

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 503 140**

51 Int. Cl.:

A61N 7/02 (2006.01)
A61B 17/22 (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01)
A61B 17/00 (2006.01)
A61B 18/00 (2006.01)
A61N 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2010** **E 10794791 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014** **EP 2448636**

54 Título: **Parámetros de potencia para catéter ultrasónico**

30 Prioridad:

03.07.2009 US 222959 P

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

06.10.2014

73 Titular/es:

EKOS CORPORATION (100.0%)
11911 North Creek Parkway South
Bothell, WA 98011, US

72 Inventor/es:

SOLTANI, AZITA y
VOLZ, KIM R.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 503 140 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

Parámetros de potencia para catéter ultrasónico

Campo de la invención

5 La presente invención generalmente está relacionada con sistemas de ultrasonidos y más específicamente con sistemas de catéter de ultrasonidos.

Antecedentes de la invención

10 La energía ultrasónica se ha venido utilizando para aumentar la administración y/o el efecto intravasculares de diversos compuestos terapéuticos. En un sistema se utilizan catéteres de ultrasonidos para administrar energía ultrasónica y compuestos terapéuticos a un lugar de tratamiento dentro del sistema vascular de un paciente. Tales catéteres de ultrasonidos pueden comprender un miembro alargado configurado para avanzar a través del sistema vascular de un paciente y un conjunto de ultrasonidos que se coloca cerca de una parte extrema distal del miembro alargado. El conjunto de ultrasonidos se configura para emitir energía ultrasónica. Tales catéteres de ultrasonidos pueden incluir un paso interno de administración de fluido que se utiliza para administrar el compuesto terapéutico al lugar de tratamiento. En esta manera, la energía ultrasónica se administra al lugar de tratamiento para aumentar el efecto y/o la administración del compuesto terapéutico.

15 Por ejemplo, los catéteres de ultrasonidos se han utilizado exitosamente para tratar vasos sanguíneos humanos que han quedado obstruidos por placa, trombos, émbolos u otras sustancias que reducen la capacidad del vaso para llevar sangre. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. 6.001.069. Para eliminar la oclusión, se hace avanzar el catéter de ultrasonidos a través del sistema vascular del paciente para administrar directamente a la oclusión un compuesto terapéutico que contiene compuestos en disolución. Para aumentar el efecto y/o la administración del compuesto terapéutico, se emite energía ultrasónica al compuesto terapéutico y/o al tejido circundante en el lugar de tratamiento. En otras aplicaciones se utilizan catéteres de ultrasonidos para otras finalidades, tal como para la administración y la activación de fármacos activados por luz. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. 6.176.842.

Compendio de la invención

25 Si bien se ha probado que tales sistemas de catéteres de ultrasonidos han tenido éxito, existe la necesidad general de continuar mejorando la eficacia y la velocidad de tales sistemas. De esta manera, puede reducirse el tiempo de tratamiento y/o en el hospital.

30 Por consiguiente, un aspecto de la presente invención comprende un sistema de catéter de ultrasonidos que comprende un catéter que tiene por lo menos un elemento ultrasónico; un sistema de control configurado para generar parámetros de potencia para impulsar el elemento ultrasónico para generar energía ultrasónica. El sistema de control se configura para variar por lo menos uno de los parámetros de potencia y por lo menos un parámetro fisiológico. Los parámetros de potencia incluyen por lo menos la potencia pico. La potencia pico se inclina repetidamente entre un primer valor mínimo y un primer valor máximo, mientras el parámetro fisiológico se inclina repetidamente entre un segundo valor mínimo y un segundo valor máximo durante el funcionamiento del catéter.

35 Otro aspecto de la presente descripción es un sistema de control para un catéter de ultrasonidos. El sistema de control incluye una unidad de control configurada para variar los parámetros acústicos de un elemento ultrasónico de un catéter ultrasónico.

Breve descripción de los dibujos

40 Unos ejemplos de realizaciones de los sistemas y métodos que promueven cavitación descritos en esta memoria se ilustran en los dibujos acompañantes, que solo son para fines ilustrativos. Los dibujos comprenden las figuras siguientes, en las que los números semejantes indican piezas semejantes.

La FIG. 1 es una ilustración esquemática de ciertas características de un ejemplo de catéter ultrasónico.

La FIG. 2 es una vista en sección transversal del catéter ultrasónico de la FIG. 1 tomada a lo largo de la línea 2-2.

45 La FIG. 3 es una ilustración esquemática de un núcleo interior alargado configurado para colocarse dentro del paso interno central del catéter ilustrado en la FIG. 2.

La FIG. 4 es una vista en sección transversal del núcleo interior alargado de la FIG. 3 tomada a lo largo de la línea 4-4.

La FIG. 5 es un diagrama esquemático de cableado que ilustra una técnica preferida para conectar eléctricamente cinco grupos de miembros irradiantes de ultrasonidos para formar un conjunto de ultrasonidos.

50 La FIG. 6 es un diagrama esquemático de cableado que ilustra una técnica preferida para conectar eléctricamente uno de los grupos de la FIG. 5.

La FIG. 7A es una ilustración esquemática del conjunto de ultrasonidos de la FIG. 5 alojado dentro del núcleo interior de la FIG. 4.

La FIG. 7B es una vista en sección transversal del conjunto de ultrasonidos de la FIG. 7A tomada a lo largo de la línea 7B-7B.

- 5 La FIG. 7C es una vista en sección transversal del conjunto de ultrasonidos de la FIG. 7A tomada a lo largo de la línea 7C-7C.

La FIG. 7D es una vista lateral de un hilo central de conjunto de ultrasonidos retorcido hasta una configuración helicoidal.

- 10 La FIG. 8 ilustra la sección de administración de energía del núcleo interior de la FIG. 4 colocado dentro de la sección de administración de energía del cuerpo tubular de la FIG. 2.

La FIG. 9 ilustra un diagrama de cableado para conectar una pluralidad de sensores de temperatura con un hilo común.

La FIG. 10 es un diagrama de bloques de un sistema de control de retroinformación para el uso con un catéter ultrasónico.

- 15 La FIG. 11 es una vista en sección transversal longitudinal de unos componentes seleccionados de un ejemplo de conjunto de catéter de ultrasonidos que es particularmente muy adecuado para el tratamiento de oclusiones vasculares cerebrales, y que incluye una superficie que promueve la cavitación.

La FIG. 12 ilustra esquemáticamente un ejemplo de perfil de impulso de energía ultrasónica.

La FIG. 13 es un gráfico que muestra el factor de aumento de lisis de una variedad de protocolos ultrasónicos.

- 20 La FIG. 14 es un gráfico que ilustra la potencia pico (W) como una función del tiempo según una realización.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

- 25 Tal como se emplea en esta memoria, el término "energía ultrasónica" se utiliza en líneas generales, incluye su significado ordinario, e incluye además energía mecánica transferida a través de ondas de presión o de compresión con una frecuencia superior a aproximadamente 20 kHz. Las ondas de energía ultrasónica tienen una frecuencia entre aproximadamente 500 kHz y aproximadamente 20 MHz en un ejemplo de realización, entre aproximadamente 1 MHz y aproximadamente 3 MHz en otro ejemplo de realización, aproximadamente 3 MHz en otro ejemplo de realización y aproximadamente 2 MHz en otro ejemplo de realización. Tal como se emplea en esta memoria, el término "catéter" se utiliza en líneas generales, incluye su significado ordinario, e incluye además un tubo flexible alargado configurado para ser insertado en el cuerpo de un paciente, tal como en una parte, cavidad, conducto o
- 30 vaso del cuerpo. Tal como se emplea en esta memoria, el término "compuesto terapéutico" se utiliza en líneas generales, incluye su significado ordinario, y abarca fármacos, medicamentos, compuestos en disolución, materiales genéticos y otras sustancias capaces de efectuar funciones fisiológicas. Una mezcla que comprende tales sustancias está comprendida dentro de esta definición de "compuesto terapéutico". Tal como se emplea en esta memoria, el término "extremo" se utiliza en líneas generales, incluye su significado ordinario, y abarca además una
- 35 región generalmente, de tal manera que "extremo proximal" incluye "región proximal" y "extremo distal" incluye "región distal".

- 40 Tal como se expone en esta memoria, a menudo se utiliza energía ultrasónica para aumentar la administración y/o el efecto de un compuesto terapéutico. Por ejemplo, en el contexto del tratamiento de oclusiones vasculares, la energía ultrasónica ha demostrado aumentar la trombolisis mediada por enzimas al aumentar la administración de agentes trombolíticos en un trombo, en los que tales agentes hacen la lisis del trombo mediante la degradación de la fibrina que forma el trombo. La actividad trombolítica del agente aumenta en presencia de la energía ultrasónica en el trombo. Sin embargo, debe apreciarse que la invención no debe limitarse al mecanismo por el que el ultrasonido mejora el tratamiento a menos que se indique de otro modo. En otras aplicaciones, la energía ultrasónica también ha
- 45 demostrado aumentar la transfección de los fármacos basados en genes adentro de las células, y aumenta la transferencia de los fármacos quimioterapéuticos a las células tumorales. Se ha encontrado que la energía ultrasónica administrada desde dentro del cuerpo de un paciente es capaz de producir efectos no térmicos que aumentan la permeabilidad de tejido biológico a los compuestos terapéuticos hasta o más de un orden de magnitud.

- 50 El uso de un catéter de ultrasonidos para administrar energía ultrasónica y un compuesto terapéutico directamente al lugar de tratamiento sirve de mediador o vence muchas de las desventajas asociadas con la administración sistémica de fármacos, tal como una eficiencia baja, altas tasas de uso de compuestos terapéuticos y los significativos efectos secundarios ocasionados por las dosis altas. Se ha descubierto que la administración local de compuesto terapéutico es particularmente ventajosa en el contexto de la terapia trombolítica, la quimioterapia, la radioterapia y la terapia génica, así como en aplicaciones que reclaman la administración de proteínas y/o anticuerpos humanizados terapéuticos. Sin embargo, debe apreciarse que en ciertas disposiciones el catéter de

ultrasonidos también puede utilizarse en combinación con la administración sistémica de fármacos en su lugar o además de la administración local de fármacos. Además, la administración local de fármaco puede lograrse con el uso de un dispositivo aparte (p. ej., catéter).

Como se describe más adelante, el catéter de ultrasonidos puede incluir uno o más miembros irradiantes de ultrasonidos colocados en el mismo. Tales miembros irradiantes de ultrasonidos pueden comprender un transductor (por ejemplo, un transductor PZT), que se configura para convertir energía eléctrica en energía ultrasónica. En tales realizaciones, el transductor PZT se excita mediante parámetros eléctricos específicos (en esta memoria "parámetros de potencia" que le hacen vibrar de una manera que genera energía ultrasónica). Como se explica más adelante, los solicitantes han descubierto que mediante la variación no lineal (p. ej., aleatoria o pseudo-aleatoria) de uno o más de los parámetros de potencia, se puede mejorar significativamente la eficacia del catéter de ultrasonidos (p. ej., la eficacia de aumentar la eliminación de un trombo). Si bien, por ejemplo, la patente de EE.UU. 5.720.710 enseñaba que el cambio aleatorio de la frecuencia ultrasónica podría aumentar significativamente el efecto correctivo de la energía ultrasónica, no se esperaban estos resultados con respecto a variar los otros parámetros acústicos. Además, dado que los transductores PZT a menudo se configuran para ser impulsados a una frecuencia particular, la variación de los otros parámetros acústicos puede tener unas ventajas más significativas que la variación de la frecuencia. Además, la variación de los parámetros eléctricos también puede utilizarse en combinación con la variación de la frecuencia (p. ej., de una manera enseñada por la patente de EE.UU. n° 5.720.710).

Las técnicas descritas en esta memoria son compatibles con una gran variedad de catéteres de ultrasonidos, varios ejemplos de los cuales se describen en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2004/0024347 A1 (publicada el 5 de febrero de 2004; describe unos catéteres especialmente muy adecuados para el uso en el sistema vascular periférico) y la publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2005/0215942 A1 (publicada el 29 de septiembre de 2005; describe unos catéteres especialmente muy adecuados para el uso en el sistema vascular cerebral). Algunas de las técnicas descritas en esta memoria son compatibles con los catéteres de ultrasonidos que serían incapaces de generar cavitación en un lugar de tratamiento intravascular pero lo serían para el uso de tales técnicas.

Haciendo referencia a las realizaciones ilustradas, la FIG. 1 ilustra un catéter ultrasónico 10 configurado para el uso en el sistema vascular de un paciente. Por ejemplo, en ciertas aplicaciones, el catéter ultrasónico 10 se utiliza para tratar oclusiones arteriales periféricas de segmento largo, tal como las del sistema vascular de la pierna, mientras que en otras aplicaciones el catéter ultrasónico 10 se utiliza para tratar oclusiones en los vasos pequeños del sistema neurovascular u otras partes del cuerpo (p. ej., otras partes distales del sistema vascular). De este modo, las dimensiones del catéter 10 se ajustan sobre la base de la aplicación particular para la que se va a utilizar el catéter 10.

El catéter ultrasónico 10 comprende generalmente un cuerpo, multi-componente, tubular alargado flexible 12 que tiene una región proximal 14 y una región distal 15. El cuerpo tubular 12 incluye una sección flexible de administración de energía 18 ubicada en la región distal 15 del catéter 10. El cuerpo tubular 12 y otros componentes del catéter 10 se fabrican según una variedad de técnicas. Se seleccionan materiales y dimensiones adecuados sobre la base de las dimensiones naturales y anatómicas del lugar de tratamiento y del lugar de acceso percutáneo deseado.

Por ejemplo, en una realización preferida, la región proximal 14 del cuerpo tubular 12 comprende un material que tiene la suficiente flexibilidad, resistencia a retorcerse, rigidez y apoyo estructural para empujar la sección de administración de energía 1800 a través del sistema vascular del paciente a un lugar de tratamiento. Unos ejemplos de tales materiales incluyen, pero no se limitan a, politetrafluoroetileno extruido ("PTFE"), polietilenos ("PE"), poliamidas y otros materiales similares. En ciertas realizaciones, la región proximal 14 del cuerpo tubular 12 se refuerza mediante trenzando, malla u otras construcciones para proporcionar mayor resistencia a retorcerse y capacidad de empuje. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, para reducir el retorcimiento a lo largo del cuerpo tubular 12, o incorporados en este, se colocan unos alambres de titanio-níquel o de acero inoxidable.

La sección de administración de energía 18 del cuerpo tubular 1200 comprende opcionalmente un material que (a) es más delgado que el material que comprende la región proximal 1400 del cuerpo tubular 1200, o (b) tiene una transparencia acústica mayor que el material que comprende la región proximal 14 del cuerpo tubular 12. Los materiales más delgados generalmente tienen mayor transparencia acústica que los materiales más gruesos. Unos materiales adecuados para la sección de administración de energía 1800 son, pero no se limitan a, polietilenos alta o baja densidad, uretanos, nilón y similares. En ciertas realizaciones modificadas, la sección de administración de energía 18 se forma a partir del mismo material o un material con el mismo grosor que la región proximal 18.

En el cuerpo tubular 12 se integran uno o más pasos internos de administración de fluidos. Por ejemplo, en una realización un paso interno central pasa a través del cuerpo tubular 12. El paso interno central se extiende a través de la longitud del cuerpo tubular 1200, y se acopla a un orificio distal de salida 1290 y un orificio de acceso proximal 1310. El orificio proximal de acceso 1310 forma parte del concentrador 1330 de extremo trasero, que se conecta a la región proximal 14 del catéter 10. El concentrador 1330 de extremo trasero comprende además, opcionalmente, un accesorio 1460 de fluido de refrigeración, que se conecta hidráulicamente a un paso interno dentro del cuerpo

tubular 12. El concentrador 1330 de extremo trasero también comprende opcionalmente un orificio 1320 de entrada de compuesto terapéutico, que se conecta hidráulicamente a un paso interno dentro del cuerpo tubular 12. El orificio 1320 de entrada de compuesto terapéutico opcionalmente también se acopla hidráulicamente a una fuente de compuesto terapéutico a través de un concentrador, tal como un accesorio Luer.

El catéter 100 se configura para tener uno o más miembros irradiantes de ultrasonidos colocados en el mismo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones un miembro irradiante de ultrasonidos se fija dentro de la sección de administración de energía 18 del cuerpo tubular, mientras en otras realizaciones una pluralidad de miembros irradiantes de ultrasonidos se fija a un conjunto que se pasa adentro del paso interno central. En cualquier caso, el uno o más miembros irradiantes de ultrasonidos se acoplan eléctricamente a un sistema del control 1100 a través de un cableado 1450. En una realización, la superficie exterior de la sección de administración de energía 18 puede incluir una superficie que promueve la cavitación configurada para aumentar/promover la cavitación en el lugar de tratamiento.

Haciendo referencia a las FIGS. 2-10, se muestra un ejemplo de disposición de la sección de administración de energía 18 y otras partes del catéter 10 descritas antes. Esta disposición es particularmente muy adecuada para el tratamiento de oclusiones vasculares periféricas.

