

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 646**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/05** (2006.01)

**A61N 1/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2003 E 03792591 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 1551506**

54 Título: **Método para el calentamiento local por medio de partículas magnéticas**

30 Prioridad:

**24.08.2002 DE 10238853**

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

**20.02.2014**

73 Titular/es:

**KONINKLIJKE PHILIPS N.V. (100.0%)  
High Tech Campus 5  
5656 AE Eindhoven, NL**

72 Inventor/es:

**GLEICH, B.**

74 Agente/Representante:

**ZUAZO ARALUZE, Alexander**

**ES 2 443 646 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).

**MÉTODO PARA EL CALENTAMIENTO LOCAL POR MEDIO DE PARTÍCULAS MAGNÉTICAS****DESCRIPCIÓN**

5 La invención se refiere a un sistema para el calentamiento local de regiones de un objeto mediante variación de la magnetización de sustancias magnéticas o magnetizables y al uso de tales sustancias.

Se conocen métodos y sistemas de este tipo, por ejemplo, del campo médico. En el transcurso de operaciones denominadas de hipertermia y termoablación, el tejido afectado se calienta a temperaturas dadas de modo que el  
10 tejido se necrose o destruya.

Un problema generalmente encontrado en la hipertermia consiste en que el calentamiento localizado de manera precisa y, por encima de todo, homogéneo de una región de interés del cuerpo puede conseguirse únicamente con dificultad o únicamente haciendo un desembolso grande en equipos específicos. Para restringir la hipertermia al  
15 tejido afectado de la mejor manera posible, es particularmente importante restringir el calentamiento a la región que va a tratarse.

La publicación DE 19937492 da a conocer un aplicador de campo magnético para el calentamiento de cuerpos sólidos o sustancias magnéticas o magnetizables en partes de un objeto. La disposición consiste en un yugo magnético que está hecho de componentes de ferrita y comprende piezas polares así como bobinas enrolladas  
20 alrededor de las piezas polares. Entre las piezas polares está formado un espacio de alojamiento en el que se colocará el objeto que va a tratarse. Todo el espacio de alojamiento y, por tanto, toda la parte del objeto situada en el mismo se atraviesa por un campo magnético alterno durante el funcionamiento.

25 Es un objeto de la invención proporcionar un sistema para el calentamiento de una región objetivo ajustable de un objeto.

Este objeto se alcanza por medio de una disposición para el calentamiento local de una región objetivo de un objeto, en la que están presentes partículas magnéticas en la región objetivo, disposición que incluye

30 a) medios para generar un campo magnético cuya fuerza de campo magnético varía en el espacio de tal manera que en la región objetivo se forman una primera subregión que tiene una fuerza de campo magnético baja y una segunda subregión que tiene una fuerza de campo magnético más alta,

35 b) medios para cambiar la posición en el espacio de las dos subregiones en la región objetivo durante tanto tiempo y a una frecuencia tal, que la región objetivo se caliente.

El sistema según la invención utiliza partículas magnéticas que están presentes en la región objetivo que va a calentarse en el objeto. Debido a su estructura interna, el objeto puede contener de manera permanente tales  
40 partículas. Alternativamente, tales partículas pueden introducirse en el objeto, por ejemplo, por medio de un líquido, previamente al calentamiento.

Se genera un campo magnético espacialmente heterogéneo en la región objetivo. El campo magnético en la primera subregión es tan débil que la magnetización de las partículas no se satura. Bajo la influencia de un campo magnético  
45 que tiene una fuerza de campo dada, las partículas magnéticas no se saturan cuando la magnetización de las partículas cambia en respuesta a un aumento de la fuerza de campo del campo magnético. Esta primera subregión es preferiblemente una región espacialmente coherente; puede ser una región puntiforme aunque también una línea, una superficie o un volumen. En la segunda subregión (es decir, en la parte de la región objetivo que queda fuera de la primera subregión) el campo magnético es suficientemente fuerte para mantener las partículas en un estado de  
50 saturación. Bajo la influencia de un campo magnético, las partículas magnéticas se saturan si el cambio de su magnetización en respuesta a un aumento de la fuerza de campo magnético es claramente menor en comparación con la respuesta en el estado no saturado.

El estado de saturación depende del tipo de partículas magnéticas usadas y viene impuesto generalmente por su estructura física o estructura de estado sólido. La magnetización se satura, por ejemplo, cuando la magnetización de prácticamente todas las partículas se orienta aproximadamente en la dirección del campo magnético externo (segunda subregión), de modo que, en respuesta a un aumento adicional del campo magnético, la magnetización en esa área aumenta significativamente menos que en la primera subregión en respuesta a un aumento correspondiente del campo magnético. Para otras partículas magnéticas, el estado de saturación se alcanza cuando  
60 la respectiva magnetización se orienta en la dirección del campo magnético externo para un número predominante de regiones magnéticas internas.

Cuando la posición en el espacio de la primera subregión se cambia ligeramente, cambia la magnetización de aquellas partículas que están situadas en la primera subregión o que migran desde la primera a la segunda subregión o viceversa. Debido a este cambio de la magnetización, se producen pérdidas de calor, por ejemplo, debido a los efectos de histéresis o a los efectos similares a la histéresis conocidos en las partículas o debido a la

5 iniciación de movimientos de partícula, y la temperatura del medio que rodea las partículas se calienta en una región de calentamiento. Cuando la primera subregión del campo magnético se desplaza por toda la región objetivo, la región de calentamiento corresponderá a la región objetivo. Cuanto menor sea la primera subregión, menor será el tamaño de la región de calentamiento más pequeña posible.

10 Debido a que sólo se produce una cantidad de calor comparativamente pequeña cuando se cambia la magnetización sólo una vez, la magnetización debe cambiarse varias veces. El número necesario de cambios, es decir, la frecuencia dentro de un intervalo de tiempo dado, y la subida de temperatura asociada del medio que rodea las partículas en la región de calentamiento depende de la concentración de partículas, de la producción de calor por cada cambio (que depende en sí misma de la estructura de las partículas y de la velocidad de la inversión magnética) y la disipación de calor en las regiones que rodean la región de calentamiento.

15 Ventajas adicionales frente a los métodos que se conocen del estado de la técnica resultan del uso de dos subregiones con diferentes campos magnéticos, estando la primera subregión con una fuerza de campo baja situada dentro de la segunda subregión con una fuerza de campo más alta y atravesando el campo magnético de la segunda subregión toda la región objetivo. Cuando la región objetivo constituye una pequeña parte de un objeto, el campo magnético de la segunda subregión puede también atravesar regiones del objeto que rodean la región objetivo o todo el objeto. El desplazamiento de la primera subregión que es necesario para el calentamiento tiene lugar entonces exclusivamente dentro de la región objetivo, de modo que incluso aunque la fuerza de campo del campo magnético de la primera subregión cambie en las regiones fuera de la región objetivo, la magnetización de las partículas no cambia. Se consigue de este modo ventajosamente que las regiones que rodean la región objetivo no se calienten, ya que las partículas magnéticas presentes en las mismas están en el estado saturado. Además, no es necesario tampoco colocar las partículas magnéticas exclusivamente en la región objetivo para evitar el calentamiento de regiones circundantes. Esto es ventajoso para aplicaciones médicas en las que las partículas magnéticas llegan, por ejemplo, a la región objetivo a través del torrente sanguíneo y por tanto están también presentes en las regiones circundantes.

