

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 508**

51 Int. Cl.:

A61N 7/00 (2006.01)

A61B 17/22 (2006.01)

B06B 1/02 (2006.01)

A61B 18/00 (2006.01)

A61B 8/00 (2006.01)

A61N 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2010 E 10768048 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2480135**

54 Título: **Sistemas de ultrasonidos**

30 Prioridad:

22.09.2009 GB 0916634

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

11.05.2016

73 Titular/es:

**ISIS INNOVATION LIMITED (100.0%)
Ewert House Ewert Place
Summertown, Oxford OX2 7SG, GB**

72 Inventor/es:

**COUSSIOS, CONSTANTIN;
ARORA, MANISH;
HOCKHAM, NATALIE y
ROY, RONALD AURELE**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 569 508 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

Sistemas de ultrasonidos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a sistemas de ultrasonidos y en particular, a sistemas de ultrasonidos terapéuticos dispuestos para generar cavitación en tejidos durante el tratamiento.

Antecedentes de la invención

10 Habiéndose percibido tradicionalmente como una modalidad diagnóstica, los ultrasonidos son una herramienta terapéutica en rápida evolución y de lo más prometedora para la ablación no invasiva de tejidos cancerosos y de otros tipos y para una gama de otras aplicaciones terapéuticas, incluidas trombolisis, abertura de la barrera hematoencefálica, reparación de tendones y huesos, erosión de tejido, administración de vacunas y hemostasia acústica. En todas estas aplicaciones, se ha descubierto que la actividad de inducir burbujas con ultrasonidos (cavitación acústica) desempeña un papel fundamental en la potenciación de varios efectos biológicos deseables (calentamiento, permeabilidad celular, escalas de longitud de difusión de fármacos etc.). El término "cavitación" se usa más adelante en el presente documento para abarcar todos los posibles comportamientos de burbujas en un campo de ultrasonidos, incluyendo cavitación transitoria o por inercia; cavitación estable, incluyendo oscilaciones de la forma de la pared de burbujas; y la respuesta de burbujas estabilizadas térmicamente (tales como burbujas en ebullición) en un campo de ultrasonidos. El proceso de cavitación en sí mismo podría haberse iniciado mediante nucleación espontánea, dirigida acústicamente, o por la inyección de cuerpos de gas estabilizado tales como agentes de contraste para ultrasonidos, o de micropartículas sólidas que están diseñadas con características de superficie adecuadas (hidrofobicidad y rugosidad en la superficie) para facilitar el inicio de la cavitación.

15 La cavitación es un fenómeno inherentemente inestable y una vez iniciado en el cuerpo (que en sí mismo es bastante impredecible), tiende a decaer rápidamente al tiempo que la nube de burbujas asociada cambia posiciones fácilmente. No poder mantener la actividad de cavitación en la ubicación deseada durante periodos prolongados de tiempo significa que los potenciales beneficios de la cavitación no se pueden explotar completamente.

25 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un sistema de ondas de presión que comprende un transductor, un controlador dispuesto para generar señales de control dispuestas para controlar el transductor para generar ondas de presión dirigidas a un volumen diana y medios de detección que comprenden al menos un detector de ondas de presión pasiva dispuesto para detectar las ondas de presión generadas mediante cavitación por inercia en el volumen diana, en el que el controlador está dispuesto para: recibir señales de detección procedentes de los medios de detección; medir desde las señales de detección la posición de la cavitación, variaciones en la cantidad de la cavitación y variaciones en el tipo de cavitación; definir al menos un parámetro de las señales de detección y un intervalo diana del o de cada parámetro; y cambiar las señales de control en respuesta al parámetro, o uno de los parámetros, estando fuera de su intervalo diana para controlar de este modo la posición, la cantidad y el tipo de la cavitación.

35 Las ondas de presión pueden ser ondas de ultrasonidos u ondas de sonidos audibles.

El controlador puede estar dispuesto, por ejemplo midiendo la posición de un borde de una nube de burbujas de cavitación o mediante la obtención de imágenes de la nube de burbujas de cavitación para determinar su posición en dos o tres dimensiones.

40 El controlador puede estar dispuesto para controlar el nivel de actividad de cavitación para mantener al menos un nivel predeterminado de cavitación, con el fin de mantener el nivel de cavitación en o por debajo de un nivel predeterminado, que puede ser cero o para mantener el nivel de cavitación dentro de un intervalo entre un nivel mínimo predeterminado y un nivel máximo predeterminado.

45 Los parámetros de las señales de detección pueden ser una magnitud, un promedio de tiempo, una media, un valor máximo, una varianza o cualquier métrica similar posprocesada en el dominio de tiempo o el dominio de frecuencia y un intervalo diana del uno o más parámetros y para cambiar las señales de control en respuesta al uno o más parámetros que están fuera de los respectivos intervalos diana. El intervalo diana puede tener un límite superior y un límite inferior o puede tener solo un límite superior o solo un límite inferior.

50 Las ondas de presión pueden ser ondas de ultrasonidos o de sonidos audibles. El controlador puede estar dispuesto para medir un tiempo de llegada de las ondas de presión en el detector de la onda de presión para medir de este modo la posición de la cavitación.

La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para instalar un sistema de control de ondas de presión que comprende producir una señal de control para controlar un transmisor de ondas de presión con el fin de producir cavitación, detectar la cavitación usando medios de detección dispuestos para sacar una señal de detección indicativa de uno o más parámetros de la cavitación, variar la señal de control para variar la cavitación, definir uno o

más parámetros de detección de la señal de detección, medir uno o más parámetros controlados de la cavitación que deban ser controlados por el sistema, determinar cómo el uno o más parámetros de detección varían con las variaciones en uno o más parámetros medidos y seleccionar un valor diana del uno o más parámetros medidos correspondiente a un valor diana del uno o más parámetros de detección.