La FIG. 2 ilustra una sección transversal del cuerpo tubular 12 tomada a lo largo de la línea 2-2 en la FIG. 1. En la realización ilustrada en la FIG. 2, en el cuerpo tubular 12 se incorporan tres pasos internos 30 de administración de fluido. En otras realizaciones, en el cuerpo tubular 12 pueden incorporarse más o menos lúmenes administración de fluido. La disposición de los pasos internos 30 de administración de fluido proporciona preferiblemente un paso interno central hueco 51 que pasa a través del cuerpo tubular 12. La sección transversal del cuerpo tubular 12, como se ilustra en la FIG. 2, preferiblemente es substancialmente constante a lo largo de la longitud del catéter 10. De este modo, en tales realizaciones, en la región proximal 14 y en la región distal 15 del catéter 10 está presente substancialmente la misma sección transversal, incluida la sección de administración de energía 18.

En ciertas realizaciones, el paso interno central 51 tiene un diámetro mínimo superior a aproximadamente 0,76 mm (0,030 pulgadas). En otra realización, el paso interno central 51 tiene un diámetro mínimo superior a aproximadamente 0,94 mm (0,037 pulgadas). En una realización preferida, los pasos internos 30 de administración de fluido tienen unas dimensiones de aproximadamente 0,66 mm (0,026 pulgadas) de ancho por aproximadamente 0,19 mm (0,0075 pulgadas) de alto, aunque en otras aplicaciones pueden utilizarse otras dimensiones.

Como se ha descrito antes, el paso interno central 51 se extiende preferiblemente a través de la longitud del cuerpo tubular 12. Como se ilustra en la FIG. 1, el paso interno central 51 tiene preferiblemente un orificio distal de salida 29 y un orificio proximal de acceso 31. El orificio proximal de acceso 31 forma parte del concentrador 33 de extremo trasero, que se conecta a la región proximal 14 del catéter 10. El concentrador de extremo trasero preferiblemente comprende además un accesorio 46 de fluido de refrigeración, que se conecta hidráulicamente al paso interno central 51. El concentrador 33 de extremo trasero también comprende preferiblemente un orificio de entrada 32 de compuesto terapéutico, que tiene una conexión hidráulica con los pasos internos 30 de administración de fluido, y que puede acoplarse hidráulicamente a una fuente de compuesto terapéutico a través de un concentrador tal como un accesorio Luer.

El paso interno central 51 se configura para recibir un núcleo interior alargado 34, una realización preferida del mismo se ilustra en la FIG. 3. El núcleo interior alargado 34 comprende preferiblemente una región proximal 36 y una región distal 38. El concentrador proximal 37 se instala en el núcleo interior 34 en un extremo de la región proximal 36. Uno o más miembros irradiantes de ultrasonidos se colocan dentro de una sección de administración de energía 41 de núcleo interior ubicada dentro de la región distal 38. Los miembros irradiantes de ultrasonidos 40 forman un conjunto de ultrasonidos 42, que se describirá con detalle más adelante.

Como se muestra en la sección transversal ilustrada en la FIG. 4, que se toma a lo largo de las líneas 4-4 en la FIG. 3, el núcleo interior 34 tiene preferiblemente una forma cilíndrica, con un diámetro exterior que permite insertar el núcleo interior 34 adentro del paso interno central 51 del cuerpo tubular 12 a través del orificio proximal de acceso 31. Unos diámetros exteriores adecuados del núcleo interior 34 son, pero no se limitan a, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,5 mm (de aproximadamente 0,010 pulgadas a aproximadamente 0,100 pulgadas). En otra realización, el diámetro exterior del núcleo interior 34 es de aproximadamente 0,50 a aproximadamente 5,0 mm (de aproximadamente 0,020 pulgadas a aproximadamente 0,080 pulgadas). En incluso otra realización, el núcleo interior 34 tiene un diámetro exterior de aproximadamente 0,83 mm (0,035 pulgadas).

Todavía haciendo referencia a la FIG. 4, el núcleo interior 34 comprende preferiblemente un cuerpo exterior cilíndrico 35 que aloja al conjunto de ultrasonidos 42. El conjunto de ultrasonidos 42 comprende unos cables y unos miembros irradiantes de ultrasonidos, descritos con detalle más adelante en las FIGS. 5 a 7D, de tal manera que el conjunto de ultrasonidos 42 es capaz de irradiar energía ultrasónica desde la sección de administración de energía 41 del núcleo interior 34. El conjunto del ultrasonidos 42 se conecta eléctricamente al concentrador 33 de extremo trasero, en el que el núcleo interior 34 puede conectarse a un sistema de control 100 a través del cableado 45 (ilustrado en la FIG. 1). Preferiblemente, un material de relleno eléctricamente aislante 43 llena el núcleo interior 34, rodeando el conjunto de ultrasonidos 42, impidiendo de este modo el movimiento del conjunto de ultrasonidos 42

con respecto al cuerpo exterior 35. En una realización, el grosor del cuerpo exterior 35 es de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 micrómetros (de aproximadamente 0,0002 pulgadas a 0,010 pulgadas). En otra realización, el grosor del cuerpo exterior 35 es de aproximadamente 5 a aproximadamente 130 micrómetros (de aproximadamente 0,0002 pulgadas a 0,005 pulgadas). En incluso otra realización, el grosor del cuerpo exterior 35 es de aproximadamente 13 micrómetros (0,0005 pulgadas).

En una realización preferida, el conjunto de ultrasonidos 42 comprende una pluralidad de miembros irradiantes de ultrasonidos 40 que se dividen en uno o más grupos. Por ejemplo, las FIGS. 5 y 6 son unos diagramas esquemáticos de cableado que ilustran una técnica para conectar cinco grupos de miembros irradiantes de ultrasonidos 40 para formar el conjunto de ultrasonidos 42. Como se ilustra en la FIG. 5, el conjunto de ultrasonidos 42 comprende cinco grupos G1, G2, G3, G4, G5 de miembros irradiantes de ultrasonidos 40 que se conectan eléctricamente entre sí. Los cinco grupos también se conectan eléctricamente al sistema de control 100.

Tal como se emplea en esta memoria, los términos "energía ultrasónica", "ultrasonido" y "ultrasónico" son términos en líneas generales, que tienen sus significados ordinarios, y se refieren además, sin limitación, a energía mecánica transferida mediante ondas longitudinales de presión o de compresión. La energía ultrasónica puede emitirse como ondas continuas o a impulsos, dependiendo de los requisitos de una aplicación particular. Adicionalmente, la energía ultrasónica puede emitirse en formas de onda que tiene varias formas, tal como ondas sinusoidales, ondas triangulares, ondas cuadradas u otras formas de onda. La energía ultrasónica incluye las ondas sonoras. En ciertas realizaciones, la energía ultrasónica tiene una frecuencia entre aproximadamente 20 kHz y aproximadamente 20 MHz. Por ejemplo, en una realización, las ondas tienen una frecuencia entre aproximadamente 500 kHz y aproximadamente 20 MHz. En otra realización, las ondas tienen una frecuencia entre aproximadamente 1 MHz y aproximadamente 3 MHz. En incluso otra realización, las ondas tienen una frecuencia de aproximadamente 2 MHz. La potencia acústica media está entre aproximadamente 0,01 vatios y 300 vatios. En una realización, la potencia acústica media es de aproximadamente 15 vatios.

Tal como se emplea en esta memoria, el término "miembro irradiante de ultrasonidos" se refiere a cualquier aparato capaz de producir energía ultrasónica. Por ejemplo, en una realización, un miembro irradiante de ultrasonidos comprende un transductor ultrasónico, que convierte la energía eléctrica en energía ultrasónica. Un ejemplo adecuado de un transductor ultrasónico para generar energía ultrasónica a partir de la energía eléctrica incluye, pero no se limita a, osciladores cerámicos piezoeléctricos. La cerámica piezoeléctrica comprende típicamente un material cristalino, tal como cuarzo, que cambia de forma cuando se aplica una corriente eléctrica al material. Este cambio de forma, que una señal impulsora de oscilación lo hace oscilatorio, crea unas ondas sonoras ultrasónicas. En otras realizaciones, la energía ultrasónica puede ser generada por un transductor ultrasónico que está a distancia del miembro irradiante de ultrasonidos, y la energía ultrasónica puede ser transmitida a través de, por ejemplo, un hilo que se acopla al miembro irradiante de ultrasonidos.

Todavía haciendo referencia a la FIG. 5, la red de circuitos de control 100 comprende, preferiblemente, entre otras cosas, una fuente de alimentación 102. La fuente de alimentación 102 comprende un terminal positivo 104 y un terminal negativo 106. El terminal negativo 106 se conecta al hilo común 108, que conecta en serie los cinco grupos G1-G5 de miembros irradiantes de ultrasonidos 40. El terminal positivo 104 se conecta a una pluralidad de hilos conectores 110, cada uno se conecta a uno de los cinco grupos G1-G5 de miembros irradiantes de ultrasonidos 40. De este modo, bajo esta configuración, cada uno de los cinco grupos G1-G5, uno de los cuales se ilustra en la FIG. 6, se conecta al terminal positivo 104 a través de uno de los hilos conectores 110, y al terminal negativo 106 a través del hilo común 108. La red de circuitos de control puede configurarse como parte del sistema de control 1100 y puede incluir circuitos, rutinas de control, controladores, etc. configurados para variar uno o más parámetros de potencia que se utilizan para impulsar los miembros irradiantes de ultrasonidos 40,

Haciendo referencia ahora a la FIG. 6, cada grupo G1-G5 comprende una pluralidad de miembros irradiantes de ultrasonidos 40. Cada uno de los miembros irradiantes de ultrasonidos 40 se conecta eléctricamente al hilo común 108 y al hilo conector 310 a través de uno de dos hilos de contacto positivo 112. De este modo, cuando se cablea como se ilustra, a cada miembro irradiante de ultrasonidos 40 en el grupo se le aplicará una diferencia constante de voltaje. Aunque el grupo ilustrado en la FIG. 6 comprende doce miembros irradiantes de ultrasonidos 40, un experto en la técnica reconocerá que en el grupo pueden incluirse más o menos miembros irradiantes de ultrasonidos 40. Igualmente, pueden incluirse más o menos de cinco grupos dentro del conjunto de ultrasonidos 42 ilustrado en la FIG. 5.

La FIG. 7A ilustra una técnica preferida para disponer los componentes del conjunto de ultrasonidos 42 (como se ilustra esquemáticamente en la FIG. 5) en el núcleo interior 34 (como se ilustra esquemáticamente en la FIG. 4). La FIG. 7A es una vista en sección transversal del conjunto de ultrasonidos 42 tomada dentro del grupo G1 de la FIG. 5, como se indica por la presencia de cuatro hilos conectores 110. Por ejemplo, si se tomara una vista en sección transversal del conjunto de ultrasonidos 42 dentro del grupo G4 de la FIG. 5, sólo estaría presente un hilo conector 310 (que es el hilo de cable que conecta el grupo G5).

Haciendo referencia todavía a la FIG. 7A, el hilo común 108 comprende un pedazo plano alargado de material eléctricamente conductivo en contacto eléctrico con un par de miembros irradiantes de ultrasonidos 40. Cada uno de los miembros irradiantes de ultrasonidos 40 también está en contacto eléctrico con un hilo positivo de contacto 312.

Dado que el hilo común 108 se conecta al terminal negativo 106, y el hilo de contacto positivo 312 se conecta al terminal positivo 104, se puede crear una diferencia de voltaje a través de cada miembro irradiante de ultrasonidos 40. Los hilos conectores 110 se separan preferiblemente de los otros componentes del conjunto de ultrasonidos 42, previniendo de este modo la interferencia con el funcionamiento del miembro irradiante de ultrasonidos 40 como se ha descrito antes. Por ejemplo, en una realización preferida, el núcleo interior 34 se rellena de un material aislante de relleno 43, impidiendo de este modo el contacto eléctrico no deseado entre los diversos componentes del conjunto de ultrasonidos 42.

Las FIGS. 7B y 7C ilustran unas vistas en sección transversal del núcleo interior 34 de la FIG. 7A tomadas a lo largo de las líneas 7B-7B y 7C-7C, respectivamente. Como se ilustra en la FIG. 7B, los miembros irradiantes de ultrasonidos 40 se montan por pares a lo largo del hilo común 108. Los miembros irradiantes de ultrasonidos 40 se conectan por hilos de contacto positivo 112, de tal manera que a cada miembro irradiante de ultrasonidos 40 se le aplica substancialmente el mismo voltaje. Como se ilustra en la FIG. 7C, el hilo común 108 comprende preferiblemente unas regiones anchas 108W sobre las que se pueden montar los miembros irradiantes de ultrasonidos 40, reduciendo de este modo la probabilidad de que los miembros irradiantes de ultrasonidos 40 emparejados hagan cortocircuito entre sí. En ciertas realizaciones, fuera de las regiones anchas 108W, el hilo común 108 puede tener una forma más convencional de hilo redondeado.

En una realización modificada, tal como se ilustra en la FIG. 7D, el hilo común 108 se retuerza para obtener una forma helicoidal antes de ser fijado dentro del núcleo interior 34. En tales realizaciones, los miembros irradiantes de ultrasonidos 40 se orientan en una pluralidad de direcciones radiales, aumentando de este modo la uniformidad radial del campo resultante de energía ultrasónica.

Un experto en la técnica reconocerá que la disposición de cableado descrita antes puede modificarse para permitir que cada grupo G1, G2, G3, G4, G5 sea alimentado independientemente. Específicamente, al proporcionar una fuente de alimentación independiente dentro del sistema de control 100 para cada grupo, cada grupo puede encenderse y apagarse individualmente, o puede ser impulsado con una potencia individualizada. Esto proporciona la ventaja de permitir que la administración de energía ultrasónica sea "apagada" en unas regiones del lugar de tratamiento en las que el tratamiento se ha completado, evitando de este modo que al paciente se le aplique energía ultrasónica perjudicial o innecesaria.

Las realizaciones descritas antes, e ilustradas en las FIGS. 5 a 7, ilustran una pluralidad de miembros irradiantes de ultrasonidos agrupados espacialmente. Esto es, en tales realizaciones, todos los miembros irradiantes de ultrasonidos dentro de un cierto grupo se colocan adyacentes entre sí, de tal manera que cuando se activa un solo grupo, se administra energía ultrasónica con una longitud específica del conjunto de ultrasonidos. Sin embargo, en unas realizaciones modificadas, los miembros irradiantes de ultrasonidos de un cierto grupo pueden espaciarse entre sí, de tal manera que los miembros irradiantes de ultrasonidos dentro de un cierto grupo no se colocan adyacentes entre sí. En tales realizaciones, cuando se activa un solo grupo, se puede administrar energía ultrasónica desde una parte espaciada más grande de la sección de administración de energía. Tales realizaciones modificadas pueden ser ventajosas en las aplicaciones en donde se desea administrar un campo, de energía ultrasónica, más difuso y menos enfocado en el lugar de tratamiento.

En una realización preferida, los miembros irradiantes de ultrasonidos 40 comprenden unos transductores de ultrasonidos rectangulares de zirconato-titanato de plomo ("PZT") que tienen unas dimensiones de aproximadamente 0,43 por aproximadamente 0,25 mm por aproximadamente 2,0 mm (aproximadamente 0,017 pulgadas por aproximadamente 0,010 pulgadas por aproximadamente 0,080 pulgadas). En otras realizaciones, se puede utilizar otra configuración. Por ejemplo, en otras realizaciones pueden utilizarse miembros irradiantes de ultrasonidos 40 con forma de disco. En una realización preferida, el hilo común 108 comprende cobre, y tiene un grosor de aproximadamente 0,13 mm (aproximadamente 0,005 pulgadas), aunque en otras realizaciones pueden utilizarse otros materiales eléctricamente conductivos y otras dimensiones. Los hilos conectores 110 son preferiblemente unos conductores eléctricos de 0,127 mm (calibre 36), mientras los hilos de contacto positivo 112 son preferiblemente unos conductores eléctricos de 0,63 mm (calibre 42). Sin embargo, un experto en la técnica reconocerá que en otras realizaciones pueden utilizarse otros calibres de hilo.

Como se ha descrito antes, unas frecuencias adecuadas para el miembro irradiante de ultrasonidos 40 incluyen, pero no se limitan a, de aproximadamente 20 kHz a aproximadamente 20 MHz. En una realización, la frecuencia está entre aproximadamente 500 kHz y 20 MHz, y en otra realización 1 MHz y 3 MHz. En incluso otra realización, los miembros irradiantes de ultrasonidos 40 funcionan con una frecuencia de aproximadamente 2 MHz.

La FIG. 8 ilustra el núcleo interior 34 colocado dentro del cuerpo tubular 12. Los detalles del conjunto de ultrasonidos 42, proporcionado en la FIG. 7A, se omiten por motivos de claridad. Como se ha descrito antes, el núcleo interior 34 puede deslizarse dentro del paso interno central 51 del cuerpo tubular 12, permitiendo de ese modo colocar la sección 41 de administración de energía de núcleo interior dentro de la sección 18 de administración de energía de cuerpo tubular. Por ejemplo, en una realización preferida, los materiales que comprende la sección 41 de administración de energía de núcleo interior, la sección 18 de administración de energía de cuerpo tubular y el material de relleno 43 comprenden materiales que tienen similar impedancia acústica, minimizando de ese modo las pérdidas de energía ultrasónica a través de las interfaces de materiales.

