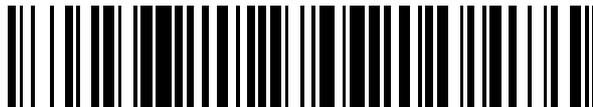


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 812**

51 Int. Cl.:

A61N 1/32 (2006.01)

A61N 1/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2006 PCT/IB2006/001500**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.12.2006 WO06131817**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2006 E 06765476 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 1899001**

54 Título: **Aparato para tratar el cáncer con campos eléctricos que se guían a las localizaciones deseadas dentro de un cuerpo**

30 Prioridad:

08.06.2005 US 688998 P

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

29.01.2018

73 Titular/es:

**NOVOCURE LIMITED (100.0%)
Le Masurier House, La Rue Le Masurier
St. Helier, Jersey (Channel Islands) JE2 4YE, GB**

72 Inventor/es:

PALTI, YORAM

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 651 812 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).

Aparato para tratar el cáncer con campos eléctricos que se guían a las localizaciones deseadas dentro de un cuerpo

Descripción

5

ANTECEDENTES

La US-A-6868289 divulga métodos y aparatos para tratar tumores usando un campo eléctrico con características particulares. También divulga varias maneras de modificar la intensidad del campo eléctrico en localizaciones deseadas (ver por ejemplo, FIGS. 21-26).

10

Esta solicitud divulga maneras adicionales para modificar el campo para aumentarlo o disminuirlo significativamente en localizaciones deseadas en un cuerpo del paciente. Estas modificaciones pueden mejorar la calidad y selectividad del tratamiento de lesiones y tumores y mejorar la ablación o destrucción de tejido selectiva.

15

La FIG. 1A muestra una disposición donde dos electrodos 11, 11' están colocados en la piel del paciente 15 por encima de un tejido subyacente 10 (por ejemplo, músculo) en un ambiente de aire 16. La FIG. 1B representa los resultados de una simulación de elementos finitos del campo eléctrico generado en el aire y en el tejido muscular, cuando los electrodos aislados 11, 11' están posicionados sobre la piel 15 como se muestra en la FIG. 1A, y se aplica una señal de 100 kHz CA a los electrodos. Preferiblemente, los electrodos aislados tienen un núcleo conductor y una capa aislante con un constante dieléctrica alta como se describe en la US-A-6868289, y están configurados para contactar con la superficie del cuerpo con la capa aislante dispuesta entre el núcleo conductor y la superficie del cuerpo.

20

La FIG. 1B, (como todos los otros mapas de intensidad de campo incluidos en la presente) muestra la intensidad de campo en mV/cm cuando se induce 1 Voltio CA (medido de cero a pico) entre el lado proximal del tejido justo por debajo del primer electrodo y el lado proximal del tejido justo por debajo del segundo electrodo (aplicando un voltaje lo suficientemente grande entre los terminales de los electrodo). Los números a lo largo de los ejes x e y en la sección principal de la FIG. 1B (y en los otros mapas de intensidad de campo incluidos en la presente) representan la distancia medida en cm. Cada curva de nivel representa una amplitud de paso constante hacia abajo desde el pico 1 V, y las unidades se dan en mV/cm. Tener en cuenta, sin embargo, que debido a que el voltaje cambia tan rápidamente en los valores más altos, las curvas de nivel transcurren juntas para formar lo que parece ser una región negra sólida.

25

30

En la FIG. 1B se ve que, tanto en el aire por encima de la piel 15 como en el tejido por debajo de la piel 15, la intensidad de campo es máxima en regiones que están cercanas a los bordes de los electrodos 11, 11' y que la intensidad de campo se atenúa rápidamente con la distancia. Como resultado, si un tumor reside relativamente profundo por debajo de la piel 15, puede ser difícil de administrar la fuerza de campo deseada que se necesita para el tratamiento efectivo a ese tumor o región objetivo.

35

40

Una situación similar tiene lugar en la cabeza humana. La FIG. 2 es una representación esquemática de una cabeza humana en la que a todos los componentes del tejido se les asignan sus propiedades eléctricas correspondientes. La cabeza incluye la piel 1, el hueso 2, materia gris 3 y materia blanca 4. La FIG. 3A es una representación esquemática del posicionamiento de los electrodos 11, 11' en la superficie cutánea en el mismo lado de la cabeza, y la FIG. 3B muestra el campo eléctrico que se genera bajo esas condiciones cuando se aplica un campo de 100 kHz CA entre los electrodos. (El cálculo del campo se hizo por una simulación de elementos finitos en base a la representación esquemática de la cabeza mostrada en la FIG. 2). La intensidad de campo es más alta en las proximidades de los electrodos en la piel y en las áreas superficiales del cerebro y cae rápidamente. Particularmente, la fuerza de campo cerca del punto medio de la cabeza es muy débil (es decir menos de 20 mV/cm).

45

50

La FIG. 4A es una representación esquemática del posicionamiento de los electrodos 11, 11' en lados opuestos de una cabeza humana, y la FIG. 4B muestra el campo eléctrico que se genera bajo esas condiciones cuando se aplica un campo de 100 kHz CA entre los electrodos. De nuevo, el cálculo del campo se hizo por una simulación de elementos finitos, y de nuevo, la fuerza de campo cerca del punto medio de la cabeza es muy débil (es decir, menos de 24 mV/cm). La intensidad de campo es más alta en la proximidad de los electrodos en la piel y las áreas superficiales del cerebro y cae rápidamente, de tal manera que la intensidad de campo es relativamente baja en el centro de la cabeza. Así, la eficacia del tratamiento del campo para cualquier tumor o lesión a una distancia desde la superficie de los electrodos disminuiría correspondientemente.

55

60

SUMARIO

Una guía de campo biocompatible se posiciona entre la superficie del cuerpo y la región objetivo por debajo de la superficie. Los electrodos se posicionan en cualquier lado de la guía de campo, y se aplica un voltaje CA con una frecuencia y amplitud apropiadas entre los electrodos para que la guía de campo dirija el campo eléctrico a la

65

región objetivo. En una realización alternativa, uno de los electrodos se posiciona directamente en la parte superior de la guía de campo.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

- 5 La FIG. 1A es una representación esquemática de dos electrodos colocados en una piel del paciente por encima de una región objetivo.
- 10 La FIG. 1B muestra el campo eléctrico que resulta de la disposición de la FIG. 1A.
- La FIG. 2 es una representación esquemática de una cabeza humana.
- 15 La FIG. 3A es una representación esquemática de dos electrodos posicionados en el mismo lado de la cabeza.
- La FIG. 3B muestra el campo eléctrico que resulta de la disposición de la FIG. 3A.
- 20 La FIG. 4A es una representación esquemática de dos electrodos posicionados en lados opuestos de la cabeza.
- La FIG. 4B muestra el campo eléctrico que resulta de la disposición de la FIG. 4A.
- 25 Las FIGS. 5A y 5B son vistas en sección y en planta, respectivamente, de una primera realización de la invención usando una varilla aislada sólida.
- La FIG. 6A muestra el campo eléctrico que resulta de la disposición de la FIG. 5.
- La FIG. 6B es una vista ampliada del centro de la FIG. 6A.
- 30 La FIG. 7A muestra el campo eléctrico de una segunda realización usando una varilla aislada hueca.
- La FIG. 7B es una vista ampliada del centro de la FIG. 7A.
- 35 La FIG. 8A muestra el campo eléctrico para la tercera realización cuando se añade un gel conductor.
- La FIG. 8B es una vista ampliada del centro de la FIG. 8A.
- La FIG. 9A muestra el campo eléctrico para una tercera realización usando un varilla conductora hueca.
- 40 La FIG. 9B es una vista ampliada del centro de la FIG. 9A.
- La FIG. 10A muestra el campo eléctrico que resulta de usar una varilla conductora sólida.
- 45 La FIG. 10B es una vista ampliada del centro de la FIG. 10A.
- Las FIGS. 11A y 11B son vistas en sección y en planta, respectivamente, de una cuarta realización de la invención usando una perla aislada sólida.
- 50 La FIG. 12A muestra el campo eléctrico que resulta de la disposición de la FIG. 11.
- La FIG. 12B es una vista ampliada del centro de la FIG. 12A.
- La FIG. 13A muestra el campo eléctrico para una quinta realización usando una perla conductora hueca.
- 55 La FIG. 13B es una vista ampliada del centro de la FIG. 13A.
- La FIG. 14 muestra el campo eléctrico para una sexta realización en la que se coloca un gel conductor en la superficie de la piel entre los electrodos.
- 60 La FIG. 15 muestra el campo eléctrico para una disposición alternativa en la que se coloca una guía de campo con forma de varilla directamente por debajo de uno de los electrodos.
- 65 La FIG. 16 muestra una guía de campo curvada que guía el campo a un área objetivo sin pasar a través de un órgano vital.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

El inventor ha reconocido que el campo puede guiarse a la localización deseada en el cuerpo del paciente usando guías de campo apropiadas.