- 5 Por ejemplo el parámetro de detección puede ser indicativo del nivel de actividad de cavitación. El parámetro de detección puede ser la magnitud de la señal de detección o una variación de la señal de detección o el tiempo de la señal de detección. Los medios de detección pueden comprender un detector de cavitación pasiva, tal como un sensor de presión. El parámetro controlado puede comprender, por ejemplo, una temperatura, o una posición de la cavitación, o una permeabilidad celular, o una escala de longitud de difusión del fármaco.
- 10 Algunas realizaciones de la presente invención proporcionan un procedimiento de identificación del punto fijado o intervalo de puntos fijados para la actividad de cavitación cuantificable, con el fin de lograr una transferencia óptima de la energía al medio circundante (en términos de calor, transferencia del momento, erosión tisular, posición de la nube de burbujas, o cualquier otro efecto cuantificable inducido por la cavitación).
- 15 Algunas realizaciones de la invención proporcionan un controlador de la cavitación adaptativo que varía la señal de entrada (por ejemplo, variando uno o más de la frecuencia, amplitud, ciclo de tareas, duración del pulso etc.) a un único o varios transductores de la onda de presión con el fin de mantener el nivel de actividad de la cavitación detectada de forma continua por uno o varios detectores de cavitación dentro del intervalo deseado durante periodos prolongados de tiempo.
- 20 El controlador se puede implementar para la exposición de ondas de presión continuas o en pulsos y con la intención de mantener la actividad de la cavitación estable o por inercia para una amplia gama de efectos biológicos terapéuticos, tales como calentamiento para ablación o hipertermia, transferencia de momento para la administración de fármacos en tumores, erosión tisular mediante cavitación, lipólisis, trombolisis, abertura de la barrera hematoencefálica, hemostasia acústica y cualquier otra aplicación emergente en la que se encuentre que la actividad de cavitación desempeña un papel fundamental.
- 25 La capacidad para detectar y cuantificar la actividad de cavitación de una forma reproducible y para controlarla continuamente y en tiempo real, en algunos casos identificando al mismo tiempo la posición de la nube de burbujas usando esas mismas mediciones de un detector de cavitación pasiva, hace posible utilizar este dato para controlar la cavitación en un bucle de retroalimentación cerrado. En algunos casos, alterando de forma continua uno o más de la amplitud, el ciclo de tareas, la duración del pulso y la frecuencia de la señal de entrada al transductor de ondas de presión fuente, la actividad de cavitación se puede mantener en un amplio abanico de condiciones experimentales.
- 30

A continuación, las realizaciones preferidas de la presente invención se describirán a modo de ejemplo con referencia únicamente a los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

- 35 La **Figura 1** es un diagrama de un sistema de ultrasonidos terapéutico de acuerdo con una realización de la invención;
- La **Figura 2** es un gráfico que muestra el deterioro de la varianza de la señal de detector de la cavitación durante una insonación de ultrasonidos en pulsos en el sistema de la Figura 1;
- La **Figura 3** es un gráfico que muestra la señal del detector como una función del tiempo durante una insonación de ultrasonidos en pulsos en el sistema de la Figura 1;
- 40 La **Figura 4** es un gráfico que muestra la posición de la cavitación con respecto al transductor en el sistema de la Figura 1 durante cada uno de los tres periodos de insonación de ultrasonidos en pulsos;
- La **Figura 5** es un gráfico que muestra la variación de la temperatura inducida por la cavitación con la varianza de la señal del detector de cavitación en el sistema de la Figura 1;
- 45 La **Figura 6** es un gráfico que muestra la variación de la posición de la cavitación con la varianza de la señal del detector de cavitación en el sistema de la Figura 1;
- La **Figura 7** es un diagrama del sistema de alto nivel que muestra el funcionamiento del sistema de la Figura 1;
- La **Figura 8** es un diagrama de flujo funcional que muestra el funcionamiento del sistema de la Figura 1;
- La **Figura 9** es un gráfico de varianza de señal del detector en el tiempo para diferentes frecuencias durante la operación del sistema de la Figura 1 con control de la cavitación;
- 50 La **Figura 10** es un gráfico de la presión focal máxima en el tiempo durante el funcionamiento del sistema de la Figura 1 con control de la cavitación;

La **Figura 11** es un gráfico de la temperatura en el tiempo durante el funcionamiento del sistema de la Figura 1 con control de la cavitación;

La **Figura 12** es un gráfico de la posición de la nube de cavitación en el tiempo durante el funcionamiento del sistema de la Figura 1 con control de la cavitación;

- 5 La **Figura 13** es un gráfico de la varianza de la señal del detector en el tiempo para diferentes frecuencias de ultrasonidos durante el funcionamiento del sistema de la Figura 1 sin control de la cavitación con una primera energía de entrada;

La **Figura 14** es un gráfico de la temperatura en el tiempo durante el funcionamiento del sistema de la figura 1 sin control de la cavitación con la primera energía de entrada;

- 10 La **Figura 15** es un gráfico de la posición de la nube de cavitación en el tiempo durante el funcionamiento del sistema de la Figura 1 sin control de la cavitación con la primera energía de entrada;

La **Figura 16** es un gráfico de la varianza de la señal del detector en el tiempo para diferentes frecuencias de ultrasonidos durante el funcionamiento del sistema de la Figura 1 sin control de la cavitación con una segunda energía de entrada;

- 15 La **Figura 17** es un gráfico de la temperatura en el tiempo durante el funcionamiento del sistema de la Figura 1 sin control de la cavitación con la segunda energía de entrada;

La **Figura 18** es un gráfico de la posición de la nube de cavitación en el tiempo durante el funcionamiento del sistema de la Figura 1 sin control de la cavitación con la segunda energía de entrada.

- 20 En referencia a la Figura 1, un sistema de ultrasonidos centrado en alta densidad de acuerdo con una realización de la invención comprende un transductor de ultrasonidos centrado de alta intensidad (HIFU) 11 con un detector de cavitación pasiva coaxial (DCP) 12 montado en su centro. El transductor de ultrasonidos 11 tiene un punto focal 14 en el que los ultrasonidos que produce son de la intensidad más alta y por tanto el tejido que se va a tratar se localiza en un volumen en y alrededor del punto focal 14. El DCP 12 comprende un detector de ultrasonidos que es un sensor de presión dispuesto para sacar una señal que tiene un voltaje que varía con la presión que detecta. La presión varía en la frecuencia del ultrasonido detectado y el sensor puede incluir un filtro de paso alto para evitar la saturación por señales en la frecuencia del transductor de ultrasonidos 11, que puede ser de aproximadamente 1 MHz, siendo más sensible a las señales con un intervalo de frecuencia significativamente más alto que la frecuencia del transductor de ultrasonidos 11, por ejemplo de aproximadamente 5 a 15 MHz, que lo hace sensible a las emisiones acústicas asociadas con la cavitación por inercia.

- 30 Un controlador 16 está dispuesto para dirigir el transductor de ultrasonidos 11 usando una señal de transmisión. Esta señal de transmisión se genera por un oscilador y tiene una frecuencia que determina la frecuencia del ultrasonido generado y una amplitud que determina la intensidad del ultrasonido generado. Asimismo la anchura del pulso está modulada y el controlador está dispuesto para variar la anchura del pulso y la relación de tareas (y por tanto la frecuencia) de los pulsos de transmisión que generan pulsos de ultrasonido desde el transductor 11.

- 35 En referencia a la figura 2, en el sistema tal como el de la Figura 1, si una muestra de tejido es el objetivo de una señal de ultrasonidos pulsada, en este caso con aproximadamente 100 μ s entre pulsos, la cavitación por inercia comienza de forma bastante brusca, pero decae con el tiempo durante la exposición a ultrasonidos, en este caso durante aproximadamente 2 segundos, en ausencia de cualquier tipo de control de cavitación activo. La Figura 2 muestra la varianza de la señal del detector σ^2 como una función del tiempo. A partir de esto se puede ver que la
- 40 varianza de la señal da una indicación clara del nivel de cavitación y de cómo cambia con el tiempo.

