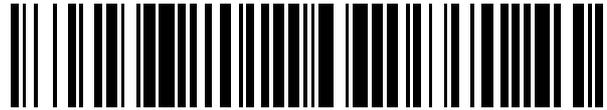


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 929**

21 Número de solicitud: 201400489

51 Int. Cl.:

A61N 2/02 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

11.06.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

14.12.2015

Fecha de la concesión:

19.09.2016

45 Fecha de publicación de la concesión:

26.09.2016

73 Titular/es:

**MORENO CASTRO , Antonio Javier (100.0%)
Barrio alto, nº 92 (El Fargue)
18182 Granada (Granada) ES**

72 Inventor/es:

MORENO CASTRO , Antonio Javier

54 Título: **Dispositivo de modificación/destrucción selectiva de tejidos orgánicos**

ES 2 553 929 B1

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 929**

21 Número de solicitud: 201400489

57 Resumen:

Dispositivo de modificación/destrucción selectiva de tejidos orgánicos, y utilización del mismo para usos biomédicos que comprende un generador de campos magnéticos (1) incorporado en una caja de Faraday (6), con bobinas/conductores y dispositivo de control de los parámetros eléctricos de intensidad y voltaje de bornes (7). Consistiendo dicho generador de un dispositivo generador de campos magnéticos caóticos (1) con bobinas/conductores cuya configuración geométrica (Figura 1) genera líneas de campos magnéticos caóticos, caracterizado topológicamente en el espacio por líneas de campo caóticas, que envuelven a las líneas de campo magnéticas confinadas en un toroide o isla KAM magnético (2), estructura topológicamente controlada en el espacio, estando confinada en la jaula de Faraday (6). Además, también comprende uno o varios dispositivos generadores de frecuencias electromagnéticas polarizadas (infrarrojo, microondas o rayos X) (3, 3.1, 3.2) con capacidad de focalización (4), coherencia con la frecuencia resonante y polarización en la dirección de máxima absorbanza de las nanopartículas/biomoléculas orientadas en la isla KAM (2) que sumergirá el tejido objetivo para la modificación o destrucción selectiva. Que podrá operar a la frecuencia de los Rayos X con/sin la utilización de nanopartículas/biomoléculas, en este caso la destrucción del tejido objetivo (4), se producirá por el control en la dirección de las trayectorias de los electrones secundarios y demás partículas cargadas, producidas por el haz de rayos X, en el tejido objetivo (4), mediante la modulación de la intensidad de campo magnético de la isla KAM magnética (2) en el tejido objetivo (4), y la dirección de incidencia de la isla KAM magnética con respecto al haz de rayos X, en el tejido objetivo (4).

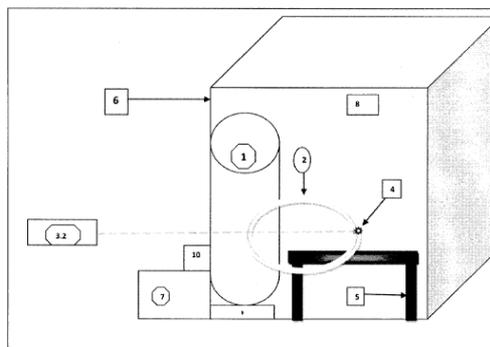


FIGURA 2.

ES 2 553 929 B1

**DISPOSITIVO DE MODIFICACIÓN/DESTRUCCIÓN SELECTIVA
DE TEJIDOS ORGÁNICOS.**

DESCRIPCIÓN

5

OBJETO DE LA INVENCION

La invención, tal como expresa el enunciado de la presente memoria descriptiva, se refiere a un dispositivo de modificación/destrucción selectiva de tejidos orgánicos, y a la utilización de dicho dispositivo para usos biomédicos e industriales.

10

15

Más en particular, el objeto de la invención se centra en un dispositivo de control parcial de las líneas de campo Magnético, en un espacio confinado (jaula de Faraday) que junto con la focalización de frecuencias ópticas electromagnéticas (microondas, infrarrojo, rayos X y gamma), tiene como objetivo su aplicación en el campo de la ingeniería biomédica, y más específicamente en el de la ablación por hipertermia y modificaciones tisulares, mediante activaciones de nanocápsulas específicas de manera selectiva en el tejido objetivo (a frecuencias de microondas, infrarrojo, rayos X), o por el control parcial de la dinámica de los electrones secundarios producidos por el haz de rayos X y gamma, a su paso por el tejido sano y tejido objetivo a destruir.

20

CAMPO DE APLICACIÓN DE LA INVENCION

25

El campo de aplicación de la presente invención se centra en el sector de la industria dedicado a la fabricación de aparatos y dispositivos biomédicos, de diferentes sectores, especialmente en el ámbito de la ablación por hipertermia, activación selectiva de nanocápsulas y resonancia magnética nuclear.

30

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

35

40

Actualmente uno de los grandes problemas que nos encontramos en la medicina quirúrgica, es el factor invasivo, que se ha de realizar, para proceder a las cirugías paliativas de ciertas patologías. Siendo una necesidad en este ámbito médico, el poder destruir/modificar de manera selectiva, y no intrusiva, en gran parte de los casos en que las patologías necesiten de extirpación o destrucción/modificación de un tejido orgánico específico. Para poder evitar las complicaciones médicas que se puedan derivar de la aplicación de una cirugía intrusiva, o incluso hacer viable nuevo tratamiento para ciertas patologías si solución actual. además de los beneficios de poder activar ciertos

fármacos/proteínas, que debido a su toxicidad no se podrían suministrar a un paciente a no ser que su activación fuera controlada directamente en el tejido objetivo de interés, y que la técnica actual no permite realizar con precisión.

5 Por otro lado en terapias en experimentación en las que es necesario la activación de nanocapsulas de manera diferenciada en tejidos, y en terapias experimentales de modificaciones genéticas o proteínicas, donde los vectores de modificación son nanocápsulas, se encuentran actualmente con la limitaciones de que solo se pueden realizar in vitro, o en tejidos orgánicos de manera muy superficial, imposibilitando extrapolar los resultados actualmente obtenidos al público en general [18-21].

15 En el campo de los rayos X y gamma, los mayores problemas que se presentan en la aplicación de minihaces/haces de rayos X, es la incompatibilidad de funcionamiento conjunto de los equipos de rayos X y los equipos de imagen por resonancia magnética nuclear. Otro de los problemas, sería la alta tasa de dosis necesaria para la destrucción del tumor o tejido, afectando esto al tejido sano, a su recuperación y a la viabilidad de las terapias. Por último, la homogenización de la radiación sobre el tejido objetivo y la dosificación que se produce pico-valle-pico (figura 10) (p-v-p), dependiente de la forma del colimador. Siendo la dosimetría de valle el factor fundamental a preservar lo más bajo posible para permitir que las células madre que se encuentren en este, tras el paso del haz, por el tejido sano, sean capaces de repoblar el área afectada por el pico de los haces, y de esta forma no afectar al tejido irradiado, significativa o irreversiblemente. En todo caso en terapias con haces normales, es una necesidad moderar, confinar y reducir a las dimensiones del haz, y en definitiva controlar la difusión de los electrones secundarios (la dosificación) producidos por el haz a su paso por el tejido sano. y direccionar y controlar las trayectorias de estos electrones secundarios producidos por el haz de rayos X, una vez en el tejido objetivo a destruir, para optimizar el daño y eficacia de la radioterapia. En el estado actual de la técnica esto no es posible [23-26].

30 El objetivo de la presente invención es, pues, el desarrollo de un dispositivo para solventar dichas problemáticas

35 Este dispositivo se basa en los actuales estudios de generación de campos magnéticos caóticos [1-11], donde se establece como se puede tener un control parcial de la entropía en la dirección de las líneas de campo magnético, mediante el uso de las teorías de la dinámica no lineal, complejidad y caos (teorías KAM) [10]. Basándose también en los conocimientos que se tiene a hoy en día en el campo de la resonancia magnética nuclear [12], ablación por hipertermia, radioterapia [23-26] y nanopartículas [13-22].

40 El estudio de los campos magnéticos caóticos (CMF), se remonta a la presentación del Teorema de Kolmogórov-Arnold-Moser (presentado por primera vez

en 1954 en el Congreso Internacional de Matemáticos), un trabajo conjunto con su estudiante Vladímir Arnold [10].

Es por esta época, hacia 1956, cuando comienzan las investigaciones experimentales de Tokamak en el Instituto de Energía Atómica «I. V. Kurchatov» de la Academia de Ciencias de la URSS. El primer Tokamak consistió en una cámara de vacío con forma toroidal que contenía hidrógeno y un dispositivo eléctrico que por fuertes descargas ionizaba el gas hasta llevarlo al estado plasmático. Un fuerte campo magnético helicoidal provocado con potentes electroimanes lograba el confinamiento del plasma de elevadísimas temperaturas [29]. Pero finalmente en mayo de 2000, es cuando se anuncia que físicos estadounidenses han superado uno de los problemas de la fusión nuclear, el fenómeno llamado modos localizados en el borde, o ELMs (por sus siglas en inglés) que provocaría una erosión del interior del reactor, obligando a su reemplazo frecuentemente. En un artículo publicado en mayo de 2000 en la revista británica Nature Physics, un equipo dirigido por Todd Evans, de la empresa General Atomics, California, anuncia el descubrimiento de que un pequeño campo magnético resonante, proveniente de las bobinas especiales ubicadas en el interior de la vasija del reactor, crea una interferencia magnética “caótica” en el borde del plasma que detiene la formación de flujo [30]. Con esto se consigue salvar uno de los mayores problemas que presentaba la fusión nuclear que era la preservación de la vasija contenedora del plasma (Tokamak). Datándose por primera vez los efectos de los campos magnéticos, en interacción con partículas cargadas, como la existencia de estos CMF, ya fuera del contexto cosmológico.

Será ya hacia el 2007 cuando dos investigadores españoles J.Aguirre, D.Peralta-Salas, Presentan un artículo [1,2] en el que demuestran como la generación de estos campos caóticos, son más fácil de producir de los que se pensaban (y ya fuera del ámbito de la fusión nuclear). Desmontando la conjetura de Stefanescu, vigente desde 1986, y que estipulaba la inexistencia de campos magnéticos con líneas de campo abiertas [28], y demuestran matemáticamente la integrabilidad de las configuraciones de las líneas magnéticas producidas por la asociación no lineales de conductores metálicos. Habiendo sido ratificados estos artículos por otros centros de investigación [3,4,7], aunque nulamente explotados en su aplicaciones prácticas.

La generación de estos campos caóticos se caracterizan por la topología de sus líneas de campo magnéticas, apreciándose tres topologías: líneas de campo periódicas, cuasiperiódicas (KAM islands-KIs) y enredos homoclinicos (líneas de campo que se pliegan sobre sí mismas) (LCC), Figura 5, arriba, centro y abajo respectivamente. Figura 6, círculos blancos son las KIS, área en negros las LCC [1-8,10].

De este modo, tenemos que en las líneas de campo periódicas y cuasi periódicas, la estructura más importante será la de las islas KAM (Figura 5, centro, Figura 6 círculos blancos [1]), para los intereses biomédicos, y que es el resultado de la introducción de una perturbación, no lineal, y frecuencial, en un sistema planar de conductores, que como anuncia los autores de [1,2] valiéndose de las teorías precedentes [9-11]. Demuestran que mediante diferentes condiciones iniciales del sistema, posición relativa de los conductores L_1 y L_2 , y el (ϵ) , perturbación introducida Figura 1, originan diferentes toros en el espacio fásico, Figura 6, centro [1-5,10].

El teorema KAM establece que, si un sistema está sometido a una pequeña perturbación no lineal, algunos toros serán deformados y otros destruidos. Los que sobreviven son aquellos que tienen un cociente de frecuencias (frecuencia de las orbitas del campo vectorial magnético, generadas por L_1 y las generadas por L_2 ,) suficientemente irracional. Es decir, se destruyen aquellos cuyo cociente de frecuencias se acerca más a un número racional. Con lo que la supervivencia y topología en el espacio de las islas KAM, y configuración de las líneas magnéticas caóticas, dependerán del conductor L_2 y la perturbación " ϵ ", (Figura 1) [1-5,10].

Por otro lado tenemos, que la destrucción de los toroides magnéticos da lugar a los enredos homoclinicos, líneas de campo que se pliegan a sí mismas, enredándose en ovillos, sin tener una dirección definida (Fig 6, areas en negro, Fig 5, bajo) y donde los exponentes de Lyapunov son positivos (indica grado de caoticidad, contra más positivos más caóticos) y por tanto con índices de direccionalidad de las líneas de campo con entropías máximas [1-11].

Donde uno de los resultados más interesante obtenidos en el estudio de estos campos magnéticos caóticos, es la dinámica de las partículas en ellos, y en particular la dinámica de las partículas cargadas en los enredos homoclinicos, donde demuestran los últimos estudios, que dependiendo de factores energéticos iniciales (intensidad de CMF, y energía de las partículas cargadas), están son confinadas, y moderadas a su paso por la LCC [4-8,30].