En algunas realizaciones de la invención, se introduce un miembro aislante en el medio o tejido en una posición que permite actuar al miembro como una Guía de Campo (FG) en el medio dado. Aunque se prefieren formas alargadas como varillas, tubos, barras o hilos, también pueden usarse otras formas (por ejemplo, láminas o placas). En estas realizaciones, la impedancia eléctrica de la FG, Z_{FG} es significativamente más alta que la de la Z_{FG} del medio ($Z_{FG} \gg Z_M$). Por ejemplo, la FG puede hacerse de un material aislante dieléctrico como plástico (por ejemplo, poliestireno, PVC, Teflón), silicona, goma, etc., mientras que el medio es tejido (por ejemplo, músculo). Pueden ser preferibles los aislantes con una constante dieléctrica muy alta (ver aislantes de electrodos en la patente '289) a los que tienen propiedades dieléctricas bajas. Para su uso en la aplicación médica, la FG debería hacerse preferiblemente de un material biocompatible. Opcionalmente, la FG puede hacerse de un material biodegradable, siempre que las propiedades dieléctricas permanezcan como se describe en la presente.

Las FIGS. 5A y 5B son vistas en sección y en planta de una primera realización en la que una varilla aislada 12 se inserta en el tejido 10 entre un par de electrodos aislados 11, 11'. El extremo superior de la varilla de FG 12 se posiciona justo bajo la piel 15. El diámetro preferido de la varilla es de entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 10 mm, pro también pueden usarse diámetros fuera de este rango.

La FIG. 6A muestra una simulación de elementos finitos del campo eléctrico que se genera en el tejido cuando se inserta una varilla de FG aislada de 3 mm de diámetro, 5 cm de longitud 12 hecha plástico sólido con una impedancia entre 4-6 órdenes de magnitud más alta que la impedancia del tejido y una constante dieléctrica de aproximadamente 2-3 en el tejido 10 entre el par de electrodos aislados 11, 11'. Los extremos superiores (proximales) de los electrodos están localizados en la superficie de la piel, y se aplica un voltaje de 100 kHz CA entre los electrodos. La FIG. 6B es una porción ampliada del centro de la FIG. 6A, para mostrar el campo con mayor detalle. Como se ve en las FIGS. 6A y 6B, la fuerza de campo es mucho más alta justo por debajo de la varilla 12. Por lo tanto, insertando la FG de tal manera que asiente justo por encima de la localización objetivo deseada, el campo se dirige a la localización deseada, junto con los efectos beneficiosos correspondientes de ese campo (como se describe en la patente '289).

La segunda realización es similar a la primera realización, excepto que se usa una varilla aislada hueca 12 en lugar de la varilla aislada sólida 12 de la primera realización. La varilla en este ejemplo tiene un diámetro exterior de 3 mm y un diámetro interior de 2,5 mm, y es también de 5 cm de longitud. La FIG. 7A muestra una simulación de elementos finitos del campo eléctrico para esta segunda realización, y la FIG. 7B muestra una vista ampliada del centro de la FIG. 7A. Aquí de nuevo, la fuerza de campo es más alta justo por debajo de la varilla. Por lo tanto vemos que una FG aislante hueca puede ajustarse también para dirigir el campo a la localización deseada.

Opcionalmente, puede colocarse gel conductor sobre la superficie de la piel en la región entre los electrodos aislados. La FIG. 8A muestra una simulación de elementos finitos del campo eléctrico para la segunda realización (usando una varilla aislada hueca 12) cuando el gel conductor se esparce sobre la piel entre los electrodos 11, 11', y la FIG. 8B muestra una vista ampliada del centro de la FIG. 8A. Aquí de nuevo, la fuerza de campo es mucho más alta justo por debajo de la varilla. Además, el campo es también más fuerte en la región entre los electrodos justo por debajo de la superficie de la piel 15 por debajo del gel. Cabe señalar que el gel conductor descrito en conexión con esta realización puede usarse también en otras realizaciones descritas en la presente, con resultados similares.

En una tercera realización, se usa una varilla conductora hueca en lugar de la varilla aislante hueca de la segunda realización. En esta tercera realización, la impedancia eléctrica de la FG, Z_{FG} es significativamente más baja que la Z_M del medio ($Z_{FG} \ll Z_M$). Por ejemplo, la FG puede estar hecha de metal como oro, acero inoxidable, titanio, etc., mientras que el medio es tejido (por ejemplo, músculo). La FIG. 9A muestra una simulación de elementos finitos del campo eléctrico para esta tercera realización usando una varilla conductora hueca 12, y la FIG. 9B muestra una vista ampliada del centro de la FIG. 9B. Aquí de nuevo, la fuerza de campo es mucho más alta justo por debajo de la varilla 12. Vemos por lo tanto que una FG conductora hueca puede usarse también para dirigir el campo a una localización deseada.

La FIG. 9C representa un conjunto de gráficos de fuerza de campo para seis FGs de tubos de metal huecos con seis diámetros diferentes (cada una teniendo una longitud de 5 cm) más un séptimo, gráfico de fuerza de campo, plano para el caso donde no se usa FG. Cada gráfico representa como la fuerza de campo en la profundidad del tubo varía como una función de la distancia horizontal desde el centro de la punta del tubo. Como se ve en la FIG. 9C, el gráfico más amplio se corresponde con el tubo con el diámetro interior de 5 mm, y los gráficos sucesivamente más estrechos se corresponden con tubos con diámetros interiores de 4, 3, 2, 1 y 0,5 mm, respectivamente. Como entre los gráficos representados, la fuerza de campo máxima en el centro de la punta de la FG tiene lugar para el tubo de diámetro de 2 mm.

En realizaciones alternativas (no mostradas), la FG puede ser de construcción compuesta, como una varilla de metal hueca que está recubierta con aislante o una capa de material biocompatible. En otras realizaciones alternativas, en lugar de hundir la varilla en el tejido a una profundidad en la que la parte superior de la varilla esté justo por debajo de la superficie de la piel del paciente, puede usarse una varilla que sobresale a través de la piel con un nivel de eficacia similar. En esas realizaciones, es aconsejable tomar precauciones adecuadas para reducir el riesgo de infección.

En las realizaciones anteriormente descritas, se ve que las FGs son efectivas para llevar el campo a partes profundas del tejido. Por el contrario, si se va a usar una varilla conductora sólida 12, el campo no se dirigiría por debajo de la parte inferior de la varilla, como se muestra en la simulación de elementos finitos de las FIGS. 10A y 10B.

Las FIGS. 11A y 11B son vistas en sección y planta de una cuarta realización de la invención. En esta realización, una perla de FG sólida aislada corta 22 se inserta justo por debajo de la piel 15 entre dos electrodos aislados 11, 11'. Los mismos materiales que son adecuados para la varilla de FG aislada 12 descritos anteriormente en relación con la primera realización son también adecuados para esta perla aislada 22. La perla en el ejemplo ilustrado de esta realización es cilíndrica con una longitud de 1 cm y un diámetro exterior de 1 cm. Pueden usarse también otras formas para la perla (por ejemplo, un cubo):

La FIG. 12A muestra una simulación de elementos finitos del campo eléctrico que se genera en el tejido cuando la perla aislada 22 se inserta por debajo de la piel en el tejido 10 entre el par de electrodos aislados 11, 11'. Los electrodos están localizados en la superficie de la piel, y se aplica un voltaje de 100 kHz CA entre los electrodos. La FIG. 12B es una porción ampliada del centro de la FIG. 12A, para mostrar el campo con mayor detalle. Como se ve en las FIGS. 12A y 12B, la fuerza de campo es más alta por debajo de la superficie de la piel en comparación a cuando no hay FG, como se muestra en las FIGS. 1A y 1B. Esta realización es por lo tanto útil para dirigir el campo a tumores superficiales como lesiones de la piel por melanoma maligno o metástasis en la piel de cáncer de pecho, etc.

Las FIGS. 13A y 13B muestran vistas normales y ampliadas de una simulación de elementos finitos del campo eléctrico que se genera en el tejido en una quinta realización en la que la perla aislada 22 de la realización anterior se reemplaza con una perla conductora hueca. La fuerza de campo en esta realización es también más alta por debajo de la superficie de la piel en comparación a cuando no hay FG, como se muestra en las FIGS. 1A y 1B. Esta quinta realización es por lo tanto también útil para dirigir el campo a tumores superficiales.

La FIG. 14 ilustra una sexta realización, en la que una FG conductora se coloca en la piel entre los electrodos aislados 11, 11', en paralelo con la superficie de la piel. En la realización ilustrada, la FG conductora es un gel conductor que se esparce sobre la piel en una capa continua en la región por debajo y entre los electrodos. Preferiblemente, el gel tiene conductividad alta y es biocompatible durante periodos de tiempo extendidos. Un gel adecuado es el Hidrogel AG603, que está disponible de AmGel Technologies, 1667 S. Mission Road, Fallbrook, CA 92028-4115, USA. En comparación con el caso sin gel conductor (como se ve en la FIG. 1B), hay una intensificación marcada del campo en la piel 15 y en los tejidos subcutáneos 10 en la región entre los dos electrodos 11, 111.

En una variación de las realizaciones anteriormente descritas, en lugar de colocar la FG entre los electrodos como en las FIGS. 5-9, se coloca una varilla o perla de FG (que puede ser o aislante sólida, o aislante hueca, o conductora hueca, como se ha descrito anteriormente) directamente por debajo de uno de los electrodos aislados 11. La FIG. 15 muestra una simulación de elementos finitos del campo eléctrico para esta configuración. De nuevo, la fuerza de campo es mucho más alta justo por debajo de la FG que a una profundidad correspondiente cuando no se usa FG; como se muestra en la FIG. 1B.