- En referencia a la Figura 3, al inicio de un pulso de ultrasonidos, la distancia de la parte más cercana de la nube de cavitación al detector 12 se puede determinar midiendo el tiempo entre el inicio de la transmisión del pulso de ultrasonidos mediante el transductor HIFU 11 y el momento en el que la señal del detector aumenta primero por encima del nivel de ruido de fondo. La Figura 3 muestra un ejemplo de una traza del voltaje de salida en bruto desde el DCP 12. Las líneas horizontales discontinuas muestran el voltaje umbral que se usa para definir el nivel de ruido de fondo y la señal que primero supera este nivel a un tiempo de aproximadamente $0,9 \times 10^4$ segundos. A continuación la señal sigue variando significativamente fuera de este voltaje umbral. El tiempo en el que la señal supera primero el nivel umbral se puede usar para determinar la distancia desde el detector al frente de la nube de burbujas de cavitación, es decir la parte más cercana de la nube de cavitación al transductor HIFU 11. Esta medición se puede
- 50 repetir para cada pulso de ultrasonidos, de modo que la posición de la nube de cavitación se puede monitorizar en el tiempo.

- En referencia a la Figura 4, la posición del frente de la nube de cavitación varía con el tiempo durante cualquier exposición a ultrasonidos. En la Figura 4, las tres trazas muestran la distancia entre el transductor de ultrasonidos 11 y el frente de la nube de cavitación durante el periodo de cavitación de aproximadamente 2 segundos en cada una de tres exposiciones diferentes de ultrasonidos en pulsos. Como se puede observar, la distancia varía
- 55 considerablemente entre exposiciones y también varía significativamente durante el curso de cada exposición.

Con el fin de controlar el tratamiento usando el sistema de la Figura 1, es necesario saber cómo la propia cavitación y sus efectos, que son los parámetros que se han de controlar, varían con los parámetros que se pueden medir directamente. En este caso, se mide la varianza de la señal del detector y generalmente es indicativa del nivel de cavitación. Las variaciones en el nivel de cavitación dan lugar a variaciones en el incremento de la temperatura inducido y la posición de la nube de cavitación. Con el fin de medir la relación entre la varianza de la señal del detector y el incremento de temperatura, se coloca una muestra de ensayo (tal como un fantasma o tejido escindido) en el punto focal 14 y se usaron ultrasonidos pulsados para la insonación de la muestra durante un periodo de ensayo. Durante la insonación, la temperatura de la muestra se mide usando un termómetro, al tiempo que también se mide la varianza de la señal del detector σ^2 . Los resultados de este proceso se muestran en la Figura 5, que muestra que el incremento de la temperatura inducido por la cavitación aumenta significativamente con la varianza de la señal para niveles bajos de la varianza (y por tanto cavitación), pero después alcanza una meseta. Durante este proceso de ensayo, la distancia de la nube de cavitación desde el transductor de ultrasonidos 11 también se puede medir en función de la varianza de la señal y los resultados de diversas de estas exposiciones se muestran en la Figura 6. Se puede observar que la nube de cavitación tiende a acercarse más al transductor 11 a medida que aumenta la varianza, lo que es coherente con el incremento de tamaño de la nube a medida que aumenta el nivel de cavitación. A partir de estos dos gráficos se puede elegir una varianza de la señal diana, mostrada por la línea discontinua vertical, que proporciona suficiente incremento de la temperatura sin que la nube de cavitación se haga demasiado grande y por tanto afecte demasiado a un volumen de tejido. Esta varianza de la señal diana después se puede usar para definir un valor fijado, o intervalo, de la varianza para usar en el control del sistema como se describirá más adelante.

En referencia a la Figura 7 el controlador 14 está dispuesto para funcionar en base a un control de bucle cerrado. El controlador 14 está dispuesto para proporcionar señales de control al transductor de ultrasonidos 11, para controlar la amplitud y otros parámetros de los ultrasonidos generados. El detector 12 está dispuesto para detectar cualquier cavitación producida y enviar señales de detección de nuevo al controlador 14. El controlador también está dispuesto para recibir una demanda de referencia, que puede corresponder a un valor o intervalo de valores de un parámetro de las señales de detección, para comparar las señales de detección, o el parámetro adecuado de las señales de detección definido por la demanda de referencia, con la demanda de referencia y para calcular un error y después para ajustar las señales de control si el error cumple las condiciones almacenadas en el controlador. En otras realizaciones este sistema de retroalimentación básico puede tomar muchas formas según la naturaleza del detector 12, que puede ser diferente del DCP 12 como se ha descrito anteriormente, en el parámetro de la cavitación que se va a controlar y en la relación entre el parámetro y el parámetro de la cavitación que se puede medir directamente, o el parámetro de las señales de detección.

En referencia a la figura 8, en esta realización concreta, el controlador está dispuesto para recibir la señal de voltaje V del DCP 12 e incluye una tarjeta de adquisición de datos (DAQ) 13 que suministra datos digitalizados a un subprograma de software que funciona en un ordenador, permitiendo el cálculo de la varianza σ^2 de la señal del voltaje. El controlador ha almacenado en ello un intervalo fijado de valores de varianza, definido según los valores máximos y mínimos de la varianza σ^2 . Este intervalo fijado está basado en torno al valor de la varianza diana mostrado en las figuras 5 y 6. Este intervalo fijado forma una demanda de referencia y puede introducirse y actualizarse en función de la naturaleza de la cavitación que se requiera. El controlador está dispuesto para calcular el logaritmo de la varianza de la señal del detector medida y el logaritmo de las varianzas fijadas máximas y mínimas y para comparar el logaritmo de la varianza medida con los logaritmos de los valores máximos y mínimos y para controlar la amplitud de la señal de transmisión al transductor en función del resultado. La parte del controlador 14 que genera las señales de transmisión para el transductor HIFU 11 se denomina el generador de la función 18 y esto controla la amplitud, así como cualesquiera otros parámetros adecuados, de los ultrasonidos generados por el transductor HIFU 11. Si la varianza σ^2 medida está dentro del intervalo deseado entre los valores máximos y mínimos, entonces el generador de la función 18 que genera la señal de control está dispuesto para mantener constante la amplitud de la señal de transmisión. Si la varianza medida es mayor que la varianza máxima, entonces un comparador 15 calcula un error e_1 , que es la cantidad por la que es demasiado alta. A continuación el controlador calcula una amplitud reducida, lo que reduce la amplitud de la corriente por un valor de corrección, calculado como el producto del error e_1 y un primer factor de ganancia k_1 , que se introduce en el generador de la función. Si la varianza medida es menor que la varianza mínima, entonces un comparador 17 distinto calcula un error e_2 , que es la cantidad por la que es demasiado baja. A continuación el controlador calcula una amplitud incrementada, lo que aumenta la amplitud de la corriente por un valor de corrección, calculado como el producto del error e_2 y un segundo factor de ganancia k_2 , que se introduce en el generador de la función. Por consiguiente el generador de la función 18 altera la amplitud de la señal de control al transductor 11 para mantener la varianza de la señal del detector DCP y por tanto el nivel de cavitación, dentro del intervalo deseado de valores.