La FIG. 8 ilustra además la colocación de unos orificios 58 de administración de fluido dentro de la sección 18 de administración de energía de cuerpo tubular. Como se ilustra, los agujeros o rendijas se forman desde el paso interno 30 de administración de fluido a través del cuerpo tubular 12, permitiendo de ese modo el flujo de fluido desde el paso interno 30 de administración de fluido al lugar de tratamiento. De este modo, una fuente de compuesto terapéutico acoplada al orificio de entrada 32 proporciona una presión hidráulica que impulsa el compuesto terapéutico a través de los pasos internos 30 de administración de fluido y fuera de los orificios 58 de administración de fluido.

Al espaciar uniformemente los pasos internos 30 de administración de fluido alrededor de la circunferencia del cuerpo tubular 12, como se ilustra en la FIG. 8, se puede conseguir un flujo substancialmente uniforme de compuesto terapéutico alrededor de la circunferencia del cuerpo tubular 12. Adicionalmente, el tamaño, la ubicación y la geometría de los orificios 58 de administración de fluido pueden seleccionarse para proporcionar un flujo de fluido uniforme desde los orificios 30 de administración de fluido al lugar de tratamiento. Por ejemplo, en una realización, los orificios de administración de fluido más cercanos a la región proximal de la sección de administración de energía 18 tienen unos diámetros más pequeños que los de administración de fluido más cercanos a la región distal de la sección de administración de energía 18, permitiendo de ese modo una administración uniforme de fluido a través de toda la sección de administración de energía.

Por ejemplo, en una realización en la que los orificios 58 de administración de fluido tienen unos tamaños similares a lo largo de la longitud del cuerpo tubular 12, los orificios 58 de administración de fluido tienen un diámetro de aproximadamente 0,013 mm a aproximadamente 0,13 cm (de aproximadamente 0,0005 pulgadas a aproximadamente 0,0050 pulgadas). En otra realización en la que el tamaño de los orificios 58 de administración de fluido cambia a lo largo de la longitud del cuerpo tubular 12, los orificios 58 de administración de fluido tienen un diámetro de aproximadamente 0,025 mm a aproximadamente 0,13 cm (de aproximadamente 0,001 pulgadas a 0,005 pulgadas) en la región proximal de la sección de administración de energía 18, y de aproximadamente 0,13 cm a aproximadamente 0,051 cm (de aproximadamente 0,005 pulgadas a aproximadamente 0,0020 pulgadas) en la región distal de la sección de administración de energía 18. El aumento de tamaño entre orificios adyacentes 58 de administración de fluido depende del material que comprende el cuerpo tubular 12, y el tamaño del paso interno 30 de administración de fluido. Los orificios 58 de administración de fluido pueden crearse en el cuerpo tubular 12 mediante punzonado, taladrado, quemado o ablación (tal como con un láser), o mediante cualquier otro método adecuado. El flujo de compuesto terapéutico a lo largo de la longitud del cuerpo tubular 12 también puede aumentarse mediante el aumento de la densidad de orificios 58 de administración de fluido hacia la región distal 15 del cuerpo tubular 12.

Debe apreciarse que puede ser deseable proporcionar un flujo no uniforme de fluido desde los orificios 58 de administración de fluidos al lugar de tratamiento. En tal realización, el tamaño, la ubicación y la geometría de los orificios 58 de administración de fluido pueden seleccionarse para proporcionar este tipo de flujo de fluido no uniforme.

Haciendo referencia todavía a la FIG. 8, la colocación del núcleo interior 34 dentro del cuerpo tubular 12 define además unos pasos internos 44 de fluido de refrigeración. Los pasos internos 44 de fluido de refrigeración se forman entre una superficie exterior 39 del núcleo interior 34 y una superficie interior 16 del cuerpo tubular 12. En ciertas realizaciones, se introduce un fluido de refrigeración a través del orificio proximal de acceso 31 de tal manera que el fluido de refrigeración se produce a través de los pasos internos 44 de fluido de refrigeración y afuera del orificio distal de salida 29 (véase la FIG. 1). Los pasos internos 44 de fluido de refrigeración están espaciados de manera preferiblemente uniforme alrededor de la circunferencia del cuerpo tubular 12 (esto es, en incrementos de aproximadamente 120 grados para una configuración de tres pasos internos), proporcionando de ese modo un flujo uniforme de fluido de refrigeración sobre el núcleo interior 34. Tal configuración es deseable para eliminar la energía térmica no deseada en el lugar de tratamiento. Como se explica más adelante, el caudal del fluido de refrigeración y la potencia al conjunto de ultrasonidos 42 pueden ajustarse para mantener la temperatura de la sección 41 de administración de energía de núcleo interior dentro de un intervalo deseado.

En una realización preferida, el núcleo interior 34 puede rotarse o moverse dentro del cuerpo tubular 12. Específicamente, el movimiento del núcleo interior 34 puede lograrse maniobrando el concentrador proximal 37 mientras se mantiene estacionario el concentrador 33 de extremo trasero. El cuerpo exterior 35 de núcleo interior se construye por lo menos parcialmente de un material que proporciona suficiente apoyo estructural para permitir el movimiento del núcleo interior 34 dentro del cuerpo tubular 12 sin que el cuerpo tubular 12 se retuerza. Adicionalmente, el cuerpo exterior 35 de núcleo interior comprende preferiblemente un material que tiene la capacidad de transmitir par de torsión. Unos materiales adecuados para el cuerpo exterior 35 de núcleo interior son, pero no se limitan a, poliimidas, poliésteres, poliuretanos, elastómeros termoplásticos y poliimidas trenzadas.

En una realización preferida, los pasos internos 30 de administración de fluido y los pasos internos 44 de fluido de refrigeración están abiertos en el extremo distal del cuerpo tubular 12, permitiendo de ese modo al compuesto terapéutico y al fluido de refrigeración pasar al sistema vascular del paciente en el orificio distal de salida. O, si se desea, los pasos internos 30 de administración de fluido pueden ocluirse selectivamente en el extremo distal del cuerpo tubular 12, proporcionando de ese modo una presión hidráulica adicional para impulsar el compuesto terapéutico afuera de los orificios 58 de administración de fluido. En cualquier configuración, se puede impedir que el

núcleo interior 34 pase a través del orificio distal de salida al proporcionar al núcleo interior 34 una longitud que es menor que la longitud del cuerpo tubular. En otras realizaciones, en el lado interno del cuerpo tubular en la región distal 15 se forma un saliente, impidiendo de ese modo al núcleo interior 34 pasar a través del orificio distal de salida.

- 5 En todavía otras realizaciones, el catéter 10 comprende además un dispositivo de oclusión (no se muestra) situado en el orificio distal de salida 29. El dispositivo de oclusión tiene preferiblemente un diámetro interior reducido que puede albergar un alambre de guía, pero que es menor que el diámetro interior del paso interno central 51. De este modo, se impide al núcleo interior 34 extenderse a través del dispositivo de oclusión y fuera el orificio distal de salida 29. Por ejemplo, unos diámetros interiores adecuados para el dispositivo de oclusión incluyen, pero no se limitan a, de aproximadamente 0,13 mm a aproximadamente 1,3 cm (de aproximadamente 0,005 pulgadas a aproximadamente 0,050 pulgadas). En otras realizaciones, el dispositivo de oclusión tiene un extremo cerrado, que impide de este modo que el fluido de refrigeración deje el catéter 10, y en su lugar circule a la región proximal 14 del cuerpo tubular 12. Estas y otras configuraciones de flujo de fluido de refrigeración permiten que la potencia proporcionada al conjunto de ultrasonidos 42 sea aumentada en proporción al caudal de fluido de refrigeración. Adicionalmente, ciertas configuraciones de flujo de fluido de refrigeración pueden reducir la exposición del cuerpo del paciente a los fluidos de refrigeración.

20 En ciertas realizaciones, como se ilustra en la FIG. 8, el cuerpo tubular 12 comprende además uno o más sensores de temperatura 20 que preferiblemente se colocan dentro de la sección de administración de energía 18. En tales realizaciones, la región proximal 14 del cuerpo tubular 12 incluye un cable de sensor de temperatura que puede incorporarse en el cableado 45 (ilustrado en la FIG. 1). Unos sensores de temperatura adecuados incluyen, pero no se limitan a, diodos que perciben la temperatura, termistores, termopares, detectores de temperatura por resistencia ("RTD", *resistance temperature detectors*) y sensores de temperatura de fibra óptica que utilizan cristales líquidos termocrómicos. Una geometría adecuada de sensor de temperatura 20 es, pero no se limita a, un punto, un parche o una raya. Los sensores de temperatura 20 pueden colocarse dentro de uno o varios de los pasos internos 30 de administración de fluido (como se ilustra), y/o dentro de uno o varios de los pasos internos 44 de fluido de refrigeración.

30 La FIG. 9 ilustra una realización para conectar eléctricamente los sensores de temperatura 20. En tales realizaciones, cada sensor de temperatura 20 se acopla a un hilo común 61 y se asocia con un hilo individual de retorno 62. Por consiguiente, pueden utilizarse $n + 1$ hilos para percibir independientemente la temperatura en n sensores de temperatura 20 distintos. La temperatura en un sensor de temperatura particular 20 puede determinarse cerrando un interruptor 64 para completar un circuito entre ese hilo individual de retorno 62 del termopar y el hilo común 61. En las realizaciones en donde los sensores de temperatura 20 comprenden termopares, la temperatura puede calcularse a partir del voltaje en el circuito utilizando, por ejemplo, un circuito receptor 63, que puede ubicarse dentro de la red de circuitos externos de control 100.

35 En otras realizaciones, cada sensor de temperatura 20 se cablea independientemente. En tales realizaciones, $2n$ hilos a través del cuerpo tubular 12 para percibir independientemente la temperatura en n sensores independientes de temperatura 20. En todavía otras realizaciones, la flexibilidad del cuerpo tubular 12 puede mejorarse utilizando sensores de temperatura 20 basados en fibra óptica. En tales realizaciones, la flexibilidad puede mejorarse porque sólo se utilizan n miembros de fibra óptica para percibir la temperatura en n sensores de temperatura 20 independientes.

40 La FIG. 10 ilustra una realización de un sistema de control de retroinformación 68 que puede utilizarse con el catéter 10. El sistema de control de retroinformación 68 puede integrarse en el sistema de control 1100 que se conecta al núcleo interior 34 a través del cableado 45 (como se ilustra en la FIG. 1). El sistema de control de retroinformación 68 permite monitorizar la temperatura en cada sensor de temperatura 20 y permite ajustar por consiguiente la potencia de salida de la fuente de energía 70. Un médico puede, si se desea, anular el sistema de circuito cerrado o abierto.

45 El sistema de control de retroinformación 68 comprende preferiblemente una fuente de energía 70, unos circuitos de potencia 72 y un dispositivo de cálculo de potencia 74 que se acopla a los miembros irradiantes de ultrasonidos 40. Un dispositivo de medición de temperatura 76 se acopla a los sensores de temperatura 20 en el cuerpo tubular 12. Una unidad de procesamiento 78 se acopla con el dispositivo de cálculo de potencia 74, los circuitos de potencia 72 y una interfaz de usuario y un display 80.

50 En funcionamiento, la temperatura en cada sensor de temperatura 20 es determinada por el dispositivo de medición de temperatura 76. La unidad de procesamiento 78 recibe cada temperatura determinada del dispositivo de medición de temperatura 76. La temperatura determinada puede exponerse entonces al usuario en la interfaz de usuario y en el display 80.

55 La unidad de procesamiento 78 comprende una lógica para generar una señal de control de temperatura. La señal de control de temperatura es proporcional a la diferencia entre la temperatura medida y una temperatura deseada. La temperatura deseada puede ser determinada por el usuario (como se establece en la interfaz de usuario y en el display 80) o puede preestablecerse dentro de la unidad de procesamiento 78.

La señal de control de temperatura es recibida por los circuitos de potencia 72. Los circuitos de potencia 72 se configuran preferiblemente para ajustar el nivel de potencia, el voltaje, la fase y/o la corriente de la energía eléctrica suministrada a los miembros irradiantes de ultrasonidos 40 desde la fuente de energía 70. Por ejemplo, cuando la señal de control de temperatura es superior a un nivel particular, la potencia suministrada a un grupo particular de miembros irradiantes de ultrasonidos 40 se reduce preferiblemente en respuesta a esa señal de control de temperatura. Similarmente, cuando la señal de control de temperatura es inferior a un nivel particular, la potencia suministrada a un grupo particular de miembros irradiantes de ultrasonidos 40 se aumenta preferiblemente en respuesta a esa señal de control de temperatura. Después de cada ajuste de potencia, la unidad de procesamiento 78 monitoriza preferiblemente los sensores de temperatura 20 y produce otra señal de control de temperatura que es recibida por los circuitos de potencia 72.

La unidad de procesamiento 78 preferiblemente comprende además lógica de control de seguridad. La lógica de control de seguridad detecta cuando la temperatura en un sensor de temperatura 20 ha excedido un umbral de seguridad. La unidad de procesamiento 78 puede proporcionar entonces una señal de control de temperatura que hace que los circuitos de potencia 72 detengan la administración de energía desde la fuente de energía 70 a ese grupo particular de miembros irradiantes de ultrasonidos 40.

Dado que, en ciertas realizaciones, los miembros irradiantes de ultrasonidos 40 son móviles con respecto a los sensores de temperatura 20, puede no estar claro qué grupo de miembros irradiantes de ultrasonidos 40 debe tener una potencia, voltaje, fase y/o ajuste de nivel de corriente. En consecuencia, cada grupo de miembros irradiantes de ultrasonidos 40 puede ajustarse idénticamente en ciertas realizaciones. En una realización modificada, la potencia, el voltaje, la fase y/o la corriente suministrados a cada grupo de miembros irradiantes de ultrasonidos 40 se ajustan en respuesta al sensor de temperatura 20 que indica la temperatura más alta. Haciendo ajustes de voltaje, fase y/o corriente en respuesta a la temperatura percibida por el sensor de temperatura 20 que indica la temperatura más alta se puede reducir el sobrecalentamiento del lugar de tratamiento.

La unidad de procesamiento 78 también recibe una señal de potencia desde un dispositivo de cálculo de potencia 74. La señal de potencia puede utilizarse para determinar la potencia que es recibida por cada grupo de miembros irradiantes de ultrasonidos 40. La potencia determinada puede exponerse entonces al usuario en la interfaz de usuario y en el display 80.

Como se ha descrito antes, el sistema de control de retroinformación 68 puede configurarse para mantener el tejido adyacente a la sección de administración de energía 18 por debajo de una temperatura deseada. Por ejemplo, generalmente es deseable evitar que el tejido en un lugar de tratamiento aumente más de 6 grados C. Como se ha descrito antes, los miembros irradiantes de ultrasonidos 40 pueden conectarse eléctricamente de tal manera que cada grupo de miembros irradiantes de ultrasonidos 40 genere una salida independiente. En ciertas realizaciones, la salida del circuito de potencia mantiene una energía seleccionada para cada grupo de miembros irradiantes de ultrasonidos 40 durante una cantidad de tiempo seleccionada.

La unidad de procesamiento 78 puede comprender un controlador digital o analógico, tal como por ejemplo un ordenador con software. Cuando la unidad de procesamiento 78 es un ordenador, puede incluir una unidad de procesamiento central ("CPU") acoplada a través de un bus de sistema. Como es bien sabido en la técnica, la interfaz de usuario y el display 80 pueden incluir un ratón, un teclado, un disco duro, un monitor de exposición, un sistema de memoria permanente y/u otros componentes informáticos. También preferiblemente al bus se le acopla una memoria de programa y una memoria de datos.

En lugar de la serie de ajustes de potencia descritos antes, en la unidad de procesamiento 78 puede incorporarse un perfil de la potencia a administrar a cada grupo de miembros irradiantes de ultrasonidos 40, de tal manera que una cantidad preestablecida de energía ultrasónica a administrar tiene un perfil previo. En tales realizaciones, la potencia administrada a cada grupo de miembros irradiantes de ultrasonidos 40 puede ajustarse entonces según los perfiles preestablecidos.

Los miembros irradiantes de ultrasonidos funcionan preferiblemente en un modo de impulsos. Por ejemplo, en una realización, la potencia eléctrica media en el tiempo suministrado a los miembros irradiantes de ultrasonidos es entre aproximadamente 0,001 vatios y aproximadamente 5 vatios y puede ser entre aproximadamente 0,05 vatios y aproximadamente 3 vatios. En ciertas realizaciones, la potencia eléctrica media en el tiempo durante el tiempo de tratamiento es aproximadamente 0,45 vatios o 1,2 vatios. El ciclo de trabajo está entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 90% y puede estar entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50%. En ciertas realizaciones, la proporción de trabajo es aproximadamente 7,5%, 15% o una variación entre 1% y 30%. La potencia eléctrica promedio por impulso puede ser entre aproximadamente 0,01 vatios y aproximadamente 20 vatios y puede ser entre aproximadamente 0,1 vatios y 20 vatios. En ciertas realizaciones, la potencia eléctrica promedio por impulso es aproximadamente 4 vatios, 8 vatios, 16 vatios o una variación de 1 a 8 vatios. Como se describirá, la amplitud, la anchura de impulso, la frecuencia de repetición de impulsos, la presión acústica media o cualquier combinación de estos parámetros pueden ser constantes o variarse durante cada impulso o sobre un conjunto de partes. En una aplicación no lineal de parámetros acústicos los intervalos antes mencionados pueden cambiar significativamente. Por consiguiente, la potencia eléctrica media total en el tiempo durante el tiempo de tratamiento puede seguir siendo la misma pero no la potencia media en tiempo real.

