

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 779 504**

51 Int. Cl.:

A61B 34/00 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

B82Y 5/00 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2015 PCT/US2015/058205**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2016 WO16069982**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2015 E 15854212 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3212106**

54 Título: **Inyección magnética de agentes terapéuticos mediante la adición de extrusiones de material con magnetización y permeabilidad magnética diferentes**

30 Prioridad:

30.10.2014 US 201462072656 P

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

17.08.2020

73 Titular/es:

**OTOMAGNETICS, LLC (100.0%)
12156-b Parklawn Dr
Rockville, MD 20852-1708, US**

72 Inventor/es:

SHAPIRO, BENJAMIN

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 779 504 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

Inyección magnética de agentes terapéuticos mediante la adición de extrusiones de material con magnetización y permeabilidad magnética diferentes

5 Referencia cruzada a los datos de solicitud relacionados

Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos núm. de serie 62/072,656.

10 Campo técnico

Esta solicitud se refiere generalmente al campo de la administración de agentes terapéuticos, y más particularmente a la administración asistida magnéticamente de uno o más agentes terapéuticos.

15 Antecedentes

En la administración convencional de fármacos magnéticos, los objetos con respuesta magnética recubiertos o que contienen agentes terapéuticos pueden inyectarse sistémicamente y luego enfocarse a objetivos en el cuerpo mediante campos magnéticos aplicados. En tal terapia magnética convencional, un imán o imanes externos se colocan típicamente fuera del cuerpo y atraen (recogen) objetos magnéticamente sensibles. Por ejemplo, un imán podría colocarse adyacente a un tumor y atraería objetos magnéticamente sensibles, tales como las nanopartículas de óxido de hierro, a sí mismo y, por lo tanto, los concentraría en la localización del tumor. Esto puede ser útil para el tratamiento del cáncer, accidente cerebrovascular, infección y otras enfermedades debido a que permite que la terapia se concentre en los sitios de la enfermedad (por ejemplo, tumores sólidos, coágulos sanguíneos, infecciones) al tiempo que mantiene bajas las concentraciones sistémicas (lo que minimiza, por lo tanto, los efectos secundarios). Los objetos magnéticamente sensibles pueden ser óxido de hierro a micro o nanoescala u otras partículas u objetos, hechos y recubiertos adecuadamente para que sean biocompatibles y terapéuticamente efectivos.

El documento US 2010/0212676 A1 está dirigido a la administración de agentes terapéuticos con asistencia magnética en diferentes aplicaciones. El artículo " Putting therapeutic nanoparticles where they need to go by magnet systems design and control " en COMAEE y otros.: " Magnetic nanoparticles from fabrication to clinical applications serial therapy, chemistry to clinic, bench to the side ", 2012, prensa CRC, pág. 431 a 433, ofrece una visión general sobre diferentes técnicas de deposición en sistemas magnéticos. El documento WO 2009/086071 A2 está dirigido a un sistema y un método para la administración de agentes terapéuticos con asistencia magnética.

35 Resumen

La presente divulgación proporciona un dispositivo mejorado para la administración del agente magnético. En particular, divulga un dispositivo que puede inyectar o alejar magnéticamente objetos magnéticamente sensibles, tales como las nanopartículas de óxido de hierro. El dispositivo se describe en la reivindicación independiente 1. Se describen características adicionales en las reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de los dibujos

45 Las formas de realización de dispositivos, sistemas y métodos se ilustran en las figuras de los dibujos adjuntos, que están destinados a ser ejemplares y no limitantes, en los que las referencias similares están destinadas a hacer referencia a partes similares o correspondientes, y en las que:

50 La Figura 1A ilustra un dispositivo ejemplar para inyección magnética de un agente que tiene un primer imán rectangular SN (base) con un segundo imán NS rectangular opuesto más pequeño unido a él;

La Figura 1B ilustra el campo magnético creado por los imanes del dispositivo de la Figura 1A, el nodo de empuje magnético resultante y las fuerzas de empuje magnéticas que se producen;

55 La Figura 2 ilustra la selección de los parámetros de un dispositivo que permiten el impulso magnético. La fuerza de empuje F_{xis} trazada contra las opciones de parámetros de l_1 (longitud del primer imán) y l_2 (longitud del segundo imán) para permitir la selección de tamaños de imán y las fuerzas y orientaciones de magnetización del imán para lograr el empuje;

60 La Figura 3 ilustra un segundo dispositivo de empuje ejemplar compuesto por dos imanes de disco opuestos;

La Figura 4 muestra una demostración experimental de un tercer dispositivo ejemplar compuesto por tres imanes de disco, ilustra la presencia del nodo de empuje magnético y el empuje de partículas magnéticamente sensibles contra la fuerza de la gravedad;

65 La Figura 5 ilustra una cuarta forma de realización ejemplar donde los imanes opuestos son electroimanes;

La Figura 6 ilustra un quinto dispositivo ejemplar para inyección magnética de un agente que tiene dos extrusiones alargadas hechas de material mu alto;

5 La Figura 7 ilustra un sexto dispositivo ejemplar para inyección magnética de un agente que tiene dos extrusiones triangulares hechas de material mu alto; y

La Figura 8 ilustra el dispositivo para inyección magnética de un agente que tiene una extrusión hecha de material superconductor.