20 Como resultado de un tamaño pequeño de la primera subregión puede conseguirse que una región objetivo conformada de manera casi arbitraria pueda calentarse por medio de una variación a modo de cuadrícula de la posición en el espacio de la primera subregión. Cuanto menor es la primera subregión, más fino podrá ser el cuadrículado y por tanto más arbitraria podrá ser también la forma de la región de interés. Además, la región objetivo puede subdividirse en varias subregiones, cada una de las cuales recibe una cantidad diferente de calor. Cuando las subregiones están constituidas por materiales similares, se calentarán en diferente medida. Cuando las subregiones están constituidas por materiales diferentes, toda la región objetivo puede calentarse de manera prácticamente homogénea mediante la adaptación específica del calentamiento respectivo de las subregiones. Con este fin puede adaptarse, por ejemplo, la frecuencia o la duración del calentamiento de las subregiones relativas. Alternativamente, para conseguir calentamiento más eficaz, la región objetivo puede calentarse deliberadamente de manera no homogénea (por ejemplo, regiones externas más intensamente que regiones externas).

25 Una posibilidad para cambiar la posición en el espacio de las dos subregiones consiste en desplazar un sistema de bobinas y/o un sistema de imanes permanentes (o partes del mismo) para generar el campo magnético por una parte, o el objeto con la región que va a calentarse por otra, uno con respecto a otro. Este es un método preferido cuando se tratan objetos muy pequeños por medio de gradientes muy fuertes y la frecuencia necesaria para el calentamiento es baja. La reivindicación 10, sin embargo, describe una realización preferida que no requiere movimientos mecánicos. La posición en el espacio de las dos subregiones puede cambiarse entonces comparativamente rápido; esto ofrece ventajas adicionales en la producción de calor y posibilita frecuencias altas.

30 Las partículas magnéticas que son adecuadas para llevar a cabo la invención deben tener dimensiones que son pequeñas en comparación con el tamaño de las regiones que van a calentarse por medio del método según la invención. Además, la magnetización de las partículas debe alcanzar el estado saturado en respuesta a fuerzas de campo del campo magnético lo más bajas posibles. Cuanto menor sea la fuerza de campo necesaria para este propósito, menor será el calentamiento por cada cambio de la magnetización, pero mayor será la resolución espacial o más débil tendrá que ser el campo magnético (externo) que ha de generarse en la región objetivo. Cuando el método se usa para exámenes médicos, además, es importante que las partículas no sean tóxicas.

35 En una realización las partículas son tan pequeñas que sólo puede formarse un único dominio magnético (monodominio) en el interior de tal partícula, o que no pueden formarse regiones de Weiss. Las dimensiones de las partículas deben ser entonces del orden nanométrico. Partículas de este tipo se usan, por ejemplo, en medios de contraste para exámenes de RM (= resonancia magnética). Tales partículas tienen un tamaño de desde 5 hasta 10 nm. Cuando las dimensiones de las partículas son mayores, pueden ser suficientes fuerzas de campo menores para garantizar la saturación de la magnetización de las partículas. Sin embargo, las dimensiones no deben ser tan grandes que puedan formarse una pluralidad de dominios magnéticos o regiones de Weiss en las partículas. Para partículas conocidas actualmente, por tanto, los tamaños de partícula adecuados están en un intervalo de desde 2 nm hasta aproximadamente 800 nm, dependiendo también el límite superior del material. Un material que es adecuado para partículas de monodominio es, por ejemplo, la magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ). La indicación del tamaño de partícula viene dado meramente a modo de ejemplo, ya que las propiedades del material son más importantes en

este contexto.

Otra realización, sin embargo, utiliza partículas mayores en las que pueden formarse varios dominios magnéticos. Por lo que respecta a la resolución espacial, estas partículas deben estar constituidas por un material magnético que entre en estado saturado en respuesta a una fuerza de campo magnético baja (lo que implica una inducción de saturación baja). Puede prescindirse de esta condición en la realización adicional dada a conocer en la reivindicación 13. Debido a que las partículas sólo comprenden entonces una delgada capa de un material magnético, la saturación magnética se garantiza a una fuerza de campo baja incluso aunque la capa no esté constituida por un material que tiene una inducción de saturación baja.

Otra realización posibilita que las partículas se apliquen de una manera sencilla en el caso de un examen médico. Cuando se hace uso una dispersión con las partículas de monodominio mencionadas anteriormente, esta dispersión puede inyectarse en el torrente sanguíneo de modo que se consiga una concentración de partículas en el tejido que va a calentarse. Tales dispersiones no son tóxicas y son conocidas por su uso en métodos de hipertermia y métodos de termoablación contemporáneos conocidos así como para la mejora del contraste mencionado anteriormente en métodos de RM. En el caso de métodos de RM las partículas son tan pequeñas (desde 5 hasta 10 nm) que no pueden formarse regiones de Weiss en las mismas.

Una dispersión con las partículas definidas en la reivindicación 10 ó 12 puede usarse, por ejemplo, después de que un paciente que va a someterse a un examen haya tomado por vía oral esta dispersión, para el calentamiento de regiones seleccionadas del tracto gastro-intestinal o, por ejemplo, por inyección en el torrente sanguíneo o directamente en el interior del tejido que va a tratarse, para el calentamiento de tejido tumoral.

Generalmente hablando, es ventajoso que las partículas tengan una anisotropía efectiva baja (en este contexto y a continuación en el presente documento el término "anisotropía efectiva" se entenderá como la anisotropía magnética resultante de la anisotropía de forma y de la anisotropía cristalina), debido a que un cambio de su dirección de magnetización no requiere una rotación de estas partículas, de modo que también pueden usarse campos magnéticos que cambian rápidamente. Sin embargo, en la realización dada a conocer en la reivindicación 12 se hace uso del hecho de que, en el caso de partículas que tienen una anisotropía efectiva suficientemente grande (por ejemplo, partículas alargadas), un cambio de la dirección de la magnetización implica una rotación mecánica de las partículas que también puede usarse para la generación de calor.

El calor liberado cuando la magnetización de las partículas magnéticas se cambia con frecuencia se debe a diversos efectos. En el caso de partículas con una pluralidad de regiones de Weiss se produce calor de manera conocida mediante el efecto de histéresis, estando dirigidas las regiones de Weiss, en contra de las fuerzas moleculares, de modo que salen del estado de equilibrio. La contribución por cada unidad de volumen magnetizable es entonces proporcional al área de superficie encerrada por el ciclo de histéresis cuando se traza la densidad de flujo en función de la de la fuerza de campo del campo magnético. La generación de calor puede atribuirse a otros efectos, es decir, los denominados efectos similares a la histéresis, notablemente en el caso de pequeñas partículas con un monodominio. A diferencia de los efectos de histéresis mencionados anteriormente, tales efectos similares a la histéresis se producen habitualmente sólo en el caso de campos magnéticos que cambian rápidamente.

Cabe destacar que hoy en día se conoce un gran número de partículas magnéticas de diferentes formas; su forma puede ser independiente de los mecanismos de calentamiento. Además de partículas esféricas hay, por ejemplo, partículas aciculares que habitualmente comprenden una pluralidad de dominios magnéticos y presentan una rotación mecánica pronunciada bajo la influencia de un campo magnético para alineamiento. Además, se conocen partículas lenticulares planas en las que la magnetización puede rotar en un plano únicamente. Para formas adicionales a este respecto se remite a la literatura técnica relevante.

Otra realización confiere propiedades de adhesión especiales a las partículas magnéticas, de modo que se estimula una concentración muy específica en el espacio de las partículas, notablemente en tejidos especiales.

El tipo de partícula según la reivindicación 12 es particularmente ventajoso para evitar un calentamiento excesivo de la región objetivo. Cuando la temperatura de una partícula magnética sobrepasa la temperatura de Curie, la magnetización de la partícula ya no cambia a pesar del cambio correspondiente de un campo magnético. Por consiguiente, estas partículas no producen calor. Cuando la temperatura cae por debajo de la temperatura de Curie otra vez, la partícula responde una vez más al campo magnético y se produce calor otra vez. Por lo que respecta al uso previsto respectivo, la temperatura de Curie puede tenerse en cuenta ya para la selección de los materiales para las partículas. Esto es importante, por ejemplo, para la hipertermia, en la que se calienta tejido afectado a temperaturas por encima de 41°C, pero en la que debe evitarse el calentamiento excesivo porque, por ejemplo, el tejido sano circundante también se dañaría por transferencia de calor. En el caso de termoablación se buscan temperaturas por encima de 47°C para la destrucción celular aguda, pero en este caso temperaturas excesivas conducen otra vez a efectos secundarios perjudiciales.