En una realización, la velocidad de repetición de impulsos es preferiblemente entre aproximadamente 1 Hz y aproximadamente 2 kHz y puede ser entre aproximadamente 1 Hz y aproximadamente 50 Hz. En ciertas realizaciones preferidas, la velocidad de repetición de impulsos es aproximadamente 30 Hz, o una variación de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 Hz. La duración o la anchura de impulso pueden ser entre aproximadamente 0,5 milisegundos y aproximadamente 50 milisegundos y puede ser entre aproximadamente 0,1 milisegundos y aproximadamente 25 milisegundos. En ciertas realizaciones, la duración de impulso es aproximadamente 2,5 milisegundos, 5 o una variación de 1 a 8 milisegundos. Además, la presión acústica media puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 MPa o en otra realización entre aproximadamente 0,5 o de aproximadamente 0,74 a aproximadamente 1,7 MPa.

En una realización particular, los transductores funcionan a una potencia media de aproximadamente 0,6 vatios, un ciclo de trabajo de aproximadamente el 7,5%, una velocidad de repetición de impulso de aproximadamente 30 Hz, una potencia eléctrica media de impulso de aproximadamente 8 vatios y una duración de impulso de aproximadamente 2,5 milisegundos.

El miembro irradiante de ultrasonidos utilizado con los parámetros eléctricos descritos en esta memoria tiene preferiblemente una eficiencia acústica de aproximadamente el 50% y puede ser más de aproximadamente el 75%. El miembro irradiante de ultrasonidos puede formarse con una variedad de formas, tal como cilíndrica (sólida o hueca), plana, barra, triangular y similares. La longitud del miembro irradiante de ultrasonidos preferiblemente está entre aproximadamente 0,1 cm y aproximadamente 0,5 cm. El grosor o el diámetro del miembro irradiante de ultrasonidos están preferiblemente entre aproximadamente 0,02 cm y aproximadamente 0,2 cm.

Haciendo referencia ahora a la FIG. 11, se muestra la sección de administración de energía de un catéter de ultrasonidos que se configura para tratar pequeños vasos (p.ej., para el tratamiento de oclusiones vasculares cerebrales) y que incluye una superficie opcional 71 que promueve la cavitación. En esta realización, el catéter incluye un núcleo interior 73 que define un paso interno de utilidad 72 configurado para pasar materiales tales como un alambre de guía, un compuesto terapéutico y/o un fluido de refrigeración. El conjunto de catéter 70 incluye además un elemento de extremidad distal 74 y un miembro irradiante de ultrasonidos cilíndrico hueco 77 que se monta en el núcleo interior 73. Algunos de estos componentes son opcionales y se omiten en unas realizaciones alternativas. En un ejemplo de realización, el diámetro del cuerpo exterior 76 de catéter es inferior a aproximadamente 5 French, aunque en otras realizaciones se utilizan otras dimensiones. Además, aunque sólo se muestra un único elemento de ultrasonidos, en unas realizaciones modificadas, a lo largo del paso interno 72 puede montarse más un elemento de ultrasonidos.

En unos ejemplos de realizaciones, el miembro irradiante de ultrasonidos 77 ilustrado en la FIG. 11 es un transductor piezocerámico tubular que puede irradiar energía ultrasónica en un modo de longitud, en un modo de grosor y en un modo circunferencial. El miembro irradiante de ultrasonidos 77 es capaz de generar unas presiones acústicas pico que están preferiblemente entre aproximadamente 0,7 MPa y aproximadamente 10 MPa, y que más preferiblemente están entre aproximadamente 1,2 MPa y aproximadamente 6 MPa. Sin embargo tales parámetros pueden ser diferentes si el catéter incluye unas superficies que promueven la cavitación u otras modificaciones.

En una realización modificada, el miembro irradiante de ultrasonidos 77 tiene una frecuencia resonante mayor o igual a aproximadamente 1 MHz en el modo de grosor. En ciertas realizaciones, el miembro irradiante de ultrasonidos incluido en un catéter de ultrasonidos incluye opcionalmente un electrodo, tal como un electrodo niquelado, que permite que los hilos eléctricos se suelden al mismo.

Como se describe más adelante, el catéter de ultrasonidos incluye uno o más miembros irradiantes de ultrasonidos colocados en el mismo. Tales miembros irradiantes de ultrasonidos pueden comprender un transductor (por ejemplo, un transductor PZT), que se configura para convertir energía eléctrica en energía ultrasónica. En tales realizaciones, el transductor PZT se excita mediante parámetros eléctricos específicos (en esta memoria "parámetros de potencia" o "parámetros acústicos" que le hacen vibrar de una manera que genera energía ultrasónica). Como se explica más adelante, los solicitantes han descubierto que mediante la variación no lineal (p. ej., aleatoria o pseudo-aleatoria) de uno o más de los parámetros de potencia, se puede mejorar significativamente la eficacia del catéter de ultrasonidos (p. ej., la eficacia de aumentar la eliminación de un trombo). Al variar no linealmente uno o varios de los parámetros de potencia, los miembros irradiantes de ultrasonidos crean una presión acústica no lineal, que como se ha descrito antes puede aumentar la eficacia de la presión acústica para aumentar un compuesto terapéutico. En una aplicación, el solicitante ha encontrado que el efecto de variar no linealmente la presión acústica aumenta la trombolisis medicada con enzima casi 1,9 veces en comparación con la aplicación de la presión acústica substancialmente constante. Unos ejemplos de variaciones no lineales son, pero no se limitan a, variaciones multi-variable, variaciones como una función de una ecuación compleja, variaciones sinusoidales, variaciones exponenciales, variaciones aleatorias, variaciones pseudo-aleatorias y/o variaciones arbitrarias. Si bien se prefiere la variación no lineal, en otras disposiciones se anticipa que uno o más de los parámetros mencionados puede variarse de una manera lineal ya sea sola o en combinación con la variación no lineal.

La FIG. 12 se utilizará para explicar ciertos parámetros de potencia que pueden utilizarse para impulsar los miembros irradiantes de ultrasonidos. Como se muestra, los miembros pueden ser impulsados por una serie de impulsos 2000 que tienen una potencia pico P o una amplitud y duración τ . Durante estos impulsos 2000, los

miembros irradiantes de ultrasonidos son impulsados con una cierta frecuencia f como se ha descrito antes por la corriente eléctrica. Los impulsos 2000 pueden separarse por períodos "de desconexión" 2100. El período de ciclo T se define como el tiempo entre inicios de impulsos, y de este modo la frecuencia de repetición de impulsos ("PRF") se da por T^{-1} . El ciclo de trabajo se define como la relación de tiempo de un impulso con el tiempo entre inicios de impulso τT^{-1} y representa la fracción de tiempo que se está administrando energía ultrasónica al lugar de tratamiento. La potencia media administrada en cada período de ciclo se da por PrT^{-1} . Por consiguiente, la realización ilustrada, los miembros irradiantes de ultrasonidos funcionan utilizando impulsos, o potencia eléctrica modulada de impulsión en lugar de potencia continua de impulsión.

En una realización, la potencia media administrada en cada período de ciclo está preferiblemente entre aproximadamente 0,1 vatios y aproximadamente 2,0 vatios. En tal realización, cada período de ciclo tiene un valor diferente de potencia media, en donde los valores de potencia media para los diferentes ciclos varían de una manera no lineal. Unos ejemplos de variación no lineal son, pero no se limitan a, ecuaciones simples o complejas de variable o multi-variable, variación aleatoria, pseudo-aleatoria y/o de una manera arbitraria. Por ejemplo en una realización modificada de este tipo, cada período de ciclo tiene una cantidad de potencia media que se distribuye aleatoriamente o pseudo-aleatoriamente entre una cantidad máxima de potencia media y una cantidad mínima de potencia media. La potencia media de cada período de ciclo puede ajustarse manipulando uno o más parámetros de la forma de onda en el período de ciclo, tal como, pero no limitado a, la potencia pico P , la potencia reducida P' , la frecuencia de repetición de impulsos, la duración de impulso τ y el ciclo de trabajo.

En otra realización, el ciclo de trabajo está preferiblemente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 50%, está más preferiblemente entre aproximadamente 2% y aproximadamente 28%. Durante el funcionamiento del catéter, el ciclo de trabajo puede variar de una manera no lineal. Por ejemplo en una realización modificada de este tipo, el ciclo de trabajo se distribuye aleatoriamente o pseudo-aleatoriamente entre un ciclo de trabajo máximo y un ciclo de trabajo mínimo. Por ejemplo, en una realización, los valores para el ciclo de trabajo máximo están entre aproximadamente 25% y aproximadamente 30%, y los valores típicos para el ciclo de trabajo mínimo están entre aproximadamente 1,5% y aproximadamente 3,5%. En incluso otra realización, el ciclo de trabajo se varía no linealmente desde un valor mínimo de aproximadamente 2,3% a un valor máximo de aproximadamente 27,3%. En una realización, otros parámetros de la forma de onda se manipulan de tal manera que cada período de ciclo tenga la misma potencia media, incluso aunque el ciclo de trabajo por cada período de ciclo se varíe de una manera no lineal.

En otra realización, la potencia pico P administrada al lugar de tratamiento está preferiblemente entre aproximadamente 0,1 vatios y aproximadamente 20 vatios, está más preferiblemente entre aproximadamente 5 vatios y aproximadamente 20 vatios, y está lo más preferiblemente entre aproximadamente 8 vatios y aproximadamente 16 vatios. Dentro de los intervalos, durante el funcionamiento del catéter, la potencia pico P puede variar de una manera no lineal. Por ejemplo en una realización modificada de este tipo, cada período de ciclo tiene una cantidad de potencia pico que se distribuye aleatoriamente o pseudo-aleatoriamente entre una potencia pico máxima P_{max} y potencia pico mínima P_{min} . Los valores típicos para la potencia pico máxima P_{max} están entre aproximadamente 6,8 vatios y aproximadamente 8,8 vatios, y los valores típicos para la potencia pico mínima P_{min} están entre aproximadamente 0,1 vatios y aproximadamente 1,0 vatios. En otra realización, la potencia pico se varía no linealmente entre una potencia pico máxima P_{max} de aproximadamente 7,8 vatios y una potencia pico mínima P_{min} de aproximadamente 0,5 vatios. En una realización, otros parámetros de la forma de onda se manipulan de tal manera que cada período de ciclo tenga la misma potencia media, incluso aunque la potencia pico P para cada período de ciclo se varíe de una manera no lineal.

El efecto de un compuesto terapéutico se aumenta utilizando una cierta frecuencia de repetición de impulsos PRF y/o una cierta duración de impulso τ .

En una realización, la PRF permanece substancialmente constante durante un tratamiento. Sin embargo, en ciertas realizaciones modificadas la PRF se varía no linealmente durante el curso de un tratamiento dentro de los intervalos descritos antes. Por ejemplo, en una realización modificada de este tipo la PRF se varía linealmente durante el curso del tratamiento, mientras en otra realización modificada de este tipo la PRF se varía no linealmente durante el curso de un tratamiento. Unos ejemplos de variaciones no lineales incluyen, pero no se limitan a, variaciones sinusoidales, variaciones exponenciales y variaciones aleatorias. Por ejemplo en un ejemplo de realización la PRF se varía aleatoriamente entre una PRF máxima y una PRF mínima durante el curso de un tratamiento.

La amplitud de impulso, anchura de impulso y frecuencia de repetición de impulsos durante cada impulso también pueden ser constantes o variarse de una manera no lineal como se ha descrito en esta memoria. En otras realizaciones se utilizan otros parámetros que dependen de la aplicación particular.

En un ejemplo de realización, la duración de impulso τ está preferiblemente entre aproximadamente 1 milisegundo y aproximadamente 50 milisegundos, está más preferiblemente entre aproximadamente 1 milisegundo y aproximadamente 25 milisegundos, y está más preferiblemente entre aproximadamente 2,5 milisegundos y aproximadamente 5 milisegundos. En una realización modificada, cada período de ciclo tiene una duración de impulso τ diferente, en donde los valores de duración de impulso varían de una manera no lineal con los intervalos descritos antes. Por ejemplo en un realización modificada de este tipo, cada período de ciclo tiene una cantidad de

duración de impulso que se distribuye aleatoriamente entre una duración máxima de impulso τ_{max} y una duración mínima de impulso τ_{min} . Los valores típicos para la duración de impulso máxima τ_{max} están entre aproximadamente 6 milisegundos y aproximadamente 10 milisegundos (y en una realización aproximadamente 8 milisegundos), y los valores típicos para la duración de impulso mínima τ_{min} están entre aproximadamente 0,1 milisegundos y aproximadamente 2,0 milisegundos (y en una realización 1 milisegundo). En una realización, se manipulan otros parámetros de la forma de onda de tal manera que cada período de ciclo tenga la misma potencia media, incluso aunque la duración de impulso τ por cada período de ciclo se varíe de una manera no lineal. En otras realizaciones, la potencia media puede variarse no linealmente.

Además, la presión acústica media también puede variarse no linealmente como se ha descrito antes desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 MPa o en otra realización desde aproximadamente 0,5 o aproximadamente 0,74 a aproximadamente 1.7 MPa.

El sistema de control 1100 puede configurarse para variar uno o más de los parámetros de potencia como se ha mencionado antes. Por consiguiente, el sistema de control 1100 puede incluir cualquiera de una variedad de rutinas de control, circuitos de control, etc. para variar los parámetros de potencia descritos antes. Como se ha mencionado antes, los parámetros de control pueden variarse en combinación con otros parámetros de funcionamiento (p. ej., la frecuencia) del miembro irradiante de ultrasonidos y/o el catéter. Como alternativa, los parámetros de potencia pueden variarse utilizando un paquete de software que controla el funcionamiento de los miembros irradiantes de ultrasonidos. También debe apreciarse que puede variarse uno, dos, tres o todos los parámetros (y los subconjuntos de los mismos) no linealmente al mismo tiempo o por sí mismos.

Se realizó un estudio para investigar el efecto de una variedad de protocolos de aleatorización en la lisis de coágulos. Los protocolos de aleatorización están implicados en variar no linealmente la potencia pico, la anchura de impulso, la frecuencia de repetición de impulsos o las combinaciones de los anteriores. Los protocolos de aleatorización se probaron utilizando una potencia media en el tiempo aproximadamente 0,45 W o aproximadamente 0,90 W, y se compararon con un protocolo del estándar Neurowave E11.

Los coágulos se prepararon agregando 1 ml de plasma humano acumulado citratado en un tubo de poliestireno de cultivo. La coagulación fue iniciada por la adición de 100 μ l de 0,2 M de cloruro de calcio y 100 μ l de 12,5 U/ml de trombina bovina. En el coágulo se insertaron unos accesorios equipados con unos pasos internos de administración de fármaco y un catéter ultrasónico, permitiendo de ese modo que el coágulo se formara alrededor de los accesorios. Se dejó que los coágulos incubaran durante 10 minutos en un baño de agua a 37 grados C antes de iniciar el procedimiento de lisis de coágulo.

La lisis de coágulo se inició mediante la administración de rt-Pa al coágulo a través de los pasos internos de administración de fármaco. Al coágulo se le administró un total de 0,08 ml de solución de rt-PA de 5000 U/ml en un período de 5 minutos con una velocidad de 0,96 ml/h.

Después de completar la administración de fármaco, el coágulo se sometió a 5 minutos de exposición a ultrasonidos y de 25 minutos de tiempo adicional de incubación posterior al tratamiento con ultrasonidos. Los coágulos se retiraron entonces de los tubos de poliestireno de cultivo y se prensaron entre papel de filtro para eliminar el suero de los coágulos antes de pesar los coágulos.

Los protocolos acústicos probados se resumieron en la Tabla 1 que se proporciona más adelante. "PW" representa la anchura de impulso y "PRF" representa la frecuencia de repetición de impulsos. Los intervalos indican que el parámetro se varió aleatoriamente dentro del intervalo mostrado. Por ejemplo, para el protocolo R3P-d, la potencia pico se varió de 1,6 a 7,9 W, la anchura de impulso se varió de 1,16 a 8,16 ms, y frecuencia de repetición de impulsos se varió de 10 a 40 Hz.

Tabla 1. Descripción de los protocolos acústicos

Protocolo acústico	Potencia media	Potencia pico	PW	PRF
Neurowave E11 (E11 - S)	0,45 W	5,3 W	2,8 ms	30 Hz
R3P-d (R1.4)	0,45 W	1,6 - 7,9 W	1,16 - 8,16 ms	10 - 40 Hz
R1P-f (R5.5)	0,45 W	3,75 W	0,31 - 19,53 ms	30 Hz
R1P-g (R5.6)	0,90 W	3,75 W	0,62 - 39,07 ms	30 Hz
R2P-a (R6.0)	0,45 W	1,6 - 7,9 W	0,54 - 9,8 ms	30 Hz
R2P-b (R6.1)	0,90 W	1,6 - 7,9 W	1,09 - 19,6 ms	30 Hz

Los protocolos de aleatorización se compararon con el protocolo fijo Neurowave E11 como se ha descrito en la Tabla 1. Se calculó el factor de aumento de lisis (LEF%) utilizando la fórmula siguiente:

$$LEF\% = \left(\left(\frac{W_c - W_{lus_i}}{W_c - W_l} \right) - 1 \right) \times 100$$

Las variables en la ecuación anterior son:

5 W_c [mg]: El peso medio de coágulo de las muestras negativas de control (sin tratamiento).

W_l [mg]: El peso medio de coágulo del grupo de control positivo (solo con tratamiento con fármaco).

