente de ráfaga de señal puede ser una función aleatoria proporcionando un medio para acomodar diferentes características electromagnéticas de procesos bioefectivos mejorados. Una realización preferida de acuerdo a la presente invención comprende de alrededor de 0,1 a alrededor de 100 ráfagas pulsadas por milisegundo comprendiendo de alrededor de 1 a alrededor de 200 pulsos simétricos y asimétricos por microsegundo repitiéndose en alrededor de 0,1 a alrededor de 100 kilohercios dentro de la ráfaga. La envolvente de la ráfaga es una función 1/f modificada y se aplica en tasas de repetición aleatorias de entre alrededor de 0,1 y alrededor de 1000 Hz. Las tasas de repetición fijas pueden también ser usadas entre alrededor de 0,1 Hz y alrededor de 1000 Hz. Se genera un campo eléctrico inducido de alrededor de 0,001 mV/cm a alrededor de 100mV/cm. Otra realización de acuerdo a la presente invención comprende una ráfaga de alrededor de 0,01 milisegundos a alrededor de 10 milisegundos de ondas sinusoidales de alta frecuencia, como 27,12 MHz, repitiéndose en alrededor de 1 a alrededor de 100 ráfagas por segundo. Se genera un campo eléctrico inducido de alrededor de 0,001 mV/cm a alrededor de 100 mV/cm. Las formas de onda resultantes pueden ser administradas por acoplamiento inductivo o capacitivo.

#### **DIVULGACION DE LA INVENCION**

45 **[0017]** Es un objeto de la presente invención el proporcionar modulación de los procesos regulatorios electromagnéticamente sensibles en la membrana celular y en las interfaces de unión entre células.

50 **[0018]** Es otro objeto de la presente invención el mejorar la eficacia de agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos configurando un espectro de potencia de una forma de onda por simulación matemática usando el análisis de la tasa de señal a ruido ("SNR") para configurar una forma de onda optimizada para modular la angiogénesis y la neovascularización, acoplando después la forma de onda configurada usando un dispositivo de generación como bobinas de cable ultraligeras que son alimentadas por un dispositivo de configuración de forma de onda como circuitería electrónica miniaturizada.

55 **[0019]** Es otro objeto de la presente invención el modular la angiogénesis y la neovascularización evaluando la SNR de Potencia en cualquier estructura de sistema objetivo como las moléculas, células, tejidos y órganos para mejorar la eficacia de agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos, usando una forma de onda de entrada, incluso si los equivalentes eléctricos son no lineales como en el modelo de membrana de Hodgkin-Huxley.

60 **[0020]** Es otro objeto de la presente invención el proporcionar un aparato que incorpora el uso de la SNR de Potencia para regular y ajustar el tratamiento de terapia electromagnética para mejorar la eficacia de agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos.

65 **[0021]** Es otro objeto de la presente invención el proporcionar un aparato para mejorar la eficacia de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y ópticos que usan campos electromagnéticos seleccionados optimizando un espectro de potencia de una forma de onda a ser aplicada a una estructura de sistema objetivo bioquímica para permitir la modulación de la angiogénesis y la neovascularización dentro de las moléculas, células, tejidos y órganos.

- 5 **[0022]** Es otro objeto de la presente invención disminuir significativamente las amplitudes máximas y la duración del pulso más corto igualando por SNR de Potencia, un intervalo de frecuencia en una respuesta de señal a frecuencia y la sensibilidad de una estructura de sistema objetivo como una molécula, célula, tejido y órgano permitiendo de esta manera la modulación de la angiogénesis y la neovascularización para mejorar la eficacia de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos.
- 10 **[0023]** Es un objeto adicional de la presente invención el proporcionar un aparato para la aplicación de formas de onda electromagnéticas, para ser usado en conjunción con los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos aplicados a, sobre o en células, órganos, tejidos y moléculas humanas, animales y vegetales de tal forma que los procesos bioefectivos de los mencionados compuestos puedan ser mejorados.
- 15 **[0024]** Un método que no es parte de la invención se divulga para mejorar la eficacia de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos para fines terapéuticos, profilácticos y de bienestar.
- 20 **[0025]** Un método que no es parte de la invención se divulga para el tratamiento de órganos, músculos, articulaciones, piel y pelo usando EMF en conjunción con agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos para mejorar la eficacia de los agentes.
- 25 **[0026]** Un método que no es parte de la invención se divulga para el tratamiento de órganos, músculos, articulaciones, piel y pelo usando EMF en conjunción con agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos para mejorar el bienestar.
- 30 **[0027]** Se divulga un método que no es parte de la invención en el que las formas de onda electromagnéticas están configuradas de acuerdo a los requisitos de detectabilidad de la SNR y la SNR de Potencia en una estructura de sistema objetivo.
- 35 **[0028]** Se divulga un método que no es parte de la invención para el tratamiento electromagnético que comprende un campo electromagnético de alta densidad espectral, de banda ancha.
- 40 **[0029]** Se divulga un método que no es parte de la invención para mejorar la reparación del tejido blando y del tejido duro usando la EMF en conjunción con agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos.
- 45 **[0030]** Un método que no es parte de la invención se divulga para mejorar la eficacia de agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos aumentando el flujo sanguíneo a los tejidos afectados usando tratamiento electromagnético para modular la angiogénesis.
- 50 **[0031]** Un método que no es parte de la invención se divulga para mejorar el flujo sanguíneo para mejorar la eficacia de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos que regulan la viabilidad, el crecimiento y la diferenciación de células, tejidos y órganos implantados.
- 55 **[0032]** Se divulga un método que no es parte de la invención para tratar enfermedades cardiovasculares modulando la angiogénesis y aumentando el flujo sanguíneo para mejorar la eficacia de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos.
- 60 **[0033]** Se divulga un método que no es parte de la invención que aumenta la eficacia fisiológica de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos mejorando la perfusión sanguínea micro-vascular y la transudación reducida.
- 65 **[0034]** Se divulga un método que no es parte de la invención para aumentar el flujo sanguíneo para mejorar la eficacia de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos usados para tratar enfermedades de huesos y tejidos duros.
- [0035]** Se divulga un método que no es parte de la invención para aumentar el flujo sanguíneo para mejorar la eficacia de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos usados para tratar edemas e hinchazones de tejidos blandos.
- [0037]** Se divulga un método que no es parte de la invención para aumentar el flujo sanguíneo para mejorar la eficacia de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos usados para reparar tejidos blandos dañados.
- [0037]** Se divulga un método que no es parte de la invención para aumentar el flujo sanguíneo a tejidos dañados por la modulación de la vasodilatación y la estimulación de la neovascularización por lo que se consigue de esta manera la eficacia mejorada de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos.
- [0038]** Es un objeto adicional de la presente invención el proporcionar un aparato de tratamiento electromagnético en donde el aparato funciona usando niveles de potencia reducidos.

[0039] Es todavía un objeto adicional de la presente invención el proporcionar un aparato de tratamiento electromagnético en donde el aparato es económico, portátil, y produce interferencia electromagnética reducida.

5 [0040] Los anteriores y todavía otros objetos y ventajas de la presente invención se harán evidentes de la Breve Descripción de los Dibujos, la Descripción Detallada de la Invención enunciada a continuación, y de las Reivindicaciones añadidas con la misma.

**BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS**

10 [0041] Se describirán más adelante con más detalle las realizaciones preferidas de la presente invención, con referencia a los dibujos acompañantes:

15 La Figura 1 es un diagrama de flujo de un método que no es parte de la invención para mejorar la eficacia de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos usados para tratar tejidos, células y moléculas vivas de acuerdo a una realización de la presente invención;  
 La Figura 2 es una vista de la circuitería de control y de las bobinas eléctricas aplicadas a una articulación de rodilla de acuerdo a una realización preferida de la presente invención;  
 La Figura 3 es un diagrama de bloques de la circuitería miniaturizada de acuerdo a una realización preferida de la presente invención;  
 20 La Figura 4A es un dibujo de línea de una bobina de cobre como un inductor de acuerdo a una realización preferida de la presente invención;  
 La Figura 4B es un dibujo de línea de un cable flexible magnético de acuerdo a una realización preferida de la presente invención;  
 La Figura 5 recoge una forma de onda administrada a una estructura de sistema objetivo como una molécula, célula, tejido u órgano de acuerdo a una realización preferida de la presente invención;  
 25 La Figura 6 es una vista de un dispositivo de posicionamiento como un soporte de muñeca de acuerdo a una realización preferida de la presente invención;  
 La Figura 7 es una vista de un dispositivo de posicionamiento como una funda de colchón de acuerdo a una realización preferida de la presente invención;  
 La Figura 8 es un gráfico que ilustra los efectos de la duración de la ráfaga aumentada de acuerdo a una realización de la presente invención; y  
 30 La Figura 9 es un gráfico que ilustra un aumento en la perfusión sanguínea de la piel conseguida de acuerdo a una realización de la presente invención.