Puede generarse un gradiente de campo por medio de imanes permanentes. En la región entre dos polos de la misma polaridad está formado un campo magnético no homogéneo que comprende una pequeña primera subregión

de fuerza de campo baja que está rodeada por una segunda subregión de fuerza de campo más alta. La magnetización no está saturada sólo para las partículas que están presentes en la región alrededor del punto cero del campo (primera subregión). La magnetización está en el estado de saturación para las partículas fuera de esta región.

5 Para hacer el gradiente de campo conmutable, según la reivindicación 3 está previsto un sistema de bobinas de gradiente para generar un gradiente de campo en la región objetivo que es similar al campo magnético descrito anteriormente. Si el sistema de bobinas de gradiente comprende, por ejemplo, dos bobinados similares que están situados a ambos lados de la región objetivo pero están atravesados por corrientes opuestas (bobina de Maxwell), este campo magnético es cero en un punto en el eje de bobinado y aumenta de manera sustancialmente lineal con una polaridad opuesta a ambos lados de este punto. En la realización adicional según la reivindicación 4, la región producida por la disposición de bobinas de gradiente alrededor del punto cero del campo, es decir, la primera subregión, se desplaza dentro de la región objetivo mediante el campo magnético temporalmente variable. Cuando la variación en el tiempo y la orientación de este campo magnético se eligen adecuadamente, el punto cero del campo puede atravesar de esta manera toda la región objetivo.

El calentamiento local será más rápido cuanto más alta sea la frecuencia a la que se cambia la posición del punto cero del campo en la región objetivo, es decir, cuanto más rápido cambie el campo magnético temporalmente variable que se superpone sobre el gradiente de campo magnético. Sin embargo, desde un punto de vista técnico es difícil genera un campo magnético temporalmente variable cuya amplitud sea suficiente para desplazar el punto cero del campo a cada punto de la región objetivo, por una parte, y cuya frecuencia de cambio sea suficientemente alta para producir un calentamiento rápido, por otra. Este problema se mitiga mediante la realización dada a conocer en la reivindicación 5 en la que se generan tres campos magnéticos que son variables a una velocidad diferente y con una amplitud diferente, es decir, preferiblemente por medio de tres disposiciones de bobinas. Es una ventaja adicional que las frecuencias de las variaciones de campo puedan ser tan rápidas (por ejemplo, > 20 kHz) que estén más allá de los límites de la audición humana y por tanto la carga adicional sobre el paciente se reduce. La realización adicional dada a conocer en la reivindicación 6 posibilita el desplazamiento del punto libre de campo en una región tridimensional.

30 Hasta ahora se han tomado ejemplos del campo médico para ilustrar la invención. Sin embargo, generalmente hablando, es también posible usar la invención siempre que puedan introducirse partículas magnéticas en regiones de un objeto que va a calentarse y el objeto pueda tratarse por medio de campos magnéticos.

La invención se describirá en detalle a continuación en el presente documento con referencia a dibujos. En los que:  
 35 la figura 1 muestra un aparato para llevar a cabo la invención,  
 la figura 2 muestra el patrón de líneas de campo producido por una de las bobinas incluidas en el mismo,  
 40 la figura 3 muestra una partícula magnética presente en la región objetivo,  
 las figuras 4a a 4c muestran las características de magnetización de tales partículas,  
 las figuras 4d y 4e muestran el calentamiento dependiente de la fuerza de campo de partículas dadas y sus posiciones en el campo magnético,  
 45 la figura 5 muestra un diagrama de circuito del aparato mostrado en la figura 1, y  
 la figura 6 muestra el desplazamiento del punto libre de campo en una región bidimensional.

50 El número de referencia 1 en la figura 1 indica un objeto, que en este caso es un paciente, que está dispuesto sobre una camilla, de la que sólo se muestra parte de la parte 2 superior. Previamente a un tratamiento de, por ejemplo, un tumor, se inyecta un líquido con partículas magnéticas en el paciente 1.

55 La figura 3 muestra una partícula de este tipo. Comprende un sustrato 100 esférico, por ejemplo, de vidrio que está dotado de una capa 101 magnética blanda que tiene un grosor de, por ejemplo, 5 nm y constituido, por ejemplo, por una aleación de hierro-níquel (por ejemplo, Permalloy). Esta capa puede cubrirse, por ejemplo, por medio de una capa 102 de recubrimiento que protege la partícula frente a ácidos. La fuerza del campo magnético necesaria para la saturación de la magnetización de tales partículas depende del diámetro de las partículas. En el caso de un diámetro de 10  $\mu\text{m}$ , se necesita entonces un campo magnético de aproximadamente 800 A/m (que corresponde aproximadamente a una densidad de flujo de 1 mT), mientras que en el caso de un diámetro de 100  $\mu\text{m}$ , un campo magnético de 80 A/m es suficiente. Se obtienen valores aún menores cuando se elige un recubrimiento de un material que tiene una magnetización de saturación más baja o cuando se reduce el grosor de la capa.

65 Las figuras 4a y 4b muestran la característica de magnetización, es decir, la variación de la magnetización M en función de la fuerza de campo H, en una dispersión con tales partículas. Parece que la magnetización M ya no

cambia más allá de una fuerza de campo  $+ H_C$  y por debajo de una fuerza de campo  $- H_C$ , lo que significa que está implicada una magnetización saturada. La magnetización no está saturada entre los valores  $+ H_C$  y  $- H_C$ .

5 La figura 4a ilustra el efecto de un campo magnético sinusoidal  $H(t)$  si no hay activo ningún campo magnético adicional. La magnetización alterna entre sus valores de saturación al ritmo de la frecuencia del campo magnético  $H(t)$ . La variación resultante en el tiempo de la magnetización se indica mediante la referencia  $M(t)$  en la figura 4a. Parece que la magnetización también cambia periódicamente y que la magnetización de una partícula de este tipo se invierte periódicamente.

10 La parte en línea discontinua de la línea en el centro de la curva indica la variación media aproximada de la magnetización en función de la fuerza de campo. Como desviación desde esta línea central, la magnetización se extiende ligeramente hacia la derecha cuando el campo magnético  $H$  aumenta desde  $- H_C$  hasta  $+ H_C$  y ligeramente hacia la izquierda cuando el campo magnético  $H$  disminuye desde  $+ H_C$  hasta  $- H_C$ . Este efecto conocido se denomina efecto de histéresis que subyace a un mecanismo para la generación de calor. El área de superficie de histéresis que se forma entre las trayectorias de la curva y cuya forma y tamaño dependen del material, es una medida de la generación de calor tras la variación de la magnetización.

20 La figura 4b muestra el efecto de un campo magnético sinusoidal  $H(t)$  sobre el que se superpone un campo magnético estático  $H_1$ . Debido a que la magnetización está en el estado saturado, no se ve prácticamente afectada por el campo magnético sinusoidal  $H(t)$ . La magnetización  $M(t)$  permanece constante en el tiempo en esta área. Por consiguiente, el campo magnético  $H(t)$  no provoca un cambio en el estado de la magnetización y no da lugar a calor. La curva de histéresis no se muestra en el presente documento.