En referencia a las figuras 9 a 12, se puede observar que el sistema de control descrito anteriormente puede mantener la cavitación durante un periodo de ensayo prolongado de, en este caso, más de 20 segundos. En la figura 9 la línea superior es un gráfico de la varianza de la señal DCP en el tiempo para un intervalo de frecuencia de ultrasonidos de banda ancha indicativo de cavitación por inercia en el sistema de la figura 8. La línea inferior es un gráfico de la varianza para frecuencias correspondientes a emisiones de armónicos indicativas de cavitación estable. Se puede ver que, aunque varía significativamente, se mantiene algún nivel de cavitación durante el periodo de 20 segundos. También se puede ver que las varianzas para las frecuencias de banda ancha y de armónicos varían de

formas diferentes con el tiempo. Dado que generan ultrasonidos de diferente contenido de frecuencia, se pueden detectar los diferentes tipos de actividad de cavitación y controlar por separado. La figura 10 muestra la presión focal máxima, es decir la amplitud de la salida de ultrasonidos del transductor de ultrasonidos, tal como está controlada por el controlador 14. Como se puede observar, esta presión y por tanto, la potencia de salida del transductor, aumenta de forma constante para mantener la cavitación. Los picos en la presión focal son un resultado de los valores de ganancia usados en el control de retroalimentación. La figura 11 muestra la temperatura resultante de la muestra durante el periodo de 20 segundos. Como se puede observar esto aumenta hasta una temperatura diana, mostrada por la línea discontinua y después fluctúa alrededor del nivel a lo largo del periodo de 20 segundos. Esto muestra buen control de la temperatura del tejido que se puede usar para proporcionar tratamiento controlado. La figura 12 muestra cómo la distancia entre el borde frontal de la nube de cavitación y el transductor 11 varía durante el periodo de ensayo. En este caso la distancia disminuye de forma constante durante el periodo de ensayo, pero permanece dentro de los límites aceptables.

Para comparación, las figuras 13 a 15 muestran las varianzas de la señal del detector, el incremento de la temperatura y la distancia desde la nube de cavitación al transductor de ultrasonidos para una señal de ultrasonidos en pulsos con una presión focal pico fijada de 7,3 MPa y las Figuras 16 a 18 son gráficos similares para una presión focal pico de 10,5 MPa. Como se puede observar, en cada caso, el incremento de la temperatura comienza significativamente más arriba de lo deseado y no se mantiene, descendiendo por debajo del nivel deseado con bastante rapidez.

El controlador de la figura 8 se puede modificar de varias formas para proporcionar tipos de control adicionales o alternativos. Por ejemplo, la posición de la nube de cavitación, medida por su distancia desde el transductor de ultrasonidos, se puede usar como una entrada control. La respuesta del controlador a dichos datos puede ser muy simple. Por ejemplo, se puede definir una distancia umbral y si la distancia se hace menor que la del umbral, el transductor 11 se puede apagar y terminarse la transmisión de ultrasonidos, sobre la suposición de que se está aplicando calor a una región de tejido en la que no es deseable. Como alternativa se puede definir un intervalo fijado de valores aceptables para dicha distancia y variar la amplitud de la señal de control para mantener la distancia dentro del intervalo fijado. El sistema se puede disponer para controlar solo la posición de la nube de burbujas y no el grado de cavitación. Como alternativa, se puede disponer para controlar tanto la posición de la nube como el grado de cavitación, en cuyo caso ambos se pueden medir, como se ha descrito anteriormente y se puede controlar la amplitud de los ultrasonidos para obtener el mejor compromiso, o combinación, de la posición de la nube y el grado de cavitación. En algunas realizaciones, o en algunas circunstancias, puede ser deseable evitar la cavitación en total. En el caso en el que el valor diana de la varianza de la señal DCP pueda fijarse en cero, o un intervalo diana de la varianza de la señal DCP fijarse con un límite superior bajo. El sistema se dispone entonces para modificar o detener la transmisión de los ultrasonidos cuando se detecta cavitación para devolver la varianza de la señal DCP al valor o intervalo diana.

En una modificación adicional el controlador está dispuesto para medir la varianza de la señal de detector tanto para el intervalo de banda ancha como para un intervalo de armónicos de la frecuencia del transductor. Después se pueden monitorizar las variaciones en las magnitudes relativas de dichas varianzas, que se pueden usar como una indicación de los cambios en el tipo de actividad de cavitación. La señal de transmisión para el transductor de ultrasonidos se puede controlar en respuesta a estos cambios para controlar el tipo de actividad de cavitación que se está produciendo.

Aunque los ejemplos descritos anteriormente dependen de la variación de la amplitud de la señal de transmisión al transductor de ultrasonidos y por tanto de la amplitud de las ondas de ultrasonidos generadas en el sujeto, también se pueden variar otros parámetros de la señal de transmisión y por consiguiente, del ultrasonido generado mediante el control de retroalimentación. Por ejemplo la frecuencia de los ultrasonidos se puede variar, o cuando el ultrasonido se da en pulsos, la duración de los pulsos, el ciclo de tareas o la frecuencia de repetición de los pulsos se pueden modificar. En lugar de tener un solo transductor de ultrasonidos, se pueden incluir en el sistema dos o más transductores. Esto proporciona mayor control sobre la posición de la cavitación que se está produciendo, dado que las amplitudes relativas de los transductores se pueden controlar para controlar el foco o el centro de la cavitación.

De un modo similar se pueden usar otros tipos de sensores para medir, directa o indirectamente, los parámetros de la cavitación producidos, o el calentamiento resultante generado y estos parámetros se pueden usar al menos como una parte de las señales de retroalimentación para el control de la retroalimentación. Por ejemplo, en lugar de un solo detector, se puede usar una matriz de detectores de ultrasonidos, es decir sensores de presión. Las señales de estos sensores, filtradas para que sean sensibles a la cavitación, se pueden usar para localizar la cavitación en dos o tres dimensiones, en lugar de simplemente en una dimensión como se ha descrito anteriormente. Dicho sistema de detección se puede usar junto con múltiples transductores de ultrasonidos para proporcionar el control de la posición de la cavitación en dos o tres dimensiones.