35 **MODOS DE LLEVAR A CABO LA INVENCION**

[0042] Una realización de acuerdo a la presente invención proporciona una densidad espectral más alta a una envolvente de ráfaga pulsada resultando en la eficacia mejorada de la terapia sobre los sistemas dieléctricos relevantes, como, los receptores de membrana celulares, enlaces de iones con enzimas celulares y cambios potenciales de la transmembrana generales. Una realización de acuerdo a la presente invención aumenta el número de componentes de frecuencia transmitidos a los sistemas celulares relevantes, proporcionando de esta manera acceso a un intervalo más grande de fenómenos biofísicos aplicables a los mecanismos de curación conocidos, por ejemplo la modulación del factor de crecimiento y la liberación de citoquina, y el enlace de iones en las moléculas regulatorias. Aplicando una envolvente aleatoria, u otra densidad espectral alta, de acuerdo a un modelo matemático definido por la SNR o la SNR de Potencia en un sistema de transducción, a una envolvente de ráfaga pulsada de pulsos rectangulares o sinusoidales mono o bipolares induciendo campos eléctricos máximos entre  $10^{-6}$  y 10 voltios por centímetro (V/cm), se podría conseguir un efecto más grande en los procesos de curación biológica aplicables a tanto los tejidos blandos como los duros mejorando de esta manera la eficacia de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos.

50 [0043] Un resultado ventajoso de la presente invención, es que aplicando una envolvente de voltaje de alta densidad espectral como el parámetro de modulación o de definición de la ráfaga pulsada, de acuerdo a un modelo matemático definido por la SNR o la SNR en un sistema de transducción, el requisito de potencia para dichas ráfagas pulsadas de amplitud modulada puede ser significativamente inferior que el de una ráfaga pulsada no modulada que contiene pulsos dentro del mismo intervalo de frecuencia. Por consiguiente, se consiguen las ventajas de la dosimetría transmitida mejorada a los sistemas objetivo dieléctricos relevantes y del requisito de potencia disminuida.

60 [0044] Una ventaja adicional de la presente invención se refiere a la eficacia mejorada de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos como se aplican a, sobre o en células, órganos, tejidos y moléculas humanas, animales y vegetales acelerando los efectos pretendidos de los agentes y mejorando a eficacia.

65 [0045] Las corrientes variables en el tiempo inducidas de dispositivos PEMF o PRFE fluyen en una estructura de sistema objetivo como una molécula, célula, tejido u órgano, y son están corrientes las que son un estímulo al que las células y los tejidos pueden reaccionar de una manera fisiológicamente significativa. Las propiedades eléctricas de una estructura de sistema objetivo afectan a los niveles y distribuciones de la corriente inducida. Las moléculas,

células, tejidos y órganos están todos en una estructura de sistema inducida como las células en un contacto de unión de separación. Las interacciones de iones o ligandos en sitios de unión en macromoléculas que pueden residir en una superficie de la membrana son procesos dependientes del voltaje, por ejemplo electroquímicos, que pueden responder a un campo electromagnético inducido ("E"). La corriente inducida llega a estos sitios por un medio iónico circundante. La presencia de células en un sistema de corriente causa que una corriente inducida ("J") decaiga más rápidamente con el tiempo ("J(t)"). Esto es debido a una impedancia eléctrica añadida de las células de la capacidad de la membrana y las constantes de tiempo del enlace y otros procesos de la membrana sensibles al voltaje como el transporte de la membrana.

**[0046]** Se han derivado los modelos de circuitos eléctricos equivalentes que representan varias configuraciones de membrana e interfaces cargadas. Por ejemplo, en el enlace del calcio ("Ca<sup>2+</sup>"), el cambio en la concentración de Ca<sup>2+</sup> enlazado en un sitio de enlace debido a la E inducida puede ser descrito en un dominio de frecuencia por una expresión de impedancia como:

$$Z_b(\omega) = R_{ion} + \frac{1}{i\omega C_{ion}}$$

que tiene la forma de un circuito equivalente eléctrico de resistencia-capacitancia de serie. Donde  $\omega$  es la frecuencia angular definida como  $2\pi f$ , donde  $f$  es la frecuencia,  $i = -1^{1/2}$ ,  $Z_b(\omega)$  es a la impedancia del enlace, y  $R_{ion}$  y  $C_{ion}$  con la resistencia y la capacitancia del enlace equivalentes de un sistema de enlace de iones. El valor de la constante del tiempo de enlace equivalente,  $T_{ion} = R_{ion}C_{ion}$ , se relaciona con una constante de tasa de enlace de iones,  $k_b$ , via  $T_{ion} = R_{ion}C_{ion} = 1/k_b$ . Así, la constante de tiempo característica de este sistema se determina por las cinéticas de enlace de iones.

**[0047]** La E inducida desde una señal PEMF o PRF puede causar que la corriente fluya en un sistema de enlace de iones y afecte al número de iones de Ca<sup>2+</sup> enlazados por unidad de tiempo. Un equivalente eléctrico de esto es un cambio en el voltaje a través del  $C_{ion}$  de capacitancia del enlace equivalente, que es una medida directa del cambio en la carga eléctrica almacenada por  $C_{ion}$ . La carga eléctrica es directamente proporcional a una concentración de superficie de iones de Ca<sup>2+</sup> en el sitio del enlace, que su almacenamiento de la carga es equivalente al almacenamiento de iones u otra especie cargada en las superficies y uniones celulares. Las mediciones de impedancia eléctrica, así como los análisis de cinética directa de las constantes de tasa de enlace, proporcionan valores para las constantes de tiempo necesarias para la configuración de una forma de onda PMF que iguale un paso de banda de las estructuras de sistema objetivo. Esto permite un intervalo requerido de frecuencias para cualquier forma de onda E inducida dada para el acoplamiento óptimo a la impedancia objetivo, como un paso de banda.

**[0048]** El enlace de iones con moléculas regulatorias es un objetivo EMF frecuente, por ejemplo el enlace del Ca<sup>2+</sup> con la calmodulina ("CaM"). El uso de este sistema se basa en la aceleración de la reparación del tejido, por ejemplo la reparación de los huesos, reparación de lesiones, reparación del pelo, y reparación de moléculas, células, tejidos y órganos que implican la modulación de los factores de crecimiento liberados en varias etapas de la reparación, los factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas ("PDGF"), el factor de crecimiento de los fibroblastos ("FGF"), y el factor de crecimiento epidérmico ("EGF") están todos implicados en una etapa apropiada de la curación. La angiogénesis y la neovascularización son también integrales en el crecimiento y reparación de los tejidos y pueden ser moduladas por la PMF. Todos estos factores son dependientes del Ca/CaM.

**[0049]** Utilizando un sistema Ca/CaM se puede configurar una forma de onda para la que la potencia inducida está los suficientemente encima de la potencia del ruido térmico de fondo. Bajo las condiciones fisiológicas correctas, esta forma de onda puede tener un bioefecto fisiológicamente significativo.

**[0050]** La aplicación de un modelo de SNR de Potencia al Ca/CaM requiere el conocimiento de equivalentes eléctricos de las cinéticas enlace del Ca<sup>2+</sup> en la CaM. Dentro de las cinéticas de enlace de primer orden, los cambios en la concentración de Ca<sup>2+</sup> enlazado en los sitios de enlace de la CaM durante el tiempo puede ser caracterizados en un dominio de frecuencia por una constante de tiempo e enlace equivalente,  $T_{ion} = R_{ion}C_{ion}$  donde  $R_{ion}$  y  $C_{ion}$  son la resistencia y la capacitancia de enlace equivalentes del sistema de enlace de iones.  $T_{ion}$  está relacionado con una constante de tasa de enlace de iones,  $k_b$ , por  $T_{ion} = R_{ion}C_{ion} = 1/k_b$ . Los valores publicados para  $k_b$  pueden entonces ser empleados en un modelo de matriz celular para evaluar el SNR comparando el voltaje inducido por una señal de PRF con fluctuaciones térmicas en el voltaje es un sitio de enlace CaM. Empleando valores numéricos para la respuesta PMF, como  $V_{max} = 6,5 \times 10^{-7} \text{ sec}^{-1}$ ,  $[Ca^{2+}] = 2,5 \text{ pM}$ ,  $K_D = 30 \mu\text{M}$ ,  $[Ca^{2+}CaM] = K_D([Ca^{2+}] + [CaM])$ . Rendimientos  $k_b = 665 \text{ sec}^{-1}$  ( $T_{ion} = 1,5 \text{ msec}$ ). El mencionado valor para  $T_{ion}$  puede ser empleado en un circuito equivalente eléctrico para el enlace de iones mientras que el análisis de la SNR de potencia puede ser realizado por una estructura de forma de onda.

[0051] De acuerdo a una realización de la presente invención se puede configurar un modelo matemático por ejemplo una ecuación matemática y o una serie de ecuaciones matemáticas para asimilar que el ruido térmico esté presente en todos los procesos dependientes del voltaje y representa un requisito de umbral mínimo para establecer la SNR adecuada. Por ejemplo un modelo matemático que representa un requisito de umbral mínimo para establecer la SNR adecuada puede ser configurado para incluir la densidad espectral de potencia del ruido térmico de tal manera que la densidad espectral de potencia,  $S_n(\omega)$ , del ruido térmico puede ser expresada como:

$$S_n(\omega) = 4kT \operatorname{Re}[Z_M(x, \omega)]$$

donde  $Z_M(x, \omega)$  es la impedancia eléctrica de una estructura de sistema objetivo,  $x$  es una dimensión de una estructura de sistema objetivo y  $\operatorname{Re}$  denota una parte real de la impedancia de una estructura de sistema objetivo.  $Z_M(x, \omega)$  puede ser expresada como:

$$Z_M(x, \omega) = \left[ \frac{R_e + R_i + R_g}{\gamma} \right] \tanh(\gamma x)$$

[0052] Esta ecuación muestra claramente que la impedancia eléctrica de la estructura de sistema objetivo, y las contribuciones de la resistencia al fluido extracelular ("R<sub>e</sub>"), la resistencia al fluido intracelular ("R<sub>i</sub>") y la resistencia intermembrana ("R<sub>g</sub>") que están conectadas eléctricamente a una estructura de sistema objetivo, contribuyen todas al filtrado del ruido.