Aunque en las FIGS. 1-10 se representan FGs rectas, pueden usarse otras formas en implementaciones alternativas, como se apropiado para la anatomía en las proximidades del tumor. En la FIG. 16, por ejemplo, se usa una FG curvada 52 para circunnavegar un órgano vital 13 (para evitar perforar el órgano 13 con una FG recta) en su camino a un área objetivo 14. También puede usarse una FG flexible delgada que se asemeja a un sedal de monofilamento, en cuyo caso puede enhebrarse en la localización deseada usando un dispositivo de guía que sea apropiado para la región anatómica.

Pueden posicionarse FGs superficiales sobre la superficie de la piel, bajo la superficie, pasando a través de la piel, o una combinación de los mismos. La FG conductora superficial puede ser una lámina de gel, lámina de metal, tubo de barra, etc. La FG puede insertarse y maniobrarse a su posición por medio de una aguja hipodérmica, un dispositivo tipo catéter guiado, una incisión, etc. Opcionalmente, puede usarse una combinación de electrodos activos, FGs superficiales, y FGs internas como se requiera para obtener el campo deseado.

Aunque las realizaciones anteriormente descritas se explican en el contexto de aumentar la fuerza de campo en ciertas localizaciones en el tejido, un efecto secundario de las FGs es que la fuerza de campo disminuye en otras áreas. Esta situación puede explotarse usando FGs para crear áreas con intensidades de campo menores

para evitar afectar, estimular o calentar áreas sensibles dentro del cuerpo o tejido. Esto proporciona la capacidad de proteger una región sensible sin depender de los efectos de protección de conductores cerrados o parcialmente cerrados que rodean un elemento (como la red conductora que rodea un órgano sensible, como se describe en la patente '289). Ejemplos de la creación de una región de campo reducida en la forma de un anillo o rosquilla pueden concebirse extendiendo las secciones transversales de las FIGS. 6, 7, y 9 a tres dimensiones, en cuyo caso se hace evidente que un área de campo bajo rodea la FG (en comparación con las intensidades de campo más alta cuando no hay FG, como se muestra en la FIG, 1B).

El uso descrito de las FGs puede aumentar la eficacia de tratar tumores o lesiones en muchas localizaciones corporales localizadas a profundidad incluyendo, por ejemplo, el cerebro, pulmón, colon, hígado, páncreas, mama, próstata, ovarios, etc. La frecuencia óptima y la fuerza de campo variarán dependiendo del problema particular que se esté tratando. Para muchos tipos de cánceres, han demostrado ser útiles frecuencias de entre 100 kHz y 300 kHz a fuerzas del campo de entre 1 y 10 V/cm. Ejemplos incluyen melanoma B16F1, que es susceptible a campos de 120 kHz; y glioma F-98, que es susceptible a campos de entre 150 y 250 kHz. Ver E. D. Kirson et al., Disruption of Cancer Cell Replication by Alternating Electric Fields, Cancer Research 64, 3288-3295, 1 de mayo de 2004. La presente invención se expone en las reivindicaciones que siguen:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Reivindicaciones

- 5 1. Un aparato para inhibir el crecimiento de células que se dividen rápidamente en una región objetivo por debajo de la superficie de un cuerpo (10), que comprende:
- 10 una guía de campo biocompatible alargada que tiene un extremo proximal y un extremo distal, y habiendo un aislante dieléctrico que tiene una impedancia que es significativamente más alta que la impedancia del cuerpo (10) o un metal que tiene una impedancia que es significativamente más baja que la impedancia del cuerpos (10), en donde el extremo proximal está configurado para ser posicionado cerca o por encima de la superficie del cuerpo (10) cuando el extremo distal está posicionado por debajo de la superficie del cuerpo (10) adyacente a la región objetivo y más profundo por debajo de la superficie del cuerpo (10) que el extremo proximal;
- 15 un primer electrodo (11) configurado para ser posicionado en la superficie del cuerpo (10) en un primer lado de la guía de campo;
- 20 un segundo electrodo (11') configurado para ser posicionado en la superficie del cuerpo (10) en un segundo lado de la guía de campo y el mismo lado del cuerpo (10) que el primer electrodo (11'); y
- una fuente de voltaje CA configurada para generar un voltaje CA que tiene una frecuencia de entre 100 kHz y 300 kHz entre el primer electrodo (11) y el segundo electrodo (11'), en donde el voltaje AC y la impedancia de la guía de campo tienen valores que dan lugar a la formación de un campo eléctrico en la región objetivo que inhibe el crecimiento de células que se dividen rápidamente.
2. El aparato de la reivindicación 1, en donde la guía de campo es curvada.
- 25 3. El aparato de la reivindicación 1, en donde la guía de campo es recta.
4. El aparato de la reivindicación 1, en donde la guía de campo es una varilla, barra o hilo.
5. El aparato de la reivindicación 1, en donde la guía de campo es un monofilamento flexible.
- 30 6. El aparato de la reivindicación 1, en donde la guía de campo es una varilla aislante sólida (12).
7. El aparato de la reivindicación 1, en donde la guía de campo es una varilla aislante hueca (12).
- 35 8. El aparato de la reivindicación 1, en donde la guía de campo es una perla (22).
9. El aparato de la reivindicación 1, en donde la guía de campo es una perla aislante sólida (22).
10. El aparato de la reivindicación 1, en donde la guía de campo es una perla aislante hueca (22).
- 40 11. El aparato de la reivindicación 8, en donde la perla (22) es cilíndrica.
12. El aparato de la reivindicación 1, en donde la guía de campo es una varilla aislada de 5 cm de longitud, 3 mm de diámetro hecha de plástico sólido y tiene una impedancia de entre 4 a 6 órdenes de magnitud más alta que la impedancia del cuerpo (10) y una constante dieléctrica de aproximadamente 2-3.
- 45 13. El aparato de la reivindicación 1, en donde la guía de campo está hecha de plástico, poliestireno, PVC, Teflón (RTM), silicona o goma.
- 50 14. El aparato de la reivindicación 1, en donde la guía de campo es una perla conductora hueca (22).
16. El aparato de la reivindicación 1, en donde la guía de campo está hecha de oro, acero inoxidable o titanio.
17. El aparato de la reivindicación 1, en donde la guía de campo está hecha de un material biodegradable.
- 55 18. El aparato de la reivindicación 1, en donde el primer y el segundo electrodos (11, 11') tienen cada uno un núcleo conductor y una capa aislante con una constante dieléctrica más alta, y el primer y el segundo electrodos (11, 11') están adaptados para contactar con la superficie del cuerpo (10) con la capa aislante dispuesta entre el núcleo conductor y la superficie del cuerpo (10).
- 60 19. El aparato de la reivindicación 1, en donde el campo eléctrico en la región objetivo tiene una fuerza de campo de más de 1 V/cm.
- 65