10 La Figura 9 ilustra un conjunto convexo mínimo.

Las formas de realización divulgadas en este documento representan ejemplos particulares que no están necesariamente cubiertos por el alcance de las reivindicaciones independientes.

15 Descripción detallada

Las formas de realización ilustrativas descritas en este documento incluyen dispositivos, sistemas y métodos para dirigir un agente activo a un sitio objetivo. Un principio operativo para dirigir magnéticamente un agente (o terapéutico) asociado con partículas magnéticas, que incluye nanopartículas, implica una disposición de imanes. Los imanes pueden tener polos Norte (N) y Sur (S) que dirigen formulaciones o agentes de partículas magnéticas desde un recipiente o una solución de fluido/gel o crema o polvo aplicado lejos del sitio objetivo (por ejemplo, en una superficie o en una cavidad (por ejemplo, una cavidad del oído) cerca del sitio objetivo, o de cualquier otra manera cerca de los tejidos objetivo) al sitio objetivo. Con el uso de este principio, el dispositivo, que tiene una pluralidad de imanes o elementos magnéticos, puede dirigir el agente desde el recipiente o solución de fluido/gel o crema o polvo al sitio objetivo. En un ejemplo, los agentes activos, por ejemplo, que residen en partículas magnéticas o magnéticamente sensibles, pueden aplicarse lejos del sitio objetivo (por ejemplo, a la piel del cuerpo, en la superficie del ojo, dentro del canal auditivo) y el dispositivo puede "empujar" o aplicar una fuerza (F) sobre las partículas, lo que dirige de esta manera las partículas al sitio objetivo (T) (por ejemplo, a un objetivo debajo de la piel, dentro del ojo, dentro del oído medio o interno). En este ejemplo, el dispositivo se puede usar en combinación con otros aspectos de la tecnología médica, que incluye la nanotecnología médica. Por ejemplo, se puede usar nanotecnología como agentes o partículas superparamagnéticos, ferromagnéticas, ferrimagnéticas o paramagnéticas.

El dispositivo puede incluir adiciones de material, revestimientos o extrusiones acoplados a un imán o imanes base. Estas adiciones, revestimientos o extrusiones podrían ser imanes o materiales magnéticos, o podrían tener propiedades magnéticas deseables, tales como una permeabilidad magnética relativa baja o alta. Los imanes pueden ser imanes permanentes o electroimanes, o una combinación de los dos. El imán puede usarse para inducir una magnetización en las extrusiones. El magnetismo de las adiciones, revestimientos o extrusiones, o la magnetización inducida de las extrusiones, puede actuar sobre el campo magnético original, generado por el imán base, para deformarlo y crear un nodo de empuje o región de empuje.

Un nodo o región de empuje se define como un punto o región de intensidad de campo magnético cero o inferior, que está rodeado por una intensidad de campo magnético diferente de cero o superior. Es una región confinada de campo magnético mínimo. Por ejemplo, los imanes, adiciones de materiales, revestimientos o extrusiones pueden disponerse de manera que el campo magnético se cancelará a un campo magnético cero en el nodo de empuje, sin cancelar alrededor de ese punto. Tal "punto frío" o mínimo local de intensidad de campo magnético puede actuar para alejar agentes o partículas superparamagnéticas, ferromagnéticas, ferrimagnéticas o paramagnéticas, ya que esos agentes o partículas se atraerán hacia el campo magnético superior fuera del nodo de empuje y, por lo tanto, experimentarán fuerzas externas lejos del nodo de empuje o región de empuje.

Las extrusiones pueden ser materiales magnéticos, imanes permanentes o electroimanes, por ejemplo. Además, las extrusiones pueden tener una permeabilidad relativa magnética diferente en comparación con la del imán o los imanes. Esto puede causar que el campo magnético del dispositivo se deforme, lo que crea de esta manera un nodo de empuje confinado o una región de baja intensidad de campo magnético. El nodo o región de empuje permite que el dispositivo empuje o inyecte magnéticamente un agente o partícula lejos del dispositivo y hacia un sitio objetivo.