25 Por encima y por debajo del paciente 1 o de la parte superior de la camilla están previstas una pluralidad de pares de bobinas cuyo alcance define la región de tratamiento (figura 1). Un primer par 3 de bobinas comprende los dos bobinados 3a y 3b construidos idénticamente que están dispuestos coaxialmente por encima y por debajo del paciente y que se atraviesan por corrientes iguales pero de sentidos opuestos. Preferiblemente, se usan corrientes continuas en este caso. El gradiente de campo magnético así generado se representa mediante las líneas 300 de campo en la figura 2. Tiene un gradiente sustancialmente constante en la dirección del eje (vertical) del par de bobinas y alcanza el valor cero en un punto de este eje. Partiendo de este punto libre de campo, la fuerza del campo magnético aumenta en las tres direcciones espaciales a medida que aumenta la distancia. En una región 301 que se indica mediante una línea discontinua (la primera subregión) alrededor del punto libre de campo, la fuerza de campo es tan pequeña que la magnetización de partículas presentes en esa área no está saturada, mientras que está en un estado de saturación fuera de la región 301. En la región que queda fuera de la región 301 (la segunda subregión 302) la magnetización de las partículas está en el estado de saturación.

40 El tamaño de la región 301 depende, por una parte, de la fuerza del gradiente de campo magnético y, por otra, de la fuerza del campo magnético necesaria para la saturación. La fuerza de campo de este campo magnético asciende a, por ejemplo, 800 A/m para un diámetro de 10  $\mu\text{m}$  de la esfera mostrada en la figura 3 y a 80 A/m para un diámetro de 100  $\mu\text{m}$ . Para este último valor y un gradiente de la fuerza de campo del campo magnético que asciende a  $160 \cdot 10^3 \text{ A/m}^2$ , la región 301 en la que la magnetización de las partículas no está saturada tiene dimensiones de 1 mm.

45 Cuando se superpone un campo magnético adicional sobre el gradiente de campo magnético en la región de tratamiento, la región 301 se desplaza en la dirección de este campo magnético; la medida de este desplazamiento aumenta a medida que aumenta la fuerza del campo magnético. Cuando el campo magnético superpuesto es variable en el tiempo, la posición de la región 301 varía de manera correspondiente en el tiempo y en el espacio.

50 Para generar estos campos magnéticos temporalmente variables para cualquier dirección en el espacio están previstos tres pares de bobinas adicionales. El par 4 de bobinas con los bobinados 4a y 4b genera un campo magnético que se extiende en la dirección del eje de las bobinas del par 3a, 3b de bobinas, es decir, verticalmente. Para ello, los dos bobinados se atraviesan por corrientes iguales en el mismo sentido. El efecto que puede conseguirse por medio de este par de bobinas puede conseguirse también, en principio, mediante la superposición de corrientes en el mismo sentido sobre las corrientes iguales, opuestas, en el par 3a, 3b de bobinas, de modo que la corriente disminuye en un par de bobinas y aumenta en el otro par de bobinas. Sin embargo, puede ser ventajoso que el gradiente de campo magnético temporalmente constante y el campo magnético vertical temporalmente variable se generen por pares de bobinas separados.

60 Dos pares de bobinas adicionales, que comprenden los bobinados 5a, 5b y 6a, 6b, están previstos para generar campos magnéticos que se extienden horizontalmente en el espacio en la dirección longitudinal del paciente y en una dirección perpendicular a la misma. Si se usaran pares de bobinas de tipo Helmholtz, como los pares 3a, 3b, 4a y 4b de bobinas, para este propósito, estos pares de bobinas tendrían que disponerse a la izquierda y a la derecha de la región de tratamiento o delante y detrás de esta región, respectivamente. Esto afectaría a la accesibilidad de la región de tratamiento.

65 Por tanto, los bobinados 5a, 5b y 6a, 6b de los pares de bobinas se disponen también por encima y por debajo de la

región de tratamiento y, por tanto, su configuración de bobinado debe ser diferente de la del par 4a, 4b de bobinas. Sin embargo, se conocen bobinas de este tipo del campo de los aparatos de resonancia magnética con imanes abiertos (TMR abierta) en los que se sitúa un par de bobinas de RF por encima y por debajo de la región de tratamiento, pudiendo generar dicho par de bobinas de RF un campo magnético horizontal temporalmente variable. Por tanto, no es necesario detallar adicionalmente en el presente documento la construcción de tales bobinas.

Como alternativa para el par 3 de bobinas mostrado en la figura 1, pueden usarse también imanes permanentes para generar el gradiente de campo magnético. En el espacio entre dos polos de imanes permanentes está formado un campo magnético que es similar al de la figura 2, es decir, cuando los polos tienen la misma polaridad.

La figura 5 muestra un diagrama de circuito del aparato mostrado en la figura 1. El par 3 de bobinas representado de manera esquemática (los índices a, b se han omitido por motivos de simplicidad para todos los pares de bobinas en la figura 5) recibe una corriente continua desde una fuente 31 de corriente controlable, corriente que puede controlarse y activarse y desactivarse mediante la unidad 10 de control. La unidad 10 de control actúa conjuntamente con una estación 12 de trabajo a través de la cual un usuario puede manejar el aparato y a través de la cual el aparato puede conectarse a una red de ordenadores adicionales. Dependiendo de sus capacidades, la unidad 10 de control u otros componentes del aparato pueden integrarse también en la estación 12 de trabajo. La introducción de datos por parte del usuario es posible a través de un teclado u otro dispositivo 14 de entrada.

Los pares de bobinas 4, 5, 6 reciben sus corrientes desde amplificadores 41, 51 y 61 de corriente. La variación en el tiempo de las corrientes  $I_x$ ,  $I_y$  e  $I_z$  que van a amplificarse, produciendo los campos magnéticos deseados, viene impuesta por un respectivo generador 42, 52 y 62 de formas de onda, respectivamente. Los generadores 42, 52, 62 de formas de onda están controlados por la unidad 10 de control que calcula la variación en el tiempo de las corrientes necesaria para el tratamiento en cuestión y la carga en los generadores de formas de onda. Durante el tratamiento, estas señales se leen desde los generadores de formas de onda y se aplican a los amplificadores 41, 51, 61 que forman, a partir de las mismas, las corrientes necesarias para los pares 4, 5 y 6 de bobinas.

Para partículas que contribuyen al calentamiento debido al movimiento mecánico, puede usarse un valor de, por ejemplo,  $130 \text{ Hz} \cdot \text{m/A}$ , como valor objetivo para la frecuencia de la variación de campo magnético (para las partículas mostradas en la figura 3 pueden usarse, por ejemplo, frecuencias de  $25 \text{ kHz} \cdot \text{m/A}$  o  $250 \text{ kHz} \cdot \text{m/A}$  dependiendo de las propiedades de capa), de modo que se obtiene una frecuencia de aproximadamente  $1 \text{ MHz}$  para una fuerza de campo del campo magnético de  $8 \cdot 10^3 \text{ A/m}$  como la necesaria para la inversión magnética completa. Esta frecuencia se impone a uno de los tres pares 4, 5 ó 6 de bobinas, por ejemplo al par 4 de bobinas, de modo que la región objetivo se ve afectada por un campo alterno y la región 301 de campo magnético se desplaza continuamente de manera rápidamente oscilante en la dirección del campo magnético del par 4 de bobinas. Como resultado, una región cuasi unidimensional de una longitud que puede ajustarse por medio de la amplitud de la correspondiente corriente de bobina se calienta como región objetivo en la región de tratamiento (en el caso de una forma esférica de la región 301, se obtiene una región cilíndrica alargada en lugar de una tira). La potencia de calentamiento total aplicada a esta tira depende, entre otras cosas, también de la frecuencia y la amplitud del campo alterno (que vienen dadas por la longitud en el espacio de la tira), así como de la fuerza de campo necesaria para el máximo desarrollo de calor (por ejemplo, fuerza de campo de saturación). Cuanto más alta sea la frecuencia, mayor será la potencia de calentamiento. La región 301 de campo magnético rápidamente oscilante se mueve en la otra dimensión por medio de los otros dos pares 5 y 6 de bobinas, de modo que se calienta toda la región objetivo.