[0053] Un enfoque típico a la evaluación de la SNR usa un único valor de voltaje de ruido de una media cuadrática (RMS). Esta es calculada tomando una raíz cuadrada de una integración de  $S_n(\omega) = 4kT \operatorname{Re}[Z_M(x, \omega)]$  sobre todas las frecuencias relevantes para o completar la respuesta de la membrana, o un ancho de banda de una estructura de sistema objetivo, la SNR puede ser expresada por una proporción:

$$SNR = \frac{|V_M(\omega)|}{RMS}$$

donde  $|V_M(\omega)|$  es la amplitud máxima de voltaje en cada frecuencia administrada por una forma de onda elegida a la estructura de sistema objetivo.

[0054] Una realización de acuerdo con la presente invención comprende una envolvente de ráfaga pulsada que tiene una densidad espectral alta, de tal forma que se mejora el efecto de la terapia sobre los sistemas dieléctricos relevantes, como, los receptores de la membrana celular, enlaces de iones con los enzimas celulares y los cambios potenciales de la transmembrana general. En consecuencia, al aumentar un número de componentes de la frecuencia transmitidos a los sistemas celulares relevantes, se hacen accesibles un gran intervalo de fenómenos biofísicos, como la modulación del factor de crecimiento y la liberación de citoquina y el enlace de iones en las moléculas regulatorias, aplicables a los mecanismos conocidos de crecimiento del tejido. De acuerdo a una realización de la presente invención aplicar una envolvente aleatoria o de otra densidad espectral alta, a una envolvente de ráfaga pulsada de pulsos rectangulares o sinusoidales mono o bipolares que inducen campos eléctricos máximos entre alrededor de  $10^{-8}$  y alrededor de 100 V/cm, produce un efecto mayor en los procesos de curación biológicos aplicables tanto a los tejidos blandos como a los duros.

[0055] De acuerdo a todavía otra realización de la presente invención aplicando una envolvente de voltaje de densidad espectral alta como una modulación o parámetro que define la ráfaga pulsada, los requisitos de potencia para dichas ráfagas pulsadas de amplitud modulada pueden ser significativamente más bajos que los de una ráfaga pulsada no modulada que contiene pulsos dentro de un intervalo de frecuencia similar. Esto se debe a una reducción sustancial en el ciclo de trabajo dentro de las series de ráfaga repetitivas provocadas por la imposición de una amplitud irregular, y preferiblemente aleatoria en lo que de otra manera sería una envolvente de ráfaga pulsada sustancialmente uniforme. Por consiguiente, se consiguen las ventajas duales, de la dosimetría transmitida mejorada a los sistemas dieléctricos relevantes y del requisito de potencia disminuido.

[0056] En referencia a la Figura 1, en donde la Figura 1 es un diagrama de flujo de un método que no es parte de la presente invención, para mejorar la eficacia de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos



5 usados para tratar células madre, tejidos, células, órganos y moléculas por la administración de señales electromagnéticas que pueden ser pulsadas, a estructuras de sistema objetivo como iones o ligandos de animales y humanos, para propósitos terapéuticos y profilácticos. Las estructuras de sistema objetivo pueden también incluir pero no están limitadas a células madre, tejidos, células, órganos, y moléculas. La eficacia mejorada de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos incluye, pero no está limitada a, tasa de absorción aumentada, dosificaciones efectivas disminuidas, tasas de administración más rápidas en un nivel del organismo; y cinéticas de enlace y nivel de cinéticas de transporte aumentados a un nivel celular y molecular.

10 **[0057]** Se aplica al menos un agente reactivo a una estructura de sistema objetivo (paso 101). Los agentes reactivos incluyen, pero no están limitados a, agentes farmacológicos, agentes químicos, agentes cosméticos, agentes tópicos, y agentes genéticos. Los agentes reactivos pueden ser ingeridos, aplicados tópicamente, intravenosamente, intramuscularmente, o por cualquier otra manera conocida dentro de la comunidad médica que cause a la interacción de sustancias con una estructura de sistema objetivo, como la iontoforesis, radiación X y de luz, y calor. Los agentes farmacológicos incluyen, pero no están limitados a, antibióticos, factores de crecimiento, 15 agentes quimioterapéuticos, antihistamínicos, inhibidores de la Angiotensina, beta bloqueadores, estatinas, y fármacos antiinflamatorios. Los agentes químicos incluyen, pero no están limitados a, peróxido de hidrógeno, betadina, y alcohol. Los agentes tópicos incluyen, pero no están limitados a, antibióticos, cremas, retinol, peróxido de benzoilo, tolnaftato, mentol, emolientes, aceites, lanolina, escualeno, aloe vera, antioxidantes, ácidos grasos, esteroides de ácidos grasos, aceite de hígado de bacalao, alfa-tocoferol, petróleo, polibuteno hidrogenado, vitamina A, vitamina E, 20 proteínas tóxicas, y colágenos. Los agentes cosméticos incluyen, pero no están limitados a, maquillaje, delineador de ojos, y colorete. Los agentes genéticos incluyen, pero no están limitados a, genes, ADN, y cromosomas.

25 **[0058]** Configurar al menos una forma de onda que tiene al menos un parámetro de forma de onda para ser acoplado con la estructura de sistema objetivo como iones y ligandos (Paso 102).

30 **[0059]** El al menos un parámetro de forma de onda es seleccionado para maximizar al menos uno de la tasa de señal a ruido y una Tasa de Señal a Ruido de Potencia en una estructura de sistema objetivo de tal forma que la forma de onda sea detectable en la estructura de sistema objetivo sobre su actividad de fondo (Paso 102) como las fluctuaciones térmicas de la línea de base en la impedancia de voltaje y eléctrica en una estructura de sistema objetivo que depende de un estado de una célula y tejido, es decir, si el estado es al menos uno de reposo, crecimiento, reemplazo, y respuesta a una lesión para producir resultados fisiológicamente beneficiosos. Para ser detectable en la estructura de sistema objetivo el valor del mencionado al menos un parámetro de la forma de onda se elige usando una constante de la mencionada estructura de sistema objetivo para evaluar al menos una de la 35 tasa de señal a ruido, y una tasa de señal a ruido de Potencia, para comparar el voltaje inducido por la mencionada al menos una forma de onda en la mencionada estructura de sistema objetivo con las fluctuaciones térmicas de la línea de base en la impedancia del voltaje y eléctrica en la mencionada estructura de sistema objetivo por lo que la modulación bioefectiva tiene lugar en la mencionada estructura de sistema objetivo por la mencionada al menos una forma de onda maximizando la mencionada al menos una de la tasa de señal a ruido y la tasa de señal a ruido de Potencia, dentro de un paso de banda de la mencionada estructura de sistema objetivo.

40 **[0060]** Una realización preferida de una señal electromagnética generada se compone de una ráfaga de formas de onda arbitrarias que tienen al menos un parámetro de forma de onda que incluye una pluralidad de componentes de frecuencia variando de alrededor de 0,01 Hz a alrededor de 100 MHz en donde la pluralidad de componentes de frecuencia satisface un modelo de SNR de Potencia (Paso 103). Una señal electromagnética repetitiva puede ser generada por ejemplo por inducción o capacitivamente, de la mencionada al menos una forma de onda configurada (Paso 104). La señal electromagnética puede ser también no repetitiva. La señal electromagnética está acoplada a una estructura de sistema objetivo como iones o ligandos por salida de un dispositivo de acoplamiento como un electrodo o un inductor, colocado en proximidad a la estructura de sistema objetivo (Paso 105). El acoplamiento de la señal electromagnética a una estructura de sistema objetivo puede tener lugar complementariamente, por ejemplo, 45 en cualquier momento antes de aplicar un agente reactivo, al mismo tiempo que se está aplicando el agente reactivo, o después del momento en el que se ha aplicado un agente reactivo. El acoplamiento mejora el flujo sanguíneo y la modulación de los enlaces de iones y los ligandos con las moléculas regulatorias en moléculas, tejidos, células, y órganos mejorando de esta manera la bioeficacia de los agentes reactivos.