W_{lus} [mg]: El peso medio de coágulo de cada grupo individual de tratamiento con ultrasonidos.

La FIG. 13 muestra el LEF% para los protocolos probados. Los resultados indican que variar la potencia pico y la anchura de impulso simultáneamente en el protocolo de aleatorización dan un aumento de lisis significativamente mejor en el ambiente de prueba que variar solo uno de los parámetros o cuando se varían junto con la frecuencia de repetición de impulsos. Además, las potencias pico más altas generalmente dieron mejor respuesta a la lisis. Debe apreciarse que el factor de aumento de lisis es sólo una medida de la eficacia del tratamiento y que los métodos y la técnica descritos antes pueden tener beneficios de eficacia in situ adicionales y/o diferentes.

En una realización, una manera para implementar un protocolo de aleatorización es generar y ejecutar una pluralidad de perfiles cíclicos ultrasónicos, en los que cada perfil cíclico ultrasónico puede haber generado aleatoriamente valores de parámetro de potencia. Como se ha mencionado anteriormente, los parámetros de potencia incluyen, pero no se limitan a, la potencia pico, la anchura de impulso, la frecuencia de repetición de impulsos y el intervalo de repetición de impulsos. Generalmente, para cada parámetro de potencia, puede utilizarse un generador de números aleatorios, por ejemplo, para seleccionar un valor dentro de un intervalo limitado determinado por el operario. Ejemplos de intervalos adecuados se han descrito antes. Por ejemplo, un perfil cíclico ultrasónico puede tener un valor de potencia pico seleccionado aleatoriamente, mientras que los otros parámetros de potencia se seleccionan no aleatoriamente. Otro perfil cíclico ultrasónico puede tener una pluralidad de valores de parámetros de potencia seleccionados aleatoriamente, tal como la potencia pico y la anchura de impulso. Este proceso puede utilizarse para generar el número deseado de perfiles cíclicos ultrasónicos.

Cada perfil cíclico ultrasónico puede estar en marcha durante un tiempo de ejecución de perfil. Por ejemplo, si el tiempo de ejecución de perfil es aproximadamente de 5 segundos, cada perfil cíclico ultrasónico estará en marcha durante aproximadamente 5 segundos antes de que se ponga en marcha el siguiente perfil cíclico ultrasónico. En algunas realizaciones, el tiempo de ejecución de perfil es menos de aproximadamente 5 segundos. Por ejemplo, en algunas realizaciones el tiempo de ejecución de perfil está entre aproximadamente un segundo y aproximadamente 30 segundos. En algunas realizaciones, el tiempo de ejecución de perfil es menos de aproximadamente un segundo. En algunas realizaciones, el tiempo de ejecución de perfil se aumenta de modo que puedan tomarse medidas precisas de los parámetros ejecutados de potencia. En algunas realizaciones, el propio perfil de tiempo de ejecución puede seleccionarse aleatoriamente de un intervalo predeterminado.

En algunas realizaciones, es deseable administrar una potencia particular promediada en el tiempo. Dado que los parámetros de potencia pueden aleatorizarse, se puede adoptar la ejecución de una pluralidad de perfiles cíclicos ultrasónicos antes de que la potencia media en el tiempo se acerque a un valor asintótico. En algunas realizaciones, se necesita la ejecución de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 perfiles cíclicos ultrasónicos para que la potencia media en el tiempo llegue a ser asintótica. En otras realizaciones se necesitan menos de aproximadamente 40 perfiles cíclicos ultrasónicos, mientras que en todavía otras realizaciones se necesitan más de aproximadamente 50 perfiles cíclicos ultrasónicos. En algunas realizaciones, los perfiles cíclicos ultrasónicos se ejecutan hasta que la potencia media en el tiempo se acerque a un valor asintótico. Por ejemplo, si el tiempo de ejecución de perfil es de 5 segundos y el tiempo general de ejecución es de 30 minutos, se ejecutarán 360 perfiles cíclicos ultrasónicos, que en algunas realizaciones es suficiente para que la potencia media en el tiempo se acerque a un valor asintótico.

Muchos de los parámetros antes descritos se relacionan con los parámetros de entrada eléctricos de los elementos ultrasónicos del catéter. Variar estos parámetros eléctricos tiene como resultado variar la salida acústica del catéter. Por consiguiente, también puede describirse directamente el efecto deseado de variar no linealmente o aleatoriamente los parámetros acústicos.

Por ejemplo, unos parámetros acústicos del catéter de ultrasonidos que pueden ser útiles para controlar, mediante la variación no lineal o aleatoria del parámetro o al mantener constante el parámetro, incluyen, por ejemplo, la presión de rarefacción pico, p_r . En una onda sonora, una presión acústica positiva corresponde a compresión y una presión acústica negativa corresponde a rarefacción. Por lo tanto, el valor pico de la presión acústica de rarefacción puede ser importante por razones de seguridad porque es uno de los factores responsables de la cavitación inercial. Al

controlar la magnitud de la presión de rarefacción pico, se puede inducir, detener, evitar o reducir la cavitación inercial. La presión de rarefacción pico puede ir de aproximadamente 0,1 MPa a aproximadamente 2,5 MPa, o de aproximadamente 0,9 MPa a aproximadamente 2,1 MPa, o aproximadamente 1,6 MPa. La presión de rarefacción pico generada por un catéter de ultrasonidos puede medirse en un tanque acústico utilizando un hidrófono.

- 5 Otro parámetro es la intensidad espacial pico media de impulso, I_{SPPA} , que se define como el valor de la intensidad media de impulso en el punto del campo acústico en el que la intensidad media de impulso es un máximo o es un máximo local dentro de una región especificada. La intensidad pico espacial media de impulso puede ir de aproximadamente 1 W/cm² a aproximadamente 200 W/cm², o de aproximadamente 20 W/cm² a aproximadamente 140 W/cm², o aproximadamente 86 W/cm². Para un impulso de ultrasonido que tiene una forma de onda sinusoidal
- 10 que tiene amplitud constante de presión acústica, la intensidad pico espacial media de impulso puede calcularse a partir de la presión acústica de rarefacción pico como:

$$I_{SPPA} = \frac{p_r^2}{2\rho c} \times 10^{-4}$$

dónde:

- p_r es la presión acústica de rarefacción pico (Pa)
- 15 ρ es la densidad del medio (kg/m³)
- c es la velocidad del sonido en el medio (m/s)

Símbolo: I_{SPPA}

Unidad: Vatios por centímetro cuadrado, W/cm²

- 20 NOTA: El factor de multiplicación 10⁻⁴ convierte unidades de I_{SPPA} a W/cm². Si este factor se deja fuera, las unidades de I_{SPPA} son W/m².

- Otro parámetro es la intensidad espacial pico media en el tiempo, I_{SPTA} , que se define como el valor de la intensidad media en el tiempo en el punto del campo acústico en el que la intensidad media de impulso es un máximo o es un máximo local dentro de una región especificada. La intensidad pico espacial media en el tiempo puede ir de aproximadamente 0,1 W/cm² a aproximadamente 50 W/cm², o de aproximadamente 0,5 W/cm² a aproximadamente 40 W/cm², o aproximadamente 7 W/cm². La intensidad pico espacial media en el tiempo puede calcularse a partir de la intensidad pico espacial media de impulso como:
- 25

$$I_{SPTA} = I_{SPPA} \times DC \div 100$$

dónde:

- I_{SPPA} es la intensidad pico espacial media de impulso (W/cm²)
- 30 DC es el ciclo de trabajo (%)

Símbolo: I_{SPTA}

Unidad: Vatios por centímetro cuadrado, W/cm²

- Además de los parámetros acústicos y eléctricos descritos antes, también puede ser deseable centrarse en variar no linealmente o aleatoriamente los parámetros fisiológicos. Por ejemplo, el índice mecánico, MI es un indicador relativo del potencial para bioefectos mecánicos, particularmente la cavitación. La evidencia científica sugiere que los bioefectos mecánicos, como la cavitación, son un fenómeno de umbral, que se producen sólo cuando se supera un cierto nivel de producción. El potencial de efectos mecánicos aumenta a medida que aumenta la presión de rarefacción pico, pero disminuye a medida que aumenta la frecuencia de ultrasonidos. El índice mecánico tiene en cuenta la presión de rarefacción y la frecuencia. Cuanta más alta es la lectura de índice, más grande es el potencial de bioefectos mecánicos. Además, la aparición de cavitación también es sumamente dependiente de las propiedades del medio, tal como la viscosidad, la temperatura y el contenido de gas disuelto. El índice mecánico puede ir de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, o de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,6, o aproximadamente 1,3. El índice mecánico puede calcularse dividiendo la presión de rarefacción pico (en MPa) por la raíz cuadrada de la frecuencia (en MHz):
- 35
- 40

45
$$MI = \frac{p_r}{f^{1/2}}$$

dónde:

p_r es la presión de rarefacción pico (MPa)

f es la frecuencia (MHz)

Símbolo: MI

5 Unidad: Ninguno

Otro parámetro, que puede considerarse un parámetro fisiológico, es el índice térmico de tejido blando, TIS, que es una cantidad relacionada con la subida calculada o estimada de la temperatura máxima en un campo de ultrasonidos bajo ciertas suposiciones definidas. El índice térmico es la relación entre la potencia acústica total y la potencia acústica necesaria para elevar 1 °C la temperatura del tejido bajo unas suposiciones definidas. El índice térmico es un indicador relativo de aumento de temperatura. Se basa en un modelo para el que 1 W de energía de ultrasonido aumenta la temperatura 1 °C. Sin embargo, en general, un valor de TIS de 1 no debe tomarse literalmente como que significa un aumento real de 1 °C en la temperatura. El aumento real en la temperatura del paciente se ve influido por varios factores tales como de tipo de tejido, la perfusión de sangre y el tiempo de exposición. El índice térmico de tejido blando puede ir de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 13, o aproximadamente 3.

La fórmula para calcular el índice térmico de tejido blando varía ligeramente dependiendo de si el área de haz (el área en una superficie especificada, normal a la dirección de propagación de ultrasonidos, en la que la intensidad acústica es superior a alguna fracción especificada del valor máximo en esa superficie en la cara del transductor) es menos o más de 1 cm². La interacción entre las dimensiones de haz acústico y el efecto de refrigeración de la perfusión determina la posición de máximo aumento de temperatura. Se supone una velocidad de perfusión caracterizada por una longitud de perfusión de 1 cm. Esto se traduce en una situación en la que para un área de haz de menos de 1 cm², la potencia de salida es el parámetro pertinente que gobierna el aumento de temperatura, y para un área de haz de más de 1 cm², la intensidad acústica es el parámetro pertinente que gobierna el aumento de temperatura. Para un área de haz en la cara de salida de transductor de menos de 1 cm², el índice térmico de tejido blando se calcula como:

$$TIS = \frac{W_{TA} \times f}{210}$$

dónde:

W_{TA} es la potencia acústica media temporal (mW)

f es la frecuencia (MHz)

30 Símbolo: TIS

Unidad: Ninguno

Al igual que con los parámetros eléctricos indicados antes, los parámetros acústicos y fisiológicos descritos antes (solos o en combinaciones) pueden variarse no linealmente dentro de los intervalos descritos antes. Unos ejemplos de variaciones no lineales son, pero no se limitan a, variaciones multi-variable, variaciones como una función de una ecuación compleja, variaciones sinusoidales, variaciones exponenciales, variaciones aleatorias, variaciones pseudo-aleatorias y/o variaciones arbitrarias. Si bien se prefiere la variación no lineal, en otras disposiciones se anticipa que uno o más de los parámetros mencionados puede variarse de una manera lineal ya sea sola o en combinación con la variación no lineal.

Además, aunque se han descrito muchas realizaciones en el contexto de un catéter intravascular, debe apreciarse que la aplicación no lineal de uno o más parámetros de potencia también puede aplicarse a catéteres o dispositivos no intravasculares y/o a aplicaciones sin catéter. Por ejemplo, la variación no lineal de uno o más parámetros de potencia también puede encontrar utilidad en aplicaciones en las que el ultrasonido se aplica a través de uno externo (con respecto al cuerpo o con respecto al sistema vascular). En particular, la explicación anterior puede aplicarse a la aplicación externa de ultrasonidos en la que la fuente de ultrasonidos es externa al paciente y/o al lugar de tratamiento. Además, en algunas realizaciones, los efectos terapéuticos del ultrasonido pueden utilizarse solos sin un compuesto terapéutico.

Variación de potencia pico y de parámetro fisiológico

La FIG. 14 ilustra cómo se aumenta y se disminuye repetidamente con el tiempo la potencia pico. Como se muestra, la potencia pico puede aumentarse y luego disminuirse (p. ej., inclinarse hacia arriba hasta un valor pico y luego inclinarse hacia abajo hasta un valor mínimo) de una manera lineal. Sin embargo, en unas realizaciones

modificadas, la potencia pico puede aumentarse hasta un valor específico y luego disminuirse hasta un valor específico de una manera no lineal o pseudo-lineal (p. ej., sinusoidal, curvado o no lineal o un perfil complejo). En la realización ilustrada, la potencia pico se inclina hacia arriba y hacia abajo moviéndose por unos valores discretos de potencia pico etiquetados con A-D. Sin embargo, pueden utilizarse más o menos valores o también puede utilizarse una inclinación substancialmente continua. En algunas realizaciones, los valores pico máximos y mínimos entre los que se inclina la potencia pico, pueden cambiarse y/o variarse con el tiempo. En algunas realizaciones, cada uno de los valores máximos y mínimos permanece constante.

En una realización, la potencia pico varía de aproximadamente 1 vatio a aproximadamente 30 vatios y en otra realización de aproximadamente 1,5 vatios a aproximadamente 8 vatios. Dentro de estos intervalos, en una realización, la potencia pico puede tener entre aproximadamente 1 y 5 valores discretos y en otra realización 2 valores específicos.

En algunas realizaciones, mientras la potencia pico se inclina hacia arriba y hacia abajo, los otros parámetros de potencia pueden permanecer constantes, substancialmente constantes y/o variarse (p. ej., como se ha descrito antes). Por ejemplo, la Tabla 2 muestra los parámetros de potencia para una realización en la que la potencia pico se inclina entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 7,88 W. Durante esta inclinación se varía la anchura de pulso (PW) y la frecuencia de repetición de impulsos (PRF). En esta realización, la anchura de pulso y la frecuencia de repetición de impulsos se varían de una manera para mantener la repetición de impulsos (PRF) en 20-40 Hz, en otras realizaciones la repetición de pulso puede mantenerse en 15-45 Hz. El solicitante prefiere en la actualidad estos intervalos de frecuencia de repetición de pulso. En una realización, la longitud de pulso (anchura de pulso, PW) puede ajustarse para cada frecuencia seleccionada de repetición de impulsos para asegurar que la potencia media temporal en el tiempo de tratamiento y el índice térmico resultante (generación de calor) permanecen dentro de un intervalo clínicamente aceptable.

Tabla 2. Ejemplo de protocolo de potencia

Potencia pico	PW	PRF
(W)	(ms)	(Hz)
5	6,86	26
2,5	5	24
1,5	8,06	21
2,5	5	27
5	6,86	21
7,88	4	24
5	6,86	26
2,5	5	24
1,5	8,06	21
2,5	5	27
5	6,86	21
7,88	4	24

Similarmente, el parámetro fisiológico descrito antes se varía de la misma manera a cómo se varía la potencia pico. El parámetro fisiológico se inclina hacia arriba y hacia abajo entre un valor mínimo y un valor máximo. Los valores máximo y mínimo pueden no ser iguales a los valores máximo y mínimo para la inclinación de la potencia pico. En algunas realizaciones, la inclinación del parámetro fisiológico también puede hacerse de una manera lineal, y en otras realizaciones la inclinación puede hacerse de una manera no lineal o pseudo-lineal (p. ej., sinusoidal, curva o no lineal o con un perfil complejo). Al igual que con la potencia pico, el parámetro fisiológico puede inclinarse hacia abajo y hacia arriba moviéndose a través de valores discretos de parámetros fisiológicos. En algunas realizaciones, los valores máximos y mínimos entre los que se inclina el valor fisiológico pueden cambiarse y/o variarse con el tiempo. En algunas realizaciones, cada uno de los valores máximos y mínimos permanece constante.

La potencia pico y por lo menos un parámetro fisiológico se varían de cualquiera de las maneras descritas antes al mismo tiempo. Por ejemplo, la potencia pico y el parámetro fisiológico pueden inclinarse hacia arriba y hacia abajo de una manera lineal o de una manera no lineal o pseudo-lineal al mismo tiempo. Sin embargo, en algunas realizaciones, la potencia pico puede inclinarse de una manera no lineal mientras el parámetro fisiológico se inclina de una manera lineal. En otras realizaciones, la potencia pico puede inclinarse de una manera lineal mientras el parámetro fisiológico se inclina de una manera no lineal.