En cada caso en el que el control se basa en la retroalimentación usando un error entre un parámetro medido y un valor o intervalo fijado para dicho parámetro, el punto fijado se puede determinar variando las señales de transmisión al transductor o transductores de ultrasonidos con el fin de producir una variación en la cavitación y por tanto una variación en el parámetro medio y también, midiendo un parámetro adicional, tal como la temperatura del tejido u otro efecto biológico terapéuticamente deseable, tal como la permeabilidad celular, la escala de longitud de la

5 difusión de fármacos, etc. e identificando el valor o intervalo fijado del parámetro medido que corresponde a un valor deseado del parámetro adicional. Esto se puede realizar de un modo similar al descrito anteriormente con referencia a las Figuras 5 y 6. Una vez que se ha determinado el intervalo fijado, se pueden determinar factores de ganancia adecuados para el control de la retroalimentación. A continuación los valores fijados y los factores de ganancia se almacenan en la memoria del controlador de modo que se puedan usar para el control de la cavitación.

10 Las realizaciones de la invención proporcionan tanto un procedimiento como la implementación de un controlador de retroalimentación adaptativo que usa la señal recibida de uno o varios detectores de cavitación pasiva (DCP) para afectar a la señal de entrada al o a los transductores de ultrasonidos terapéuticos para tanto mantener como localizar la actividad de cavitación durante periodos prolongados de tiempo. Hasta ahora el controlador se ha implementado en el contexto de maximizar el calentamiento potenciado por cavitación, pero los procedimientos se pueden extender directamente a optimizar otros efectos biológicos terapéuticamente deseables y también se podrían extender a aplicaciones fuera del sector biomédico, por ejemplo en baños de limpieza de ultrasonidos, control de la cavitación en reactores nucleares, etc.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema de ultrasonidos que comprende un transductor, un controlador dispuesto para generar señales de control dispuestas para controlar el transductor para generar ondas de presión dirigidas a un volumen diana y medios de detección que comprenden al menos un detector de ondas de presión pasivas dispuesto para detectar ondas de presión generadas mediante cavitación por inercia en el volumen diana, en el que el controlador está dispuesto para:
- recibir señales de detección del medio de detección;
- 10 medir a partir de las señales de detección la posición de la cavitación, las variaciones en la cantidad de la cavitación y las variaciones en el tipo de la cavitación;
- definir al menos un parámetro de las señales de detección y un intervalo diana del o de cada parámetro;
- y cambiar las señales de control en respuesta al parámetro, o a uno de los parámetros, que están fuera de su intervalo diana, para controlar de este modo la posición, la cantidad y el tipo de cavitación.
- 15 2. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el al menos un parámetro incluye un tiempo de llegada de las ondas de presión al detector de ondas de presión de modo que el controlador está dispuesto para controlar la posición de la cavitación.
3. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que el al menos un parámetro incluye el contenido de frecuencia dentro de una o más bandas de frecuencia de las ondas de presión generadas por cavitación y detectadas por el detector de ondas de presión de modo que el controlador está dispuesto para controlar el tipo de cavitación.
- 20 4. Un sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el al menos un parámetro incluye la varianza de las señales de detección, de modo que el controlador está dispuesto para controlar la cantidad de cavitación.
5. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 4 en el que la señal de control es una señal de transmisión que tiene una amplitud, el intervalo está definido por una varianza máxima y una varianza mínima y el controlador está dispuesto, si un valor medido de la varianza es mayor que la varianza máxima para disminuir la amplitud y si el valor medido de la varianza es menor que el valor mínimo para aumentar la amplitud.
- 25 6. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 5 en el que el controlador está dispuesto para disminuir la amplitud por un valor de corrección que es el producto de un valor de error y un primer factor de ganancia y para aumentar la amplitud por un factor de corrección que es el producto de un valor de error y un segundo factor de ganancia.
- 30 7. Un procedimiento para instalar un sistema de control de las ondas de presión, que comprende producir una señal de control para controlar un transmisor de ondas de presión con el fin de producir cavitación, detectar la cavitación usando medios de detección dispuestos para sacar una señal de detección indicativa de un parámetro de la cavitación, variar la señal de control para variar la cavitación, definir un parámetro de detección de la señal de detección, medir un parámetro controlado de la cavitación que debe ser controlado por el sistema, determinar cómo el parámetro de detección varía con las variaciones en el parámetro controlado y seleccionar un valor diana del parámetro de detección correspondiente a un valor diana del parámetro controlado.
- 35 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el medio de detección comprende un detector de presión dispuesto para detectar ondas de presión generadas por la cavitación.
- 40 9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el parámetro controlado comprende una temperatura, o una posición de la cavitación, o una cantidad de transporte de masas o una medida del daño térmico o una medida del daño mecánico debido a la cavitación.