55 **[0061]** La Figura 2 ilustra una realización preferida de un aparato de acuerdo a la presente invención. El aparato es autosuficiente, de poco peso, y portátil. Un circuito de control en miniatura 201 está acoplado a un extremo de al menos un conector 202 como cable, sin embargo el circuito de control puede también operar sin cables. El extremo opuesto del al menos un conector está acoplado a un dispositivo de generación como una bobina eléctrica 203. El circuito de control en miniatura 201 está construido de una manera que aplica un modelo matemático que se usa para configurar las formas de onda. Las formas de onda configuradas tienen que satisfacer la SNR de Potencia de tal forma que para una estructura de sistema objetivo dada y conocida, es posible elegir los parámetros de la forma de onda que satisfacen la SNR de Potencia de modo que una forma de onda produce resultados fisiológicamente beneficiosos, por ejemplo modulación bioefectiva, y es detectable en la estructura de sistema objetivo sobre su actividad de fondo. Una realización preferida de acuerdo a la presente invención aplica un modelo matemático para 60 inducir un campo magnético variable en el tiempo y un campo eléctrico variable en el tiempo en una estructura de sistema objetivo como iones y ligandos, que comprende de alrededor de 0,1 a alrededor de 100 ráfagas por msec de

alrededor de 1 a alrededor de 100 pulsos rectangulares por microsegundo repitiéndose a de alrededor de 0,1 a alrededor de 100 pulsos por segundo. La amplitud máxima del campo eléctrico inducido está entre alrededor de 1 uV/cm y alrededor de 100 mV/cm, variando de acuerdo a una función  $1/f$  modificada donde  $f$  = frecuencia. Una forma de onda configurada usando una realización preferida de acuerdo a la presente invención se puede aplicar a una estructura de sistema objetivo como iones y ligandos para un tiempo de exposición total preferido por debajo de 1 minuto a 240 minutos diariamente. Sin embargo se pueden usar otros tiempos de exposición. Las formas de onda configuradas por el circuito de control en miniatura 201 están dirigidas a un dispositivo de generación 203 como bobinas eléctricas por el conector 202. El dispositivo de generación 203 administra un campo magnético pulsante que puede ser usado para proporcionar tratamiento a una estructura de sistema objetivo como el tejido. El circuito de control en miniatura aplica un campo magnético pulsante durante un tiempo prescrito y puede repetir automáticamente aplicando el campo magnético pulsante para tantas aplicaciones como sean necesarias en un periodo de tiempo dado, por ejemplo 10 veces al día. El circuito de control en miniatura puede ser configurado para ser programable aplicando campos magnéticos pulsantes durante cualquier secuencia de repetición temporal. Una realización preferida de acuerdo a la presente invención puede mejorar la eficacia de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos siendo incorporado en un dispositivo de posicionamiento 204, por ejemplo una cama. Acoplar un campo magnético pulsante a una estructura de sistema objetivo como iones y ligandos, reduce terapéuticamente o profilácticamente la inflamación reduciendo de esta manera ventajosamente el dolor, promoviendo la curación en las aéreas objetivo, y mejorando las interacciones de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos con una estructura de sistema objetivo. Cuando las bobinas eléctricas se usan como dispositivo de generación 203, las bobinas eléctricas pueden ser alimentadas con un campo magnético variable en el tiempo que induce un campo eléctrico variable en el tiempo en una estructura de sistema objetivo de acuerdo a la ley de Faraday. Una señal electromagnética generada por el dispositivo de generación 203 se puede aplicar también usando acoplamiento electromagnético, en donde los electrodos están en contacto directo con la piel u otra demarcación conductiva eléctricamente de la estructura de sistema objetivo. Todavía en otra realización de acuerdo con la presente invención, la señal electromagnética generada por el dispositivo de generación 203 puede ser aplicada también usando acoplamiento electrostático en donde existe un espacio de aire entre un dispositivo de generación 203 como un electrodo y una estructura de sistema objetivo como iones y ligandos. Una ventaja de la realización preferida de acuerdo con la presente invención es que sus bobinas ultra ligeras y circuitería miniaturizada permiten el uso con las modalidades de tratamiento de terapia física común y en cualquiera en las que se desea el crecimiento, alivio del dolor, y curación de tejidos y órganos. Un resultado ventajoso de la aplicación de la realización preferida de acuerdo con la presente invención es que el crecimiento del tejido, la reparación y el mantenimiento se pueden conseguir y mejorar en cualquier sitio y en cualquier momento, por ejemplo, mientras se conduce un coche o se ve la televisión. Todavía otro resultado ventajoso de la aplicación de la realización preferida es que el crecimiento, reparación, y mantenimiento de las moléculas, células, tejidos, y órganos se puede conseguir y mejorar en cualquier sitio y en cualquier momento, por ejemplo mientras se conduce un coche o se ve la televisión.

**[0062]** La Figura 3 recoge un diagrama de bloques de una realización preferida de acuerdo a la presente invención de un circuito de control en miniatura 300. El circuito de control en miniatura 300 produce formas de onda que impulsan un dispositivo de generación como las bobinas de cable descritas anteriormente en la Figura 2. El circuito de control en miniatura puede ser activado por cualquier medio de activación como un interruptor de encendido/apagado. El circuito de control en miniatura 300 tiene una fuente de alimentación como una batería de litio 301. Una realización preferida de la fuente de alimentación tiene un voltaje de salida de 3,3 V pero se pueden usar otros voltajes. En otra realización de acuerdo a la presente invención la fuente de alimentación puede ser una fuente de alimentación externa como una toma de corriente eléctrica como una toma AC/DC, acoplada a la presente invención por ejemplo por un enchufe y cable. Una fuente de alimentación conmutada 302 controla el voltaje a un micro-controlador 303. Una realización preferida del micro-controlador 303 usa un micro-controlador 303 de 8 bit a 4 MHz pero se pueden usar otra combinación de bit MHz de micro-controladores. La fuente de alimentación conmutada 302 también administra corriente a los condensadores de almacenamiento 304. Una realización preferida de la presente invención usa condensadores de almacenamiento que tienen una salida a 220 uF pero se pueden usar otras salidas. Los condensadores de almacenamiento 304 permiten que se administren pulsos de alta frecuencia a un dispositivo de acoplamiento como inductores (No Mostrados). El micro-controlador 303 también controla un formador de pulsos 305 y un control de tiempo de la fase de los impulsos 306. El formador de pulsos 305 y el control de tiempo de la fase de impulsos 306 determinan la forma del pulso, el ancho del pulso, la forma de la envolvente del pulso, y la tasa de repetición del pulso. Un generador de forma de onda integral, como un generador de onda sinusoidal o de números arbitrarios puede también ser incorporado para proporcionar formas de onda específicas. Un sub-circuito de conversión del nivel de voltaje 307 controla un campo inducido administrado a una estructura de sistema objetivo. Un Hexfet de conmutación 308 permite que los pulsos de amplitud aleatorizada sean administrados a una salida 309 que enrutan una forma de onda a al menos un dispositivo de acoplamiento como un inductor. El micro-controlador 303 puede también controlar el tiempo de exposición total de un único tratamiento de una estructura de sistema objetivo como una molécula, célula, tejido, y órgano. El circuito de control en miniatura 300 puede ser construido para ser programable y aplicar un campo magnético pulsante durante un tiempo prescrito y para repetir automáticamente la aplicación del campo magnético pulsante durante tantas aplicaciones como se necesiten en un periodo de tiempo dado, por ejemplo 10 veces al día. Una realización preferida de acuerdo a la presente invención usa tiempos de tratamiento de alrededor de 10 minutos a alrededor de 30 minutos.

5 **[0063]** En referencia a las Figuras 4A y 4B se muestra una realización preferida de acuerdo a la presente invención de un dispositivo de acoplamiento 400 como un inductor. El dispositivo de acoplamiento 400 puede ser una bobina eléctrica 401 enrollada con cable flexible único o multifilamento 402, sin embargo también se puede usar cable sólido. En una realización preferida de acuerdo a la presente invención el cable está hecho de cobre, pero se pueden usar otros materiales. El cable magnético flexible multifilamento 402 permite a la bobina eléctrica 401 ajustarse a las configuraciones anatómicas específicas como una extremidad o articulación de un humano o un animal. Una realización preferida de la bobina eléctrica 401 comprende de alrededor de 1 a alrededor de 1000 vueltas de alrededor de 0,01 mm a alrededor de 0,1 mm de diámetro en al menos uno del cable magnético único y cable magnético multifilamento, enrollado en una forma inicialmente circular teniendo un diámetro exterior entre  
10 alrededor de 2,5 cm y alrededor de 50 cm, pero se pueden usar otros números de vueltas y diámetros de cable. Una realización preferida de la bobina eléctrica 401 puede ser revestida con un molde de PVC no tóxico 403 pero se pueden usar también otros moldes no tóxicos. La bobina eléctrica puede también ser incorporada en vendajes, vendas, prendas, y otras estructuras usadas típicamente para el tratamiento de heridas.

15 **[0064]** En referencia a la Figura 5 se ilustra una realización de acuerdo a la presente invención de una forma de onda 500. Un pulso 501 se repite dentro de una ráfaga 502 que tiene una duración finita 503. La duración 503 es tal que un ciclo de trabajo que puede ser definido por una tasa de duración de la ráfaga al periodo de la señal está entre alrededor de 1 a alrededor de  $10^{-5}$ . Una realización preferida de acuerdo a la presente invención utiliza pulsos de 10  
20 microsegundos seudorectangulares para el pulso 501 aplicado en una ráfaga 502 durante alrededor de 10 a alrededor de 50 msec teniendo una envolvente de amplitud  $1/f$  modificada 504 y con una duración finita 503 correspondiente a un periodo de ráfaga de entre alrededor de 0,1 y alrededor de 10 segundos, pero se pueden usar otras formas de onda, envolventes, y periodos de ráfaga que siguen un modelo matemático como la SNR y la SNR de Potencia.