Al variar la potencia pico y/o el parámetro fisiológico como se ha descrito antes se tienen unas ventajas particulares. Por ejemplo, los solicitantes creen que inclinar la potencia pico y/o el parámetro fisiológico crea un "momento"

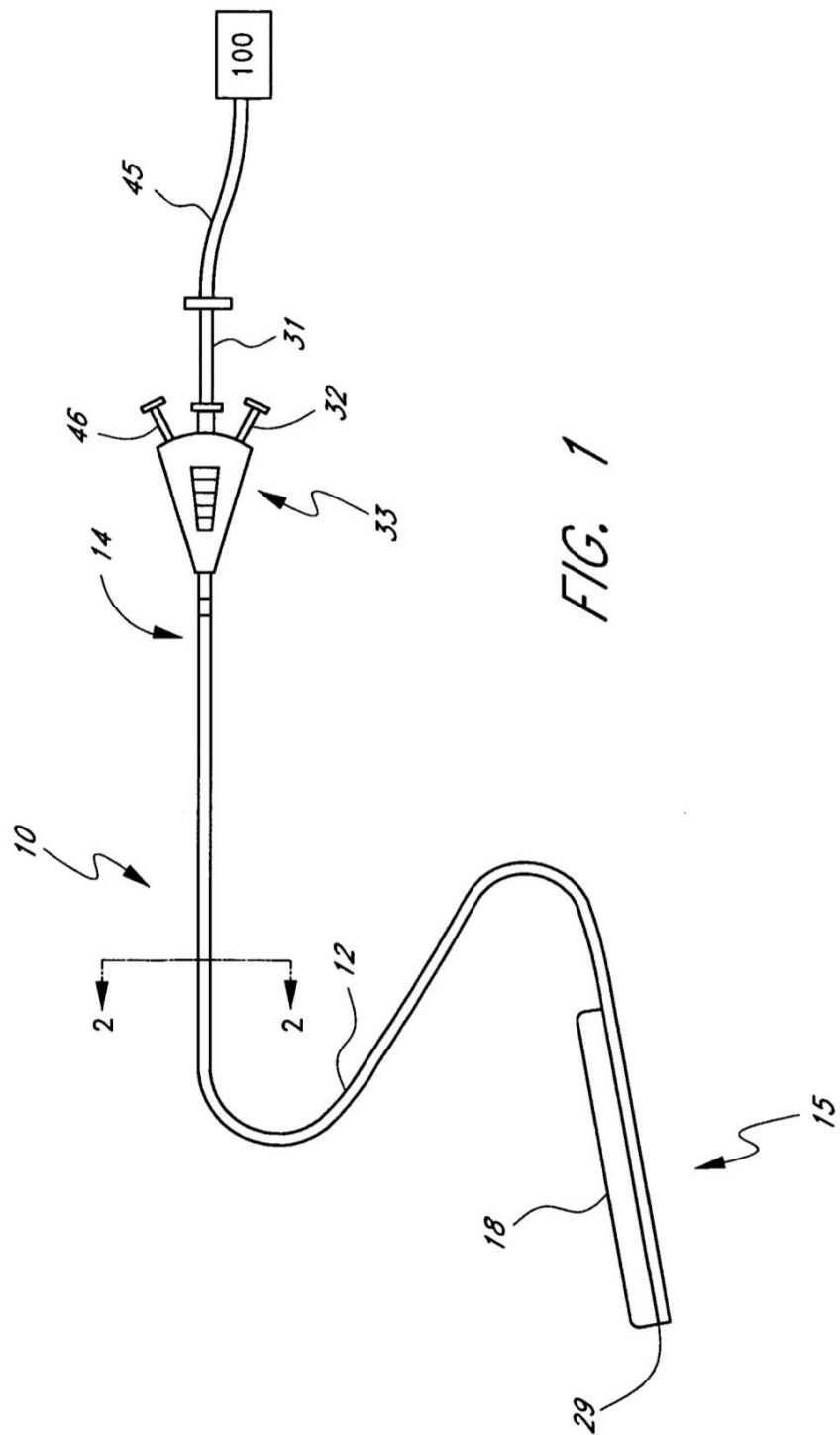
acústico que ventajosamente tiene como resultado la transferencia de fuerza de radiación a unos medios tales como acelerar efectivamente una corriente acústica, que puede aumentar los efectos terapéuticos (descritos antes) del ultrasonido.

Alcance de la invención

- 5 Si bien la descripción detallada precedente describe varias realizaciones de la presente invención, debe entenderse que esta descripción sólo es ilustrativa y no limitativa de la presente invención. Debe apreciarse que las configuraciones y las operaciones específicas descritas pueden diferir de las descritas antes.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de catéter de ultrasonidos que comprende:
un catéter (10) que tiene por lo menos un elemento ultrasónico (40);
un sistema de control (100) configurado para generar parámetros de potencia que impulsan el por lo menos un elemento ultrasónico (40) para generar energía ultrasónica;
en donde el sistema de control (100) se configura y se adapta para variar los parámetros de potencia que incluyen por lo menos la potencia pico de impulso, la anchura de impulso y la frecuencia de repetición de impulsos, y por lo menos un parámetro fisiológico, en donde el parámetro fisiológico se selecciona del índice mecánico y el índice térmico del tejido blando;
en donde la anchura de impulso y la frecuencia de repetición de impulsos se varían de una manera para mantener la frecuencia de repetición de impulsos entre 15-45 Hz;
caracterizado porque la potencia pico de impulso se inclina repetidamente entre un primer valor mínimo y un primer valor máximo; y
el parámetro fisiológico se inclina repetidamente entre un segundo valor mínimo y un segundo valor máximo.
2. El sistema de la reivindicación 1, en donde la potencia pico de impulso se inclina hacia arriba y hacia abajo de una manera lineal.
3. El sistema de la reivindicación 1, en donde la potencia pico de impulso se inclina hacia arriba y hacia abajo de una manera no lineal o pseudo-lineal.
4. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el parámetro fisiológico se inclina hacia arriba y hacia abajo de una manera lineal.
5. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el parámetro fisiológico se inclina hacia arriba y hacia abajo de una manera no lineal o pseudo-lineal.
6. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde el valor discreto de potencia pico de impulso varía de aproximadamente 0,1 W a aproximadamente 30 W.
7. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde los parámetros de potencia comprenden además un intervalo de repetición de impulsos.
8. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer valor mínimo y el primer valor máximo pueden cambiarse y/o variarse con el tiempo.
9. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el catéter comprende además un cuerpo tubular flexible alargado multi-componente que tiene una región proximal y una región distal.
10. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el catéter comprende además uno o más pasos internos de administración de fluido.
11. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el catéter comprende una pluralidad de miembros irradiantes de ultrasonidos.



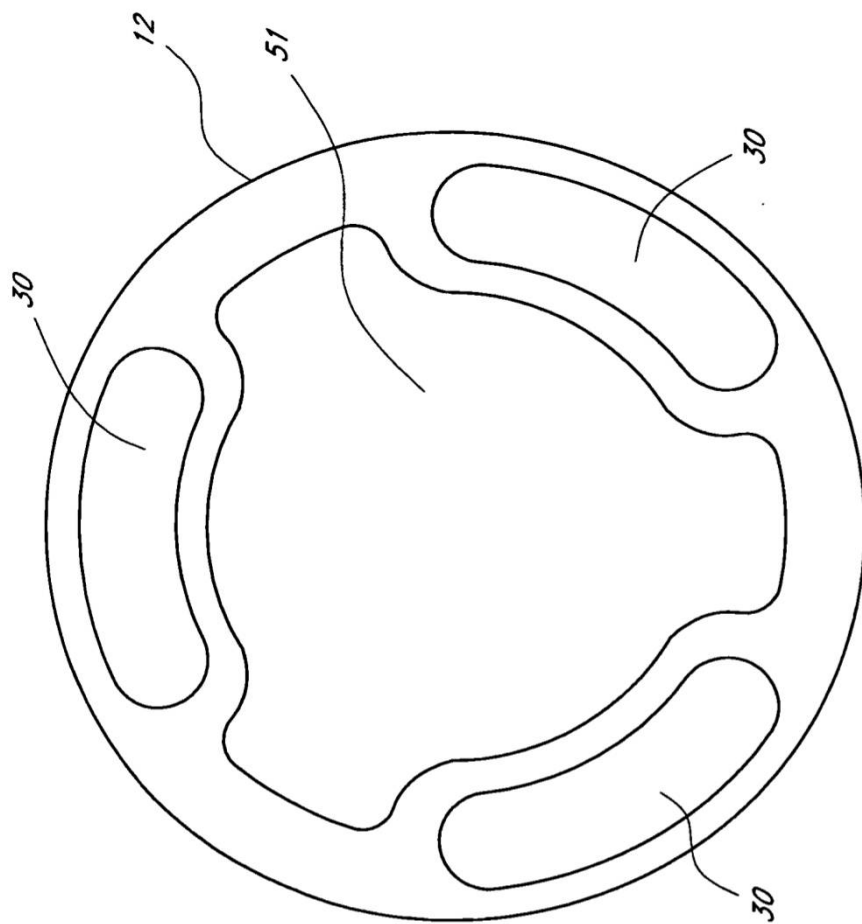
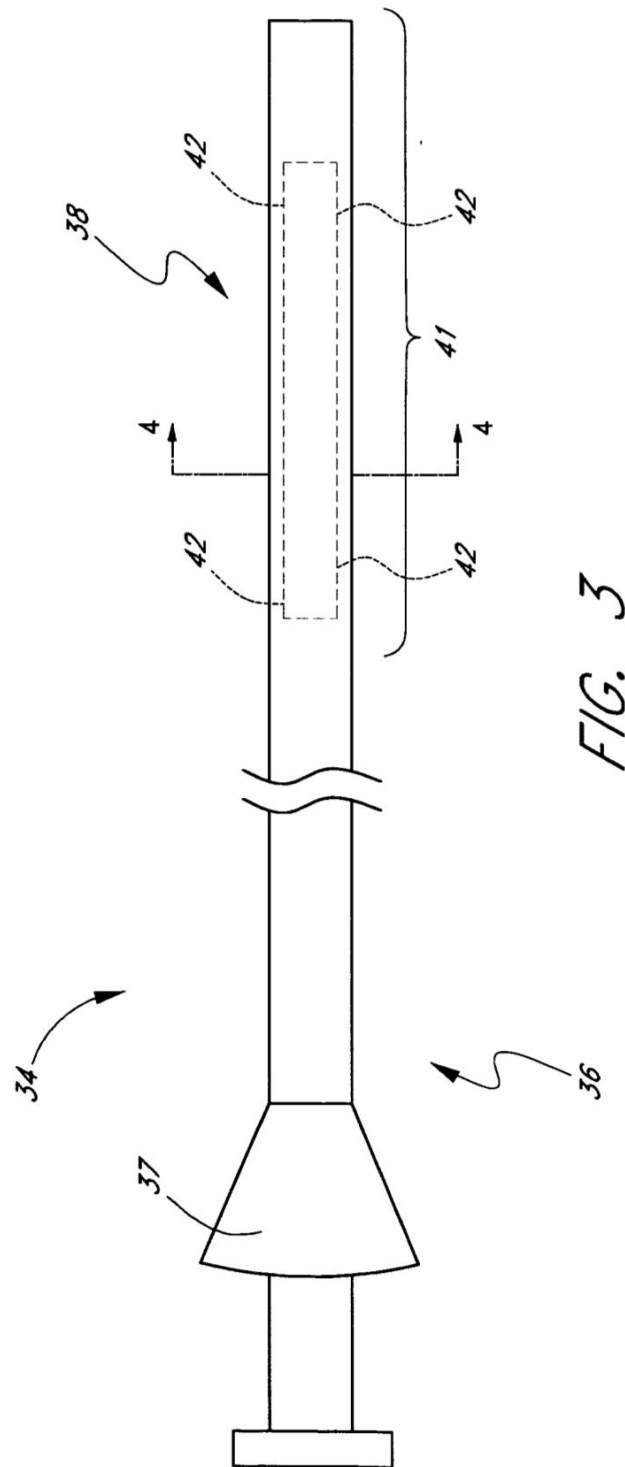