Por otro lado, en el ámbito biomédico, tenemos que la hipertermia se puede utilizar como quimioterapia para sensibilizar a las células cancerosas. El grado de quimiosensibilización varía con el tipo y la concentración de fármaco, el tipo de tumor, la aumento de la temperatura del tumor y la diferencia de tiempo entre la entrega de calor y la quimioterapia. Sin embargo, la resistencia de los fármacos ,a priori no parece ser sufrir la sensibilidad al calor. En general una mayor citotoxicidad de muchos agentes quimioterapéuticos, aumento en la franja de temperatura de 40,5 a 43° C. En general, hipertermia con temperaturas más suaves aumenta la destrucción de las células cancerosas con la quimioterapia, pero no la de las células normales (es decir, los efectos secundarios quimioterapéuticos son minimizados [18-20].

Las Tres principales nanopartículas (NPs) para las terapias por hipertermia son las nanopartículas de oro, los nanotubos de carbono (CNT), nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro (SPIONs) donde actualmente hay una amplia gama en el mercado de estas NPs (tabla 1 [19]),[17,19].

| S. no | Type of magnetic nanoparticle | Application |
|-------|--|---|
| 1. | Fe doped Au NPs | Hyperthermia-based therapy |
| 2. | γ -Fe ₂ O ₃ Cobalt ferrite | Hyperthermia-based therapy |
| 3. | Fe ₃ O ₄ Fe ₃ O ₄ -poly vinyl alcohol | Hyperthermia-based therapy |
| 4. | NiFe ₂ O ₄ | Hyperthermia-based therapy |
| 5. | γ -Fe ₂ O ₃ | Hyperthermia-based therapy |
| 7. | Fe ₃ O ₄ @chitosan | Hyperthermia-based therapy |
| 8. | Fe ₃ O ₄ @block copolymers | Hyperthermia-based therapy |
| 9. | Fe ₃ O ₄ -dextran stabilized Fe ₃ O ₄ @Aminosilan | Hyperthermia-based therapy |
| 10. | Ferrite-Dextran stabilized | Hyperthermia-based therapy |
| 11. | Fe ₃ O ₄ -dextran (mono and bilayer) stabilized | Hyperthermia-based therapy |
| 12. | Fe ₃ O ₄ -lauric acid stabilized | Hyperthermia-based therapy |
| 13. | Fe ₃ O ₄ -lauric acid stabilized MnFe ₂ O ₄ -lauric acid stabilized CoFe ₂ O ₄ -lauric acid stabilized | Hyperthermia-based therapy |
| 14. | Fe@biscarboxyl-terminated poly(ethylene glycol) (cPEG) | Hyperthermia-based therapy |
| 15. | γ -Mn _x Fe _{2-x} O ₃ coated Acrypol 934 polymer | Hyperthermia-based therapy |
| 16. | FeCo@Au | Hyperthermia-based therapy |
| 17. | Fe@MgO | Hyperthermia-based therapy |
| 18. | Fe ₃ O ₄ @Si | Hyperthermia-based therapy |
| 19. | Fe ₂ O ₃ @SiO ₂ | Hyperthermia-based therapy |
| 20. | FeNi@Au microdiscs | Hyperthermia-based therapy |
| 21. | Fe@Fe ₃ O ₄ | Hyperthermia-based therapy |
| 22. | La _{0.56} (CaSi) _{0.22} MnO ₃ @SiO ₂ | Hyperthermia-based therapy |
| 23. | Fe ₃ O ₄ @Au | Hyperthermia-based therapy |
| 24. | Magnetite cationic liposomes (MCL) | Hyperthermia-based therapy |
| 25. | Fe ₃ O ₄ -lauric acid stabilized | Hyperthermia-based therapy |
| 26. | Fe ₂ O ₃ @SiO ₂ bound LHRH | Hyperthermia-based therapy |
| 27. | SPIONs bound fluorophore bimané | Hyperthermia-based Controlled drug delivery |
| 28. | Porous Fe ₃ O ₄ /Fe/SiO ₂ | Hyperthermia-based Controlled drug delivery |
| 29. | Fe@SiO ₂ | Hyperthermia-based Controlled drug delivery |
| 30. | poly-(N-vinyl-2-pyrrolidone) (PVP)-modified silica core@iron oxide shell | Hyperthermia-based Controlled drug delivery |
| 31. | Mg-Al layered double hydroxides (LDH) coated magnesium ferrite NPs | Hyperthermia-based Controlled drug delivery |
| 32. | Yolk-shell type nanospheres with movable cores of Au, SiO ₂ , Fe ₃ O ₄ . | Hyperthermia-based Controlled drug delivery |
| 33. | γ -Mn _x Fe _{2-x} O ₃ coated Acrypol 934 polymer | Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery |
| 34. | Fe ₃ O ₄ @lipid membrane (MCL, magnetite cationic liposome) | Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery |
| 35. | Fe@carbon nanoparticles bound polymer | Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery |
| 36. | Co@Au@ poly(sodium styrene sulfonate)/poly(allylamine hydrochloride) | Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery |
| 37. | SPIONs@ sensitive poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels | Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery |
| 38. | Fe@Fe ₃ O ₄ loaded 4-tetracarboxy phenyl porphyrin | Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery |
| 39. | Carboplatin-Fe@C-loaded chitosan | Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery |
| 40. | Zinc doped iron oxide nanocrystals encapsulated mesoporous silica | Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery |
| 41. | MCL loaded 4-S-Cysteaminylphenol | Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery |

tabla 1. Lista de nanopartículas magnéticas reportados para su aplicación en la terapia basada en la hipertermia y la administración controlada de fármacos [19].

Las células vivas son muy sensibles a la temperatura y la subidas de unos pocos
 5 grados puede conducir a la muerte celular, Se ha demostrado la capacidad de absorción
 en el infrarrojo cercano, microondas y rayos X de varios nanomateriales anisotrópico
 como nanotubos, nanocápsulas, nanoestrellas, etc...que se pueden utilizar para la terapia
 fototérmica. En los sistemas biológicos, las nanocápsulas de Au son capaz de producir
 un aumento local de temperatura que puede proporcionar un efecto terapéutico sobre las
 10 células cancerosas que están dirigido selectivamente por estas nanocápsulas de Au.
 Debido a la gran absorción de las secciones transversales de nanocápsulas Au, los
 fotones absorbidos se convierten en fonones y puede aumentar la temperatura de la
 sistema. Dicha terapia es menos invasiva que la quimioterapia o la cirugía. La
 destrucción fototérmica de células de cáncer de mama in vitro mediante el uso de Au
 15 nanocápsulas con fármacos ha sido demostrado por Skrabalak et al. [16]. Donde
 nanocápsulas de oro con una longitud media de borde 65 ± 7 nm (con absorción de pico
 a 800 nm, de longitud de onda), donde esta luz penetra más profundo en los tejidos

humanos debido a la absorción mínima de cromóforos tisulares nativo, fueron conjugados con anti-HER2, un anticuerpo monoclonal, para dirigir células del cáncer de mama (SKBR-3) a través del receptor del factor de crecimiento epidérmico. A continuación, las células diana se irradiaron con impulsos de láser en el infrarrojo cercano. Mediante la variación de la densidad de potencia, la duración de la exposición de láser, y el tiempo de respuesta después de la irradiación, hace posible optimizar las condiciones del tratamiento para lograr la destrucción efectiva de células del cáncer. Se encontró que las células diana con las nanocápsulas de Au respondieron inmediatamente a la irradiación con láser y el daño celular estaba sucediendo de forma irreversible en densidades de potencia de haz laser superior a $1,6 \text{ W/cm}^2$. El porcentaje de células muertas aumentó con el aumento tiempo de exposición [16].

Usando nanotubos metálicos multi-segmentados, Salem et al. han demostrado método de terapia génica no viral (85, 86). Nanotriángulos es otro candidato que se puede utilizar para el tratamiento de células de cáncer. [16]

La entrega selectiva de medicamentos es una de las direcciones más prometedoras y en desarrollo de forma activa en el uso medicinal de las nanopartículas de oro (GNp). Agentes antitumorales y antibióticos son los objetos más populares de la entrega de destino. [20]

Se propusieron las opciones de utilizar GNp conjugada con los siguientes agentes antitumorales: paclitaxel, metotrexato, daunorrubicina, hemcystabin, 6-mercaptopurina, dodecylcysteine, sulfonamida, 5-fluorouracilo, complejos de platino, Kahalalide, el tamoxifeno, herceptin, la doxorubicina, prospidin, etc. La conjugación se llevó a cabo ya sea mediante la simple física adsorción de los fármacos sobre GNp o a través del uso de un enlazador como alcanotiol. El efecto de conjugación, de fármaco y GNp, se evaluó tanto (principalmente) en modelos invitro, usando cultivos tumorales celulares, e in vivo, en ratones con tumores inducidos de diferentes naturalezas y localizaciones (carcinoma de pulmón de Lewis, adenocarcinoma de páncreas, etc). Además para la sustancia activa, las moléculas diana (por ejemplo, cetuximab) proporcionan un mejor anclaje. También se propone utilizar sistemas multimodales de entrega, cuando una GNp se carga con varios agentes terapéuticos (tanto hidrófilo y agentes hidrófobos) y auxiliares, tales como moléculas diana, colorantes para la terapia fotodinámica, etc. la mayoría de los investigadores señalan la alta eficacia de los agentes antitumorales conjugado con nanopartículas de oro [20].

Antibióticos y otros agentes antibacterianos son también considerados como objetos que se pueden entregar por nanopartículas de oro. La posibilidad de producir un complejo estable de la vancomicina y el oro coloidal y la eficacia de un complejo de tal contra varios enteropatógenos también se han demostrado contra cepas de Escherichia coli, Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis (incluyendo resistentes a la cepas vancomicina). Se obtuvieron resultados similares con un complejo de ciprofloxacino con nanocápsulas de oro, que mostraron una alta actividad antibacteriana hacia E. coli.

El fármaco anti-leucemia 5-fluorouracilo, conjugado con oro coloidal, tiene un notable efecto antibacteriano y antifúngico contra *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Aspergillus fumigatus*, y *A. niger*. Cabe señalar que en todos los casos enumerados, los complejos de fármacos con nanopartículas de oro eran estables.[20]

En el ámbito de las NPs en la terapia génica, parece ser la estrategia ideal en relación con la genética, así como contra las enfermedades heredadas. La terapia génica implica un enfoque basado en la introducción de estructuras genéticas en las células y el organismo con fines terapéuticos. El efecto deseado se logra ya sea debido a la expresión del gen insertado o por la supresión parcial o completa de la función del gen dañado o sobre expresado. Recientemente se hicieron intentos para ajustar la estructura y función de genes defectuosos. En este caso, las nanopartículas de oro pueden actuar como un agente eficaz para entregar el material genético en el citoplasma y núcleo de la célula [16, 20].

Los actuales estudios muestran que las propiedades de absorción de las nanopartículas de metales comunes que se utilizan ampliamente en la plasmónica es impulsado de forma inesperada por el componente de dipolo magnético en la parte del espectro vis-NIR. La contribución magnética se puede entender como el resultado de la disipación de corrientes parásitas producidas por la variación temporal del campo magnético, el cual tiene lugar en frecuencias por encima de las resonancias plasmónica y es fuertemente dependiente del tamaño, la morfología, y la composición. La conductividad de metales grandes favorecen una absorción magnética dominante. Absorción magnética también depende de la forma de las partículas y es comparativamente mayor cuando el campo eléctrico está orientado a lo largo de una dirección más estrecha de las partículas, reduciendo así al mínimo el grado de polarización eléctrica. Por ejemplo, en elipsoides alargados y discos planos de aspecto de relación, la absorción magnética es dominante en longitudes de onda por encima de ~1300nm. bajo iluminación con campos eléctricos y magnéticos co-lineales, la absorción magnética alcanza el 90% de los la absorción total (Figura 7 [14]). esto es relevante para controlar la deposición de calor en el contexto de termoplasmonica, y la disipación de calor a través de la transferencia de calor radiado [13,14].

Los nanotubos de carbono, tenemos que la relación de aspecto y la dirección de tubos pueden ser controlados en la síntesis, las propiedades ópticas también se pueden sintonizar. Al igual que las nanopartículas de oro, y también absorben fuertemente las ondas electromagnéticas para generar calor (figura 8 y 9 [21]). la sección transversal óptica mejorada de CNT se ha investigado para la ablación fototérmica de las células del cáncer a frecuencias del infrarrojo cercano o rayos X suaves [15,16,21 ,22].

En definitiva, tenemos que los estudios actuales, nos demuestran que la absorción resonante, en la frecuencia electromagnética, es dependiente de la orientación de estas partículas en un campo magnético, Donde la frecuencia de resonancia

específica de cada NPs, vendrá determinado por factores de forma, dimensión y composición de la NPs, y de la polaridad y dirección del haz electromagnético incidente, en relación a la orientación de la partícula.(figura 7 [14]) [14].