25 **[0065]** La Figura 6 ilustra una realización preferida de acuerdo a la presente invención de un dispositivo de posicionamiento como un soporte de muñeca. Un dispositivo de posicionamiento 600 como un soporte de muñeca 601 se lleva en una muñeca humana 602. El dispositivo de posicionamiento puede ser construido para ser portátil, puede ser construido para ser desechable, y puede ser construido para ser implantable. El dispositivo de  
30 posicionamiento puede ser usado en combinación con la presente invención de una pluralidad de maneras, por ejemplo incorporando la presente invención en el dispositivo de posicionamiento por costura, pegando la presente invención en el dispositivo de posicionamiento por ejemplo con Velcro®, y sosteniendo la presente invención en su lugar construyendo el dispositivo de posicionamiento para que sea elástico.

35 **[0066]** En otra realización de acuerdo a la presente invención, la presente invención puede ser construida como un dispositivo autónomo de cualquier tamaño con o sin un dispositivo de posicionamiento, para ser usado en cualquier lugar por ejemplo en casa, en una clínica, en un centro de tratamientos, y en el exterior. El soporte de muñeca 601 puede estar hecho con cualquier material anatómico y de soporte, como el neopreno. Las bobinas 603 están integradas en el soporte de muñeca 601 de tal forma que una señal configurada de acuerdo a la presente invención, por ejemplo la forma de onda recogida en la Figura 5, se aplica desde una parte dorsal que es la parte superior de la  
40 muñeca a una parte plantar que es la parte inferior de la muñeca. La micro-circuitería 604 está unida al exterior del soporte de la muñeca 601 usando un dispositivo de sujeción como el Velcro® (No Mostrado). La micro-circuitería está acoplada a un extremo del al menos un dispositivo de conexión como una cable flexible 605. El otro extremo del al menos un dispositivo de conexión está acoplado a las bobinas 603. Otras realizaciones de acuerdo a la presente invención del dispositivo de posicionamiento incluyen rodillas, codos, zona lumbar, hombro, otras envolturas anatómicas, y prendas como vestidos, accesorios de moda, y calzado.

45 **[0067]** En referencia a la Figura 7 se ilustra una realización de acuerdo a la presente invención de un aparato de tratamiento electromagnético integrado en una funda de colchón 700. También se puede usar un colchón. Varias bobinas flexibles de bajo peso 701 están integradas en la funda del colchón. Las bobinas flexibles de bajo peso pueden estar construidas de cable conductor flexible, hilo flexible, o cualquier otro material conductor flexible. Las bobinas flexibles están conectadas con al menos un extremo de al menos un cable 702. Sin embargo, las bobinas flexibles pueden también ser configuradas para estar directamente conectadas a la circuitería 703 o sin cables. La circuitería miniaturizada de bajo peso 703 que configura las formas de onda de acuerdo a una realización de la presente invención, está unida al menos a otro extremo del mencionado al menos un cable. Cuando se activa la  
50 circuitería miniaturizada de bajo peso 703 configura formas de onda que son dirigidas a las bobinas flexibles (701) para crear señales PEMF que están acopladas a una estructura de sistema objetivo.

### **Ejemplo 1**

60 **[0068]** Una realización de acuerdo a la presente invención para la configuración de señales EMF se ha usado en la fosforilación de miosina dependiente del calcio en un ensayo de enzimas estándar. Es conocido que este sistema de enzimas mejora los efectos de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos aplicados a, sobre o en células, órganos, tejidos y moléculas humanas, animales y vegetales. La mezcla de la reacción se eligió para que la tasa de fosforilación fuese lineal en el tiempo durante varios minutos, y por la concentración de  $Ca^{2+}$  de  
65 subsaturación. Esto abre la ventana biológica para que el  $Ca^{2+}/CaM$  sea sensible a la EMF, como ocurre en una herida o con la aplicación de agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos aplicados a, sobre o en

células, órganos tejidos y moléculas humanas, animales y vegetales. Los experimentos fueron realizados usando la cadena ligera de la miosina ("MLC") y la quinasa de la cadena ligera de miosina ("MLCK") aislada de la molleja de pavo. Una mezcla de la reacción consistió de una solución básica que contenía 40 mM de regulador Hepes, pH 7,0; 0,5 mM de acetato de magnesio; 1 mg/ml de albumina de suero bovino, 0,1% (w/v) de Tween 80; y 1 mM de EGTA. El  $\text{Ca}^{2+}$  libre fue variado en el intervalo de 1-7  $\mu\text{M}$ . Una vez que la regulación del  $\text{Ca}^{2+}$  se estableció, se añadieron 70 nM de CaM, 160 nM de MLC y 2 nM de MLCK recién preparados a la solución básica para formar una mezcla de la reacción final.

**[0069]** La mezcla de la reacción fue recién preparada diariamente para cada serie de experimentos y fue alicuotada en partes de 100  $\mu\text{L}$  en tubos Eppendorf de 1,5 ml. Todos los tubos Eppendorf que contenían mezcla de la reacción fueron mantenidos a 0° C, después transferidos a un baño de agua especialmente diseñado mantenido a  $37 \pm 0,1^\circ \text{C}$  por perfusión constante del agua precalentada por el paso a través de un intercambiador de calor modelo Fisher Scientific 900. La temperatura fue monitorizada con una sonda termistora como una Cole-Parmer modelo 8110-20, sumergida en un tubo Eppendorf durante todos los experimentos. La reacción fue iniciada con 2,5  $\mu\text{M}$  32 P ATP, y fue parada con la solución Laemmli Sample Buffer conteniendo 30  $\mu\text{M}$  EDTA. Se contaron un mínimo de cinco muestras en blanco en cada experimento. Los blancos comprendieron una mezcla de ensayo total menos una de los componentes activos  $\text{Ca}^{2+}$ , CaM, MLC o MLCK. Los experimentos para los que el conteo en blanco fue mayor de 300 cpm fueron rechazados. Se permitió que procediera la fosforilación durante 5 minutos y se evaluó contando el  $^{32}\text{P}$  incorporado en el MLC usando un contador de centelleo líquido TM Analytic modelo 5303 Mark V.

**[0070]** La señal comprendió ráfagas repetitivas de una forma de onda de alta frecuencia. La amplitud se mantuvo constante a 0,2G y la tasa de repetición fue de 1 ráfaga/seg para todas las exposiciones. La duración de la ráfaga varió de 65  $\mu\text{seg}$  a 1000  $\mu\text{seg}$  en base a las proyecciones del análisis matemático de la invención instantánea que mostro que la SNR de Potencia óptima sería conseguida a medida que la duración de la ráfaga se aproximaba a 500  $\mu\text{seg}$ . Los resultados se muestran en la Figura 8 en donde el ancho de la ráfaga 801 en  $\mu\text{seg}$  está trazada en el eje x y la Fosforilación de la Miosina 802 tratada/falsa está trazada en el eje y. Se puede ver que el efecto de la PMF en el enlace del  $\text{Ca}^{2+}$  con la CaM se aproxima a su máximo en aproximadamente 500  $\mu\text{seg}$ , justo como se ilustra por el modelo de SNR de Potencia.

**[0071]** Estos resultados confirman que la señal EMF, configurada de acuerdo a una realización de la presente invención aumentará máximamente el efecto de los agentes farmacológicos, químicos, cosméticos y tópicos aplicados a, sobre o en células, órganos tejidos y moléculas humanas, animales y vegetales para duraciones de ráfaga suficientes para conseguir la SNR de Potencia óptima para una amplitud de campo magnético dada.

## **Ejemplo 2**

**[0072]** Este estudio determino a que extensión el tratamiento con formas de onda de frecuencia electromagnética pulsada ("PEMF") afecta a la perfusión sanguínea en una región tratada. Toda la prueba fue realizada en una habitación con temperatura controlada (23 a 24° C) con el sujeto sentado en un sillón cómodo. En cada brazo se le pegó una sonda Doppler laser no metálica con cinta de doble cara a un sitio del antebrazo médico aproximadamente 5 cm distal al espacio antecubital. Se colocó un termistor sensible a la temperatura para las mediciones de la temperatura de superficie aproximadamente 1 cm distal al borde exterior de las sondas y se aseguró con cinta. Se cubrió con una toalla cada antebrazo para disminuir los efectos directos de cualquier corriente de aire circulante. Con el sujeto descansando confortablemente, se monitorizó la temperatura en cada brazo. Durante este intervalo de monitorización la bobina de excitación para producir la forma de onda PEMF de acuerdo a la presente invención se posicionó directamente sobre la sonda Doppler Laser del antebrazo derecho a una distancia vertical de aproximadamente 2 cm desde la superficie de la piel. Cuando la temperatura de la piel monitorizada alcanzó un valor de estado estable, empezó la fase de adquisición de datos. Está consistió de un intervalo de la línea de base de 20 minutos seguido por un intervalo de 45 minutos en el que se aplicó la forma de onda PEMF.