La figura 6 muestra la superposición de los campos magnéticos individuales a modo de ejemplo. La región 301 se desplaza rápidamente en la dirección y de manera oscilante, debiéndose el desplazamiento al campo magnético periódicamente variable del par 4 de bobinas. Para una mejor representación, la frecuencia del campo magnético generado por el par 4 de bobinas se muestra como que es significativamente más baja, es decir, en comparación con las frecuencias del otro campo, de lo que realmente es el caso en la práctica.

El campo del par 5 de bobinas que varía de manera comparativamente lenta en comparación con el campo en la dirección y se superpone sobre este campo en la dirección x. Cuando se alcanza una posición dada en la dirección x, el desplazamiento en la dirección x se invierte (la región 301 se desplaza por tanto hacia atrás), y al mismo tiempo el campo en la dirección y varía en una cantidad constante, de modo que el desplazamiento bidimensional de la región 301 a través de la región objetivo, tal como se muestra en la figura 7, se obtiene como la parte de la región de tratamiento que va a calentarse. Si la cantidad constante es significativamente menor, sólo se producirá un pequeño desplazamiento del campo en la dirección y, de modo que, debido a los solapamientos, la región 301 cubrirá un punto en la región objetivo repetidamente. Si se superpone una componente adicional sobre este campo después de cada barrido de la región bidimensional, es decir, una componente que desplaza el campo magnético en la dirección z (que corresponde al campo magnético del par 6 de bobinas), la región 301 puede desplazarse a través de una región objetivo tridimensional.

Generalmente hablando, existe una relación no lineal entre el desplazamiento de la región 301 desde su posición en el centro de la disposición 3 de bobinas de gradiente y la corriente a través de la disposición de bobinas de gradiente. Además, las tres bobinas deben generar generalmente un campo magnético si la región 301 ha de desplazarse a lo largo de una línea recta que se extiende fuera del centro (por ejemplo, en el caso de un

desplazamiento a modo de cuadrícula a través de la región objetivo). Lo anterior lo tiene en cuenta la unidad de control al seleccionar la variación en el tiempo de las corrientes, por ejemplo, por medio de tablas apropiadas. Por tanto, la región 301 puede desplazarse a lo largo de trayectorias formadas arbitrariamente a través de la zona de examen, de modo que el desplazamiento anterior de una tira rápidamente oscilante debe considerarse meramente a modo de ejemplo.

Para aplicaciones dadas puede ser útil calentar sólo una región esférica o puntiforme en lugar de una tira unidimensional y desplazar esta región puntiforme en las tres direcciones espaciales. Esto puede realizarse, por ejemplo, por medio de un quinto par de bobinas que no se muestra en las figuras y que desplaza la primera subregión 301 de manera rápidamente oscilante en el espacio exactamente tanto que prácticamente sólo las partículas que están ubicadas en y alrededor de la subregión 301 contribuyen al calentamiento. Alternativamente, puede generarse también un campo alterno correspondiente mediante uno o más de los pares 4, 5 ó 6 de bobinas, al mismo tiempo que se superponen correspondientes campos magnéticos lentamente variables para el desplazamiento en el espacio de la subregión 301. La configuración en el espacio y en el tiempo de la rápida oscilación depende de las partículas usadas.

Además, la temperatura de la región objetivo puede determinarse durante el tratamiento por medio de componentes que no se muestran. Esto puede realizarse, por ejemplo, por medio de un sensor de temperatura que se introduce en la región objetivo antes del tratamiento. Alternativamente, también pueden usarse métodos conocidos de microondas. Para impedir el sobrecalentamiento, la frecuencia puede adaptarse dinámicamente durante el calentamiento, es decir, dependiendo de la temperatura medida. Por ejemplo, para ralentizar la subida de temperatura, la frecuencia se reduce cada vez más a medida que aumenta la temperatura. Si no se usan medios para la medición de temperatura, los parámetros con respecto a frecuencia y duración se seleccionan basándose en la experiencia del usuario.

En lugar de usar las partículas magnéticas con un recubrimiento magnético blando tal como se describe en referencia a la figura 3, pueden usarse las denominadas partículas de monodominio de un material ferromagnético o un material ferrimagnético. Estas partículas tienen dimensiones del orden del nanómetro y son tan pequeñas que no pueden formarse dominios magnéticos o regiones de Weiss en las mismas. Tales partículas pueden inyectarse en el torrente sanguíneo de un paciente en una dispersión coloidal adecuada. Las dispersiones de este tipo se inyectan ya como medio de contraste en el campo de la tomografía por resonancia magnética. Las partículas magnéticas usadas en ese campo tienen un tamaño de desde 5 hasta 10 nm. La fuerza de campo magnético necesaria para la saturación disminuye en  $1/d^3$ , donde  $d$  es el diámetro de partícula. Por tanto, las dimensiones de estas partículas debe ser lo más grandes posible, pero no tan grandes que puedan formarse dominios magnéticos en las mismas. Dependiendo del material magnético en cuestión, el valor óptimo está entre 2 y 800 nm.

La figura 4c muestra un ejemplo de la variación de la magnetización de una partícula de este tipo en el caso de un campo magnético  $H$  lentamente variable. A diferencia de las partículas mostradas en la figura 3, en este caso no se forma ningún ciclo de histéresis, o sólo uno muy pequeño. Sin embargo, si el campo magnético  $H$  varía rápidamente, se produce calor debido a los efectos similares a la histéresis mencionados anteriormente, por ejemplo, debido a la rotación de Néel (dinámica de rotación amortiguada así como anisotropías en la composición molecular), debido a la rotación de las partículas en el medio circundante o debido a la resonancia ferromagnética. Dado que estos efectos son conocidos, no se detallarán en el presente documento y se remite a la literatura técnica relevante.

En tipos dados de tales partículas se produce una cantidad particularmente grande de calor cuando el campo magnético no varía en todo el intervalo entre las dos fuerzas de campo -  $H_c$  y +  $H_c$  necesarias para la saturación, sino sólo en un pequeño intervalo. La figura 4d muestra, a modo de ejemplo, la cantidad de calor  $A$  generada dependiendo del campo magnético  $H$  para una partícula de este tipo, superponiéndose sobre cada fuerza de campo  $H$  adicionalmente un campo alterno  $H(t)$  rápidamente oscilante de una cantidad  $\Delta H$  que es muy pequeña en comparación con la fuerza de campo  $H$ , de modo que se obtiene un campo global que asciende a  $H = H_{const} \pm \Delta H$ . En comparación con  $H_{const}$ , la fuerza de campo  $\Delta H$  es tan pequeña que no puede representarse en la figura 4d. En la figura 4d la generación de calor es la mayor en el caso de una fuerza de campo  $H = H_2 \pm \Delta H$  bajo la influencia del campo alterno  $\Delta H$ . Además de la amplitud, la selección de la frecuencia del campo alterno  $\Delta H$  depende en gran medida de la composición de las partículas y puede oscilar desde unos pocos cientos de Hz hasta incluso el intervalo de las microondas.

A partir de esto se deduce que cuando se desplaza la primera subregión, una partícula de este tipo es la que más calor genera cuando la región de la primera subregión, que tiene la fuerza de campo  $H_2$ , atraviesa la partícula. A modo de ilustración, la figura 4e muestra el gradiente de campo de la figura 2 con la primera subregión 301. La línea 305 caracteriza una región con la fuerza de campo  $H_2$ . Cuando la región 301 se desplaza sólo muy poco en el espacio y de manera rápidamente oscilante alrededor de la coordenada de punto cero mostrada, se superpone un campo alterno (notablemente sobre la región con la fuerza de campo  $H_2$ ) y las partículas ubicadas en la proximidad de o sobre la línea 305 son las que más calor producen. Las partículas ubicadas remotamente dentro de la línea 305 apenas contribuyen entonces a la generación de calor, debido a que la fuerza de campo  $H$  en la región es menor que  $H_2$  y sólo se produce poco calor para tal fuerza de campo según la figura 4d. En este caso la configuración del



5 campo magnético dentro de la línea 305 sólo tiene una importancia secundaria y, a diferencia de la situación mostrada, la fuerza de campo no tiene que volverse cero de manera absolutamente necesaria. Dependiendo de la trayectoria recorrida durante el desplazamiento rápido en el espacio y/o del efecto similar a la histéresis que provoca el desarrollo de calor, puede ocurrir que las partículas que contribuyen al calentamiento no estén ubicadas en una subregión coherente alrededor de la línea 305 como se muestra en la figura 4e, sino en una pluralidad de subregiones de la primera subregión 301 que están separadas entre sí.