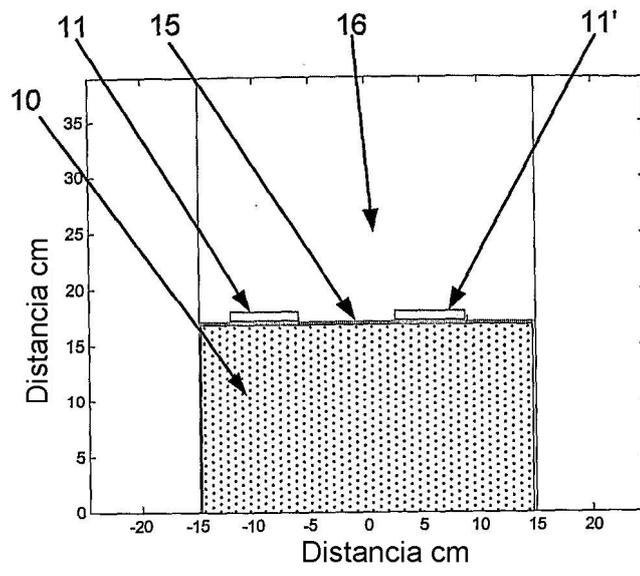


FIG. 1A

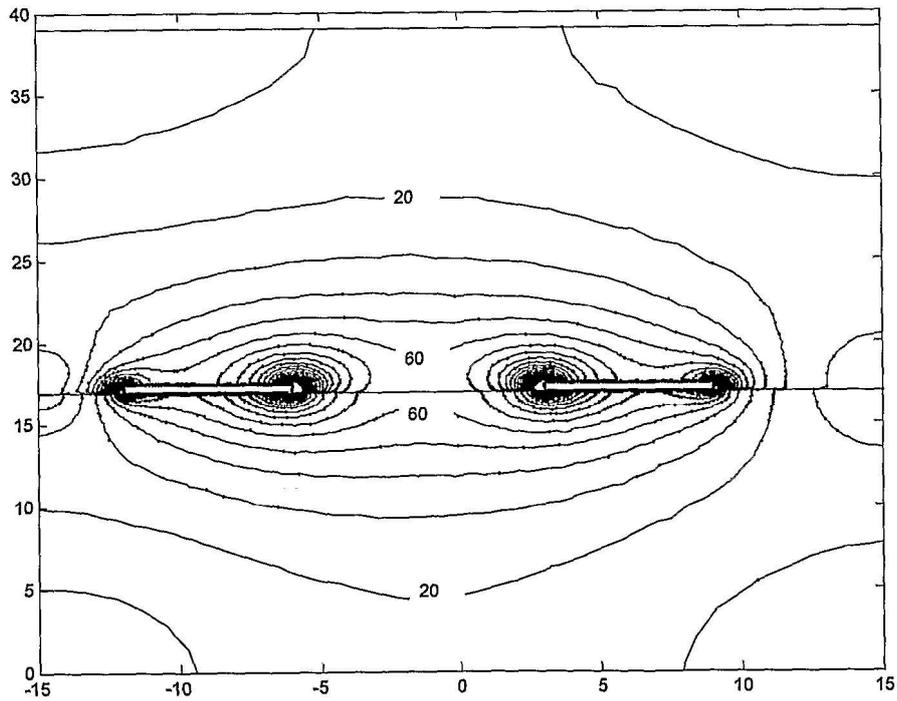


FIG. 1B

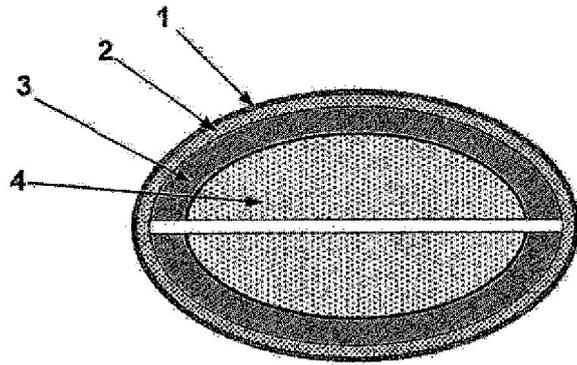


FIG. 2

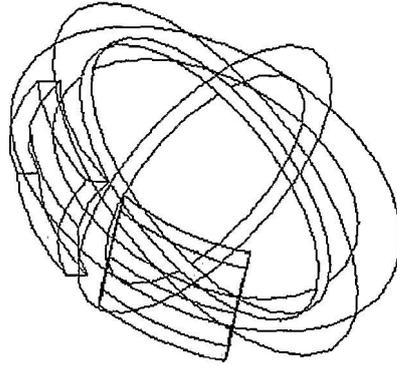


FIG. 3A

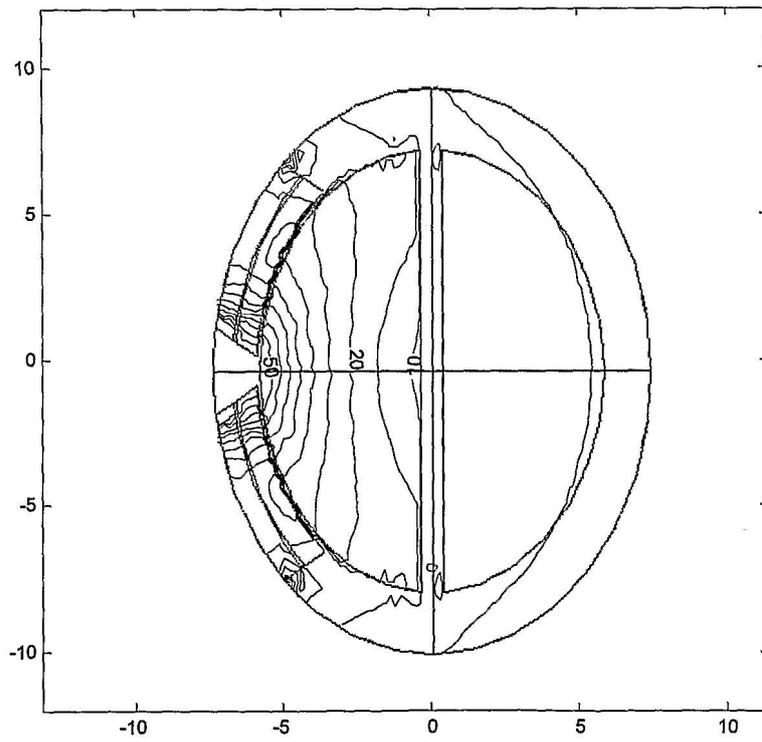


FIG. 3B

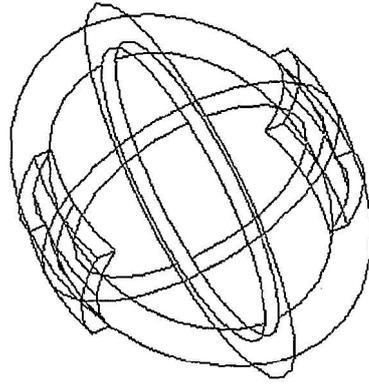