**[0073]** La temperatura de la piel fue registrada en intervalos de cinco minutos durante el protocolo completo. Las señales de la perfusión sanguínea como se determinaron con el Medidor de Flujo Doppler Laser ("LDF") fueron continuamente mostradas en un registrador gráfico y adquiridas simultáneamente por un ordenador seguido de la conversión de análogo a digital. Las señales del LDF fueron promediadas en el tiempo por el ordenador durante cada intervalo de cinco minutos contiguo de medición para producir un valor de perfusión promediado único para cada intervalo. Al final del procedimiento la fuerza del campo magnético relativa en la piel se midió con un bucle de 1 cm de diámetro que fue acoplado a un sistema de medida especialmente diseñado y calibrado.

**[0074]** Para cada sujeto la perfusión de la línea de base para el brazo tratado y el brazo de control se determinó como la media durante el intervalo de la línea de base de 20 minutos. Los valores de perfusión posteriores, después del comienzo del tratamiento PEMF, fueron expresados como un porcentaje de esta línea de base. Comparación entre los brazos tratados y de control se hizo usando el análisis de la varianza con el brazo (tratado contra de control) como las variables de agrupamiento y con el tiempo como una medida repetida.

5 **[0075]** La Figura 9 resume el curso temporal del cambio de la perfusión encontrado durante el tratamiento para los nueve sujetos estudiados con el tiempo estando trazado en el eje x 901 y la perfusión en el eje y 902. El análisis muestra una interacción tratamiento-tiempo significativa ( $p = 0,03$ ) con una perfusión sanguínea significativamente ( $p < 0,01$ ) elevada en el brazo tratado tras 40 minutos de tratamiento PEMF. Los valores absolutos de la perfusión de la línea de base (mv) no difirieron entre los brazos de control y los tratados. El análisis de la covarianza con la perfusión de la línea de base en unidades absolutas (mv) como la covariable también muestra una diferencia total entre los brazos tratados y los de control ( $p < 0,01$ ).

10 **[0076]** Un descubrimiento importante del presente estudio de investigación es que el tratamiento PEMF, cuando se aplica de la manera descrita, está asociado con un aumento significativo en la perfusión microvascular de la piel del antebrazo en descanso. Este aumento que promedia alrededor del 30% en comparación con los niveles de pre-tratamiento de descanso, tiene lugar después de alrededor de 40 minutos de tratamiento mientras dicho aumento no es evidente en el brazo no tratado contralateral. Esto permite el flujo aumentado de los agentes farmacológicos, químicos, tópicos, cosméticos y genéticos al objetivo de tejido pretendido.

15 **[0077]** Habiendo descrito las realizaciones de un aparato para mejorar los efectos farmacológicos, se observa que se pueden hacer modificaciones y variaciones por personas expertas en la técnica a la luz de las enseñanzas anteriores.

20

## REIVINDICACIONES

1. Un aparato de tratamiento electromagnético (200, 600) para mejorar la eficacia farmacológica que comprende:

- 5 Un medio de producción de forma de onda (201, 604) configurado para aplicar un modelo matemático que es usado para configurar formas de onda para un sistema objetivo dado y conocido (204, 602), mediante el cual dicho medio (201, 604) produce al menos una forma de onda (500) que tiene al menos un parámetro de la forma de onda seleccionable (502, 503, 504), y
- 10 un dispositivo de acoplamiento (203, 603) conectado al mencionado medio de producción de forma de onda para generar una señal electromagnética desde la mencionada al menos una forma de onda, y para aplicar la mencionada señal electromagnética a una estructura de sistema objetivo (204, 602) interactuando con los agentes reactivos, por lo que la mencionada señal aplicada (500) es detectable sobre el ruido térmico presente en una localización de enlace de iones, por lo que la mencionada estructura de sistema objetivo (204, 602) es modulada, **caracterizado porque**
- 15 el mencionado parámetro de la forma de onda (502, 503, 504) es seleccionado para maximizar al menos una de una tasa de señal a ruido térmico y una tasa de señal a ruido de Potencia en la mencionada estructura de sistema objetivo (204, 602).
- 20 2. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 2, en donde el mencionado al menos un parámetro de la forma de onda incluye al menos uno de un parámetro de componente de frecuencia que configura la mencionada al menos una forma de onda para que se repita entre alrededor de 0,01 Hz y alrededor de 100 MHz de acuerdo a una función matemática, un parámetro de la envolvente de amplitud de ráfaga que sigue una función de amplitud definida matemáticamente, un parámetro del ancho de ráfaga que varía en cada repetición de acuerdo a una función del ancho definida matemáticamente, un parámetro del campo eléctrico inducido máximo que varía entre alrededor de 1  $\mu\text{V}/\text{cm}$  y alrededor de 100  $\text{mV}/\text{cm}$  en la mencionada estructura de sistema objetivo de acuerdo a una función definida matemáticamente, y un parámetro del campo magnético inducido máximo que varía entre alrededor de 1  $\mu\text{T}$  y alrededor de 0,1 T en la mencionada estructura de sistema objetivo de acuerdo a una función definida matemáticamente.
- 25 3. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 2, en donde la mencionada función de amplitud definida incluye al menos uno de una función de 1/frecuencia, una función logarítmica, una función caótica, y una función exponencial.
- 30 4. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 1, en donde la mencionada estructura de sistema objetivo incluye al menos uno de células madre, moléculas, células, tejidos, órganos, iones y ligandos.
- 35 5. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 1, en donde los mencionados agentes reactivos incluyen al menos uno de agente farmacológico, agente químico, agente tópico, agente cosmético, y agente genético.
- 40 6. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 1, en donde el mencionado dispositivo de acoplamiento incluye al menos uno de un dispositivo de acoplamiento reactivo, un dispositivo de acoplamiento inductivo, un dispositivo de acoplamiento capacitivo, y un dispositivo de acoplamiento bioquímico.
- 45 7. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 1, en donde el dispositivo de acoplamiento acopla la mencionada señal con la mencionada estructura de sistema objetivo para modular el enlace de Calcio con la Calmodulina para mejorar la eficacia de los mencionados agentes reactivos.
- 50 8. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 1 en donde el dispositivo de acoplamiento acopla la mencionada señal con la mencionada estructura de sistema objetivo para modular al menos uno de la producción del factor de crecimiento y la producción de citoquina, relevantes para mejorar la eficacia de los mencionados agentes reactivos.
- 55 9. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 8, en donde el factor de crecimiento incluye al menos uno de los factores de crecimiento de fibroblastos, los factores de crecimiento de plaquetas, los factores de crecimiento de interleucinas, y los factores de crecimiento de proteínas morfogenéticas de los huesos.
- 60 10. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 1, en donde el dispositivo de acoplamiento acopla la mencionada señal con la mencionada estructura de sistema objetivo para modular la angiogénesis y la neovascularización para mejorar la eficacia de los mencionados agentes reactivos.
- 65 11. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 1, en donde el dispositivo de acoplamiento acopla la mencionada señal con la mencionada estructura de sistema objetivo para modular la producción del factor de crecimiento humano para mejorar la eficacia de los mencionados agentes reactivos.

12. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 1, en donde el dispositivo de acoplamiento acopla la mencionada señal con la mencionada estructura de sistema objetivo para aumentar la actividad celular y del tejido para mejorar la eficacia de los mencionados agentes reactivos.
- 5 13. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 1, en donde el dispositivo de acoplamiento acopla la mencionada señal con la mencionada estructura de sistema objetivo para aumentar la población celular para mejorar la eficacia de los mencionados agentes reactivos.
- 10 14. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 1, en donde el medio de producción de la forma de onda, el medio de conexión, y el dispositivo de acoplamiento están configurados para ser de bajo peso, y portátiles.
- 15 15. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 1, en donde el medio de producción de la forma de onda, el medio de conexión, y el dispositivo de acoplamiento están incorporados en al menos uno de un colchón, una funda de colchón, una cama, y un dispositivo de posicionamiento.
- 20 16. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 15, en donde el dispositivo de posicionamiento incluye al menos uno de un soporte anatómico, una envoltura anatómica, y una prenda.
- 25 17. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 16, en donde la mencionada prenda incluye al menos uno vestidos, accesorios de moda, y calzado.
18. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 1, en donde el medio de producción de la forma de onda es programable.
- 30 19. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 1, en donde el medio de producción de la forma de onda administra al menos una señal magnética pulsante durante un tiempo predeterminado.
20. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 1, en donde el medio de producción de la forma de onda administra al menos una señal magnética pulsante durante un tiempo aleatorio.
- 35 21. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 1, comprendiendo además un medio de administración para modalidades de terapia física estándares.
22. El aparato de tratamiento electromagnético de la reivindicación 21, en donde las mencionadas modalidades de terapia física estándares incluyen calor, frío, masaje, y ejercicio.