5 Con lo cual el objeto de la invención, del dispositivo de destrucción/modificación de tejidos orgánicos (DCMF) es valerse de estos campos magnéticos caóticos, y las dos conformaciones topológicas de líneas de campo que genera, líneas de campo magnéticas caóticas, LCC, y líneas de campo magnético confinadas en un toroide o isla KAM, KIs. De manera que si situamos nuestra KIs, en el tejido objetivo (TO) a modificar/destruir, y sumergiendo por tanto el tejido sano por la
10 configuración de líneas magnéticas caóticas. Tendremos una diferenciación poblacional en la orientación entre las NPs, orientadas a lo largo de la KIs, y las que estén en el tejido a preservar y a no afectar, que este sano (ST), que estarán orientadas caóticamente. Con lo cual se creara un gradiente en la absorbancia entre las partículas que estén entre el ST, con mínima absorción hacia un haz incidente con la polarización
15 en la dirección de máxima absorbancia, de las NPs orientadas por la KIs, y que por tanto tendrán una absorbancia máxima resonante, permitiendo su activación en el TO, sin que lleguen a activarse en el ST. Donde la activación se producirá por conversión directa de la energía del haz polarizado y direccionado hacia el TO, por absorción electromagnética resonante de las NPs en el TO, donde con absorción de energías por
20 parte de estas NPs, de 1.6 W/cm^2 , serán suficientes para la activación en el TO [16].

Por otro lado, tenemos la radiación ionizante, que es un agente terapéutico utilizado para el tratamiento de tumores malignos. Se denomina radiación ionizante dado que origina iones y deposita energía en las células que atraviesa. Esta
25 energía puede destruir células cancerosas o causar cambios genéticos que, si no son reparados, resultan en la muerte celular. Las radiaciones ionizantes se dividen en corpusculares y electromagnéticas. Las radiaciones corpusculares están representadas por electrones, protones y neutrones; las electromagnéticas por fotones, e incluyen a los rayos X y los rayos gamma. En la práctica clínica, la mayoría de los tratamientos radioterapéuticos son realizados mediante el uso de fotones [26].

30 Las radiaciones ionizantes actúan sobre el material genético de las células (ácido desoxirribonucleico o ADN) llevando a la muerte celular o a la pérdida de su capacidad reproductiva. Los daños al ADN pueden ser doble o simple cadena. Existen dos efectos: (1) Efecto directo de la radiación: daño causado por interacción
35 directa con el ADN; (2) Efecto indirecto sobre el ADN: generación de radicales libres, derivados de la ionización del agua y estabilizados por el oxígeno [26].

La radiación como terapia es un importante componente del tratamiento contra el cáncer. Aproximadamente un 50% de todos los pacientes con cáncer
40 reciben terapia por radiación durante el curso de la enfermedad. La radiación daña tanto a las células normales como a las cancerosas. Es por esto que el desarrollo constante de terapias radiantes basadas en la destrucción selectiva de las células tumorales, intentando preservar las células normales [26].

La efectividad biológica de la radiación (que puede ser medida, por ejemplo, como la capacidad de producir muerte celular) depende de la transferencia lineal de energía (LET), la dosis total, la tasa de fraccionamiento y radiosensibilidad de las células blanco o tejidos y el efecto biológico considerado. El LET es una medida de la densidad de ionizaciones producidas cuando una radiación interactúa con el tejido. Cuanto mayor es el LET, mayor es la cantidad de ionizaciones y por lo tanto mayor es el daño [26].

A la frecuencia de rayos X [23-26], las técnicas de radioterapia se verán optimizadas, al aplicar campos magnéticos caóticos, Si en el tejido objetivo a destruir (TO) tuviéramos un campo magnético, confinado y localizado, es decir estuviera bañado por nuestra KIs , perpendicular al minihaz/haz incidente de rayos X, nos permitirá en este volumen, homogenizar la radiación depositada por los electrones secundarios producidos en el tejido, al paso del haz de rayos X, pudiendo ser esto controlado a través de la intensidad del campo magnético y por tanto permitiéndonos controlar parcialmente las cascadas de electrones producidas por el haz a su paso en el tejido, al volumen y forma deseada, una vez desplazemos o cambiemos la dirección de incidencia de la KIs, con respecto al haz de rayos X [31]. Por otro lado tendremos la dinámica de los electrones producidos por el paso del haz de rayos X a su paso por el ST. y que por tanto estará bañado por los enredos homoclinicos magnéticos, las LCC, del CMF. Tenemos que existen dos dinámicas identificables según las condiciones dinámicas y de campo iniciales, estas serian, trayectorias periódicas y cuasiperiódicas electrónicas, y por tanto orbitas confinadas (zonas de captura), y la otra dinámica identificada sería de dispersión a través de trayectorias de tipo helicoidal caótico [5,8]. Donde la confinación de las partículas vendrá dada por la intensidad de campo magnético aplicado, y la energía de las partículas emitidas. Por tanto al paso de las partículas cargadas por las LCC su alcance se verá acortada, confinándose en su trayectoria, los picos (Figura 10 [25]), hasta moderar su energía. Siendo esto valido para cualquier tipo de haz tanto con haces polarizados como normales. Con lo cual obtendríamos un beneficio extra de los CMF, al moderar la difusión de los electrones producidos por el haz a su paso en el ST. Por tanto reduciendo aun más las dosimetrías de valle (Figura 10 [25]), en el tejido en el que es deseable y necesario minimizar la dosis todo lo posible [23,25].

Por otro lado, la biocompatibilidad de los emisores de haces de rayos X y el DCMF, ya no acontecerán de la incompatibilidad de funcionamiento que actualmente posee la imagen por resonancia magnética nuclear (IRM) junto a las técnicas de radioterapia, dada las dos topologías de líneas de campo que tenemos en el CMF, en el que los enredos homoclinicos, y su capacidad de confinación, resuelven el problema de compatibilidad de ambas tecnologías. Dado que a diferencia de la IRM, donde los electrones secundarios, al paso del haz, se expandían y aumentaban el LET por el tejido sano (y con ello el daño biológico). En el DCMF se confinan estos electrones secundarios en la trayectoria del haz haciendo viable el poder usar las técnicas de

radioterapia actuales junto al DCMF sin incurrir en un mayor daño biológico al tejido sano [26].

5 Con lo cual todas las técnicas actuales de radioterapia se verán optimizadas, minimizando el daño biológico a su mínima expresión al paso del haz de rayos X por el tejido sano, y canalizando/ dirigiendo las partículas cargadas producidas por el paso del haz de rayos X por el tejido objetivo al volumen deseado (dentro de las limitaciones de moderación de las partículas cargadas producidas), y con ello ampliando el área a tratar. Con lo cual una matriz con apenas dos haces (con anchuras de 0.5mm) podrá abarcar volúmenes del orden de varios cm(\approx 6cm) de tejido a tratar(dependiente del medio y energía de haz), y en definitiva optimizando los resultados, que con las técnicas actuales no se puede lograr.

15 Sin embargo, y como referencia al estado actual de la técnica, al menos por parte del solicitante, no se conoce la existencia de ningún dispositivo o invención que presente unas características técnicas y estructurales semejantes a las que presenta el dispositivo para uso biomédico que aquí se preconiza, y según se reivindica.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

20 El dispositivo de modificación/destrucción selectiva de tejidos orgánicos que la presente invención propone se configura, pues, como una novedad dentro de su campo de aplicación, y a tenor de cuya implementación se alcanzan satisfactoriamente los objetivos anteriormente señalados, estando los detalles caracterizadores que lo hacen posible y que lo distinguen de lo ya conocido convenientemente recogidos en las reivindicaciones finales que acompañan a la presente memoria descriptiva del mismo.

25 En concreto, para la conformación del dispositivo preconizado, esencialmente, se crea una distribución de conductores (Figura 1, habiendo innumerables conformaciones geométricas de conductores viables [1-3,10]) de tal manera que nos permita generar un campo magnético Caótico (CMF) (de 0.01G-20T), al paso de una corriente eléctrica modulada. El campo magnético caótico estará conformado por líneas de campo enredadas homoclinicas, es decir líneas de campo magnético caóticas (LCC), y por un/varios toroide/s de KAM magnético, o islas KAM magnética (KIs), formado por líneas de campo magnético confinadas, todas con la misma dirección, ambas topologías de líneas de campo de manera controlada y confinada en el espacio, en una jaula de Faraday. Gracias a técnicas conocidas y descritas por las referencias [1-5,7-11]. Donde para el control del CMF se aplicaran especialmente la teoría KAM [10], que estipula como estas islas KAM, vendrán determinadas por una pequeña perturbación morfológica no lineal, de alguno de nuestros conductores (lineales). Donde la existencia y supervivencia de los cuasi periodos estables de Campo magnético, KIs, nos lo determinan las teorías KAM [1-3,10], y en particular para la configuración de conductores de la Fig 1, vendrá determinada por la posición del conductor L_2 y la amplitud perturbativa " ϵ " [1,2,5].

30

35

40

Donde mecánicamente hablando, el dispositivo de destrucción/modificación de tejidos orgánicos de manera remota (DCMF), funciona bajo el mismo principio, necesidades mecánicas y electrónicas, que una resonancia magnética nuclear (RMN) [12]. Donde se genera un campo magnético confinado (en un anillo), igual que el que se generaría en la KIs de en un CMF, Para lo que la RMN se aplica una corriente, por un anillo conductor, que es la configuración más simple para la generación de un campo magnético [12]. Dando lugar, a una generación magnética de configuración en el espacio con todas sus líneas de campo magnético alineadas, a lo largo del eje del anillo. Este dispositivo da un paso adelante en la técnica, generando un campo magnético caótico, caracterizado en el espacio, por dos topologías de líneas de campo, como ya se introducía. Donde ya no se necesitara un anillo conductor que las confine, como actualmente ocurre en la RMN, sino que estas estructuras topológicas de KIs, estarán sustentadas y envueltas por las líneas de campo magnéticas caóticas, LCC.

Por otro lado, en el ámbito de las nanopartículas/nanocápsulas (NPs), estas están caracterizadas por sus absorbancia resonantes, de manera anisotrópica, dependientes de la orientación que tengan estas en un campo magnético, ante el frente del haz electromagnético y la dirección de polarización del haz en el espacio con respecto a estas NPs (Figura 7[14],8 y 9 [21]) [13,14,21,22]. Donde la frecuencia característica de resonancia de estas NPs vendrá determinada por factores de forma y dimensiones de las NPs. Los mecanismos de absorbancia resonante, y su frecuencia característica, están determinados, por las absorbancia que se producen de manera resonante o bien por los plasmones superficiales (surface plasmon resonance (SPR)) de esta NPs (frecuencias ópticas en la frecuencia visible, infrarrojo y microondas) [13,14], o absorbancias resonantes por parte de los electrones, en los orbitales, en su transferencia energéticas del los orbitales $S-\pi$, o del $s-\sigma$ [21,22] (a las frecuencias ópticas de los rayos X), o también por absorciones resonantes de los momentos rotacionales o vibracionales (a las frecuencias ópticas de infrarrojo y microondas). Con lo cual los mecanismos de activación de estas NPs, generalmente dependerán de la absorbancia resonante de estas, y por tanto de la orientación espacial que estas posean con respecto a un frente de onda electromagnética (coherente a la frecuencia resonante) y la polarización en el espacio de este frente de onda con respecto a la orientación de la dirección de la NPs en un campo magnético [13,14,21,22].

Las aplicabilidad de tener un CMF en el espacio, nos proporcionara a niveles biomédicos, la posibilidad de crear un gradiente controlado, en las direcciones de estas NPs. Por tanto un gradiente controlado en la absorbancia en las frecuencias resonantes de NPs. Siempre que tengan las susceptibilidades magnéticas (χ) y anisotropías en la absorbancia adecuadas [13,14,21,22].

Las direcciones de orientación de estas NPs inmersas en el tejido orgánico, sumergido en un CMF, vendrá determinado de si estas NPs están en el espacio topológico conformado por las líneas de campo magnético LCC o KIs. Teniendo que las NPs que estén localizadas en el espacio topológico conformado por las líneas de campo caótico, su orientación espacial será caótica, "aleatoria". Por otro lado las partículas localizadas en el espacio topológico de las KIs, estarán "todas" orientadas a lo largo de estas KIs, con una dirección de absorbancia resonante bien definida en el espacio.

Con lo cual una vez que se inyecte una solución de NPs (dependiente de la patología o modificación que se desee), en un tejido orgánico, bañado por un CMF. La

activación selectiva de estas NPs vendrá dependiente de la dirección de estas NPs y la incidencia del haz óptico en el medio, el cual deberá tener la polarización y dirección de orientación de estas NPs en las KIs, que sea de absorbancia resonante de estas NPs. La frecuencia del haz (lo más coherente posible que permita la técnica, según la frecuencia)

5 deberá ser la específica de resonancia (microondas, infrarrojo, ópticas o rayos X) de las NPs introducida [13,14,21,22]. Con lo que se verán diferenciadas las absorbancias de estas NPs en las frecuencias ópticas resonantes, dependiendo si estas NPs están

10 sumergidas por el campo LCC, y por tanto orientadas caóticamente, con lo cual con capacidades de absorbancia mínimas hacia un haz con la frecuencia resonante de estas NPs, dada la anisotropía en la absorbancia de estas NPs aplicables. O si estas están

15 sumergidas por el campo magnético conformado por las KIs, y por tanto "todas" orientadas y direccionadas en la dirección de esta KIs, permitiendo la incidencia de un haz polarizado, direccionado en la dirección de absorbancia máxima, de las NPs, y con la frecuencia de resonancia de la NPs específica. Todo esto permitiría, depositaciones de

20 energía directa sobre el tejido objetivo (TO), o activaciones de estas NPs en el TO, mediante la conversión de la energía electromagnética del haz incidente, de manera resonante y óptima sobre todas estas NPs específicas. Donde las activaciones se podrán producir a partir de energías depositadas de $1.6\text{W}/\text{cm}^2$ en el TO [16].