FIG. 4A

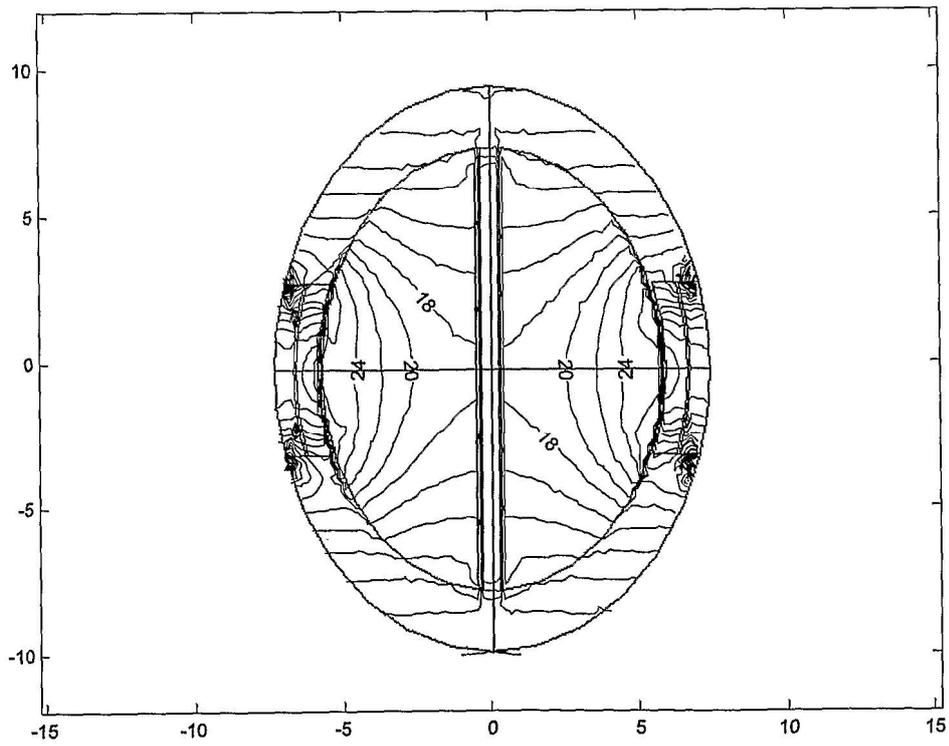


FIG. 4B

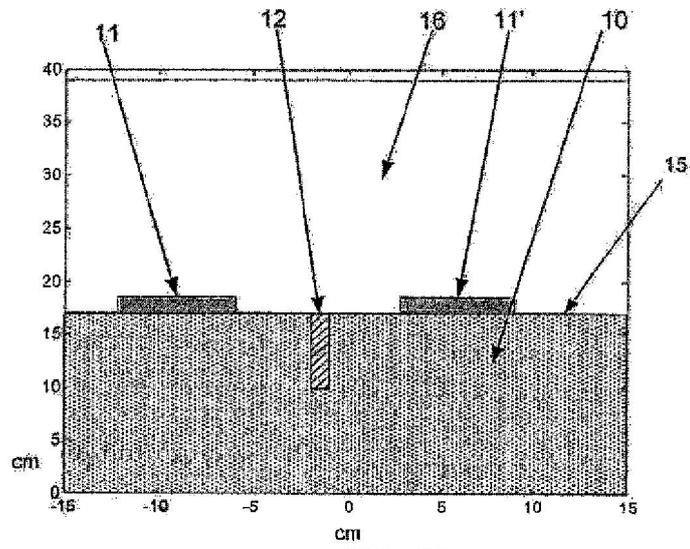


FIG. 5A

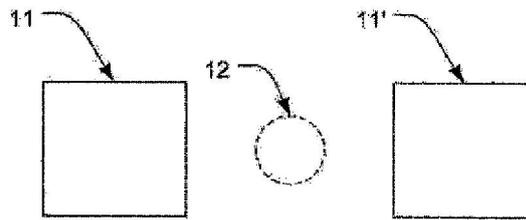


FIG. 5B

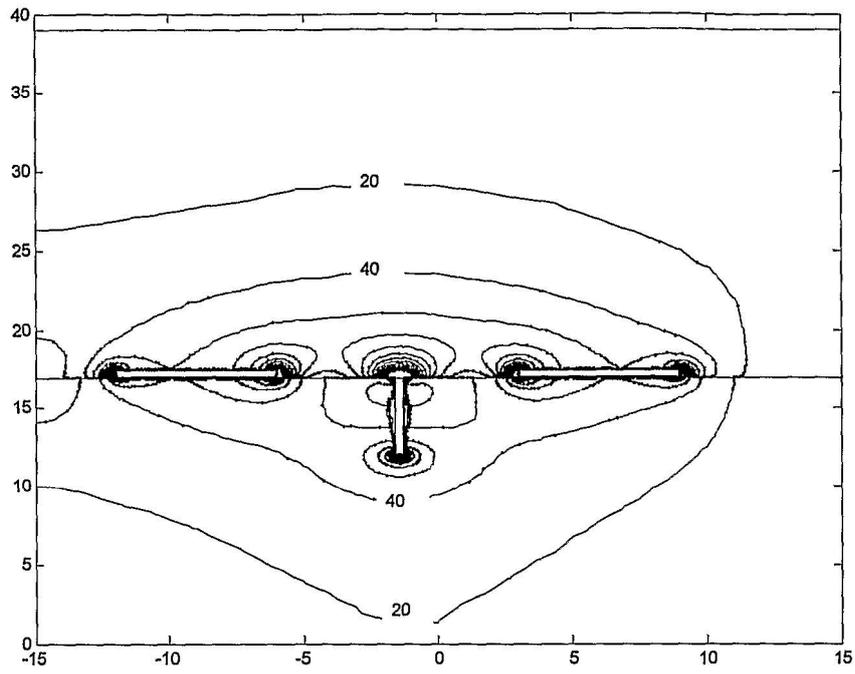


FIG. 6A

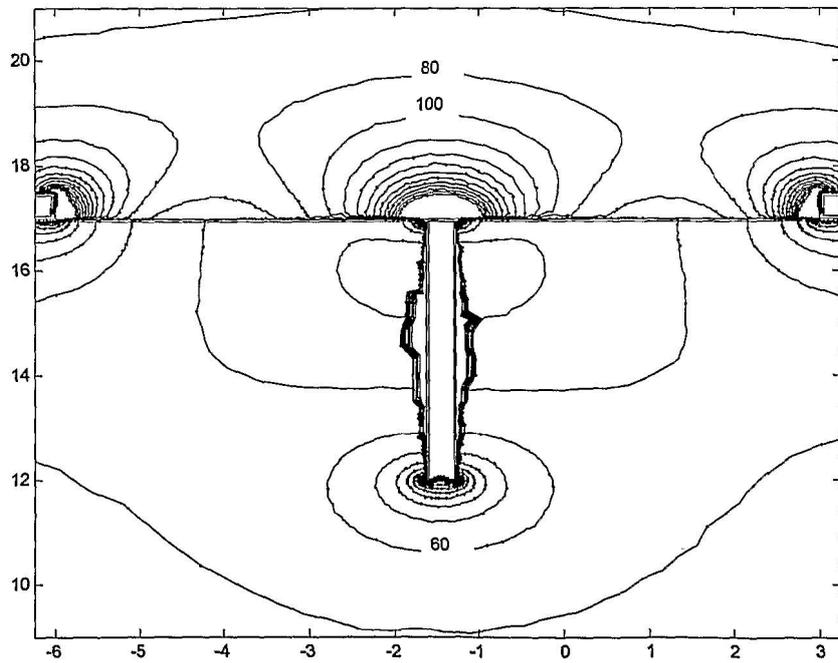


FIG. 6B

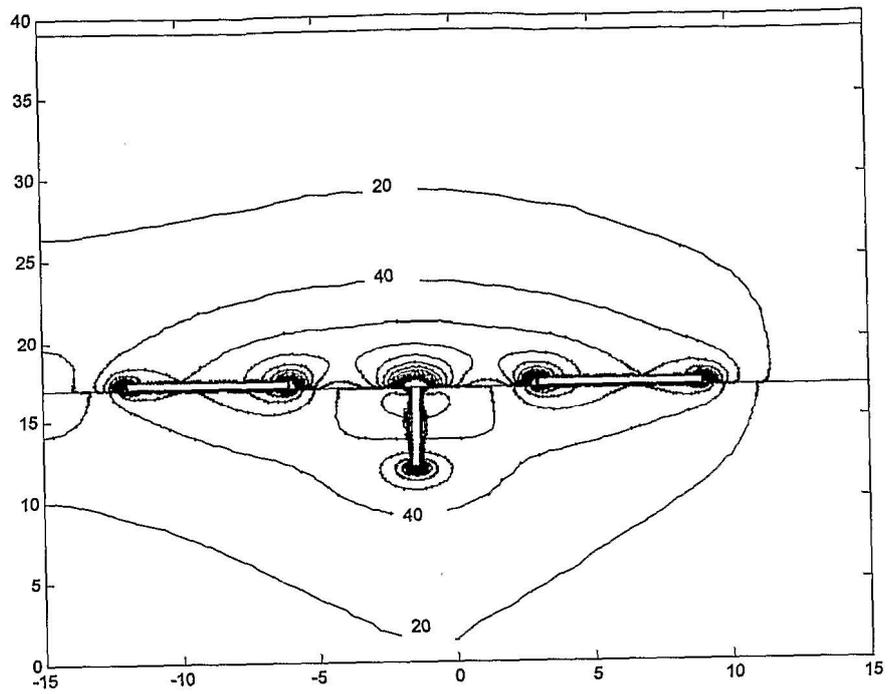