FIG. 2



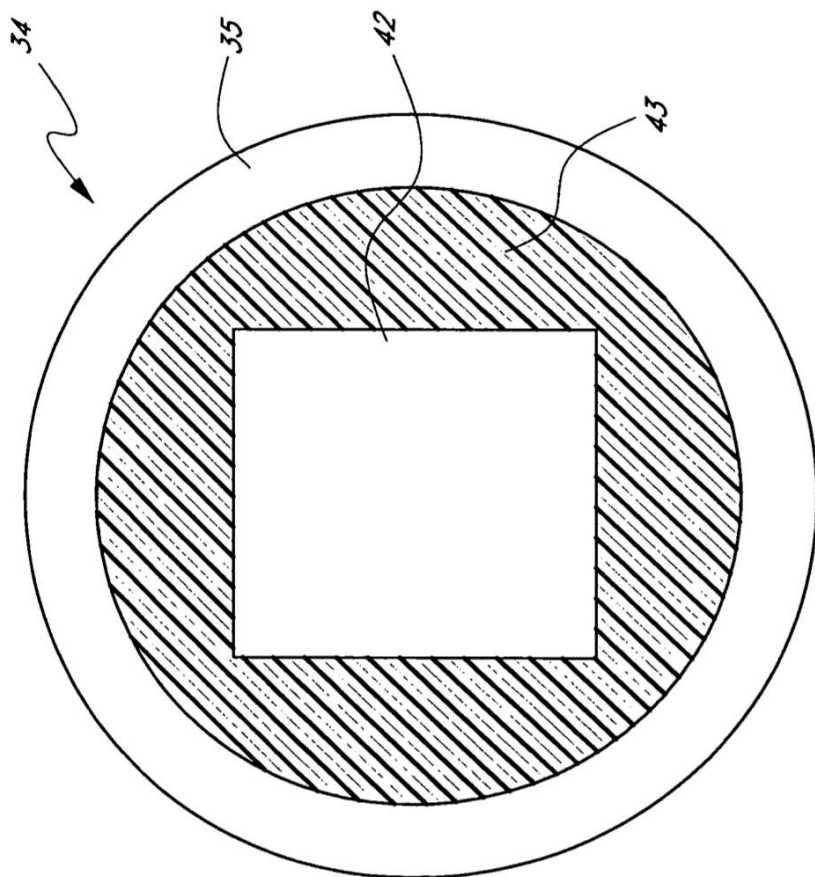


FIG. 4

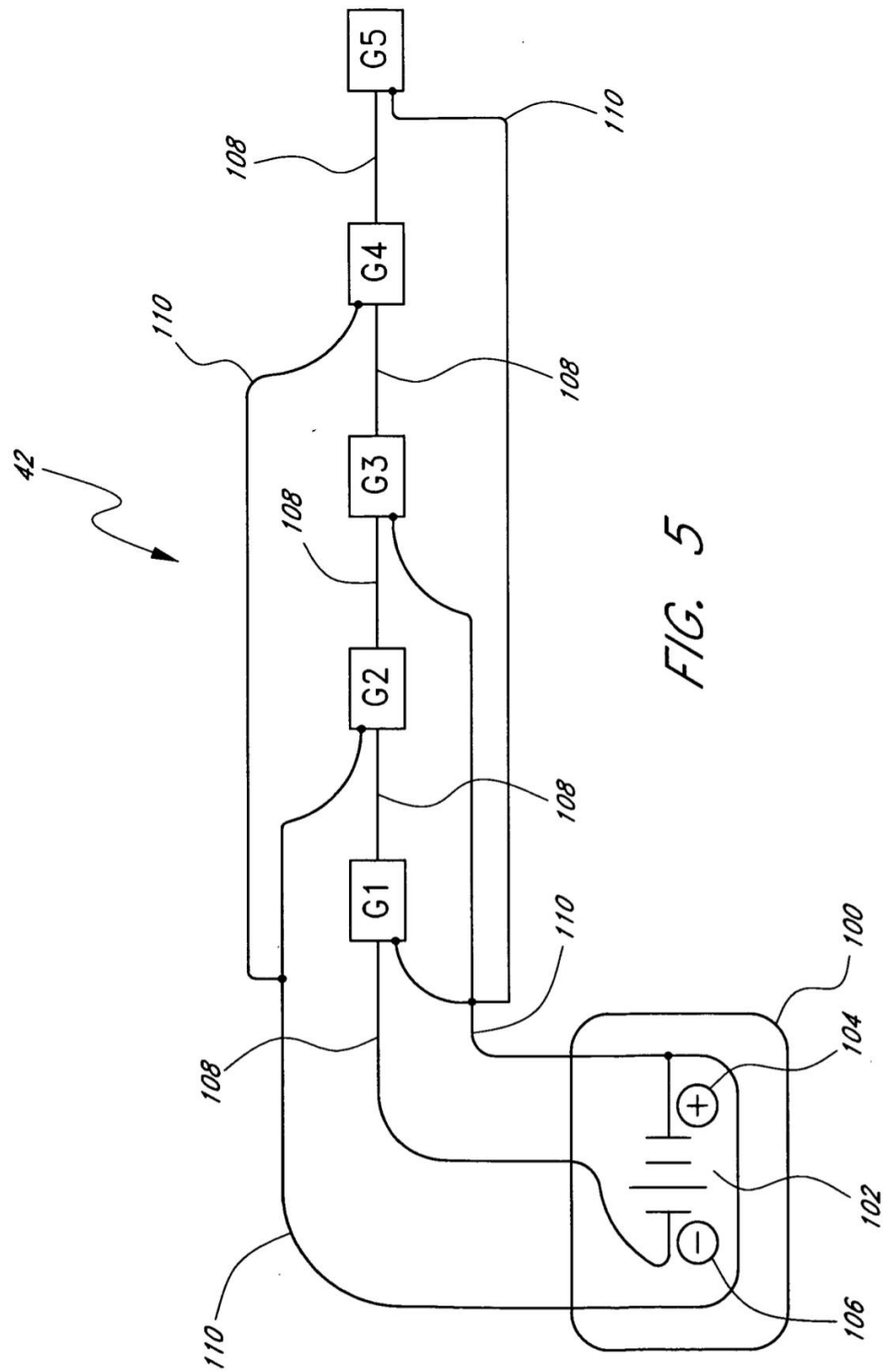
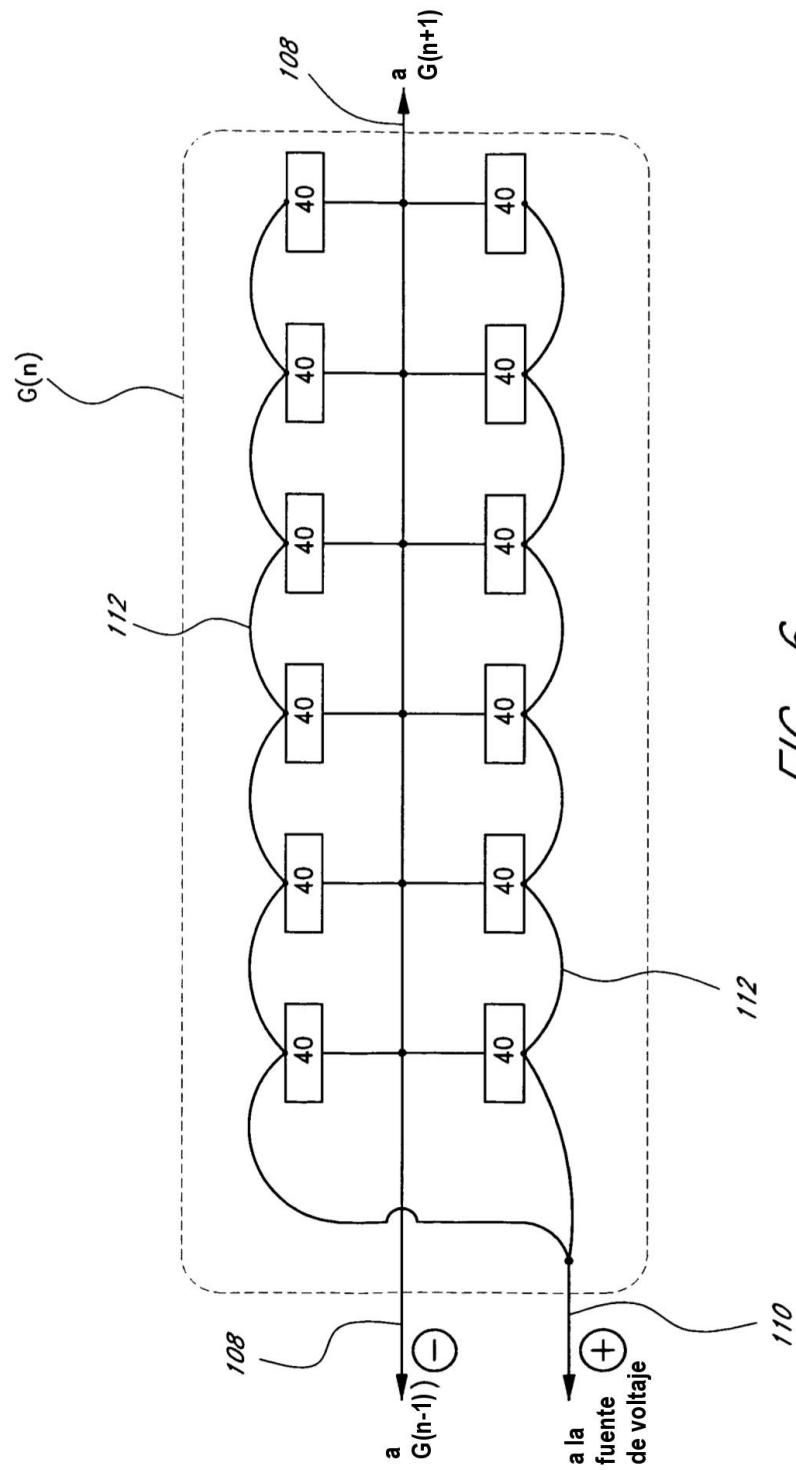
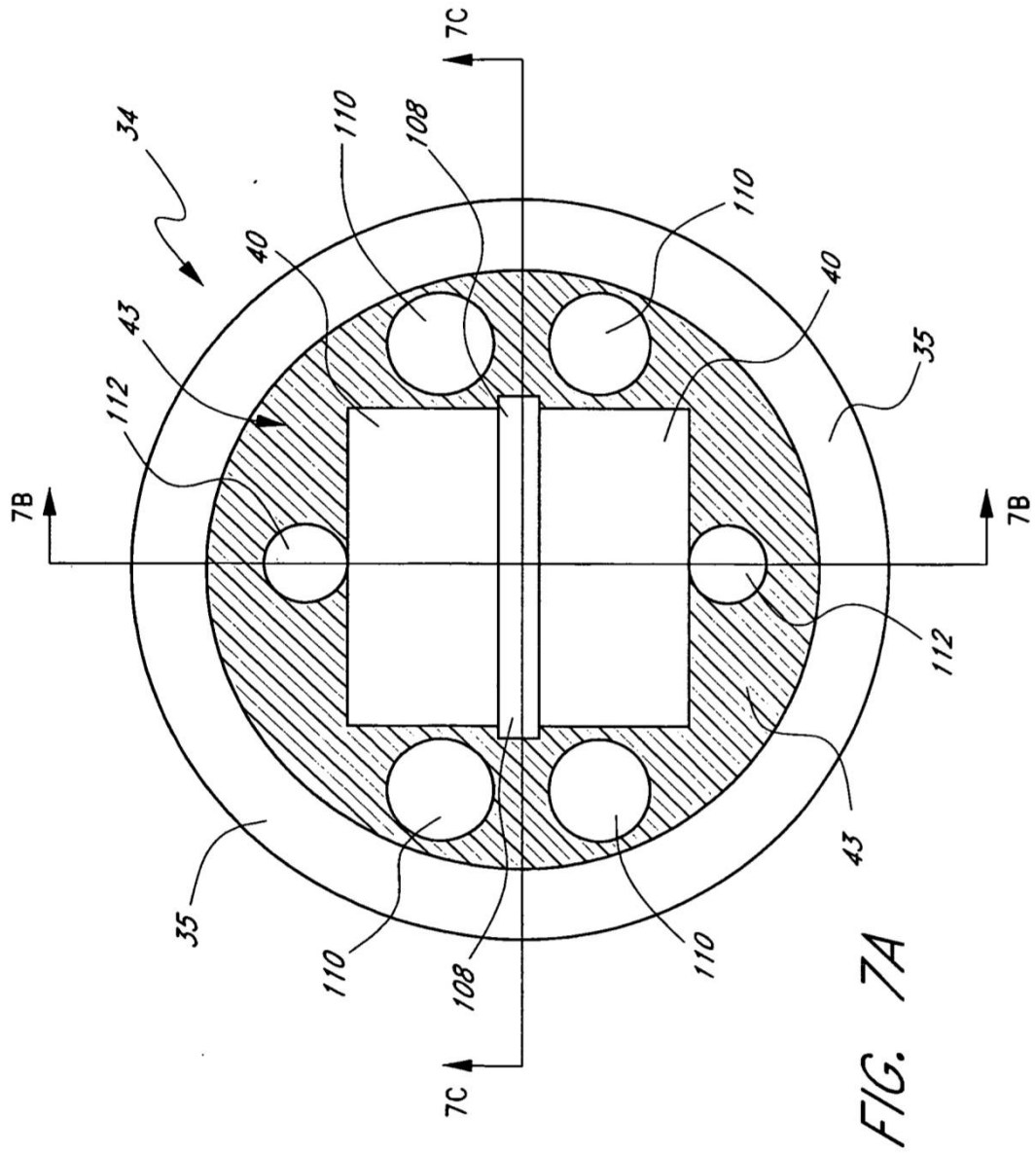


FIG. 5





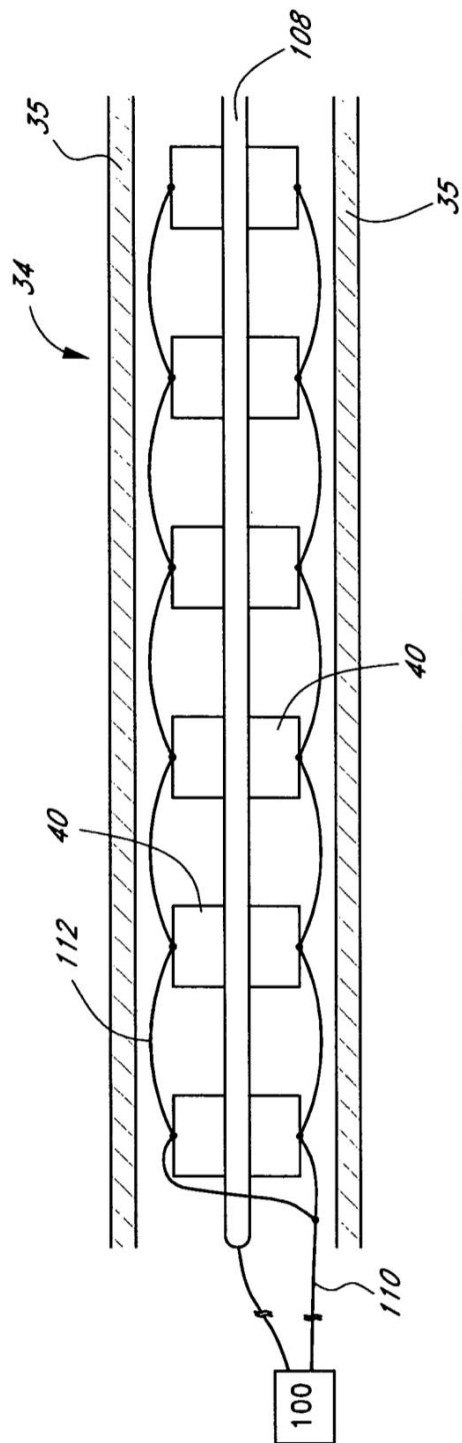


FIG. 7B

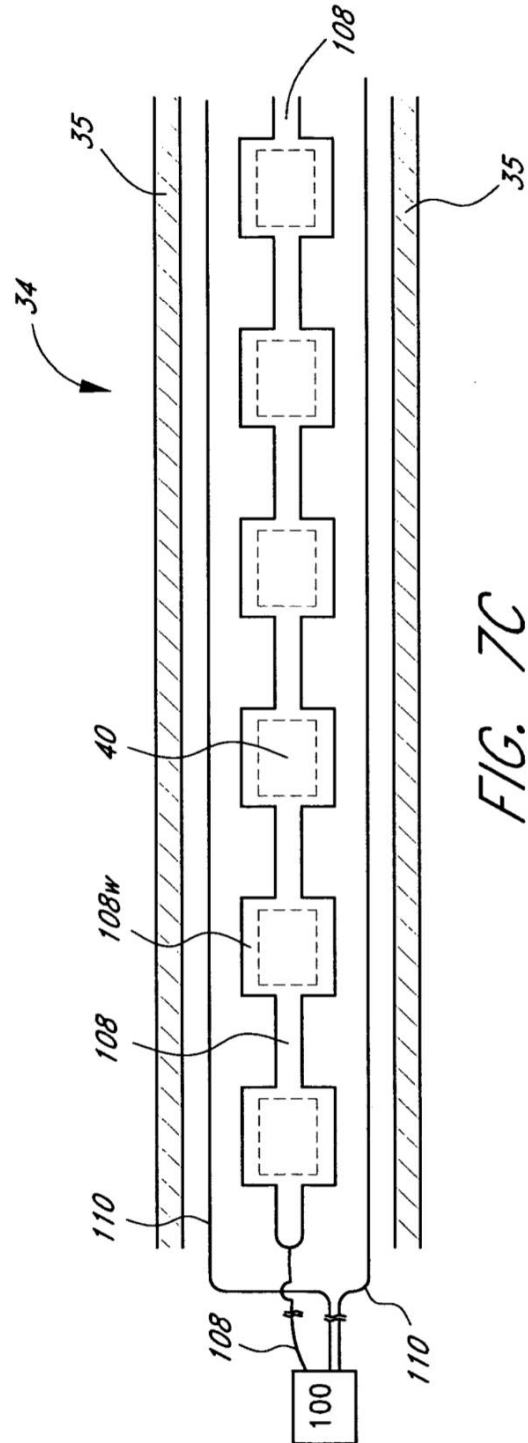


FIG. 7C

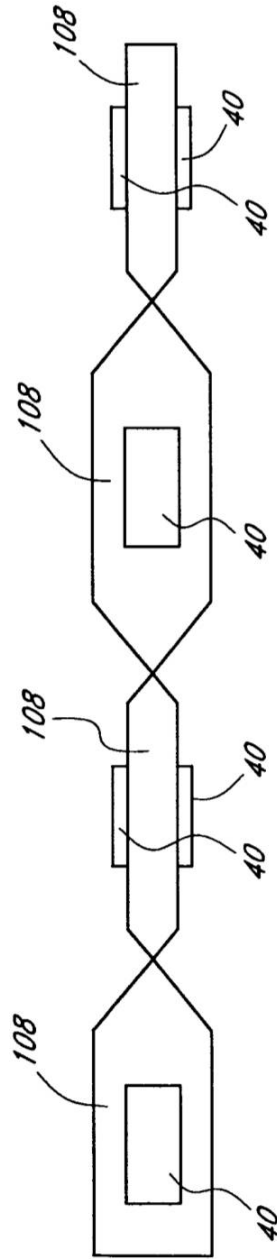
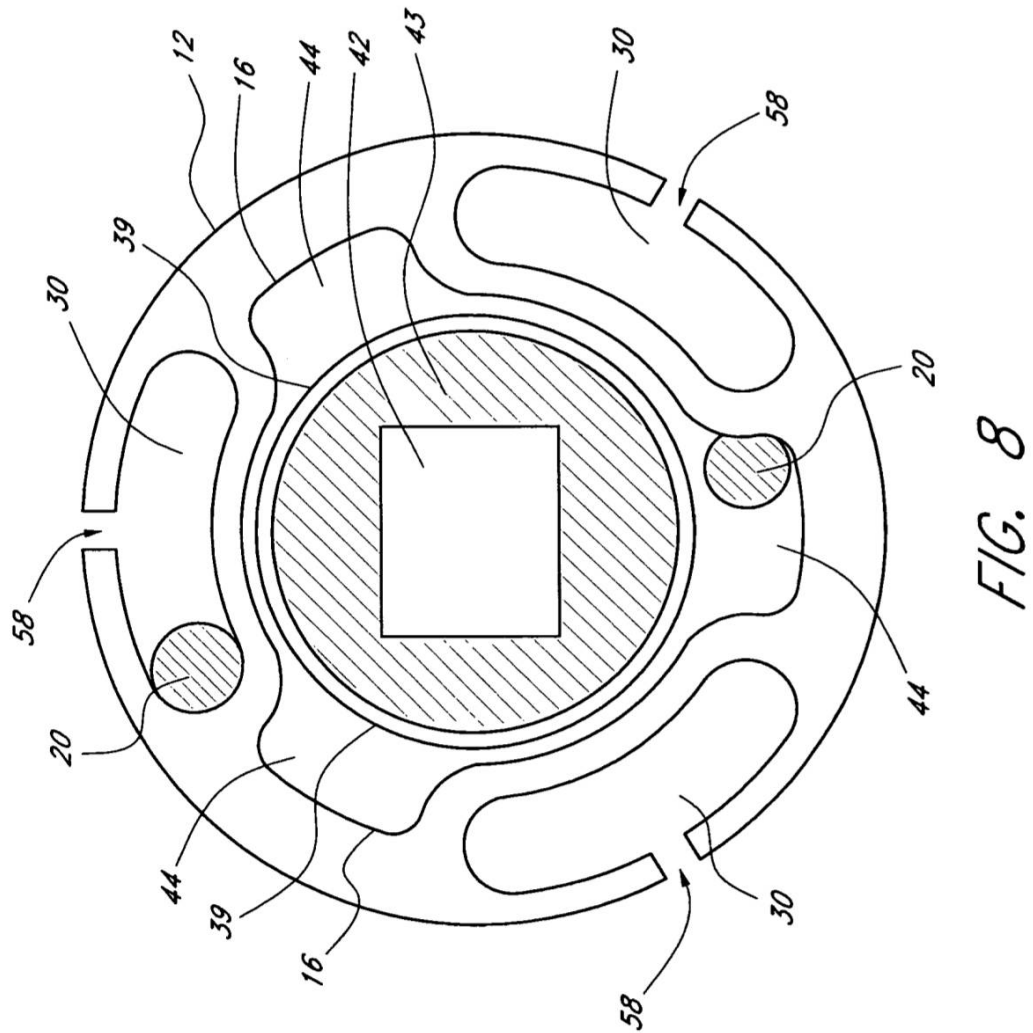