Consiguiendo con esto una destrucción/modificación selectiva y diferenciada, una vez confinemos y sumerjamos nuestro TO, por nuestro toroide o KIs magnético, caracterizado y localizado en el espacio.

La absorbancia diferenciada entre el TO y ST, dependerá del número de NPs introducidas, y de estas, las que estén orientadas en nuestro TO. Que dependerá de la

25 estadística de Boltzmann₁, entre la intensidad de CMF, H_{CMF} , las susceptibilidades magnéticas de las NPs, χ_{NPs} , y las energías rotacionales (dependientes de la temperatura del medio). (la viscosidad del medio podría afectar, a intensidades de CMF bajas). A intensidades suficiente mente altas, mayores de 0.5T , ($|H_{\text{CMF}} \cdot \chi_{\text{NPs}}| \gg k \cdot T$, K-Constante de Boltzmann, T-temperatura del medio), se puede asumir que todas estarán orientadas,

30 en la dirección de las KIs [32], indiferentemente χ_{NPs} de las principales NPs.

Donde a las frecuencias de los rayos X y gamma, dispondremos de otros mecanismos para obtener la destrucción del TO, mediante la aplicación y generación de

35 CMF.

Si consideramos que en la técnica de minihaces/haces de rayos X, y la conformación del haz, producida por un colimador, figura 10 [25], se aplicaran haces polarizados, en vez de normales, tendremos que la emisión del fotoelectrón por efecto

40 fotoeléctrico no es isotrópica. A baja energía, considerando una situación no relativista y semiclásica, el electrón sería expulsado del átomo debido al campo eléctrico de la onda electromagnética que actúa sobre él. La probabilidad de ser emitido en una determinada dirección será proporcional al cuadrado de la proyección del vector eléctrico de la onda sobre la dirección de la velocidad inicial del electrón, y por lo cual

45 la transferencia del momento de las partículas será en la dirección de polarización del haz.

Por otro lado, en el efecto Compton tendríamos una situación parecida, de emisión y dispersión en una dimensión al estar polarizado el haz. Esto jugaría en nuestro beneficio a la hora de la dosimetría de las radiaciones p-v-p, Figura 10 [25], al reducir las radiaciones laterales producidas por los efectos Compton y fotoeléctrico, en

el tejido a salvaguardar, ST. No obstante siempre quedara un remanente producido por las dispersiones de emisiones e iteraciones de electrones debido a ionizaciones terciarias (electrones Auger, e ionizaciones producidas por electrones secundarios e ionizaciones por absorción de fotones dispersados del haz principal),
 5 menos energéticas que las producidas por los electrones secundarios [26].

Si en el tejido objetivo a destruir (TO) aplicamos un campo magnético, confinado y localizado, es decir estuviera bañado por nuestra KIs , perpendicular al minihaz/haz incidente de rayos X, nos permitirá en este volumen, homogenizar la radiación depositada por los electrones secundarios producidos en el tejido, al paso del
 10 haz de rayos X/gamma, pudiendo ser esto controlado a través de la intensidad del campo magnético y por tanto permitiéndonos controlar parcialmente las cascadas de electrones producidas por el haz a su paso en el tejido, al volumen y forma deseada [31]. Para una radiación incidente de 100KeV, las energías cinéticas de los electrones emitidos van desde 10 KeV a 100KeV, con lo cual para obtener radios(r) de curvatura de 1mm, necesitaríamos Intensidades de campo de 0.33T a 1T respectivamente, para
 15 $\mu=1$, si $\mu>1$, $r<1\text{mm}$, suficiente para la homogenización del haz producido por un colimador con matriz de 0,68 mm de anchura y 1,36 mm de separación entre ellos. Obviamente estos radios no serán efectivos, pues se producirán impactos antes (alcance máximo en agua de electrones de energía 0.05-0.1Mev es de 0.04mm a 0.14mm
 20 respectivamente, condiciones normales) [27]. Aunque si lo será la transferencia de momento efectivo en esta dirección, perpendicular a la dirección de la velocidad, y por tanto optimizando la dosificación de radiación en nuestro tejido objetivo. Donde para radiaciones con haces normales (Mev), el recorrido libre medio es del orden de cm ($8\text{Mev} \approx 4\text{g/cm}^2 R_{\text{CSDA}}$ (Continuos Slowing Down Approximation, Berger and Selzer 1983, tabla 2)) [27]. Por tanto la introducción de un campo magnético confinado,
 25 perpendicular a la trayectoria del haz, nos facilitaría mayores dosimetrías de valle en el TO, a mayores distancias de separación (dependiente de la energía del haz y del la intensidad del CMF).

Dotándonos también la aplicación del campo magnético de nuevos mecanismos
 30 para introducir una mayor transferencia lineal de energía (LET), en el TO, dependiente de la intensidad del campo magnético, CMF, siendo esto valido también para minihaces/ haces no polarizados. Donde el control del la intensidad y polaridad de campo magnético nos proporcionara el poder aprovechar mejor nuestro Minihaz/haz de rayos X. Observando la tabla 2, en el rango de los MeV y considerando la inversión de
 35 polaridad del campo magnético aplicado, esto nos permitirá direccionar los electrones secundarios en una dirección y su opuesta, y con ello doblando el alcance efectivo de la terapia. con lo cual nos facilitara tratar mayores volúmenes, controlando parcialmente las trayectorias de los electrones secundarios producidos, mediante la modulación de nuestro CMF [31], al volumen deseado de TO, para dar solución a las patologías que
 40 lo demanden y que las técnicas de hoy en día no permite [26].

| MeV | |
|------|----------|
| 0.01 | 0.000252 |
| 0.02 | 0.0009 |
| 0.04 | 0.0029 |
| 0.08 | 0.0098 |
| 0.1 | 0.0143 |
| 0.2 | 0.0449 |
| 0.4 | 0.1282 |
| 0.5 | 0.177 |
| 1 | 0.4359 |
| 2 | 0.98 |
| 5 | 2.55 |
| 10 | 4.98 |
| 20 | 9.32 |

Tabla 2. CSDA (Continuous Slowing Down Approximation) distancias calculadas con el programa ESTAR[43]

5 Por otro lado tendremos la dinámica de los electrones producidos por el paso del haz de rayos X a su paso por el ST. y que por tanto estará bañado por con los enredos homoclinicos magnéticos, las LCC, del CMF. Tenemos que existen dos dinámicas identificables según las condiciones dinámicas y de campo iniciales, estas serian, trayectorias periódicas y cuasiperiodicas electrónicas, y por tanto orbitas confinadas (zonas de captura), y la otra dinámica identificada sería de dispersión a través de trayectorias de tipo helicoidal caótico [5,8].

10 Considerando la dinámica de los electrones generados por nuestro haz ionizante de rayos X, en un medio denso, y dada la capacidad de confinación del LCC, tendremos que se verá afectada su longitud de trayectoria. Con ello su alcance se verá acortada, confinándose en su trayectoria (picos Figura. 10 [25]), hasta moderar su energía. Siendo esto valido para cualquier tipo de haz tanto con haces polarizados como
 15 normales. Con lo cual obtendríamos un beneficio extra de los CMF, al moderar la difusión de los electrones producidos por el haz a su paso en el ST. Por tanto reduciendo aun más las dosimetrías de valle (Figura 10 [25]), en el tejido en el que es deseable y necesario minimizar la dosis todo lo posible. Para que nos podamos valer de estos enredos homoclinicos de campo, en las técnicas de rayos X tendremos que trazar la
 20 trayectoria del haz hacia el TO, a través de nuestro CMF, de tal manera que el sumatorio de los exponente de Lyapunov de campo, en su trayectoria, (índice de caoticidad del campo magnético [1-11]) sea máximo, garantizándonos de esta manera el mayor efecto de confinación del campo a energías de campo CMF o de haz determinada [5].

25 Donde las mayores precisiones del DCMF, vendrán con conformaciones de haz de rayos X, como las tratadas por la técnica de terapia de radiación por minihaces (Minibeam radiation therapy) [23-26] Figura 10 [25], es decir haces con un alto grado de coherencia, colimados por matrices milimetricas, es decir anchos de haz de tan solo
 30 0.5mm y separación entre los haces de 1.4mm o mayores, pero aplicándolo con energías mayores de haz ,del orden de los MeV, con lo cual una matriz con apenas dos haces

(con anchuras de 0.5mm), y por tanto de daño por el tejido sano de solo 0.5mm². Podrá abarcar volúmenes del orden de varios cm($\approx 6\text{cm}^3$) de tejido a tratar (dependiente del medio y energía de haz). Con lo cual tendríamos, que para la destrucción del TO ya no estaremos restringidos, a que esta dependa directamente de la sección eficaz del haz.

5 Por otro lado, la biocompatibilidad de los emisores de haces de rayos X y el DCMF, ya no acontecerán de la incompatibilidad de funcionamiento que actualmente posee la imagen por resonancia magnética nuclear (IRM) junto a las técnicas de radioterapia, dada las dos topologías de líneas de campo que tenemos en el CMF, en el que los enredos homoclinicos, y su capacidad de confinación, resuelven el problema de
10 compatibilidad de ambas tecnologías. Dado que a diferencia de la IRM, donde los electrones secundarios, al paso del haz, se expandían y aumentaban el LET por el tejido sano (y con ello el daño biológico). En el DCMF se confinan estos electrones secundarios en la trayectoria del haz haciendo viable el poder usar las técnicas de radioterapia actuales junto al DCMF sin incurrir en un mayor daño biológico al tejido
15 sano.

La precisión de la destrucción/modificación de tejidos, vendrá determinada por el control sobre las islas KAM de nuestro CMF, que estará caracterizada y bien localizada en el espacio [1-5,10]. De tal manera que el área topológica que controlaremos para su destrucción estará determinada:

- 20 • Por el diámetro de impacto o sección eficaz de nuestro haz de frecuencias electromagnéticas, sobre la región objetivo, TO.
- 25 • Intersección de nuestro haz de frecuencias electromagnéticas con la isla KAM a aplicar sobre el tejido objetivo. Donde el diámetro de estas islas podrá ser controlada, aplicando las teorías KAM [10], en particular para la configuración de conductores de la figura 1 , por el parámetro de amplitud "ε" de L₂.

30 Para optimizar el uso de CMF habrá que dotarlo de un sistema de visión, para focalizar el área de destrucción con precisión. El nivel de la técnica actual, nos ofrece la tecnología de la resonancia magnética nuclear (RMN) [12].

En las técnicas actuales de la resonancia magnética nuclear [12], tenemos que como en nuestro sistema de conductores (Figura 1), se genera un campo magnético confinado, reducido y bien localizado, al igual que tenemos en nuestro sistema, es decir las islas KAM (Figura 5, centro, Figura 6 círculos blancos [1]). Por tanto, el conocimiento que tenemos actualmente en las tecnologías de imágenes por resonancia magnética nuclear (IRM) se podrá aplicar para el DCMF. Al igual que en la IRM, tenemos campos magnéticos confinados, KIs, para guiar a los momentos magnéticos nucleares del medio. Las técnicas de IRM hacen uso para la orientación de estos
35 momentos nucleares de campos magnéticos confinados, generados por la configuración más fácil posible de conductores, es decir mediante el uso de bobinas circulares. Con un Campo magnético caótico, se da un paso más adelante en la técnica, pues podemos tener un control parcial de las líneas de campo magnético caótico, LCC, o no , KIs, en un
40

espacio confinado, con una configuración de conductores algo más compleja, Figura 1, pero sin la necesidad de envolver el campo magnético, KIs, con un conductor, como actualmente se hace. El diseño de este dispositivo generador debe proporcionar un rango de frecuencias ópticas para abarcar frecuencias nucleares RF(MHz) [12], y operar como una resonancia magnética nuclear. Las Actuales IRM se valen de unas bobinas de gradiente, para localizar el punto de visionado [12], que en este diseño no serían necesarias, a priori. Con lo que en definitiva aplicando los conocimientos de la IRM permitirá al DCMF ver con la misma precisión que esta el tejido objetivo.

Otras ventajas que aporta y posibles aplicaciones del dispositivo son:

- Nuevos modelos de resonancia magnética nuclear abiertos (IRM, RMN).
- Control en las entropías de mezclas iónicas.
- Compatibilidad de los equipos emisores de rayos X, y la Resonancia magnética nuclear.
- Mejora en las dosimetrías en la terapias de captura neutrón-boro.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La figura número 1.- Muestra un ejemplo de la configuración geométrica de los conductores/bobinas superconductoras para la generación de campos magnéticos caóticos, una vez se aplique un flujo de corriente eléctrica determinado. Hacer notar que aunque esta configuración de conductores, tiene la capacidad de producir un CMF, al paso de una corriente eléctrica, caracterizado por la generación de líneas de campo magnético caóticas, enredos homoclinicos magnéticos, LCC y líneas de campo magnéticas confinadas en un toroide magnético o isla KAM magnética, bien caracterizadas topológicamente en el espacio (Figura 5 centro, Figura 6 círculos blancos) [1-5,10]. Las configuraciones de conductores con capacidad de generar CMF como ya nos informa la literatura [1-5,10], son innumerables, con lo cual, y dependiendo de necesidades industriales, la configuración y conformación de estos conductores con capacidad de generar un campo magnético caótico podrían variar. Matemáticamente vendrá descrita, en coordenadas cilíndricas por: $L_1=\{x=0, y=0\}$, $L_2=\{x=\cos(\phi), y=\sin(\phi), z=\varepsilon \cdot \sin(k \cdot \phi)\}$.