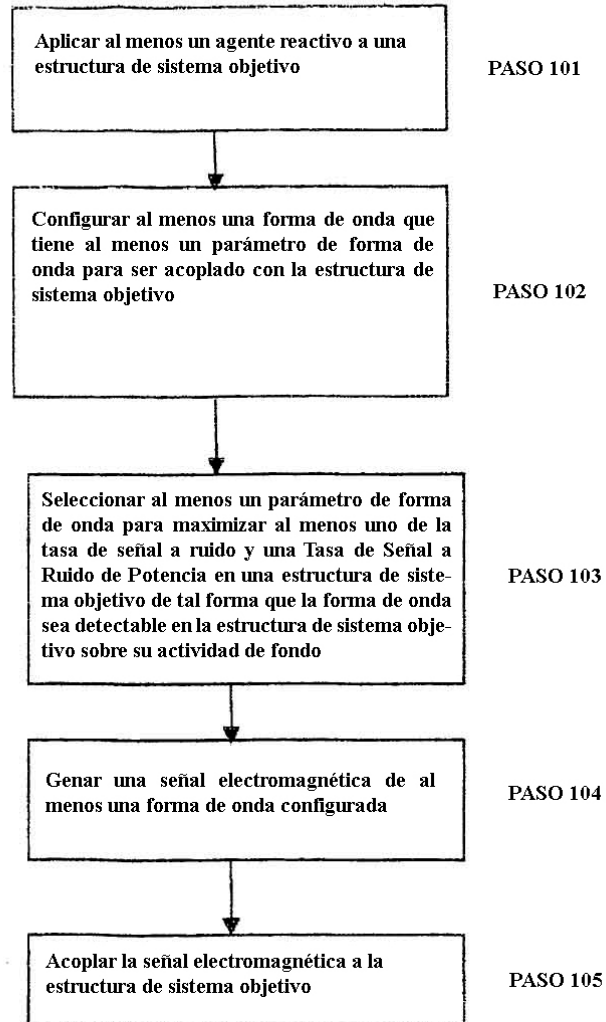
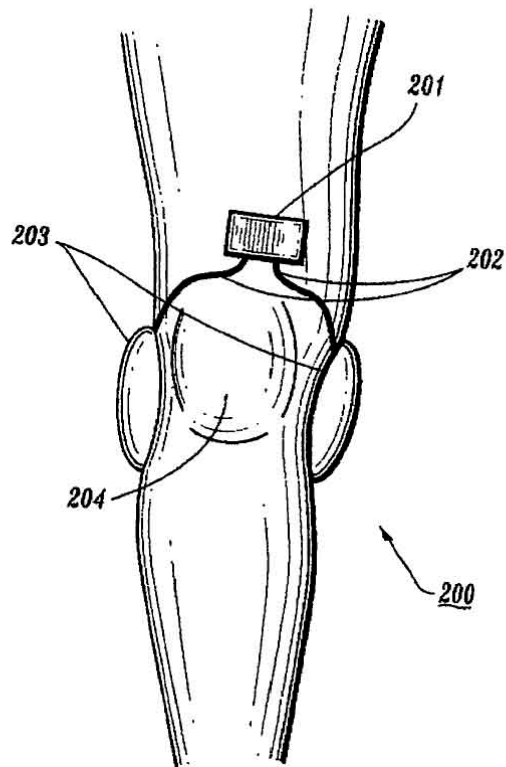


FIGURA 1





**FIG. 2**

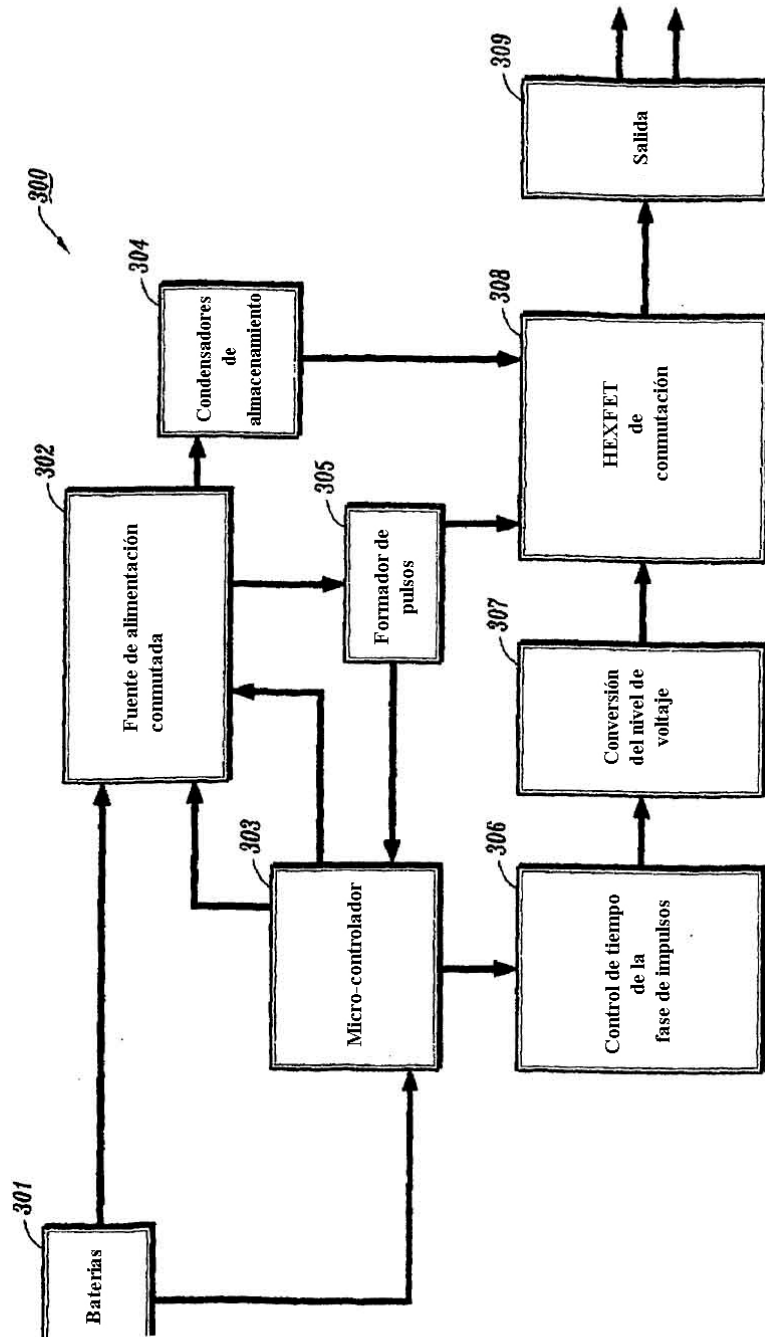
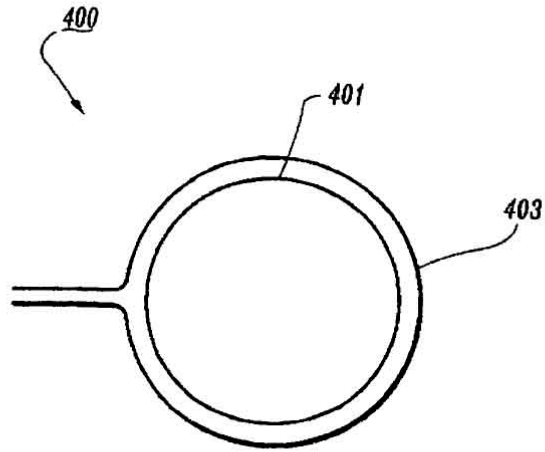
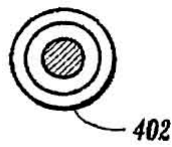