10 Para partículas magnéticas cabe destacar que se concentran en diferente medida en diferentes tipos de tejido. Este efecto puede usarse para la colocación específica de las partículas magnéticas y por tanto para el calentamiento local y puede intensificarse encerrando las partículas por medio de un recubrimiento de moléculas orgánicas que mejoran la biocompatibilidad y tiene propiedades adhesivas dadas para concentrarse sobre o en estructuras biológicas dadas. En el caso ideal, la concentración de las partículas tiene lugar sólo en las partes del tejido que van a tratarse, de modo que, por una parte, se reduce el riesgo de calentamiento accidental de partes cercanas del tejido y, por otra, se mitigan los requisitos en cuanto a la precisión del desplazamiento en el espacio de la primera subregión.

20 El calentamiento de la región objetivo más allá de una temperatura máxima puede evitarse cuando el material magnético de las partículas tiene una temperatura de Curie que está en la proximidad de la temperatura máxima admisible. En el caso de un aumento de temperatura más allá de la temperatura de Curie, las partículas pierden sus propiedades magnéticas, de modo que no tiene lugar inversión de la magnetización en respuesta a la variación del campo magnético y, por tanto, no se produce calentamiento adicional. Cuando la temperatura cae por debajo de la temperatura de Curie otra vez, las partículas pueden magnetizarse una vez más.

25 Pueden observarse efectos similares, que pueden usarse también para control de temperatura, para algunos materiales ferrimagnéticos. Cuando se alcanza una denominada "temperatura de compensación", la fuerza de campo magnético necesaria para la saturación cae aproximadamente al valor cero. Cuando este valor se sobrepasa ligeramente, la fuerza de campo necesaria aumenta inmediatamente otra vez. Las variaciones dependientes de la temperatura de las anisotropías de algunas partículas magnéticas pueden usarse también adecuadamente para el control de temperatura.

30

**REIVINDICACIONES**

1. Disposición para el calentamiento local de una región objetivo de un objeto, en la que están presentes partículas magnéticas en la región objetivo, disposición que incluye
  - a) medios para generar un campo magnético cuya fuerza de campo magnético varía en el espacio de tal manera que en la región objetivo se forman una primera subregión (301) que tiene una fuerza de campo magnético baja y una segunda subregión (302) que tiene una fuerza de campo magnético más alta,
  - b) medios para cambiar la posición en el espacio de las dos subregiones en la región objetivo durante tanto tiempo y a una frecuencia tal, que la región objetivo se caliente;
  - c) medios para determinar la temperatura de la región objetivo; y
  - d) medios para adaptar dinámicamente dicha frecuencia durante el calentamiento, dependiendo de la temperatura determinada.
2. Disposición según la reivindicación 1, en la que los medios para generar el campo magnético incluyen una disposición de imanes permanentes para generar un gradiente de campo magnético cuya dirección está invertida en la primera subregión de la región objetivo y que comprende un cruce por cero.
3. Disposición según la reivindicación 1, en la que los medios para generar el campo magnético incluyen un sistema de bobinas de gradiente para generar un gradiente de campo magnético cuya dirección está invertida en la primera subregión de la región objetivo y que comprende un cruce por cero.
4. Disposición según la reivindicación 1, que comprende medios para generar un campo magnético que se superpone sobre el gradiente de campo magnético y que varía en el tiempo para desplazar las dos subregiones en la región objetivo.
5. Disposición según la reivindicación 1, que comprende medios para generar un primer campo magnético y al menos dos campos magnéticos adicionales que se superponen sobre el gradiente de campo magnético, siendo el primer campo magnético variable rápidamente en el tiempo y con una amplitud baja mientras que los dos campos magnéticos adicionales son variables lentamente en el tiempo y con una amplitud alta.
6. Disposición según la reivindicación 5, en la que los tres campos magnéticos se extienden esencialmente en perpendicular unos con respecto a otros en la región objetivo
7. Partículas de monodominio de un material ferromagnético o de un material ferrimagnético para su uso en un método que va a llevarse a cabo mediante una disposición según la reivindicación 1 para el calentamiento local de una región objetivo de un objeto, en las que dichas partículas están presentes en la región objetivo, método que incluye las etapas de:
  - a) generar un campo magnético cuya fuerza de campo magnético varía en el espacio de tal manera que en la región objetivo se forman una primera subregión (301) que tiene una fuerza de campo magnético baja y una segunda subregión (302) que tiene una fuerza de campo magnético más alta,
  - b) cambiar la posición en el espacio de las dos subregiones en la región objetivo durante tanto tiempo y con una frecuencia tal, que la región objetivo se caliente.
8. Partículas de multidominio de un material ferromagnético o de un material ferrimagnético para su uso en un método que va a llevarse a cabo mediante una disposición según la reivindicación 1 para el calentamiento local de una región objetivo de un objeto, en las que dichas partículas están presentes en la región objetivo, método que incluye las etapas de:
  - a) generar un campo magnético cuya fuerza de campo magnético varía en el espacio de tal manera que en la región objetivo se forman una primera subregión (301) que tiene una fuerza de campo magnético baja y una segunda subregión (302) que tiene una fuerza de campo magnético más alta,
  - b) cambiar la posición en el espacio de las dos subregiones en la región objetivo durante tanto tiempo y con una frecuencia en el intervalo de desde unos pocos cientos de Hz hasta el intervalo de las microondas de tal manera que la región objetivo se caliente.
9. Partículas de multidominio para su uso según la reivindicación 8, que comprenden sustratos que tienen dimensiones del orden del  $\mu\text{m}$  y están dotadas de una capa de un material ferromagnético blando que es delgada en comparación con dichas dimensiones.

10. Dispersión coloidal que comprende las partículas para su uso según la reivindicación 7 u 8.
- 5 11. Partículas magnéticas encerradas por una envoltura molecular para concentración específica de tejidos para su uso en un método que va a llevarse a cabo mediante una disposición según la reivindicación 1 para el calentamiento local de una región objetivo de un objeto, en las que dichas partículas magnéticas están presentes en la región objetivo, método que incluye las etapas de:
- 10 a) generar un campo magnético cuya fuerza de campo magnético varía en el espacio de tal manera que en la región objetivo se forman una primera subregión (301) que tiene una fuerza de campo magnético baja y una segunda subregión (302) que tiene una fuerza de campo magnético más alta,
- 15 b) cambiar la posición en el espacio de las dos subregiones en la región objetivo durante tanto tiempo y con una frecuencia en el intervalo de desde unos pocos cientos de Hz hasta el intervalo de las microondas de tal manera que la región objetivo se caliente.
- 20 12. Partículas magnéticas para su uso en un método que va a llevarse a cabo mediante una disposición según la reivindicación 1 para el calentamiento local de una región objetivo de un objeto, en las que dichas partículas magnéticas están presentes en la región objetivo, método que incluye las etapas de:
- 25 a) generar un campo magnético cuya fuerza de campo magnético varía en el espacio de tal manera que en la región objetivo se forman una primera subregión (301) que tiene una fuerza de campo magnético baja y una segunda subregión (302) que tiene una fuerza de campo magnético más alta,
- b) cambiar la posición en el espacio de las dos subregiones en la región objetivo durante tanto tiempo y con una frecuencia en el intervalo desde unos pocos cientos de Hz hasta el intervalo de las microondas de tal manera que la región objetivo se caliente, correspondiendo la temperatura de Curie de las partículas a la temperatura reinante en la región objetivo después del calentamiento deseado o correspondiendo a una temperatura máxima admisible en la región objetivo.