FIG. 7A

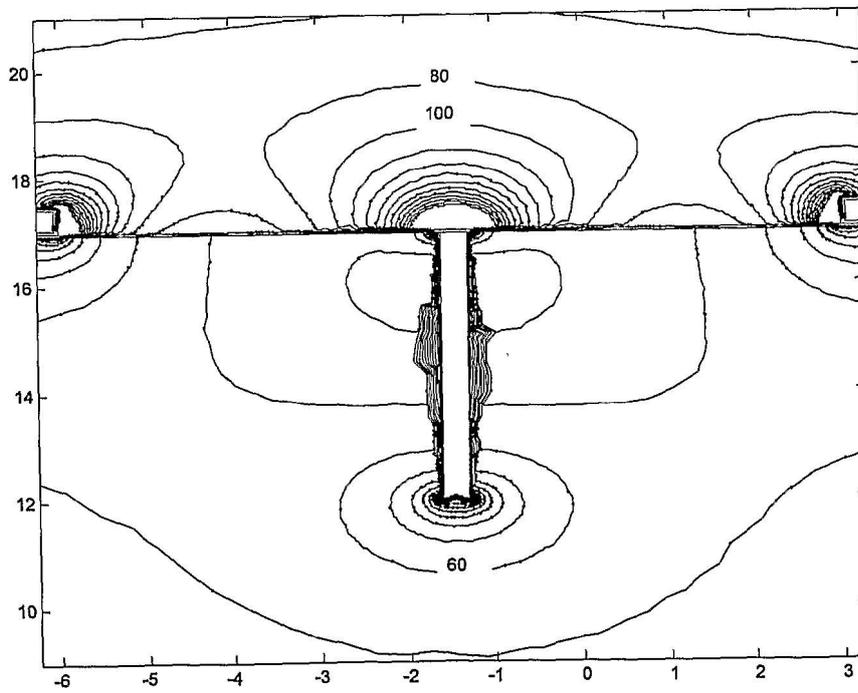


FIG. 7B

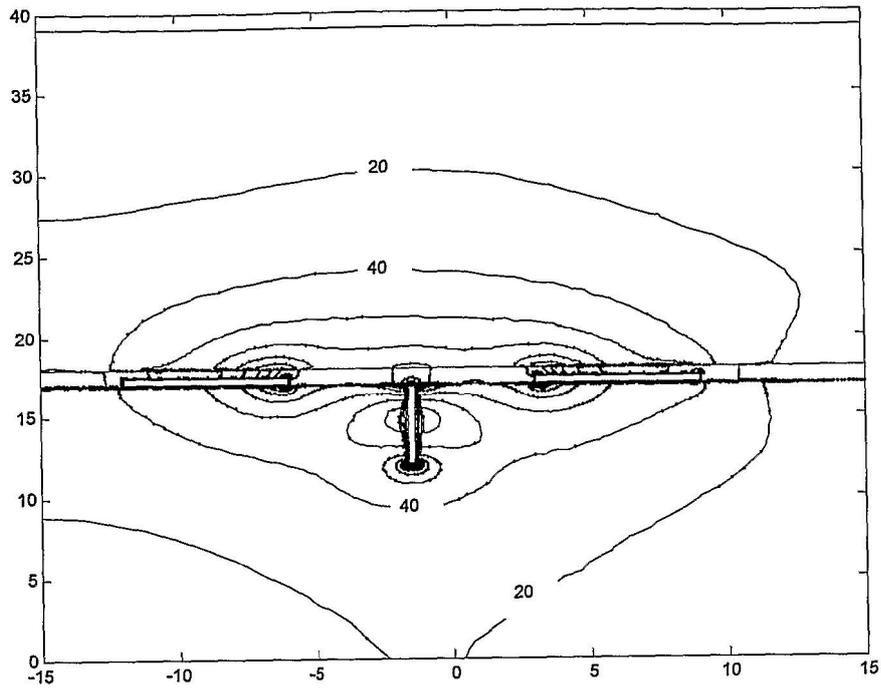


FIG. 8A

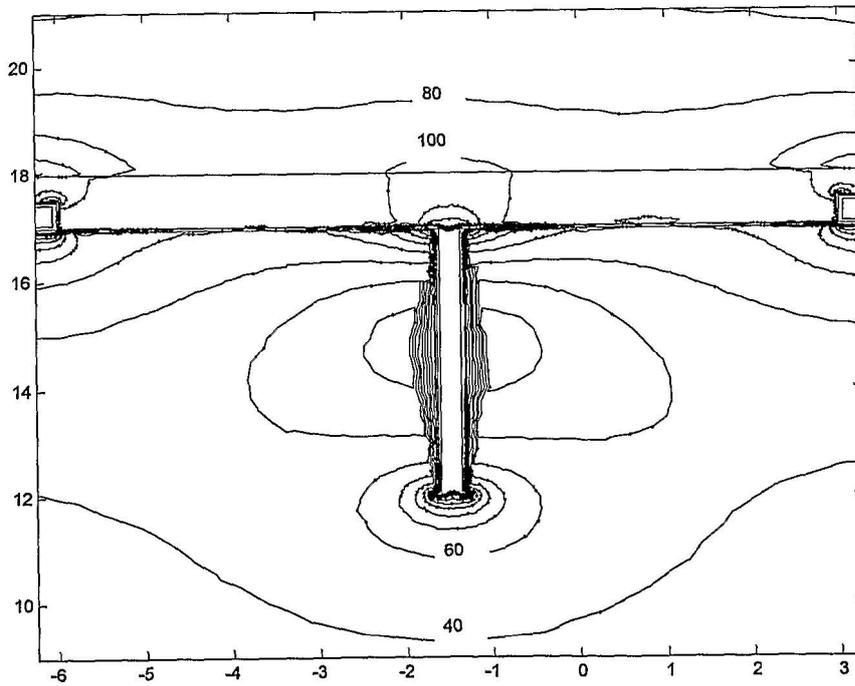


FIG. 8B

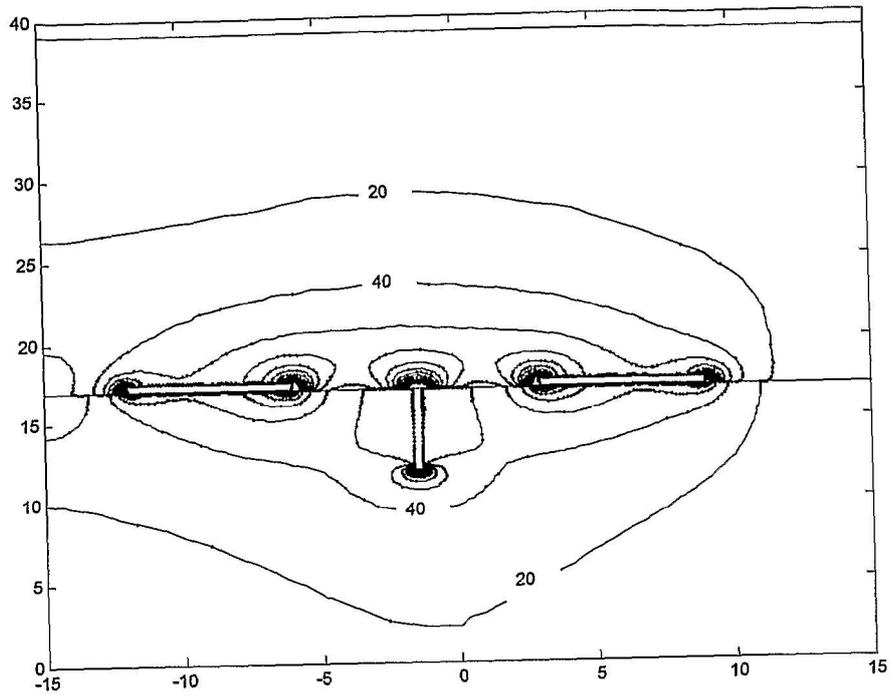


FIG. 9A

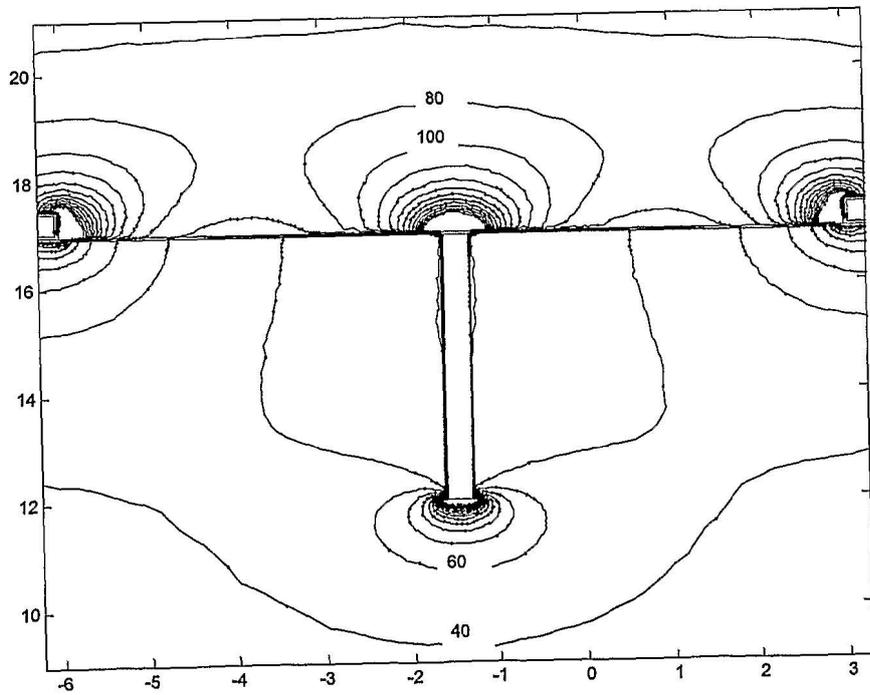


FIG. 9B

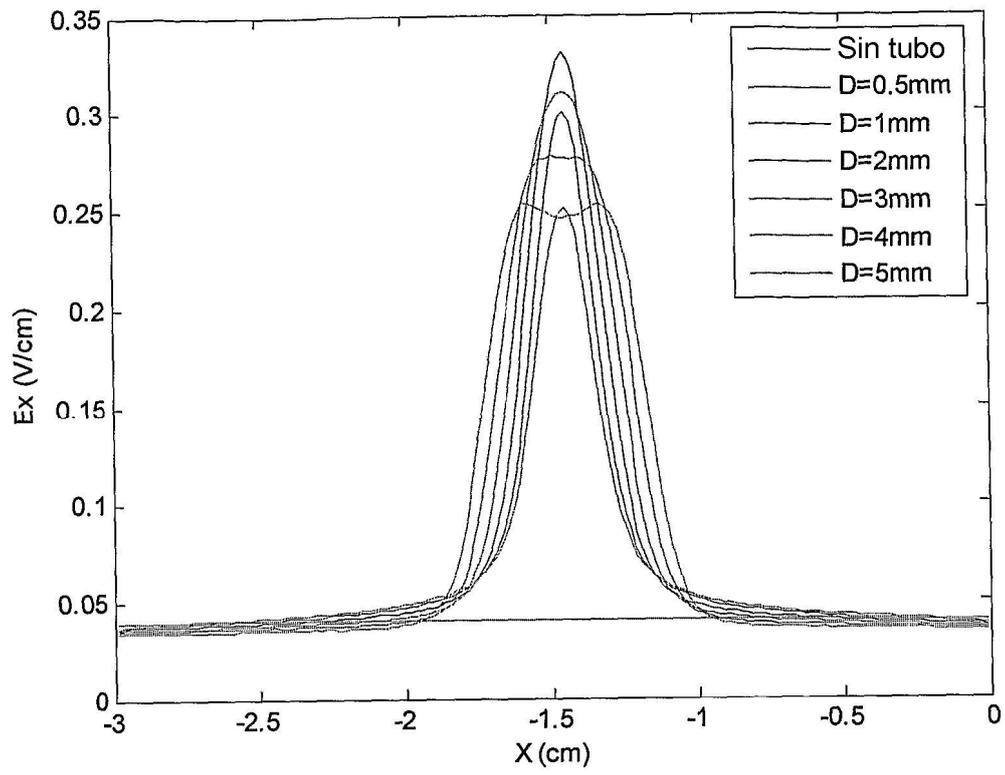