Generalmente, un campo magnético es el más cercano al imán del que emana, y luego generalmente disminuye. El dispositivo de la presente divulgación, por otra parte, genera un campo magnético deformado global que crea un "punto frío" de campo magnético local (es decir, un nodo o región de empuje) cerca del dispositivo, alrededor del cual aumenta el campo magnético. Este aumento del campo magnético lejos (hacia fuera) del dispositivo puede alejar agentes o partículas superparamagnéticas, ferromagnéticas, ferrimagnéticas o paramagnéticas.

La Figura 1A ilustra un dispositivo ejemplar que tiene un imán base 102 (sur magnetizado 104 al norte 106 en la dirección hacia arriba) y un imán opuesto más pequeño 108 (sur magnetizado 110 al norte 112 en la dirección hacia abajo) que crea el nodo de empuje 114 y la fuerza de empuje resultante 116 sobre los agentes magnéticos o magnetizables. Los agentes u objetos a empujar magnéticamente pueden ser agentes o partículas superparamagnéticas, ferromagnéticas,

ferrimagnéticas o paramagnéticas. El nodo de empuje 114 es una región confinada de campo magnético mínimo por encima del dispositivo, y puede seleccionarse para que tenga las características deseadas al manipular la geometría, el tamaño, la fuerza de magnetización y la orientación de los imanes, como se detalla en este documento. El campo magnético mínimo confinado crea las fuerzas de empuje 116 para inyectar magnéticamente un agente en un sitio objetivo.

Las simulaciones numéricas de las ecuaciones de Maxwell se detallan a continuación para ilustrar las configuraciones ejemplares del dispositivo. En cada simulación, se usa un imán permanente. Sin embargo, algunos o todos los imanes permanentes pueden reemplazarse por un electroimán sin alterar significativamente el rendimiento o las características del dispositivo. Igualmente, se puede seleccionar una configuración de dispositivo que use un electroimán o electroimanes, o que use formas modificadas y configuraciones de materiales añadidos, para corregir cualquier diferencia entre imanes permanentes y electroimanes, y que produzca un rendimiento similar al descrito en este documento. El sombreado en las figuras indica la intensidad del campo magnético (oscuro para una intensidad de campo magnético alta, claro para una intensidad de campo magnético cero o baja, por lo tanto, el nodo de empuje o las regiones de empuje aparecen en blanco o gris claro en las Figuras 1B, 6, 7 y 8). Las flechas negras denotan las fuerzas resultantes sobre los agentes. Estas flechas se muestran en la localización de la región de empuje, que es adyacente al nodo de inserción.

La Figura 1B muestra el campo magnético, el nodo de empuje y las fuerzas de empuje magnético para un dispositivo ejemplar del tipo ilustrado en la Figura 1A. Este dispositivo ejemplar se compone de dos imanes rectangulares, el imán base 102 (sur magnetizado 104 al norte 106 en dirección hacia arriba) y un imán opuesto 108 más pequeño (sur magnetizado 110 al norte 112 en dirección hacia abajo) crea un campo magnético cuya fuerza se denota con el sombreado gris 118. El sombreado oscuro corresponde a una intensidad de campo magnético alta, el sombreado claro corresponde a una intensidad de campo magnético baja o cero. La combinación de imanes de la invención divulgada crea un campo magnético que tiene un campo magnético confinado mínimo (un nodo de empuje 114) ubicado fuera (arriba) del dispositivo. La intensidad del campo magnético aumenta hacia fuera desde este campo magnético confinado mínimo, creando fuerzas de empuje hacia fuera 116 sobre agentes magnéticos o magnéticamente sensibles, tales como agentes o partículas superparamagnéticas, ferromagnéticas, ferrimagnéticas o paramagnéticas.