Fig. 1

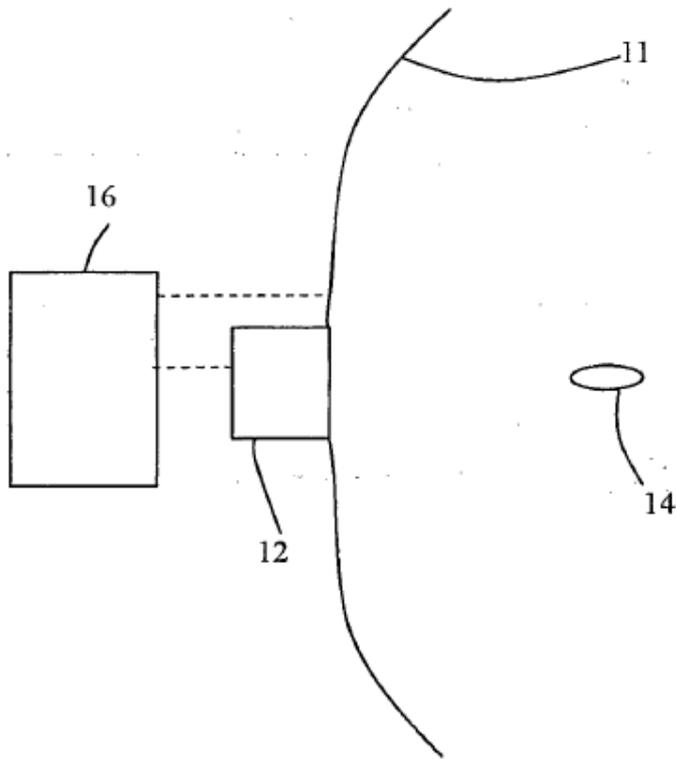


Fig. 2

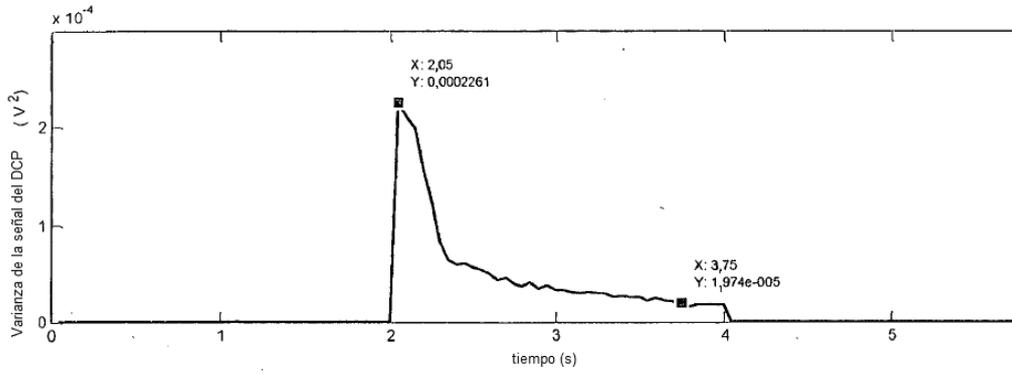


Fig. 3

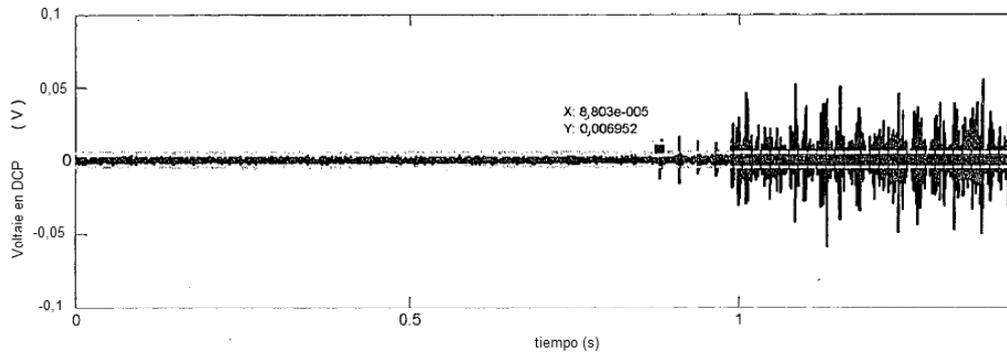


Fig. 4

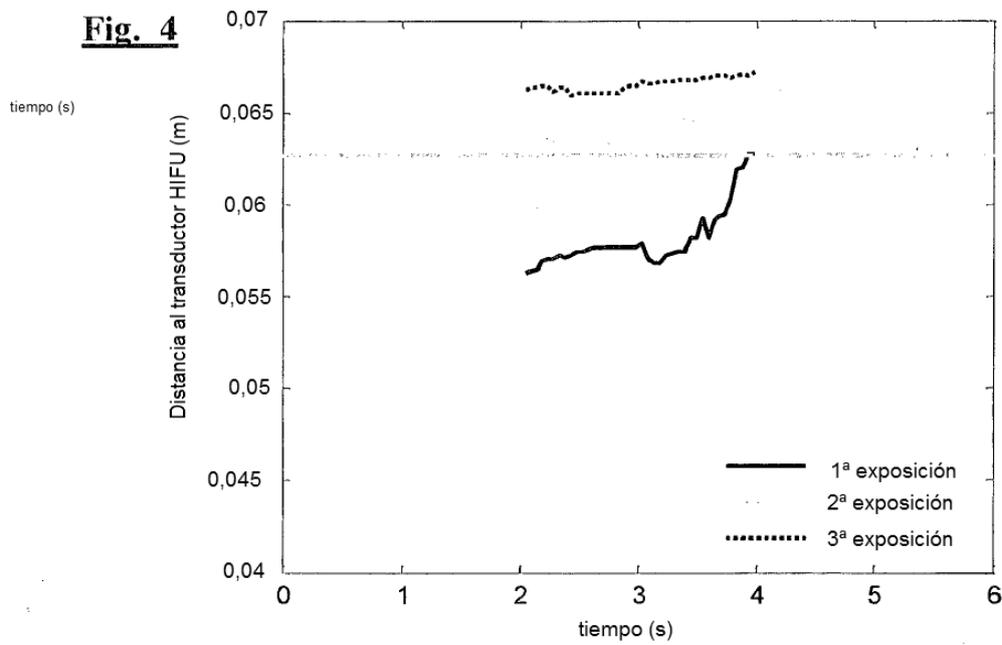


Fig. 5

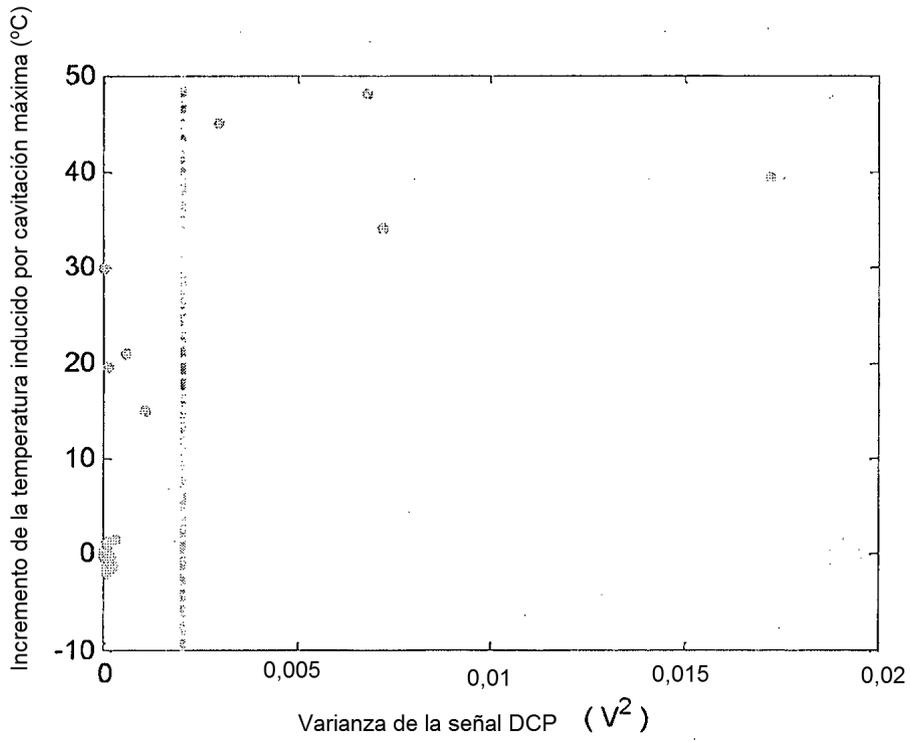
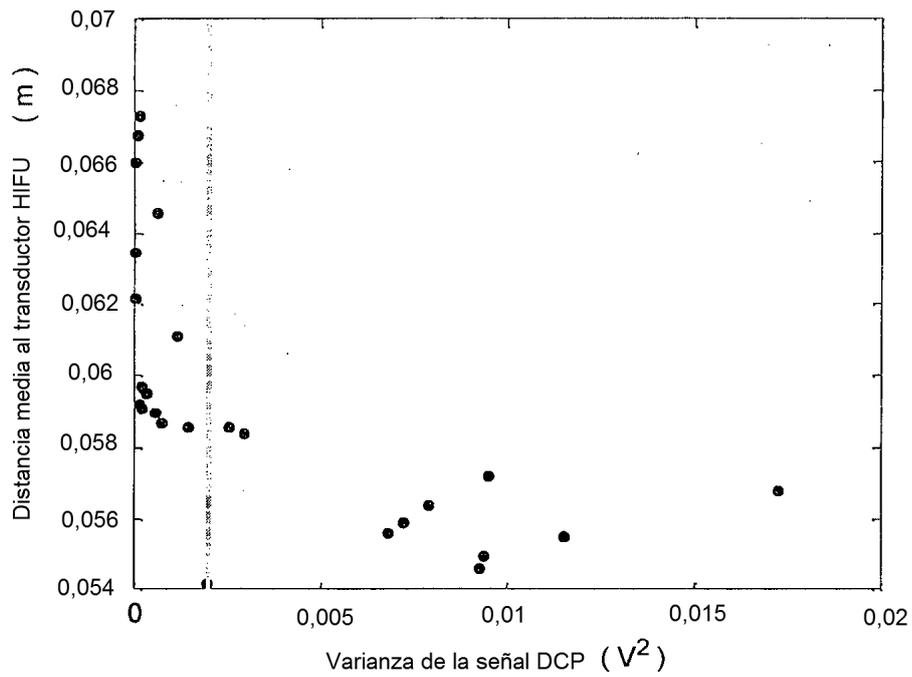