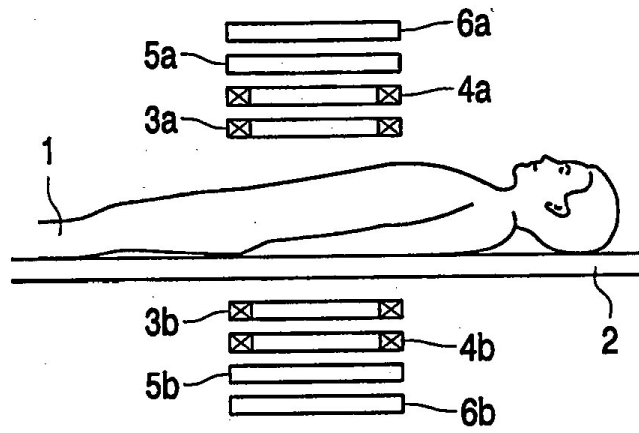


FIG. 1

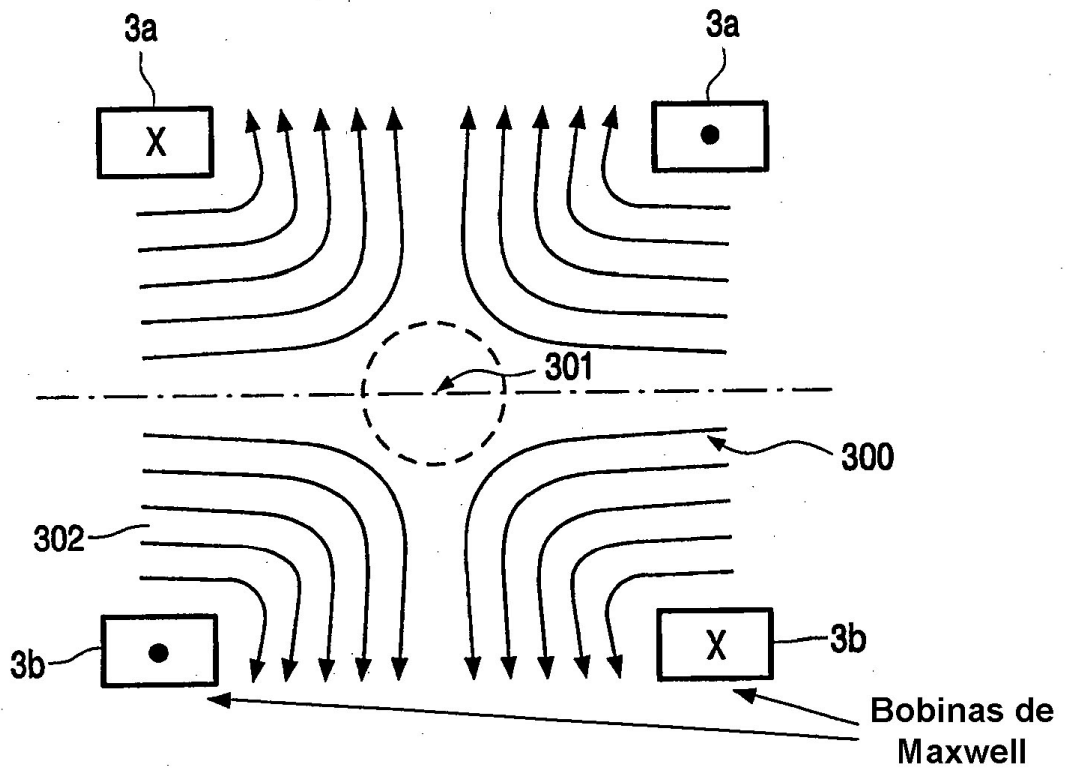


FIG. 2

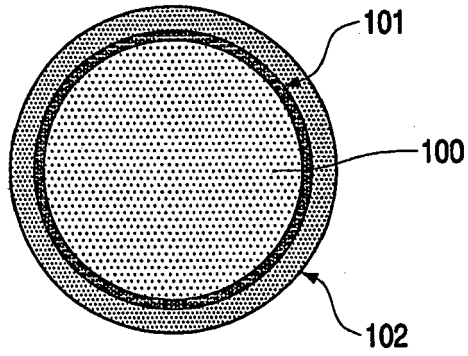


FIG. 3

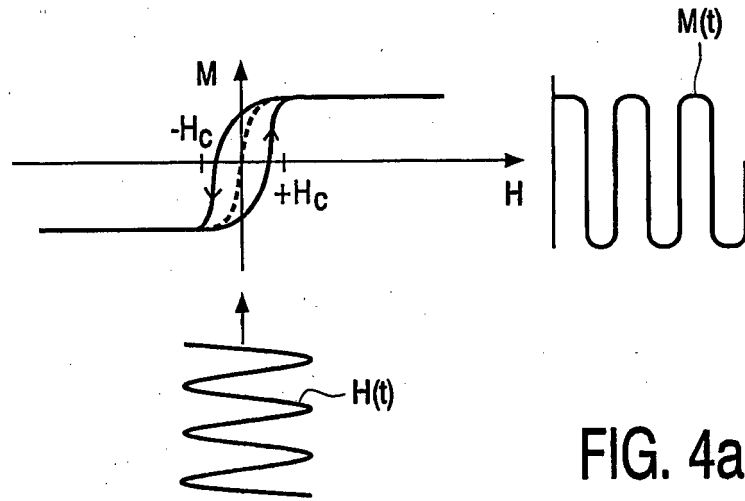


FIG. 4a

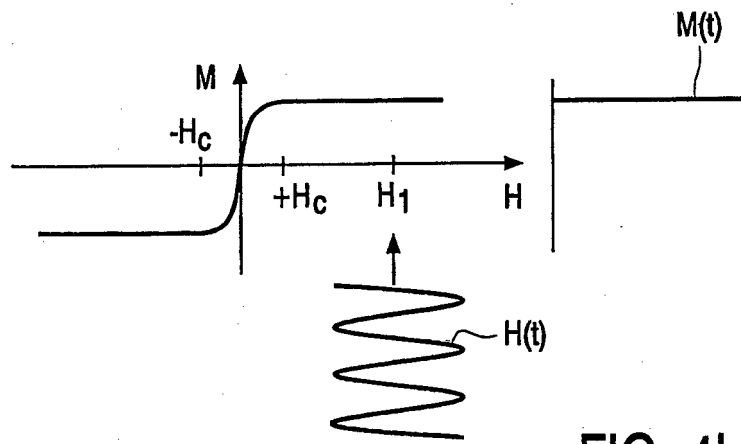


FIG. 4b