La selección del tamaño de los imanes, la geometría y la fuerza y orientación de la magnetización para lograr el empuje fuera del dispositivo no es obvia, y un procedimiento ejemplar para seleccionar los parámetros del dispositivo para permitir el empuje se describe a continuación. A partir de este procedimiento descrito a continuación, y especialmente del espacio de diseño ejemplar de la Figura 2, quedará claro que solo un conjunto delgado de parámetros del dispositivo logrará empujar, y estos parámetros deben seleccionarse adecuadamente como se divulga a continuación en este documento. Una vez que se ha seleccionado y divulgado un diseño de dispositivo de empuje efectivo, como en la divulgación de la presente invención, alguien que tenga conocimientos en la técnica puede lograr la selección de diseños adicionales o modificaciones de diseño. Por ejemplo, si el tamaño de todos los imanes en el dispositivo aumenta en un cierto factor, por ejemplo, todos los imanes se hacen dos veces más grandes, el diseño resultante también empujará de manera efectiva. Igualmente, si la magnetización de todos los imanes aumenta o disminuye en cierto factor, por ejemplo, todas las magnetizaciones se hacen dos veces más grandes, el dispositivo también seguirá empujando (y empujará cuatro veces más fuerte ya que el empuje está relacionado con el cuadrado de la magnetización como se detalla a continuación). Además, si se invierte la orientación de magnetización de cada imán, si se cambia de Norte a Sur de Sur a Norte para todos los imanes, entonces los imanes permanecerán en oposición correcta entre sí y producirán un dispositivo equivalente con un rendimiento de empuje equivalente. Algunos o todos los imanes permanentes pueden ser reemplazados por electroimanes que proporcionan un campo magnético equivalente o similar. Un solo imán dentro del dispositivo puede ser reemplazado por dos o más imanes que juntos actúan como el imán original (por ejemplo, un imán S → N puede ser reemplazado por dos imanes adyacentes de la mitad de su tamaño con magnetización alineada [no opuesta] S → N y S → N, que juntos actuarán igual que el imán único original, como en la Figura 4). Estas y otras modificaciones a la invención se entenderán por alguien familiarizado con la técnica de los imanes y el magnetismo, no cambian las características esenciales de la invención y, por lo tanto, entran dentro del alcance de la presente invención.

La Figura 2 ilustra la selección de parámetros del dispositivo cuando se implementa un dispositivo de dos imanes de acuerdo con la presente divulgación. Para un dispositivo compuesto por dos imanes rectangulares (como en la Figura 1A), se pueden considerar nueve (9) parámetros del dispositivo: seis (6) dimensiones del imán; dos (2) fuerzas de magnetización (que incluye la polaridad de magnetización de cada imán por su signo); y la distancia entre el dispositivo y la región de empuje magnético.

Las dimensiones y la fuerza/dirección de magnetización de los imanes en el dispositivo rectangular que se muestra en la Figura 1A puede seleccionarse en base al procedimiento divulgado a continuación para lograr un impulso magnético. Se puede usar un procedimiento similar para dos imanes que tienen formas alternativas, por ejemplo, una forma de disco, o una forma piramidal cuadrada o circular truncada, u otras formas. Igualmente, se puede aplicar un procedimiento de diseño similar a un sistema con 3 o más imanes o elementos magnéticos. El objetivo del procedimiento es seleccionar los parámetros del sistema (geometría y magnetización de los imanes) para lograr un empuje magnético efectivo. Este procedimiento de selección no es obvio y se describe a continuación para un ejemplo de sistema rectangular de dos imanes de la Figura 1A.

Las fuerzas aplicadas a partículas o agentes magnéticos (por ejemplo, Superparamagnéticos, ferromagnéticos, ferrimagnéticos o paramagnéticos) actúan desde intensidades de campo magnético bajas a altas. En otras palabras, los

agentes terapéuticos son atraídos hacia regiones de mayor intensidad de campo magnético y son expulsados de regiones de menor intensidad de campo magnético. Esto se representa por la siguiente ecuación conocida en el campo de la focalización de fármacos magnéticos:

5

$$\mathbf{F} = k \nabla(\mathbf{H}^2)$$

Ecuación 1

F es la fuerza sobre el agente;

10

k es una constante que depende del tamaño, la forma y las propiedades del agente (k es positivo para agentes superparamagnéticos, ferromagnéticos, ferrimagnéticos y paramagnéticos);

∇ es un operador de gradiente en el espacio; y

15

H es el campo magnético aplicado.

La tipografía en **negrita** dentro de la ecuación 1 denota los vectores. Además, la fuerza **F** viene dada por el gradiente del campo magnético al cuadrado y, por lo tanto, no está necesariamente en la misma dirección que el campo magnético **H**.