La figura número 2.- Muestra un esquema a modo de diagrama de bloques, representativo de un ejemplo del dispositivo de modificación/destrucción selectiva de tejidos orgánicos, objeto de la invención, en el que se muestran las principales partes y elementos que comprende. Preferentemente operando a la frecuencia de rayos X.

La figura número 3.- Muestra un esquema a modo de diagrama de bloques, representativo de un ejemplo del dispositivo de modificación/destrucción selectiva de

tejidos orgánicos, objeto de la invención, en el que se muestran las principales partes y elementos que comprende. Preferentemente operando a la frecuencia de infrarrojo y microondas.

5 **La figura número 4.-** Muestra un esquema a modo de diagrama de bloques, representativo de un ejemplo del dispositivo de modificación/destrucción selectiva de tejidos orgánicos, objeto de la invención, en el que se muestran las principales partes y elementos que comprende. Preferentemente operando como Imagen por resonancia magnética y DCMF.

10

La figura número 5.- Grafica de los tres tipos de líneas magnéticas generadas en campo magnético caótico, en el sistema perturbado Fig. 1 (b) ,cuando $\epsilon = 0.05$. (Arriba) línea magnética elíptica periódica. (Centro) Líneas cuasiperiodicas estables o islas KAM, KIs. (Abajo) enredos homoclinicos o líneas de campo magnéticas caóticas, LCC [1].

15

La figura número 6.- Sección de Poincaré CMF de la Figura 1 (a), círculos blancos son las islas KAM magnéticas, zona punteada en negro enredos homoclinicos magnéticos, Figura 6, centro y abajo respectivamente, para $\epsilon = 0.05$, b) $\epsilon = 0.02$ [1].

20

La figura número 7.- Dependencia espectral de la contribución magnética a la absorción de nanopartículas de oro de diferente forma y relación de aspecto: (a, d, g) elipsoides, (b, e, h) discos, y (c, f, i) anillos. (a)-(c) sección eficaz transversal Absorción de dos orientaciones diferentes incidentes campo eléctrico y magnéticos con respecto al eje de simetría de partículas, (ver inserciones en (a)) y diferentes tamaños de partículas (ver inserciones superiores). (d) - (i) Fracción de pérdidas magnéticas, Curvas sólidas en (d)-(i) son obtenidos utilizando un modelo de permitividad de Drude para el oro, mientras que el resto de los cálculos se uso datos ópticos tabulados. Orientaciones paralelas y perpendiculares en las componentes de polarización se hace referencia a la dirección de k [14].

25

La figura número 8.- En el recuadro en la parte superior izquierda ilustra el vector de campo eléctrico a diferentes polarizaciones entre 0° y 90° . Los puntos son la proporción relativa de π (banda de conducción) a la absorción σ (banda de conducción) medido a 60° del ángulo horizontal al eje de alineación (véase la Figura 9). La línea continua se obtiene a partir de la simulación de propagación con diámetro Gaussiano con desviación estándar δ de 27° . El recuadro en la parte inferior derecha representa la dependencia angular de la absorbancia π y σ con respecto al eje de nanotubos (línea horizontal de trazos) [21].

35

La figura número 9.- Respuesta de absorción de rayos X de SWNT alineados verticalmente. El ángulo entre el haz incidente y el eje de la alineación es 60° en el plano horizontal. La polarización lineal de la luz se desplaza de horizontal (0°) a vertical (90°). Los espectros se escala al nivel de absorción σ (orbital electrónico) [21].

40

La figura número 10.- Esquemática de la geometría de colimación y dosimetría de haz de micro/minirayos utilizados en Microbeam radiation therapy [25].

5

REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION

10 A la vista de las mencionadas figuras, y de acuerdo con la numeración adoptada, se puede observar en ellas un ejemplo no limitativo del dispositivo de destrucción/modificación selectiva de tejidos orgánicos preconizado, la cual comprende las partes y elementos que se indican y describen en detalle a continuación.

15 La figura 1 nos muestra una configuración modelo de la configuración de conductores/bobinas que al paso de una corriente eléctrica, generaran un campo magnético caótico, aunque como ya informa la literatura, las configuraciones geométricas, con capacidades de generar un CMF, son innumerables [1-5,10]. Los hilos constitutivos de la figura 1, serán de material superconductor que constituirán las "bobinas", se define como bobinas, pero estas no se arrollaran a ningún cilindro si no que adoptaran la forma geométrica definida por la figura 1. Estos hilos podran consistir i.e, en Nb-Ti ó Nb-Sn en una matriz de Cu que son extruidos para formar hilos de una sección de 0,5 mm de diámetro. Con capacidad de soporta corrientes mucho mayores que los conductores normales, 10 MA.cm⁻² en el Nb-Sn, y capaces de generar campos magnéticos de hasta 15T. Otros materiales superconductores, susceptibles de ser utilizados en la configuración geométrica de conductores, podría ser Nb₃Al y MgB₂.

25

Así, tal como se observa en la figura 2, 3 y 4 que muestra un ejemplo del dispositivo en cuestión representado de modo desproporcionado para permitir una mejor comprensión de todas sus partes y elementos, está conformado, esencialmente, por lo siguiente (la numeración hace referencia a la numeración del diagrama):

30

1. Un dispositivo generador de campos magnéticos caóticos que, a su vez, comprende un conjunto de bobinas/conductores (Figura 1) cuya configuración geométrica permite la generación de campos magnéticos caóticos, dando lugar a una/varias islas KAM magnéticas (2) (Figura 5 centro, Figura 6 círculos blancos), rodeada de líneas de campo Caóticas, LCC, no se muestra en el diagrama pues estas abarcarían todo el espacio interior de la Jaula de Faraday (6), donde se confina el Campo magnético caótico ,CMF. El cilindro que aloje la configuración de bobinas superconductoras, será permeable a las radiaciones magnéticas, y servirá de barrera contra los contactos directos accidentales, además de canalizador del sistema refrigerador de las bobinas, que será necesario dependiente de la potencia de operatividad del DCMF. En el modo de operación con un dispositivo de rayos X, se podrá dotar de giro sobre el plano formado por L₂ (figura 1), para de esta manera, variar la dirección de incidencia de la KIs, sobre la intersección con el haz de rayos X, y facilitar el control "parcial", parcial para haces normales, y porque solo se controlaran aquellos e
45 cuya dirección de la velocidad posea componente perpendicular al campo

magnético aplicado KIs (2), que serán la mayoría) de las trayectorias de los electrones secundarios producidos en el TO (4).

- 5
2. Isla KAM magnética, generada por la configuración geométrica de las Bobinas Figura 1, la KIs (Figura 5 centro, Figura 6 círculos blancos), estará topológicamente caracterizada y localizada en el espacio, confinado por la jaula de Faraday (6). Se hace notar que en la generación del CMF, podrá tener más de una isla KAM magnética, aunque para los usos biomédicos, solo será necesario tener caracterizada una, y que los haces de frecuencia electromagnética, no interseccionen, con aquellas que no sean la del TO (4).
- 10
3. Dispositivo/s generador de ondas electromagnéticas, con la polarización, en la dirección de máxima absorbancia o absorbancia resonante, de las NPs que se encuentren direccionadas en la dirección de la KIs (2), y capacidades de focalización y colimación hacia el punto/volumen objetivo(4), donde el haz deberá ser coherente con la frecuencia de absorbancia resonante de NPs aplicada en (4) (dentro de las limitaciones de la técnica), y con capacidades de depositar energías en el TO (4) de al menos 1.6 w/cm^2 . Dependiendo de la frecuencia de operación la conformación y adaptación al dispositivo DCMF podrá variar:
- 15
- 20
1. Emisores a la Frecuencia de infrarrojo y microondas ($10^{14}\text{Hz}-10^9\text{Hz}$), en modo terapéutico, el emisor o fuente del haz debe de estar en contacto con el paciente (Figura 3), para evitar las pérdidas de energéticas de haz por reflexión/dispersión de onda en la superficie aire-cuerpo, y por motivos de focalización. con lo cual, el dispositivo estará como indica la figura 3 dentro de la jaula de Faraday. Siempre y cuando haya compatibilidad electromagnética entre el dispositivo emisor de onda electromagnética, y el generador de campo magnético caótico. si no lo hubiera, también se podrá alojar fuera de la jaula de Faraday (6), y canalizar la onda mediante sondas, hasta el paciente.
- 25
- 30
2. Emisores a la frecuencias de los Rayos X y gamma ($10^{16}\text{Hz}-10^{20}\text{Hz}$), en este caso podrá operar o no conjuntamente con NPs en (4), el emisor podrá tener capacidades de polarización de haz (siendo este un criterio optativo, y de necesidades de potencia de Haz), conformación de haz lo más coherente que permita el mercado y la técnica, y con capacidades de focalización de haz hacia el TO (4). El haz podrá estar conformado geométricamente mediante colimadores, para adaptarlo a las técnicas de minihaces de rayos X [23-25].
- 35
- 40
4. Punto de intersección, haz electromagnético, isla KAM magnética, y punto/volumen de modificación/destrucción de tejidos orgánicos. En modo IRM, punto de visión. El área topológica que controlaremos para su destrucción estará determinada:
- 45
- Por el diámetro de impacto o sección eficaz de nuestro haz de frecuencias electromagnéticas (Flecha discontinua Figura 2,3,4), sobre la región objetivo, TO (4).

- Intersección de nuestro haz de frecuencias electromagnéticas (Flecha discontinua Figura 2,3,4), con la isla KAM magnetica a aplicar sobre el tejido objetivo.

- 5
5. Mesa o habitáculo donde se alojara el paciente, deberá ser permeable a los campos magnéticos, y podrá tener sistema de movimiento micrométrico en la base, en caso que por motivos industriales y médicos, sea más efectivo desplazar (5), en vez del generador de campo (1), para de esta manera desplazar el TO (4), a través de todo el volumen del tejido objetivo a tratar.
- 10
6. Jaula de Faraday, estructura que deberá preservar el campo magnético caótico, de cualquier tipo de perturbación electro-magnética externa, dada la sensibilidad de estos CMF a las perturbaciones magnéticas, con lo cual la resistencia a tierra de la misma tendrá que ser mínima, y aislada de filtraciones electromagnéticas.
- 15
7. Unidad de control desde la que se modifican y controlan los parámetros eléctricos (Intensidad y voltaje de bornes) de las bobinas/conductores alojados en (1).
- 20
8. Dispositivo de control de temperatura, y marcadores laser, para el posicionamiento del volumen (4), y la operatividad en modo estereotáctica.
- 25
9. Dispositivo de amortiguación, para control de vibraciones y perturbaciones mecánicas del generador de campos magnéticos (1), para evitar todo tipo de ruido sobre la fuente generadora de campo, dada su sensibilidad a las condiciones externas, consistiendo dicho dispositivo, preferentemente, en una plataforma antivibraciones sobre la que se instala el generador de campos magnéticos. podrá alojar sistema motriz y desplazamiento micrométrico en la base, para poder desplazar (1), y con esto el punto TO (4).
- 30
10. Unidad de control del sistema refrigerador de los conductores/bobinas de (1).
- 35
11. En modo operación como imagen por resonancia magnética, Bobinas de transmisión y recepción de RF (MHz), (10), que alojara el sintetizador de frecuencia, la envolvente digital de RF, amplificador de potencia, y antena. En este caso se situara como muestra la figura 4, dentro de la jaula de Faraday, canalizado el dispositivo por carriles (11), de tal manera, que podamos desplazar el punto de focalización, recolección de datos. Para lo que el dispositivo generador de campos magnéticos caóticos (1), deberá desplazarse conjuntamente y sincronicamente para el desplazamiento de (4) a través del tejido, y conformación de imagen.
- 40
12. Carriles para el desplazamiento del dispositivo (11), para la conformación de la imagen, deberán ser de un material permeable a las radiaciones magnéticas.
- 45
13. Unidad de control y transcripción de señal de (11), para la operatividad en modo IRM.
- 50
- Flecha a trazos** (Figura 2,3,4 ---->) haz electromagnético a la frecuencia adecuada de operatividad de las NPs (Infrarrojo, microondas, rayos X y gamma)

Flecha a trazos punteada(Figura 4 - - - - - ➔), señal emisión, recepción de RF, para la operatividad como IRM.

5

Con todo ello, el funcionamiento del dispositivo para conseguir la destrucción/modificación selectiva de tejidos orgánicos, consistirá en lo siguiente:

10

Se introducirá una solución de nanopartículas/biomoléculas, NPs, en el paciente, de tal manera que nos permita una concentración adecuada para los objetivos de modificación destrucción del tejido objetivo [17-20]. Estas NPs inmersas en el tejido orgánico, sumergido en un CMF, que abarcara el volumen interior de la Jaula de Faraday (6), vendrá determinado de si estas NPs, alojadas en el tejido del paciente a tratar, están en el espacio topológico conformado por las líneas de campo magnético LCC o KIs (2). Teniendo que las NPs que estén localizadas en el espacio topológico conformado por las líneas de campo caótico, su orientación espacial será caótica," aleatoria". Por otro lado las partículas localizadas en el espacio topológico de las KIs (2), estarán "todas₁" orientadas a lo largo de estas KIs (2), con una dirección de absorbanza resonante bien definida y caracterizada en el espacio [13,14,21,22].