FIG. 9C

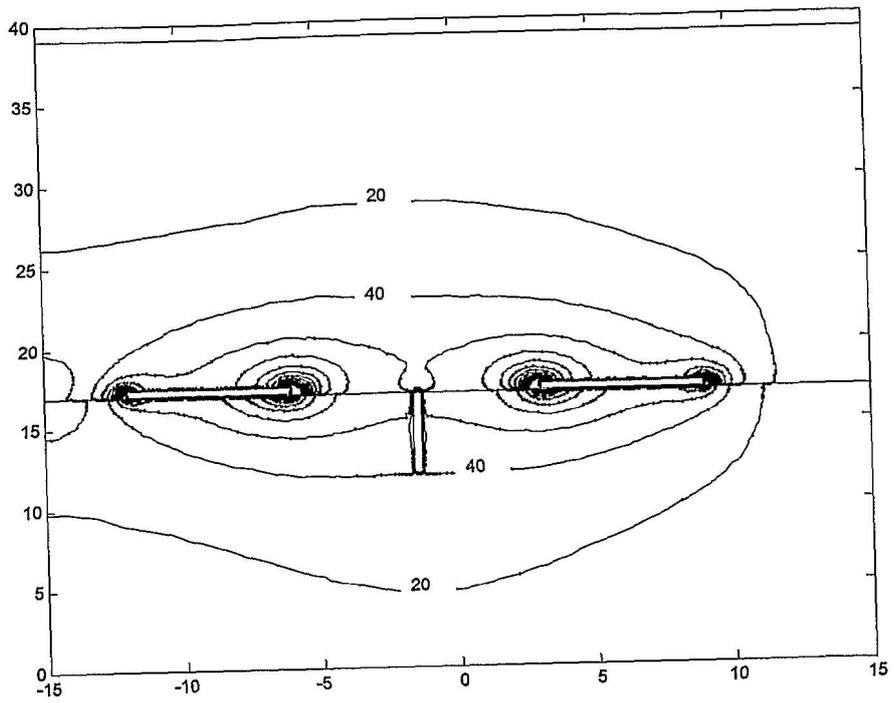


FIG. 10A

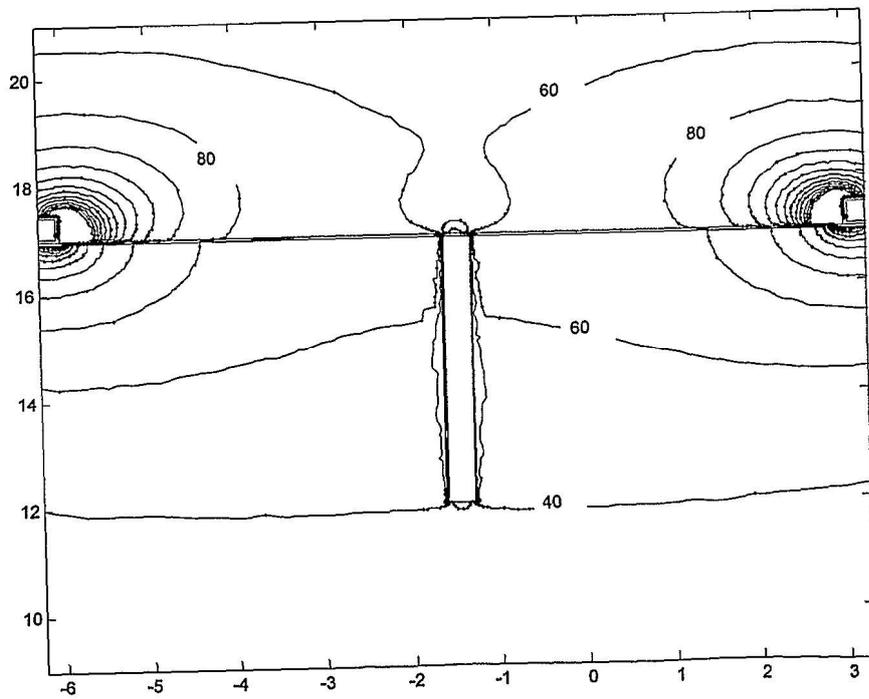


FIG. 10B

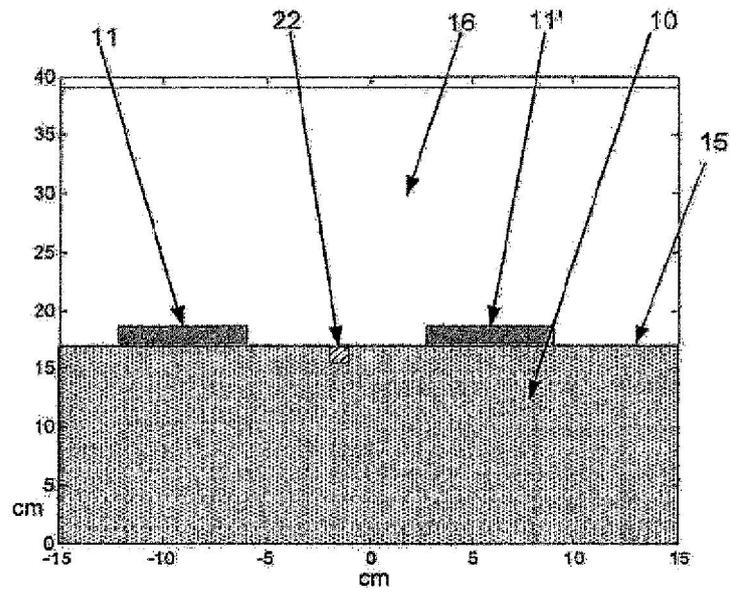


FIG. 11A

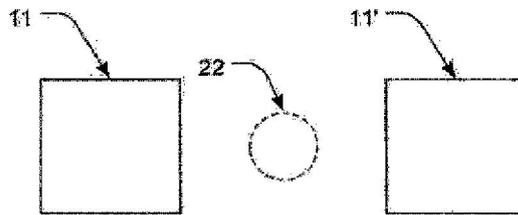


FIG. 11B

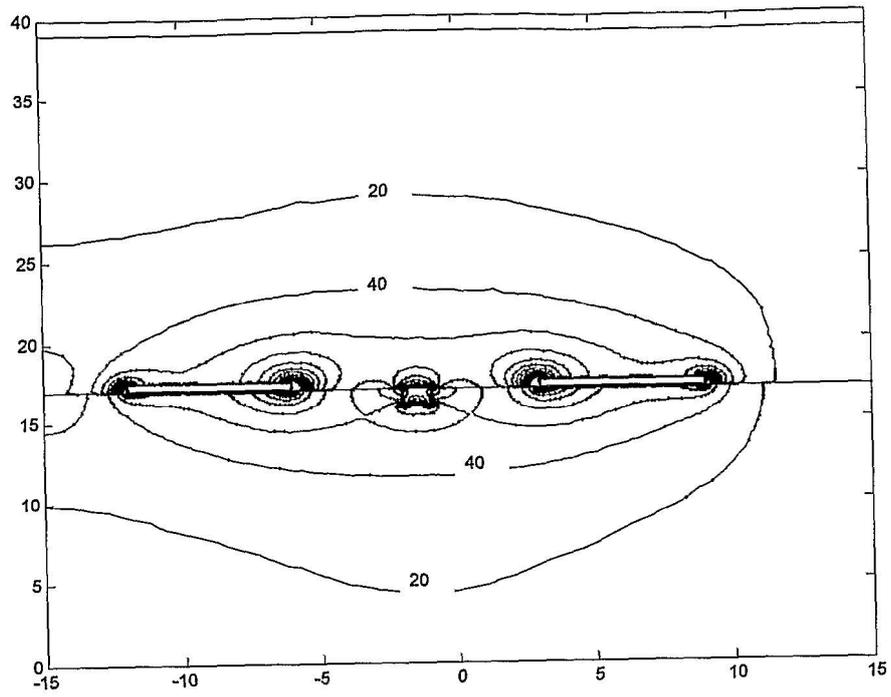


FIG. 12A