Fig. 6



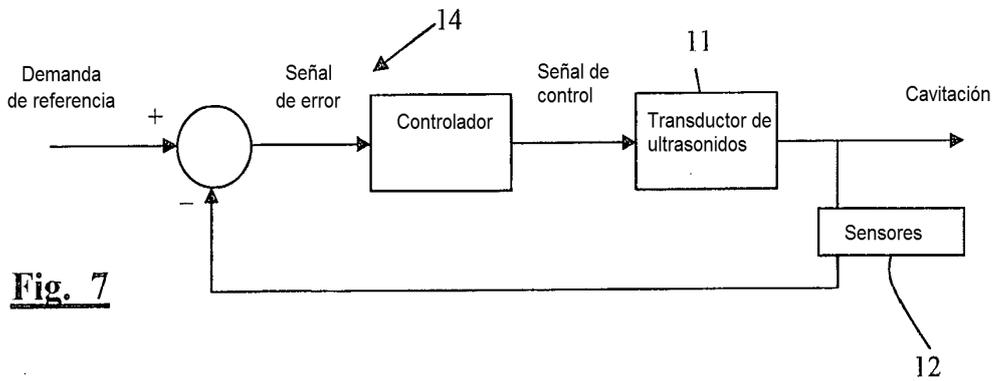


Fig. 7

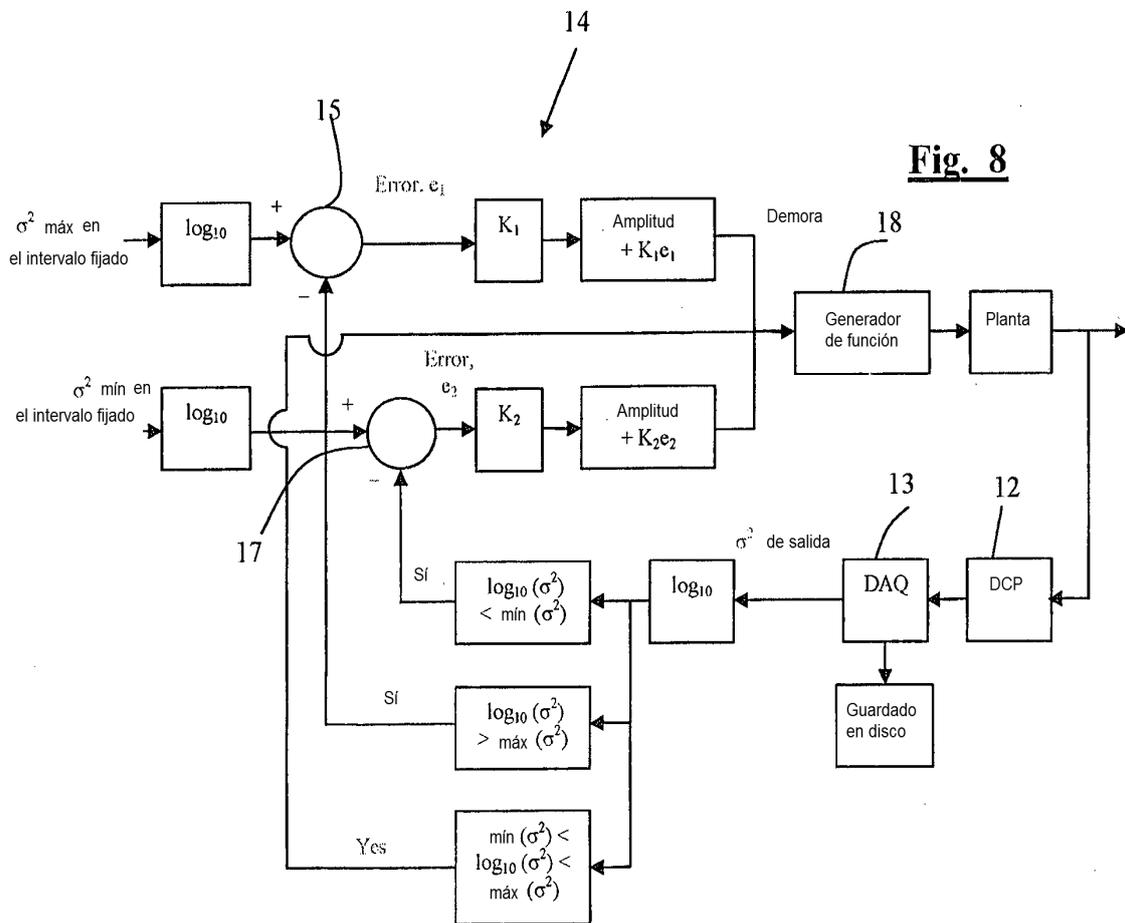


Fig. 8

Fig. 9

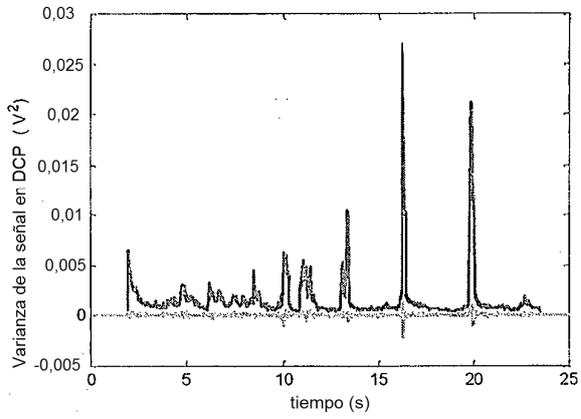


Fig. 10

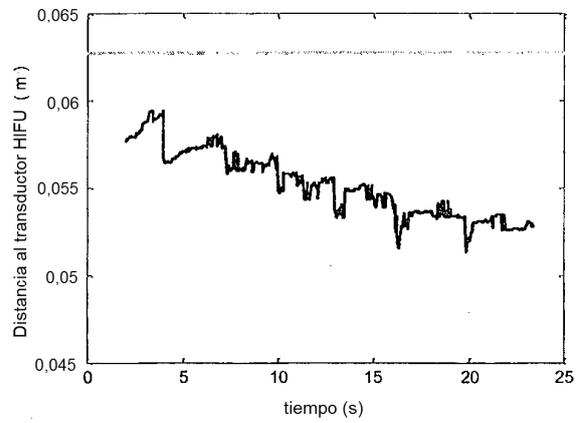
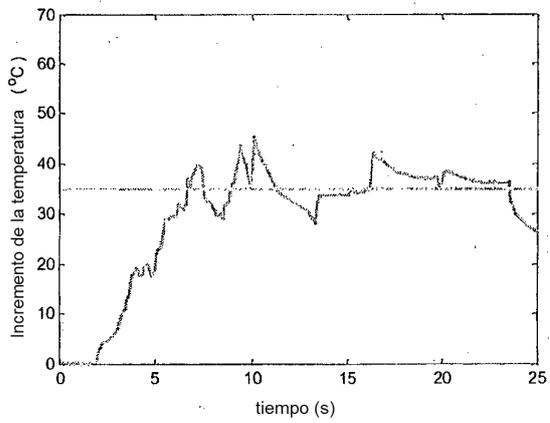
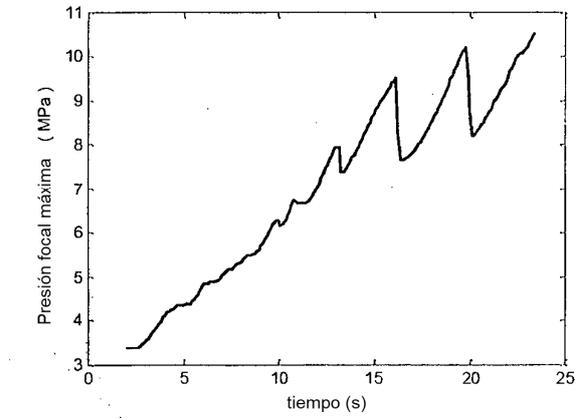


Fig. 11

Fig. 12