15

La activación selectiva de las nanopartículas/biomoléculas, NPs, vendrá dependiente de la dirección de estas NPs y la incidencia del haz óptico en el medio (Flecha discontinua Fig 2,3,4), el cual deberá tener la polarización y dirección de orientación de estas NPs en las KIs (2), que sea de absorbanza resonante de estas NPs [13,14,21,22]. La frecuencia del haz (lo más coherente posible que permita la técnica, según la frecuencia) deberá ser la específica de resonancia (microondas, infrarrojo, ópticas o rayos X) de las NPs introducida. Con lo que se verán diferenciadas las absorbanzas de estas NPs, dependiendo si estas NPs estan sumergidas por el campo LCC, y por tanto orientadas caóticamente. Con lo cual con capacidades de absorbanza mínimas hacia un haz con la frecuencia resonante de estas NPs, dada la anisotropía en la absorbanza de las NPs aplicables [13,14,21,22]. O si estas están sumergidas por el campo magnético conformado por las KIs (2), y por tanto "todas" orientadas y direccionadas en la dirección de esta KIs, permitiendo la incidencia de un haz polarizado en la dirección de absorbanza máxima y con la frecuencia de resonancia de la NPs específica. Todo esto permitiría, depositaciones de energía directa sobre o activaciones de estas NPs en el TO (4), mediante la conversión de la energía electromagnética del haz incidente, de manera resonante y optima sobre todas estas NPs específicas. Donde con depositaciones de $1,6W/cm^2$ en el TO (4), se conseguirá una destrucción/modificación selectiva y diferenciada, una vez confinemos y sumerjamos nuestro TO (4), por nuestro toroide o KIs magnético, caracterizado y localizado en el espacio (2). Por tanto tendremos una absorbanza diferenciada entre ST y TO (4) (entre las NPs que hayamos introducido en el tejido y bañadas por las LCC y las KIs (2)), habiendo diferencias en la absorbanza/sección eficaz de absorción del orden ~ 10.000 (figura 7), y por tanto una activación de NPs, con la capacidad destrucción/modificación selectiva de tejidos orgánicos no intrusiva (sin cirugía).

20

25

30

35

40

45

La destrucción selectiva de tejidos orgánicos, con/sin la utilización de NPs, a las frecuencias de los rayos X, vendrá determinada por la dinámica de los electrones

50

secundarios y demás partículas cargadas, producidas por el haz de rayos X (Flecha discontinua Figura 2,3,4, picos figura 10) a su paso por el paciente. En este modo el dispositivo generador, y fuente de rayos X (3) no se podrá desplazar.

5 En el tejido sano, ST, y a preservar, la dinámica de los electrones secundarios, producida por el haz de rayos X, quedara confinada a las dimensiones del haz (Flecha discontinua Figura 2,), dada la dinámica que estos electrones presentaran en el tejido bañado por las líneas de campo magnético caótico, LCC [5], donde sus trayectorias se verán confinadas, minimizando a la mínima expresión el daño biológico en el ST.

10

En el tejido objetivo (4), dada la presencia de la KIs (2), las partículas cargadas producidas por el haz, podrán ser direccionadas mediante, la intensidad y modulación del campo magnético caótico, y por tanto intensidad de campo magnética de la KIs (2), y la polaridad del mismo, pudiendo abarcar mayores volúmenes de destrucción de manera más controlada que en las actuales técnicas de radioterapia, donde no existen mecanismos control "parcial", parcial para haces normales, y porque solo se controlaran aquellos e^- cuya dirección de la velocidad posea componente perpendicular al campo magnético aplicado KIs (2), de las trayectorias de los electrones secundarios producidas por el haz (Flecha discontinua Figura 2, picos figura 10) en el TO (4). Para la optimización de estos mecanismos de control parcial de las partículas cargadas producidas en (2), se podrá dotar de capacidad de giro/rotación el generador de campo magnético (1), sobre el plano de L_2 (Figura 1), para de esta manera variar la conformación topológica y dirección de incidencia del campo magnético, KIs (2) aplicado en el TO (4) y el haz de rayos X (Flecha discontinua Figura 2).

15

20

25

30

Descrita suficientemente la naturaleza de la presente invención, así como la manera de ponerla en práctica, no se considera necesario hacer más extensa su explicación para que cualquier experto en la materia comprenda su alcance y las ventajas que de ella se derivan, haciéndose constar que, dentro de su esencialidad, podrá ser llevada a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, y a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba siempre que no se altere, cambie o modifique su principio fundamental.

35

REFERENCIAS

40

45

50

55

- [1] J.Aguirre, D.Peralta-Salas, "Realistic examples of chaotic magnetic fields created by wires" *Europhys. Lett.* 80, 60007, 2007.
- [2] J.Aguirre, J. Giné, and D.Peralta-Salas, "Integrability of magnetic fields created by current distributions" *Nonlinearity* 21, 51, 2008.
- [3] M. Hosoda, T.Miyaguchi, K. Imagawa, and K. Nakamura, "Ubiquity of chaotic magnetic-field lines generated by three-dimensionally crossed wires in modern electric circuits," *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* Dec 2009.
- [4] T.Miyaguchi, M.Hosoda, "Topology of magnetic field lines: Chaos and bifurcations emerging from two-action systems", *Physical review* e 83, jan 2011.
- [5] J.Aguirre, A. Luque, D.Peralta-Salas, "Motion of charged particles in magnetic fields created by symmetric configurations of wires". *Phys D*, 239, 10, May 2010.
- [6] Alejandro Luque and Daniel Peralta-Salas, "Motion of charged particles in ABC magnetic fields", unpublished, dep Matemática Aplicada i Anàlisi Barcelona univ. April 2013.
- [7] Ram, A. K. and B. Dasgupta, "Generation of chaotic magnetic fields and their effect on particle motion", *Eos Trans. AGU*, 87(52) Fall Meet. Suppl., NG31B-1593, 2006.
- [8] Ram, A. K. and B. Dasgupta, "Dynamics of charged particles in spatially chaotic magnetic fields", *Phys. Plasmas*, 17, 122104.2010.
- [9] Ott E., *Chaos in Dynamical Systems*, Cambridge University Press, Cambridge, 2002
- [10] Arnold VI, Kozlov VV, Neishtadt AI *Mathematical Aspects of Classical and Celestial Mechanics*, Dynamical Systems III, 3rd edn. Series: Encyclopedia of Mathematical Sciences, vol 3. Springer, Berlin, 2006.
- [11] E. Schöll and H.G. Schuster, *Handbook of Chaos Control*, 2nd Ed WILEY-VCh, 2008.

- [12] Graham Alan Webb, *Modern Magnetic Resonance*, Springer, 2008.
- [13] P. M. Tomchuk and B. P. Tomchuk, "Optical absorption by small metallic particles", *Zh. Eksp. Teor. Fiz.* 112, 661–678, Aug 1997.
- 5 [14] A. Asenjo-Garcia, A. Manjavacas, et al, "Magnetic polarization in the optical absorption of metallic nanoparticles", *Optics express* 28142, Vol. 20, No. 27, dec 2012.
- [15] Shanghua Li, Meng Meng Lin, et al, "Nanocomposites of polymer and inorganic nanoparticles for optical and magnetic applications" *Nano Reviews* 1:5214 - DOI: 10.3402/nano.v1i0.5214, 2010.
- [16] Panikkanvalappil R. Sajanlal, Theruvakkattil S, et al, "Anisotropic nanomaterials: structure, growth, assembly, and functions", *Nano Reviews* 2:5883 - DOI: 10.3402/nano.v2i0.5883, 2011.
- 10 [17] Dev Kumar Chatterjee, Parmeswaran Diagaradjane, et al, "Nanoparticle-mediated hyperthermia in cancer therapy", *Ther Deliv* 1; 2(8): 1001–1014. Aug 2011.
- [18] KK Jain, "Advances in the field of nanooncology" *BMC Medicine* 2010, 8:83.
- [19] Challa S.S.R. Kumar, Faruq Mohammad "Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery" *Advanced Drug Delivery Reviews* 63 (2011) 789–808.
- 15 [20] L. A. Dykman, N. G. Khlebtsov, "Gold Nanoparticles in Biology and Medicine: Recent Advances and Prospects", *ACTA NATURAE* VOL. 3 № 2 (9), 2011.
- [21] C. Kramberger, H. Shiozawa, et al, "Anisotropy in the X-ray absorption of vertically aligned single wall carbon nanotubes". *phys. stat. sol. (b)* 244, No. 11, 3978 – 3981, 2007.
- 20 [22] J. E. Fischer, W. Zhou, et al, "Magnetically aligned single wall carbon nanotube films: Preferred orientation and anisotropic transport properties", *Journal of applied physics* volume 93, number 4, 2003.
- [23] Slatkin DN et al. "Microbeam radiation therapy". *Med Phys* 1992;19:1395. [PubMed: 1461201].
- [24] F.A. Dilmanian et al, "X-ray microbeams: Tumor therapy and central nervous system", *Nucl Instrum Methods Phys Res A*. 2005 August 11; 548(1-2): 30–37.
- 25 [25] Atsushi Uyama et al, "A narrow microbeam is more effective for tumor growth suppression than a wide microbeam: an in vivo study using implanted human glioma cells", *J. Synchrotron Rad.* (2011). 18, 671–678.
- [26] Gary JR Cook "Clinical Nuclear Medicine 4th Edition"-A Hodder Arnold Publication (2007)
- [27] M. J. Berger, J. S. Coursey, M. A. Zucker and J. Chang, Available online as: <http://physics.nist.gov/Star,NIST>, Gaithersburg, MD (2005).
- 30 [28] Stefanescu, "Open magnetic field lines", *Rev. Roum. Phys.* 31701–21, 1986.
- [29] John Sheffield, "The physics of magnetic fusion reactor" Oak Ridge National Laboratory, Oak, Tennessee 37831.
- [30] T. E. Evans et al. "Edge Stability and Transport Control with Resonant Magnetic Perturbations in Collisionless Tokamak Plasmas", *Nature physics* June 2006, UCRL-JRNL-222189.
- [31] Stratton J A 1941 *Electromagnetic Theory* (New York: McGraw-Hill 1986.
- 35 [32] Binhi V. N., *Magnetobiology* (Academic Press, New York), 2002.

REIVINDICACIONES

1.-DISPOSITIVO DE MODIFICACIÓN/DESTRUCCIÓN SELECTIVA DE TEJIDOS ORGÁNICOS, está caracterizado por: un generador de campos magnéticos caótico (1),
 5 que se caracterizara por la configuración geométrica de los conductores, del tipo de la figura 1, que al paso de una corriente continua genere un campo magnético caótico, caracterizado por al menos un toroide magnético o Isla KAM magnética, topológicamente localizada en el espacio (2), y que sumergirá el tejido objetivo (4); un contenedor que alojara el generador de campo magnético caótico (1); una jaula de
 10 Faraday (6) donde se aloja el contenedor del generador de campos caóticos; se introducirá una solución suficiente de nanopartículas/biomoléculas de modificación/destrucción en el tejido objetivo (4); uno o varios dispositivo/s generadores de ondas electromagnéticas (3, 3.1, 3.2), donde la emisión electromagnética estará focalizada hacia el tejido objetivo a modificar/destruir (4), con la conformación
 15 de haz, potencia, frecuencia, coherencia y sección adecuada para la activación resonante de las nanopartículas/biomoléculas en el tejido objetivo (4); y un habitáculo donde se alojara el paciente (5), dentro de la jaula de Faraday (6).

2.-DISPOSITIVO DE MODIFICACIÓN/DESTRUCCIÓN SELECTIVA DE TEJIDOS ORGÁNICOS, según la reivindicación 1, **caracterizado**, por un dispositivo de transmisión y recepción de RF (11), para la operación como imagen por resonancia magnética nuclear; por un carril por el que discurrirá de manera mecánica y automatizada el dispositivo de transmisión y recepción de RF (11); y por un panel de control (13) de las Bobinas de transmisión y recepción de RF (11), para conformación
 20 de la imagen del tejido objetivo (4), en modo IRM.