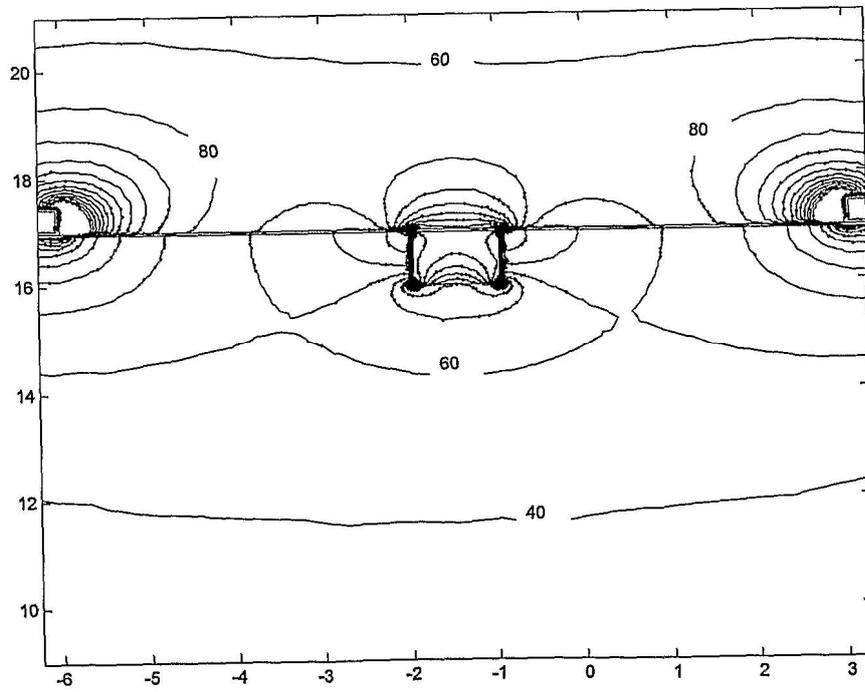


FIG. 12B

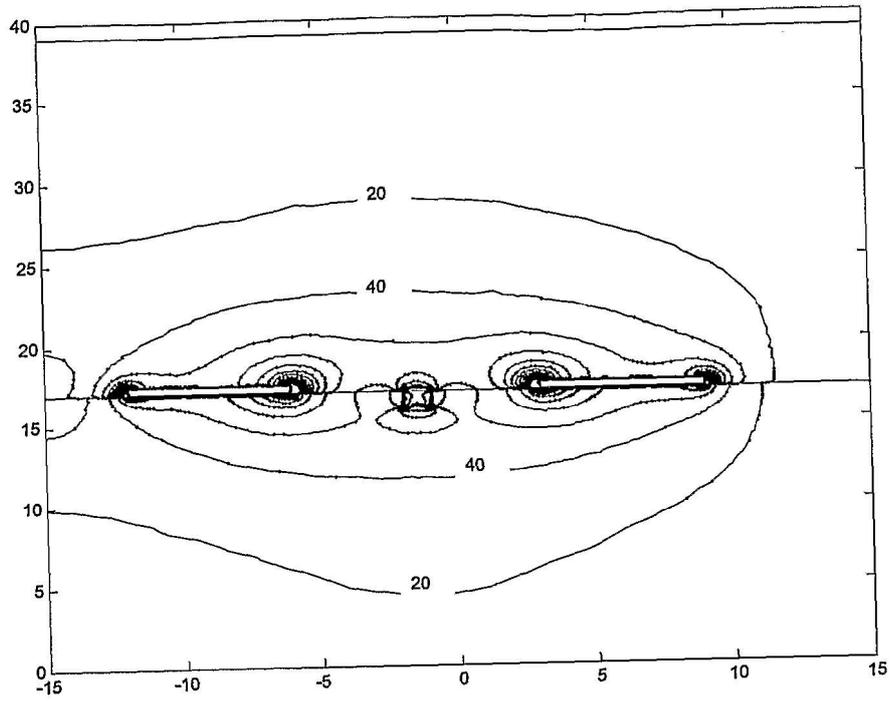


FIG. 13A

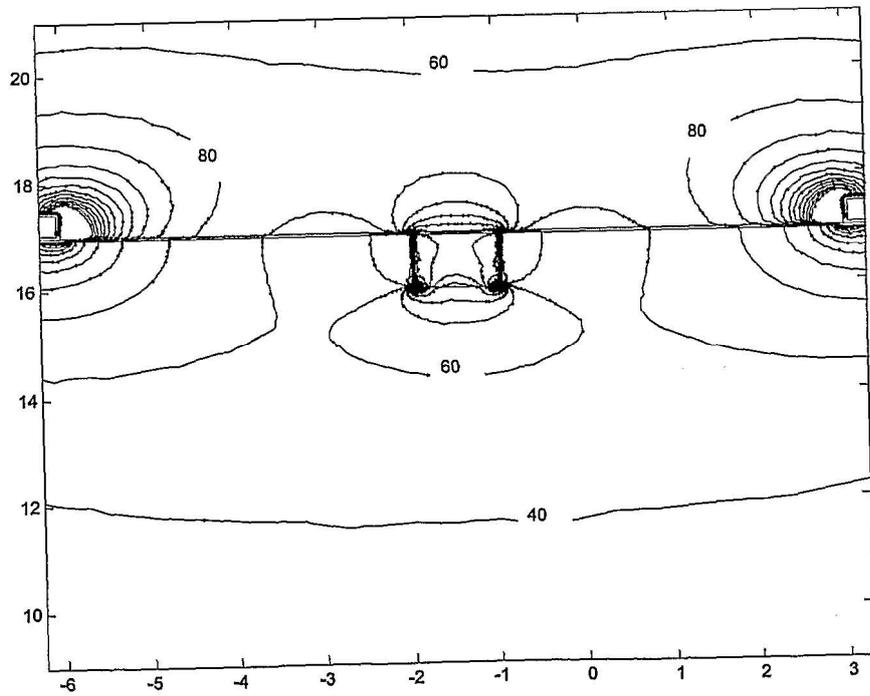


FIG. 13B

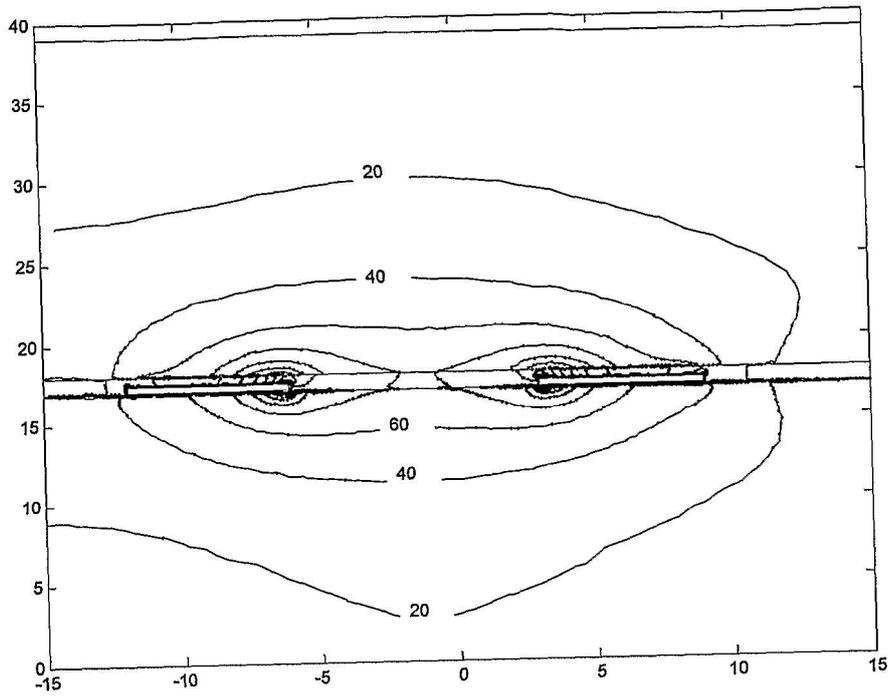


FIG. 14

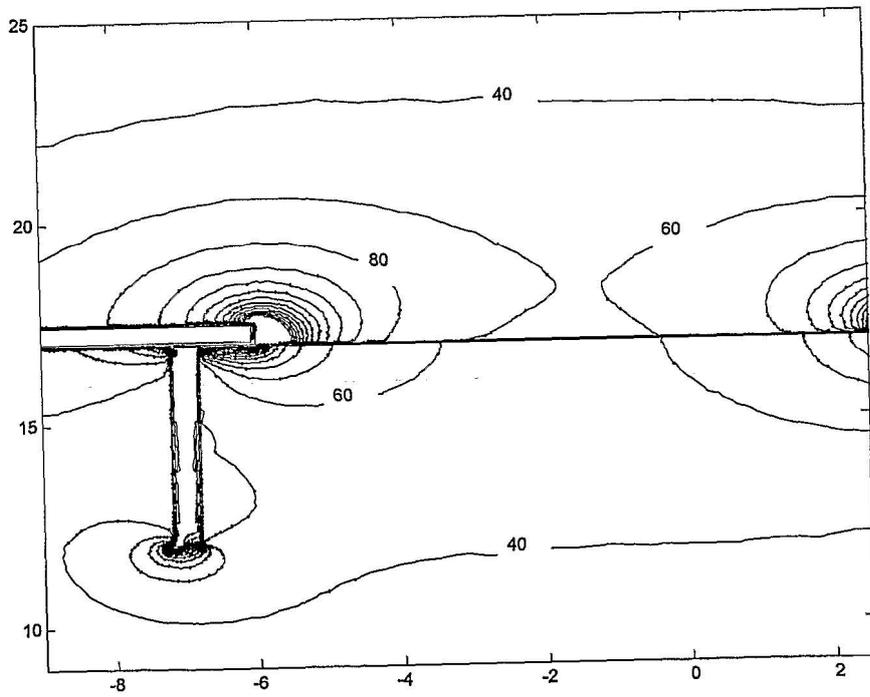


FIG. 15

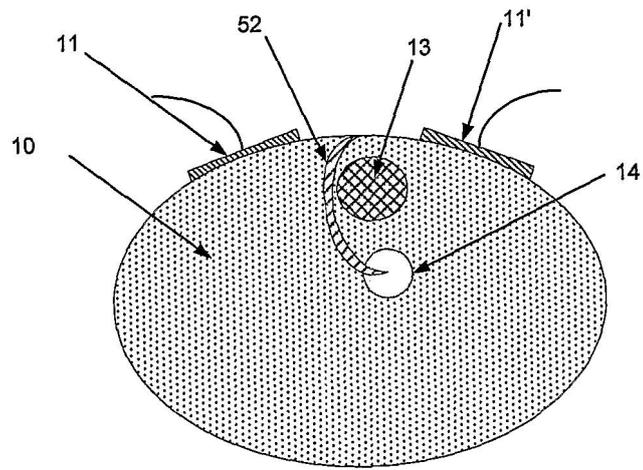


FIG. 16