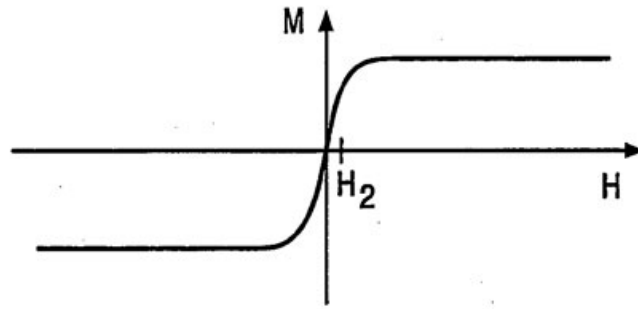


FIG. 4c

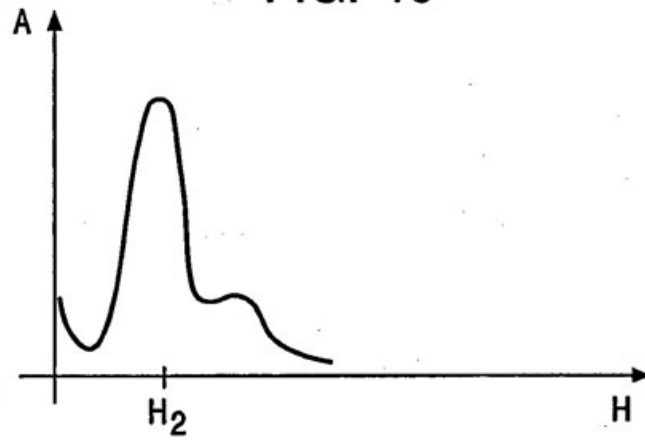


FIG. 4d

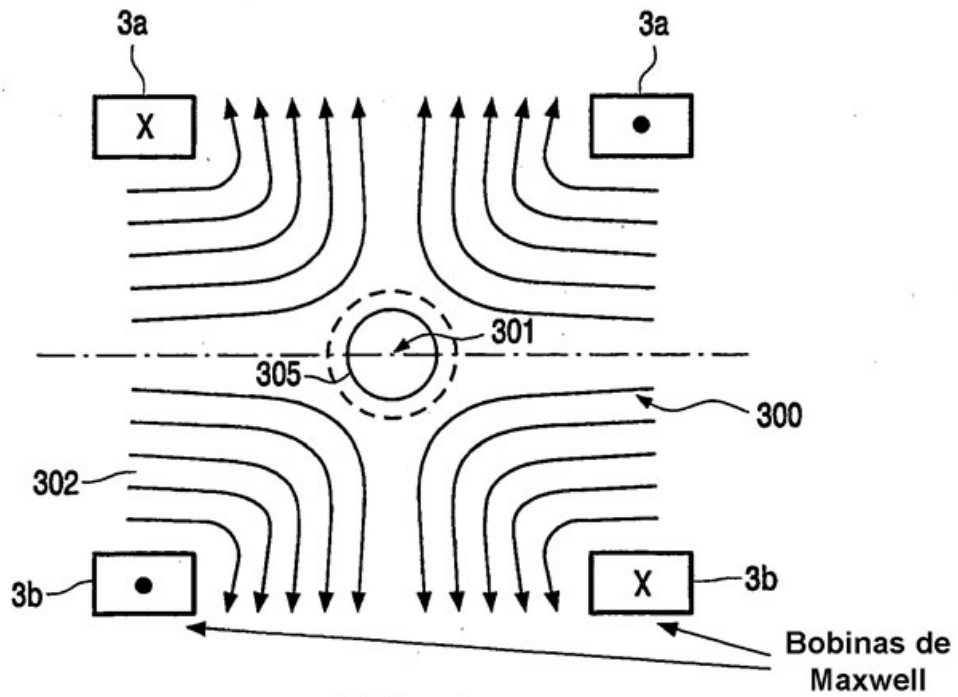


FIG. 4e

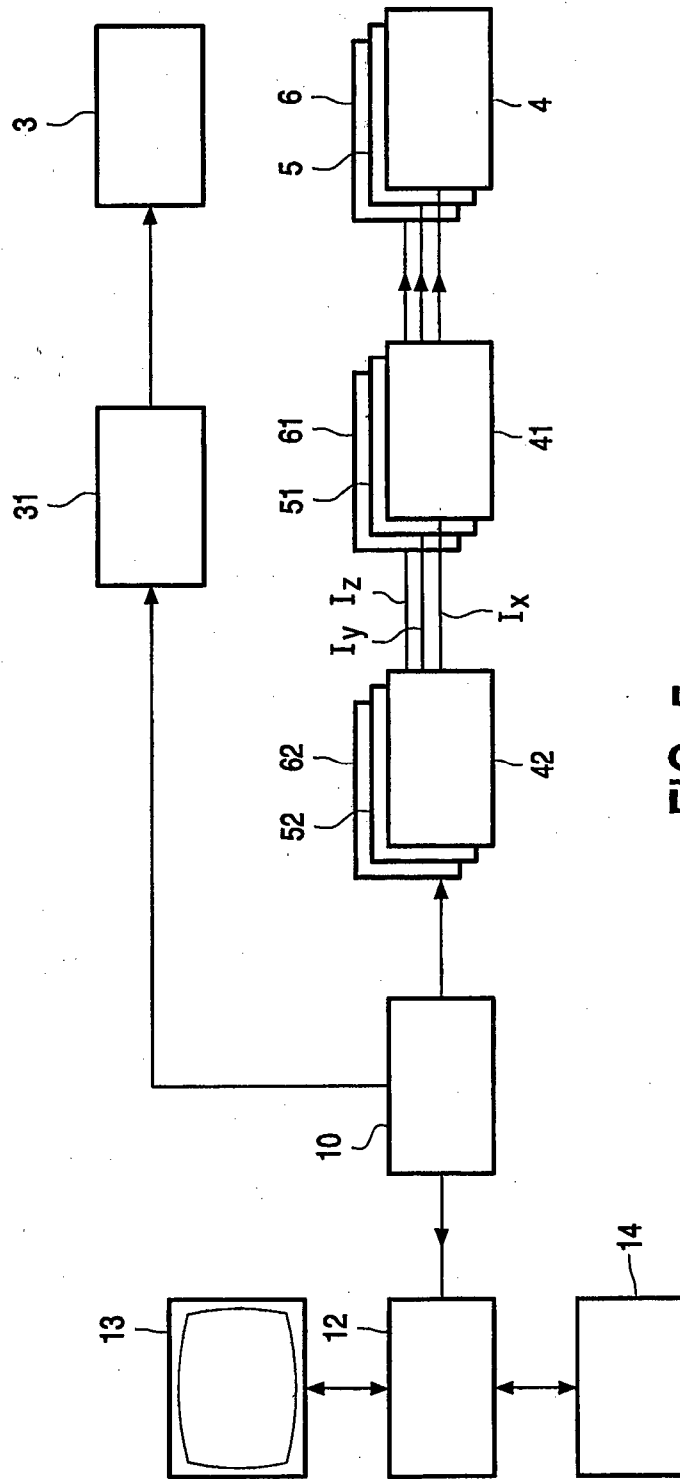


FIG. 5

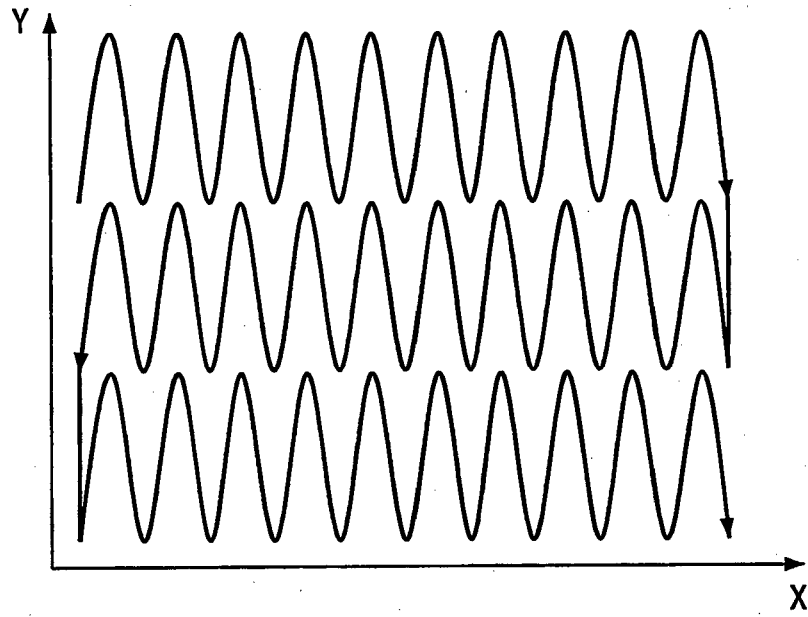


FIG. 6