3.-DISPOSITIVO DE MODIFICACIÓN/DESTRUCCIÓN SELECTIVA DE TEJIDOS ORGÁNICOS, según la reivindicación 1, **caracterizado**, por un dispositivo estereotáxico (8), para la localización estereotáctica del tejido objetivo a modificar/destruir, y la intersección del haz electromagnético con la isla KAM magnética (4).
 30

4.-DISPOSITIVO DE MODIFICACIÓN/DESTRUCCIÓN SELECTIVA DE TEJIDOS ORGÁNICOS, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado** porque cuando el dispositivo generador de frecuencias electromagnéticas (3.2) opere con haces a la frecuencias de los rayos X o gamma, sin la aplicación de nanopartículas/biomoléculas en el tejido objetivo, la destrucción selectiva en el tejido objetivo se producirá por la interacción de las partículas cargadas (producidas por el haz en el tejido objetivo) y el toroide magnético (2) en el tejido objetivo (4).
 40

5.-DISPOSITIVO DE MODIFICACIÓN/DESTRUCCIÓN SELECTIVA DE TEJIDOS ORGÁNICOS, según la reivindicación 1-4 **caracterizado**, porque el contenedor que alojara el generador de campo magnético caótico (1), alojara el sistema refrigerador de las bobinas, y en la base dispondrá de movimiento micrométrico para el desplazamiento del puto de aplicación (4), y definición del volumen a tratar; y que podrá girar sobre el plano central del cilindro (1), para permitir cambiar la incidencia de intersección entre la isla KAM magnética (2) y el haz electromagnético (4) a la frecuencia de rayos X y gamma, para el control de las trayectorias de las partículas cargadas que se produzcan
 45 en el tejido objetivo (4).
 50

5 6.-DISPOSITIVO DE MODIFICACIÓN/DESTRUCCIÓN SELECTIVA DE TEJIDOS ORGÁNICOS, según la reivindicación 1, 2 y 3 **caracterizado** porque el dispositivo generador de campos magnéticos caóticos (1) está conectado a la unidad de control (7) desde la que se modifican y controlan los parámetros magnéticos y eléctricos (Intensidad y voltaje de bornes) de las bobinas/conductores (figura 1), estando dicha unidad, incorporada en una cabina situada fuera de la jaula de Faraday (6).

10 7.-UTILIZACIÓN de un dispositivo como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado** por ser para usos biomédicos.

15 8.-UTILIZACIÓN de un dispositivo según la reivindicación 7, **caracterizado** por su aplicación para la modificación selectiva de tejidos orgánicos.

9.-UTILIZACIÓN de un dispositivo según la reivindicación 7 ó 8, **caracterizado** por su aplicación para la destrucción selectiva de tejidos orgánicos.

20

25

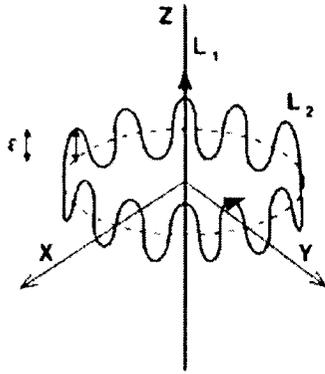


FIGURA 1.

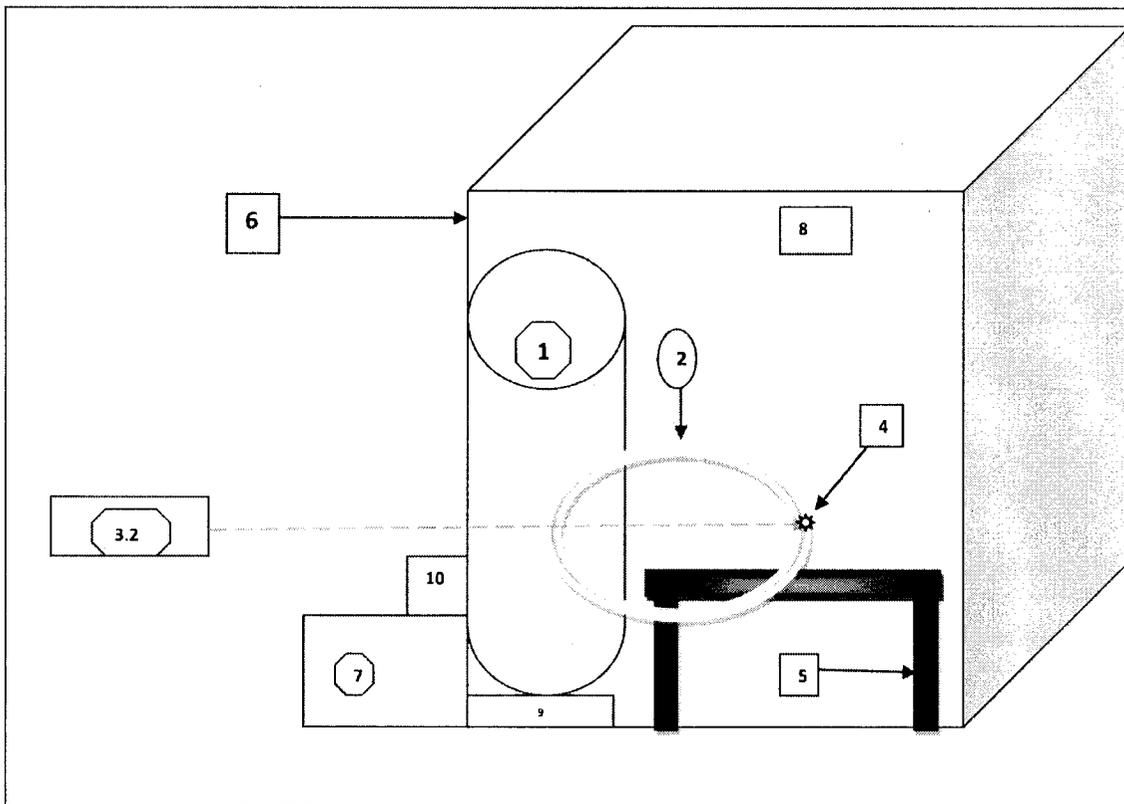


FIGURA 2.

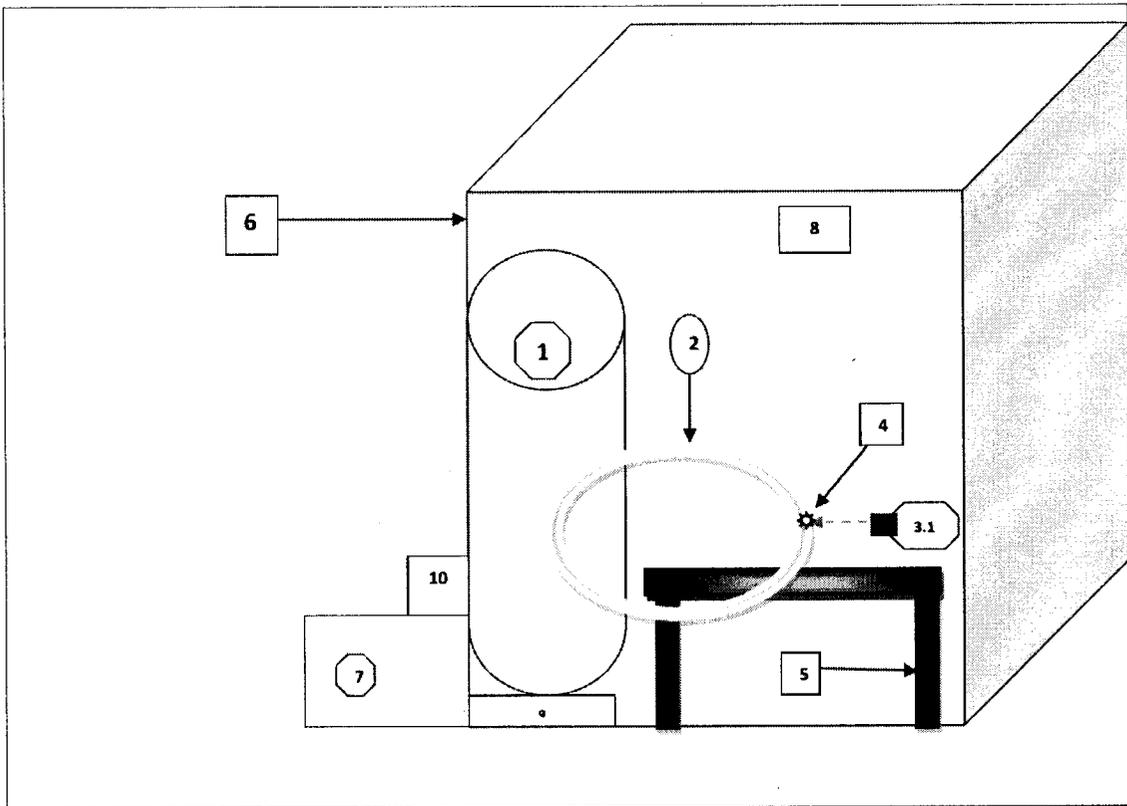


FIGURA 3.

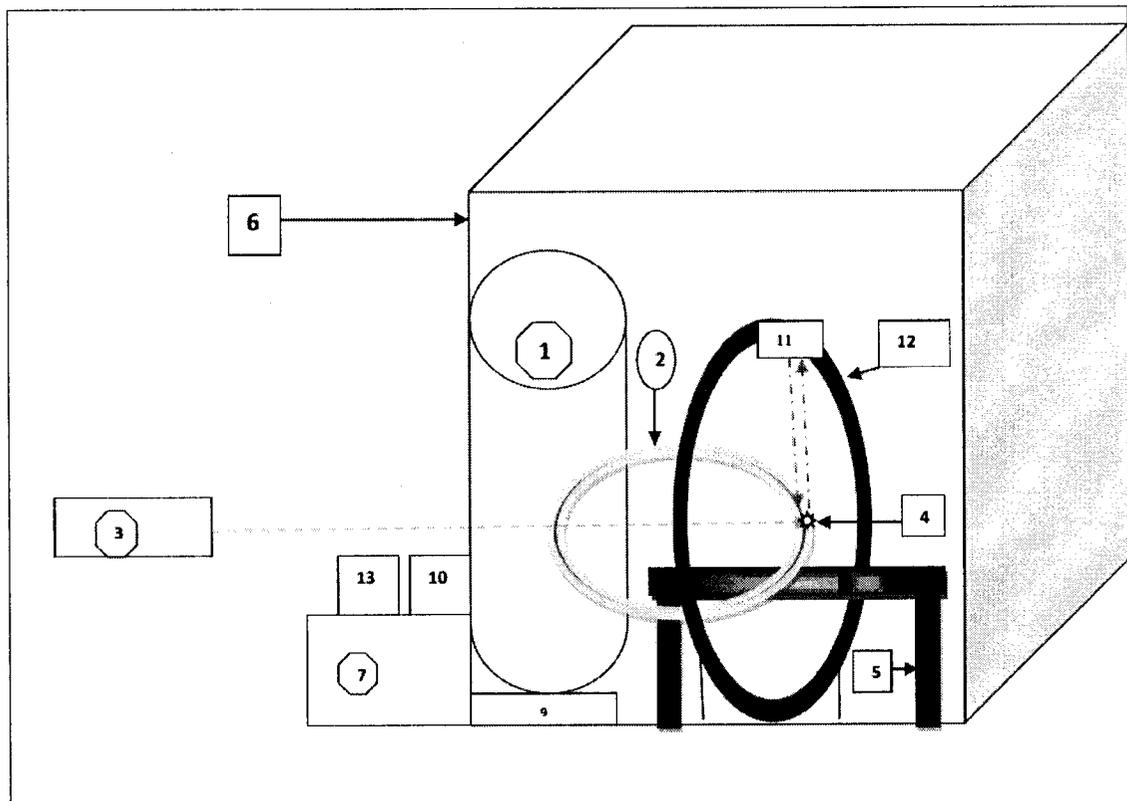


FIGURA 4.

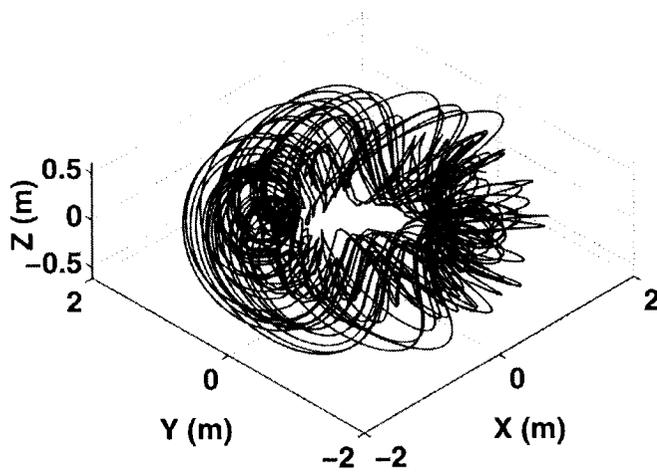
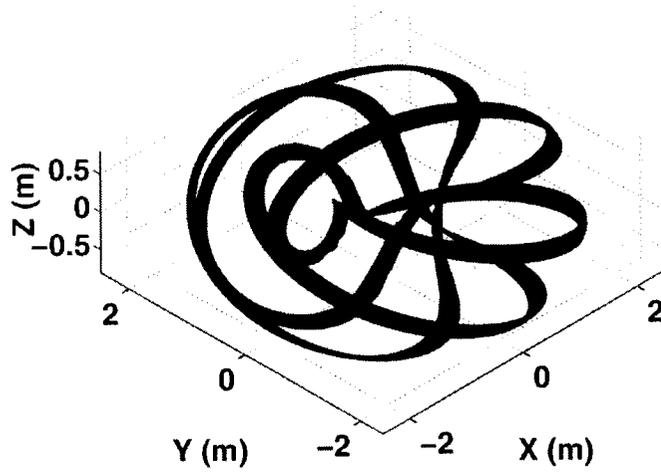
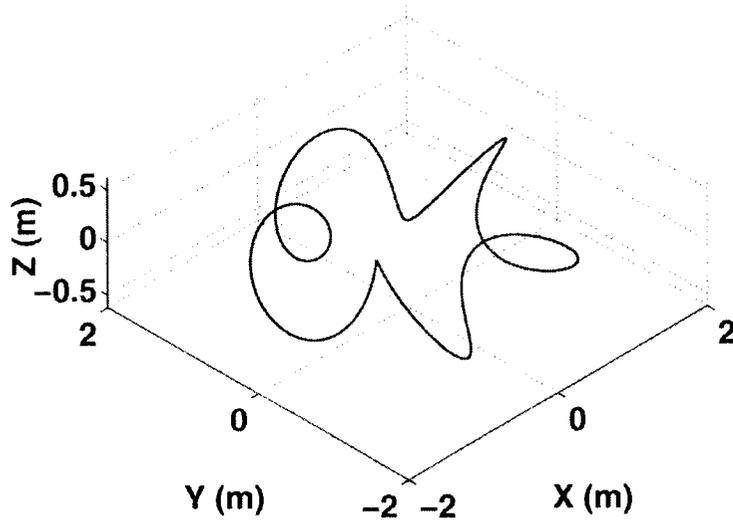


Figura 5.