FIG. 7D



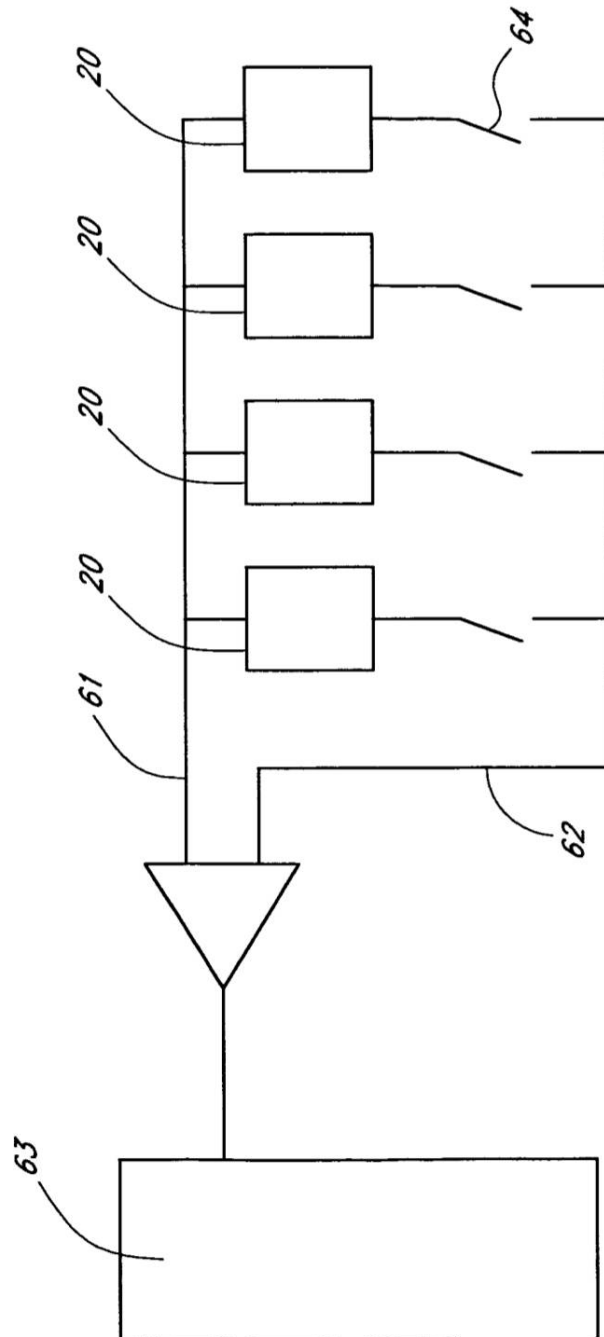


FIG. 9

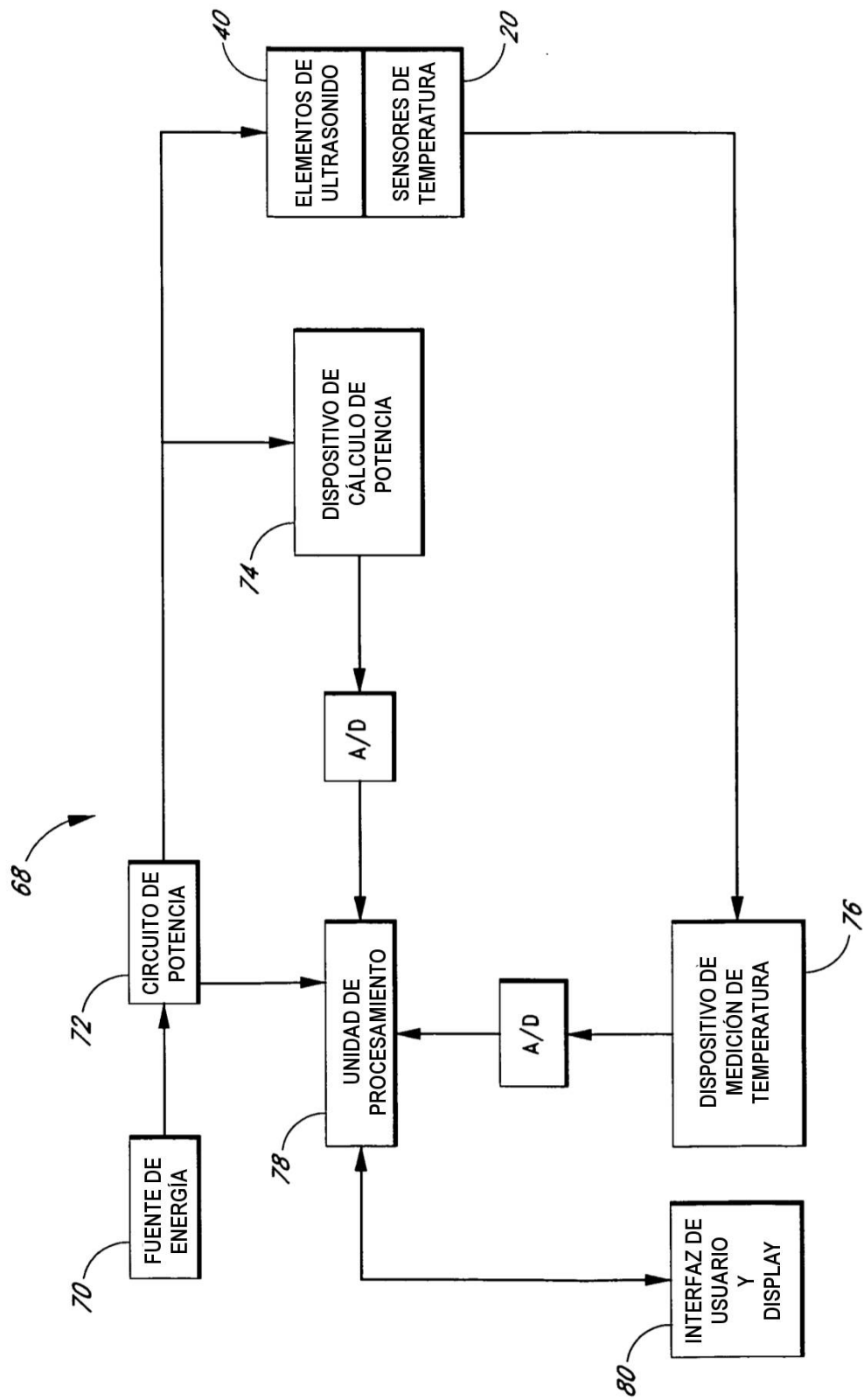


FIG. 10

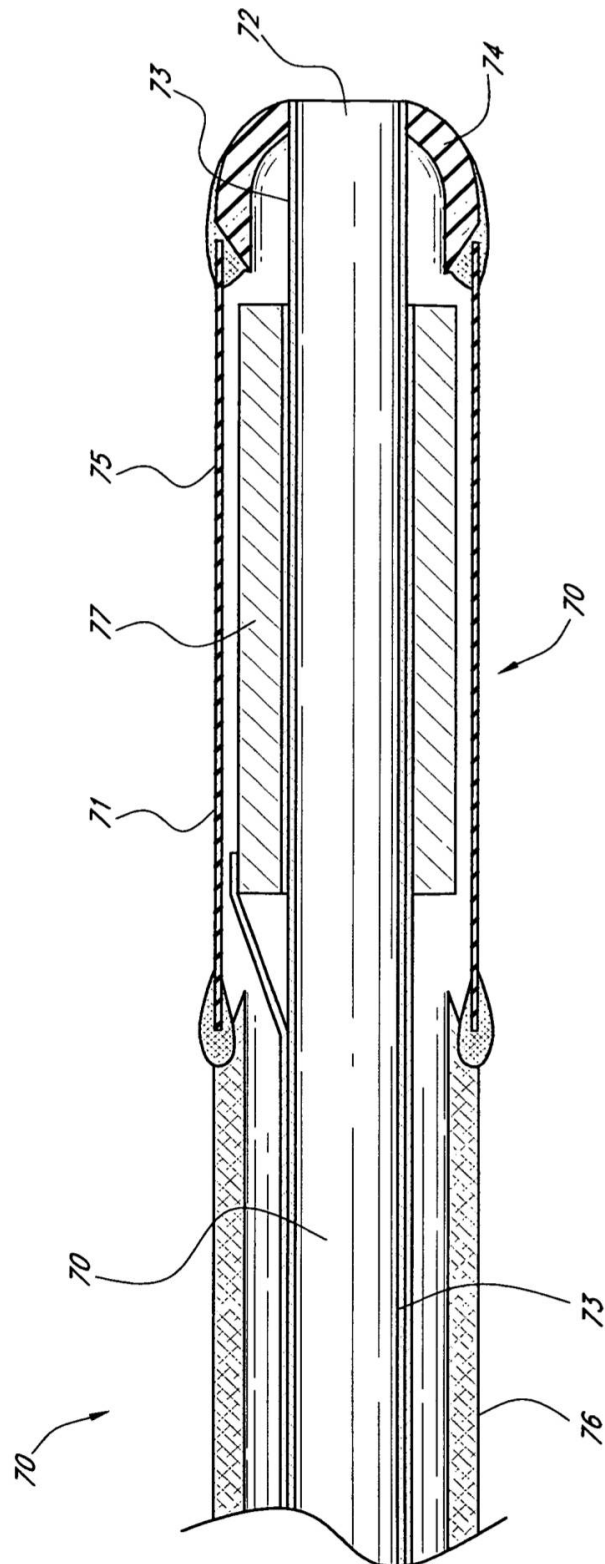


FIG. 11

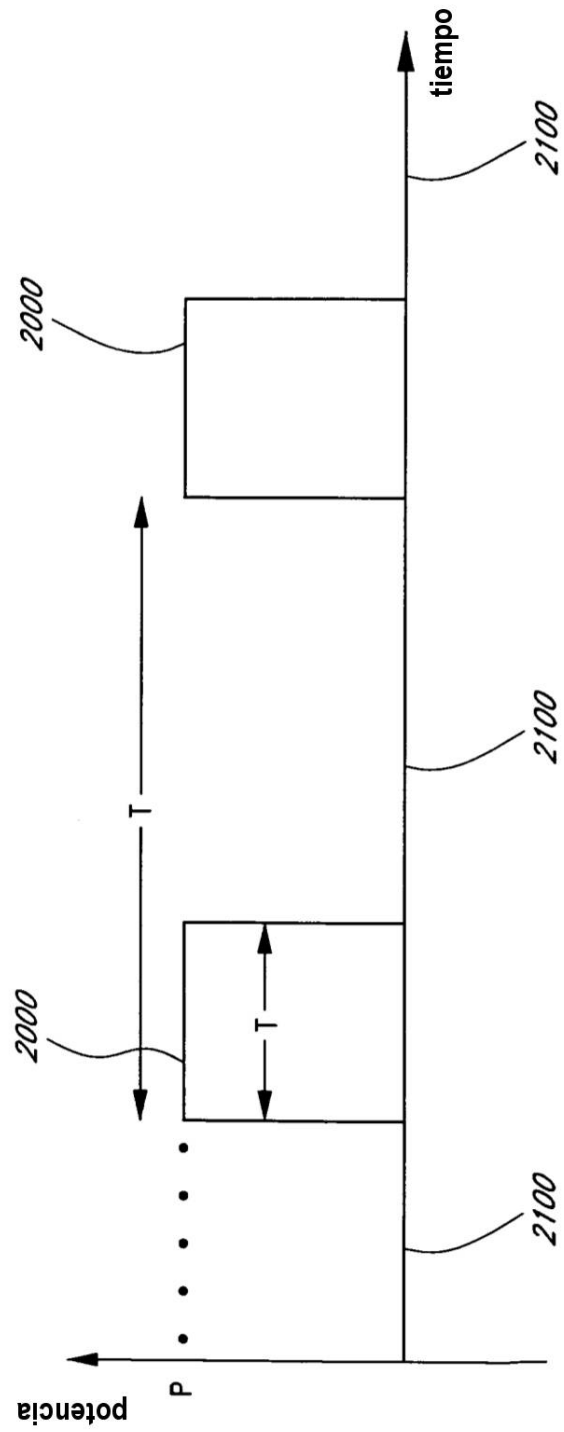


FIG. 12

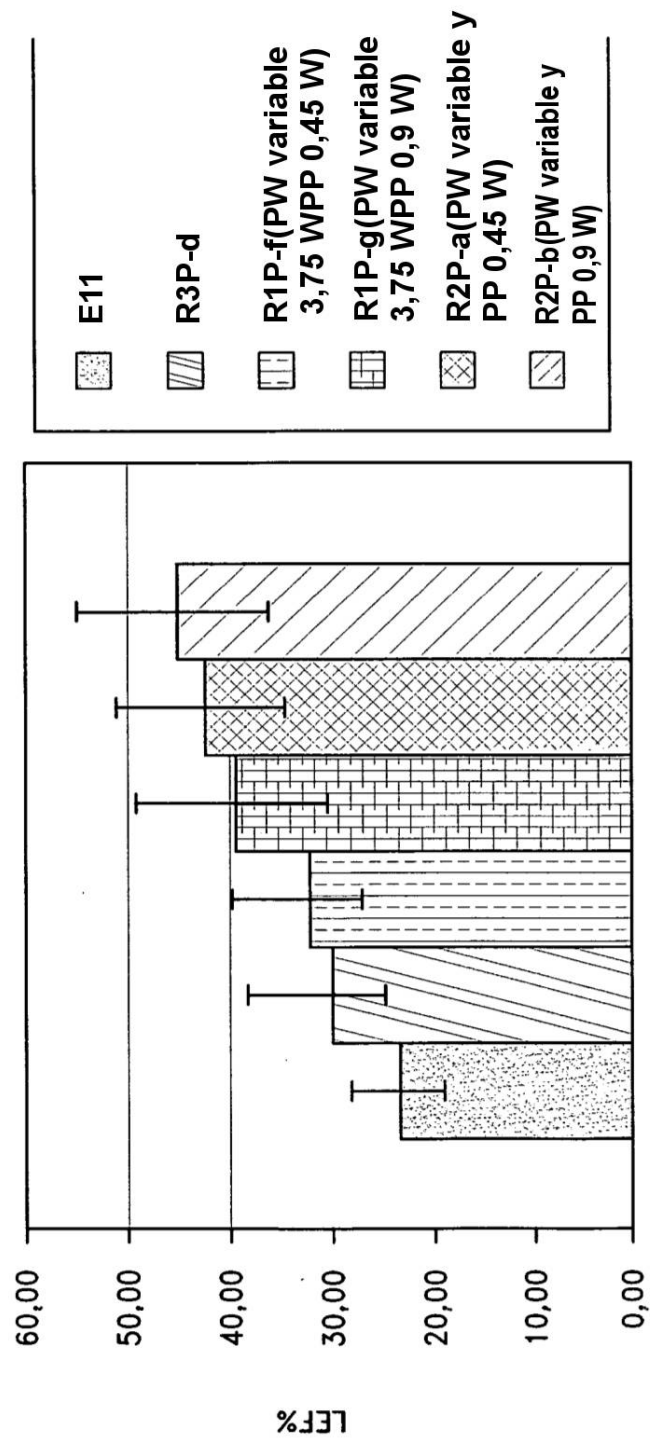


FIG. 13

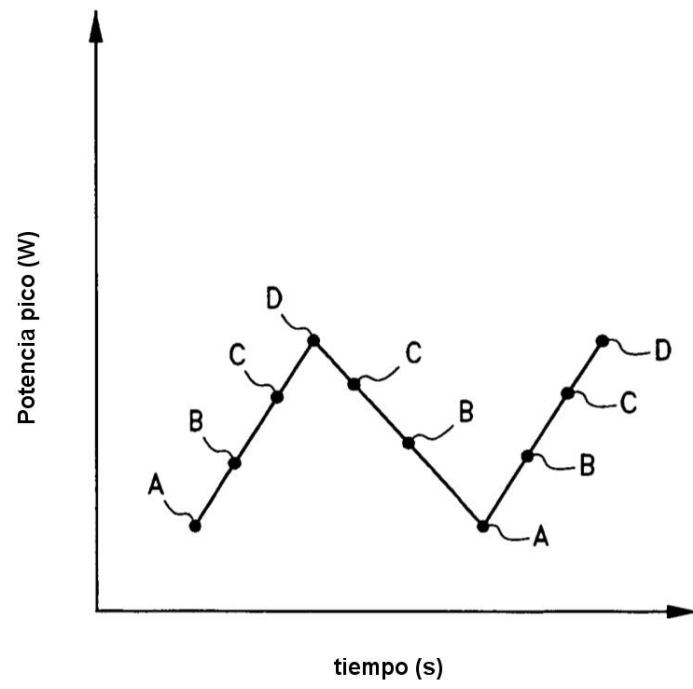


FIG. 14