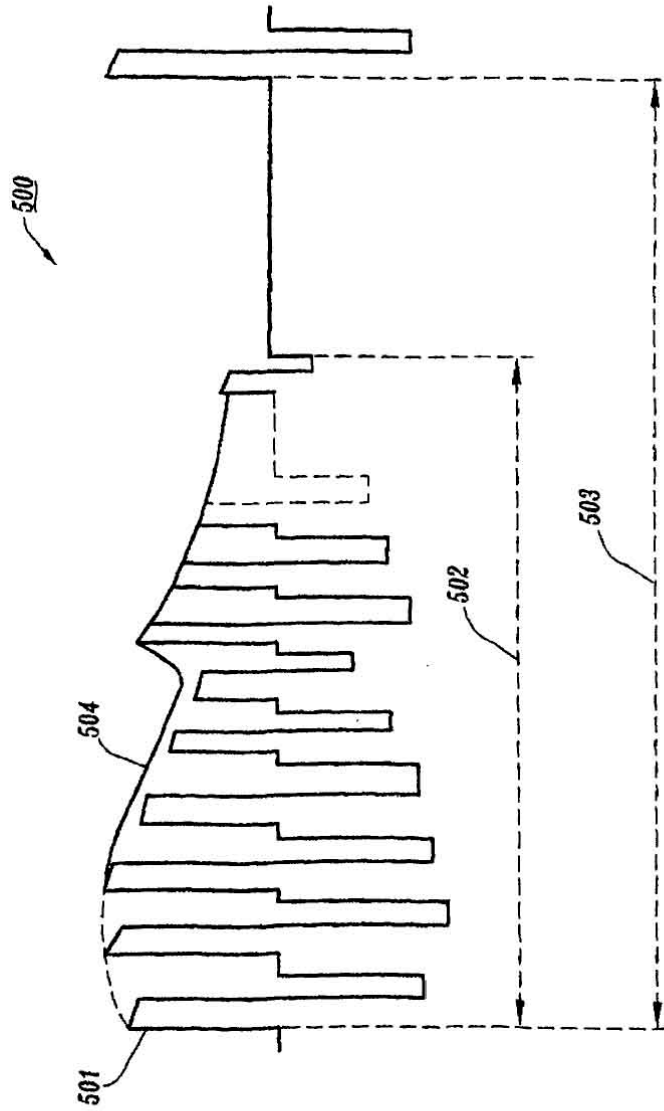
FIG. 3



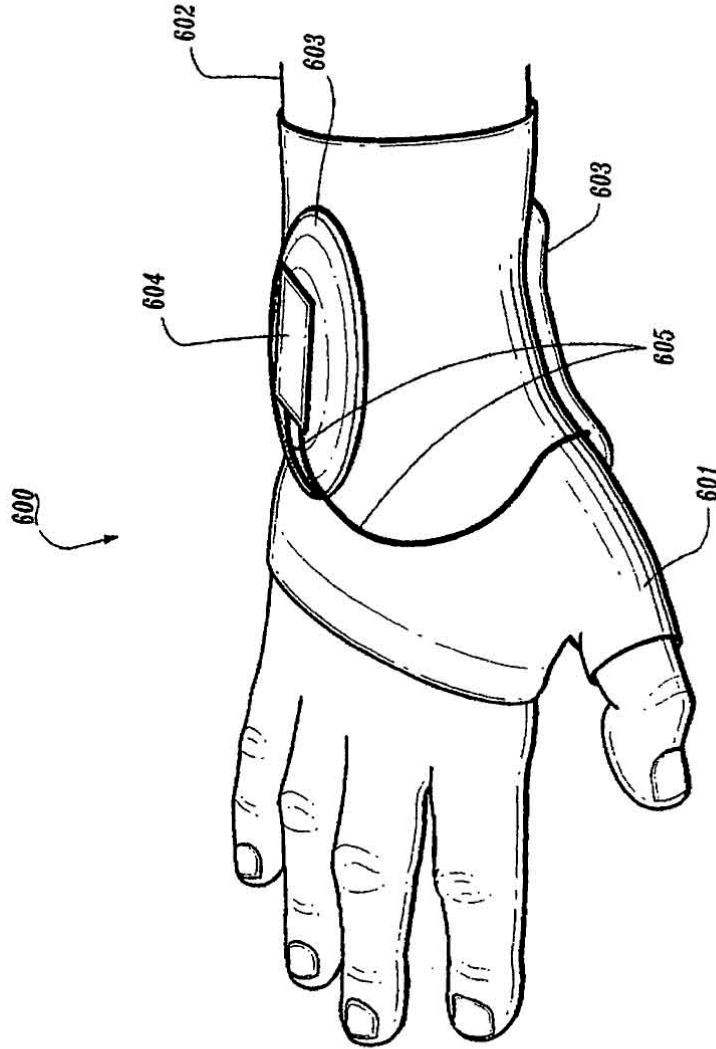
**FIG. 4A**



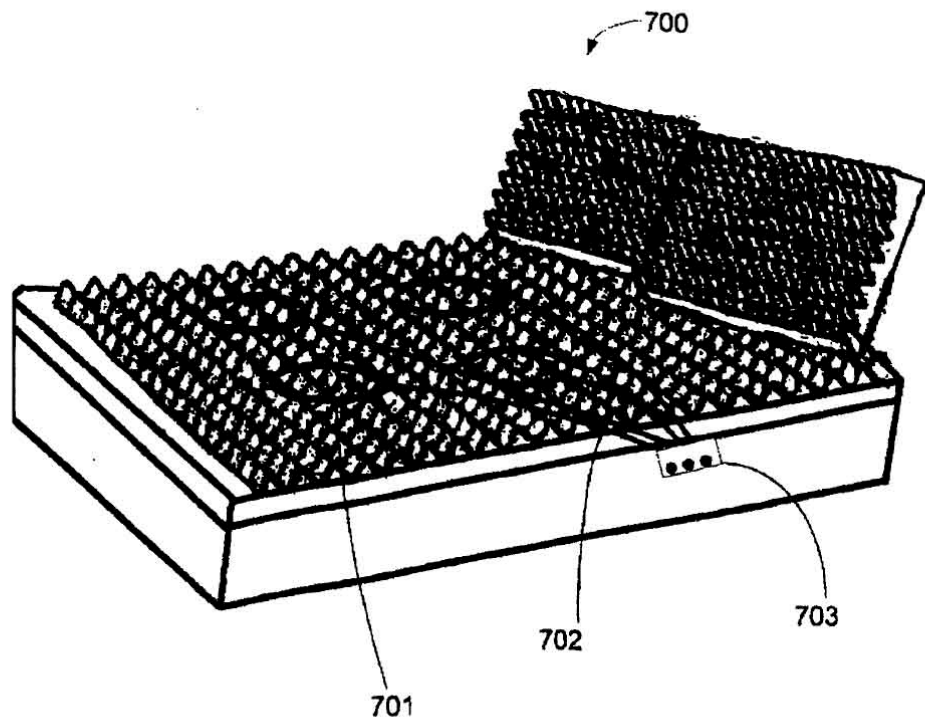
**FIG. 4B**



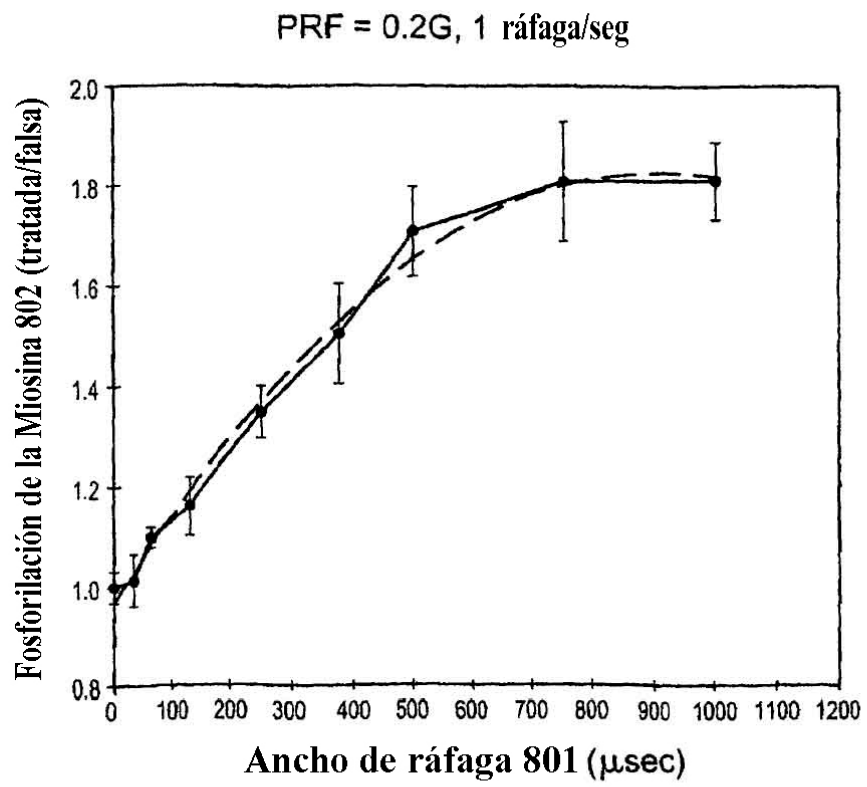
**FIG. 5**



**FIG. 6**



**FIGURA 7**



**FIG. 8**

### CAMBIOS DE LA PERFUSIÓN

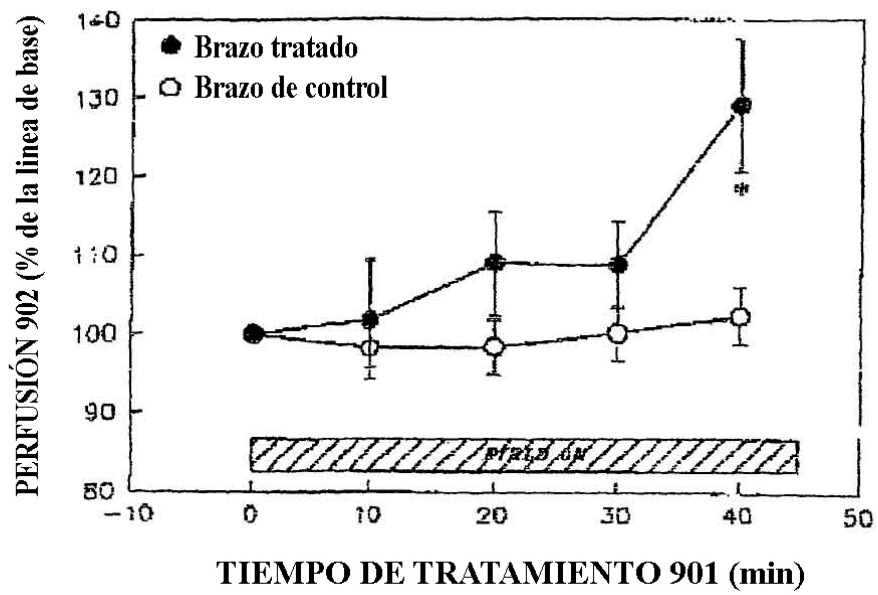


FIG. 9