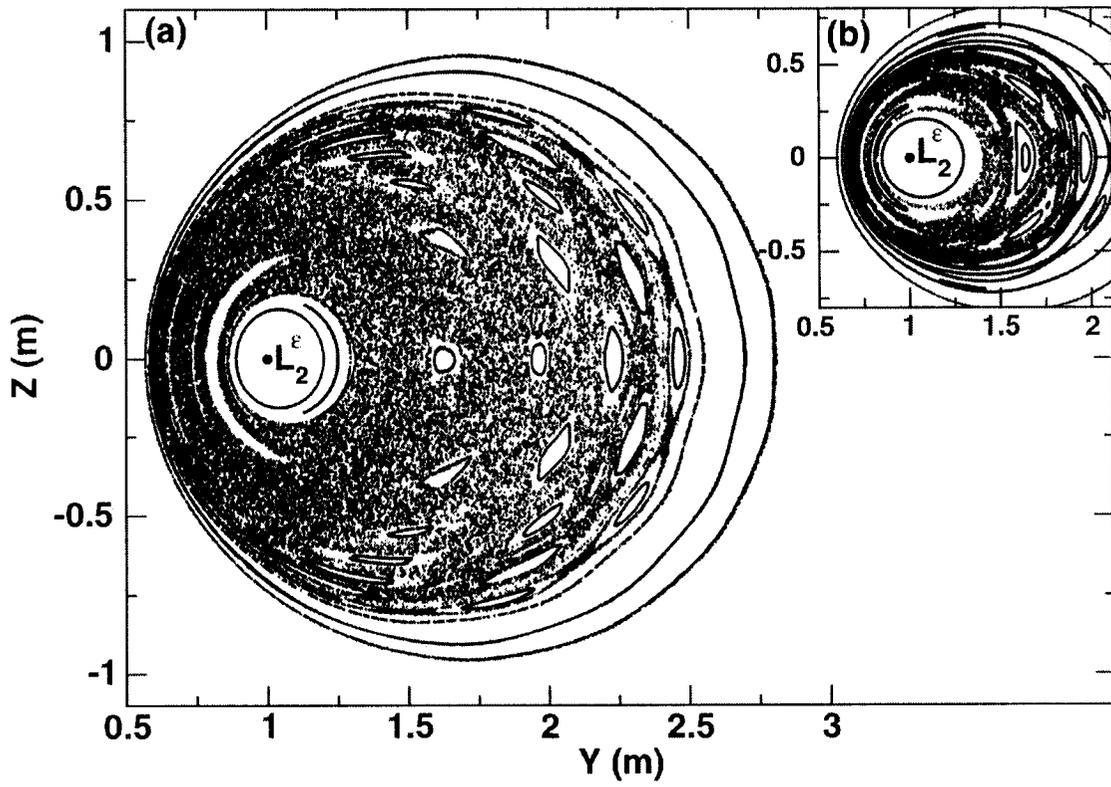


Figura 6.

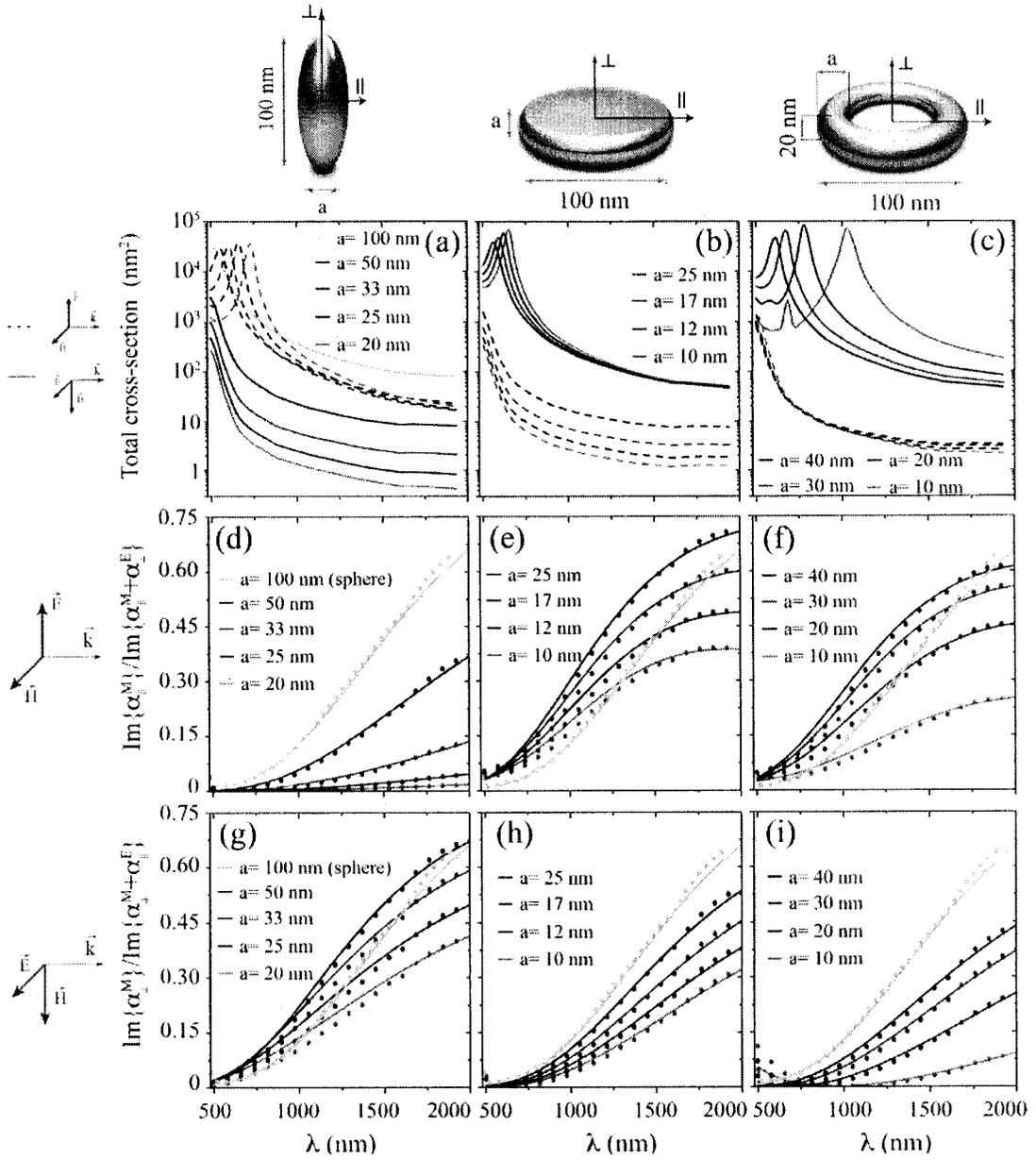


Figure 7.

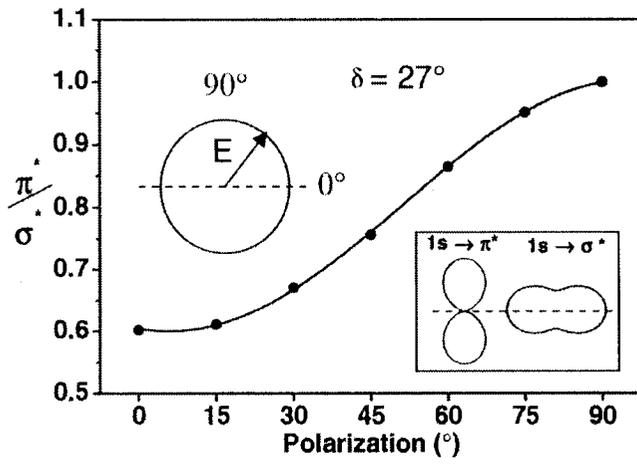


Figura 8.

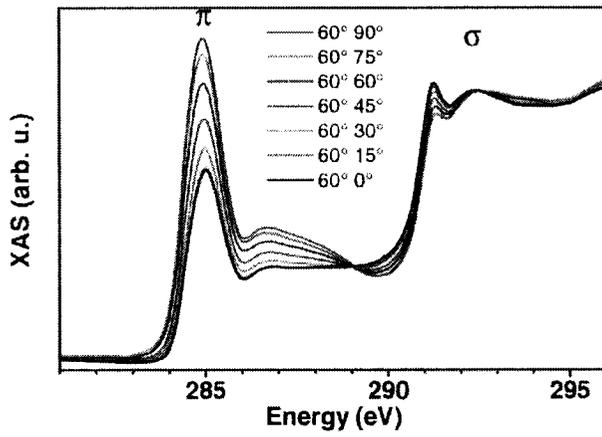


Figura 9.

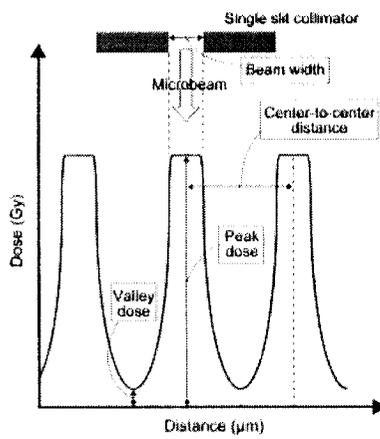


Figura 10.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201400489

②② Fecha de presentación de la solicitud: 11.06.2014

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61N2/02** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑤⑥ Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| X | J. AGUIRRE, D.PERALTA-SALAS, Realistic examples of chaotic magnetic fields created by wires, Europhys, lett 80, 60007,2007 | 1-3,7 |
| A | | 4-6,8,9 |
| A | US 2001011151 A1 (FEUCHT) 02-08-2001, párrafos [0052- 0062]; figuras 1 - 6. | 1-9 |
| A | ES 2375503T T3 (VITA-LIFE INTERNATIONAL FRANCHISING & LICENSING AG) 02.03.2012, página 5, líneas 2 - 41; figuras 1,2 | 1-9 |
| A | EP 0661079 A1 (NIHON KENZOSHIN KENKYUKAI KK) 05-07-1995, columna 3, línea 14 - columna 6, línea 3; figuras 1-12 | 1-9 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
19.07.2015

Examinador
P. Pérez Fernández

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61N

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI; PAJ

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 19.07.2015

Declaración

| | | |
|---|------------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-9 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) | Reivindicaciones | SI |
| | Reivindicaciones 1-3,7 | NO |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|-----------|--|-------------------|
| D01 | J. AGUIRRE, D.PERALTA-SALAS, Realistic examples of chaotic magnetic fields created by wires, Europhys, lett 80, 60007,2007 | |

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**Falta de Actividad Inventiva****Reivindicación nº1**

Se establece el documento D01 como el más próximo del Estado de la Técnica.

Dicho documento D01 hace referencia a Ejemplos de campos magnéticos caóticos creados por conductores y contiene:

- aplicaciones en biología.
- generadores de campos magnéticos caóticos.
- toroides magnéticos o islas KAM.
- generadores electromagnéticos.

El resto de los elementos que aparecen en la reivindicación nº1:

- contenedor que aloja el generador de campo magnético caótico.
- jaula de Faraday
- habitáculo para alojar pacientes.

Son elementos muy conocidos y, por tanto, obvios para el experto en la materia. Por consiguiente, la reivindicación nº 1 carece de Actividad Inventiva (Art 8 LP).

Reivindicación nº 2

El objeto de la invención recogido en la reivindicación nº 2 contiene elementos (dispositivo de transmisión y recepción de RF, carril por el que discurre el anterior elemento y panel de control) que son medidas consideradas obvias para el experto en la materia. Por tanto, la reivindicación nº 2 carece de Actividad Inventiva (Art 8 LP).

Reivindicación nº 3

La utilización de un dispositivo para referenciarse en los planos del espacio (dispositivo estereotáxico) para la localización del tejido objetivo a modificar/destruir se considera que no representa ningún esfuerzo inventivo para un experto en la materia. En consecuencia, la reivindicación nº 3 carece de Actividad Inventiva (Art 8 LP).

Reivindicación nº 7

La utilización de un dispositivo como el reivindicado para usos biológicos ya se menciona en el documento D01. Por consiguiente, la reivindicación nº 7 carece de Actividad Inventiva (Art 8 LP).