Fig. 13

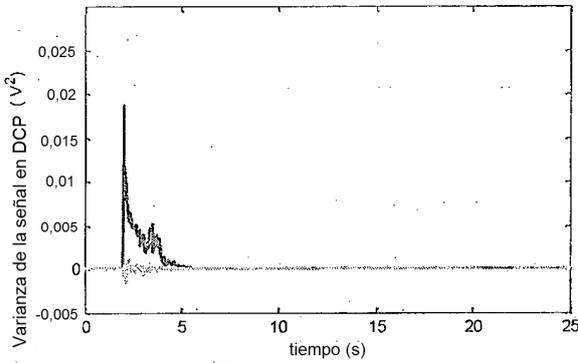


Fig. 16

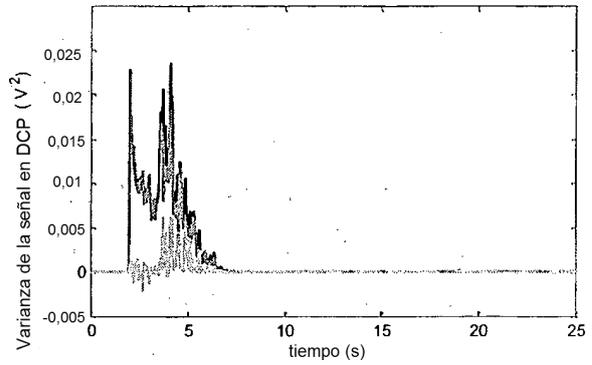


Fig. 14

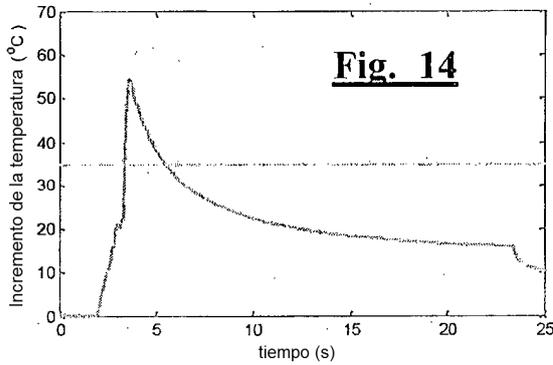


Fig. 17

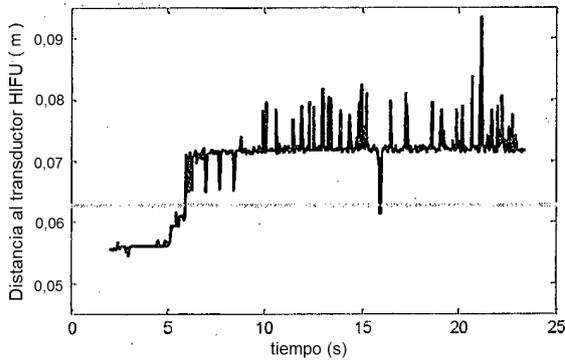
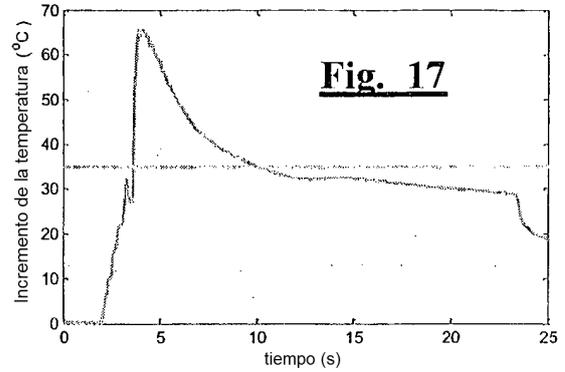


Fig. 15

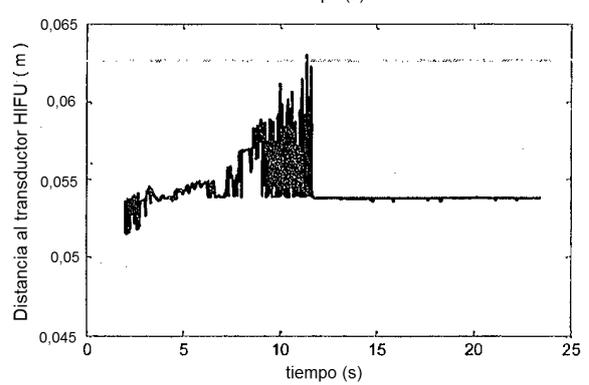


Fig. 18