20

La distribución espacial del campo magnético alrededor de los imanes se describe mediante las ecuaciones de Maxwell (como, por ejemplo, en Fleisch, " A Students Guide to Maxwell's Equations "). Por ejemplo, en la Figura 1A, la magnetización del imán base representado por $T_1 > 0$ (positivo) implica que Sur a Norte está en dirección hacia arriba en el imán base, y la magnetización del segundo imán $T_2 < 0$ (negativo) implica que Sur a Norte está en la dirección hacia abajo en el segundo imán. El campo magnético creado alrededor de un imán es proporcional a su magnetización, y la magnetización puede tener una orientación adicional. En consecuencia, el campo magnético alrededor del imán 1 puede representarse como $T_1 \mathbf{H}_1(x, y, z)$ y el campo magnético alrededor del imán 2 puede representarse como $T_2 \mathbf{H}_2(x, y, z)$. Aquí \mathbf{H}_1 y \mathbf{H}_2 son los campos magnéticos alrededor de cada imán (para la geometría y localización específicas de cada imán) cuando el imán ha sido magnetizado exactamente a 1 Tesla. Como las ecuaciones de Maxwell para el campo magnético son lineales, y suponiendo que la magnetización T_1 de un imán no cambia sustancialmente (es decir, desmagnetiza) la magnetización T_2 del otro imán, y viceversa, se extrapola que el campo magnético debido a ambos imanes del dispositivo es la suma del campo magnético de cada imán individualmente. Se deduce a partir de la misma, el campo magnético en la localización de empuje deseada (punto **p**) puede representarse como:

25

30

35

$$\mathbf{H}(\mathbf{p}) = T_1 \mathbf{H}_1(\mathbf{p}) + T_2 \mathbf{H}_2(\mathbf{p})$$

Ecuación 2

40

De las ecuaciones 1 y 2 se deduce que la fuerza magnética (**F**) en la localización **p** se representa como:

45

$$\begin{aligned} \mathbf{F} &= k \nabla(\mathbf{H}(\mathbf{p})^2) = k \nabla([T_1 \mathbf{H}_1(\mathbf{p}) + T_2 \mathbf{H}_2(\mathbf{p})]^2) \\ &= k \{ T_1^2 \nabla[\mathbf{H}_1(\mathbf{p})]^2 + 2 T_1 T_2 \nabla[\mathbf{H}_1(\mathbf{p}) \cdot \mathbf{H}_2(\mathbf{p})] + T_2^2 \nabla[\mathbf{H}_2(\mathbf{p})]^2 \} \end{aligned}$$

Ecuación 3

50

Estas cantidades $\mathbf{H}_1(\mathbf{p})$ y $\mathbf{H}_2(\mathbf{p})$ y sus derivadas espaciales se pueden calcular fácilmente mediante métodos numéricos (por ejemplo, mediante un software que calcula campos magnéticos) para cualquier elección de geometrías magnéticas ($l_1, w_1, h_1, l_2, w_2, h_2$). Alternativamente, en algunos casos las cantidades $\mathbf{H}_1(\mathbf{p})$ y $\mathbf{H}_2(\mathbf{p})$ pueden calcularse mediante fórmulas analíticas, por ejemplo, las proporcionadas en Engel-Herberta y Hesjedal, " Calculation of the Magnetic Stray Field of a Uniaxial Magnetic Domain", J. Appl. Phys. 97, 74504 (marzo de 2005) para imanes rectangulares, existen fórmulas similares para imanes en forma de disco y otras formas de imán.

55

El componente de la fuerza a lo largo de la línea central del dispositivo ahora se puede calcular fácilmente para las fuerzas y orientaciones de cualquier geometría del dispositivo y magnetizaciones magnéticas. Para la Figura 1A, deje que z sea el eje vertical y establezca.

60

65

$$A = k \, d/dz [\mathbf{H}_1(\mathbf{p})]^2,$$

$$B = k \, d/dz [\mathbf{H}_1(\mathbf{p}) \cdot \mathbf{H}_2(\mathbf{p})],$$

$$C = k \, d/dz [\mathbf{H}_2(\mathbf{p})]^2$$

Luego

$$F_z = A T_1^2 + 2 B T_1 T_2 + C T_2^2$$

Ecuación 4

y A, B y C dependen de la geometría aún por seleccionar del dispositivo.

Con el uso de la Ecuación 4, se pueden diseñar sistemas de empuje efectivos de dos imanes. Es beneficioso para el dispositivo de la presente divulgación exhibir una F_z positiva. Para garantizar un valor F_z positivo, los signos de los términos A, B, C, T_1 y T_2 deben ser analizados. Dado que la fuerza de H_z (es decir, la componente z del campo magnético que emana de cada imán) disminuye a medida que aumenta la distancia desde el imán (debido a que el campo magnético se debilita más lejos del imán), A, B, C, que se forman a partir de d/dz derivados espaciales de H_z 's monótonicamente decrecientes, siempre son negativos. Por el contrario, T_1^2 y T_2^2 son cuadrados y siempre son positivos.

La fuerza de magnetización de un imán se establece por la física de la composición del material del imán, y está limitada por preocupaciones de fabricación, costo y seguridad. Los imanes permanentes usados dentro del dispositivo de la presente divulgación pueden exhibir magnetizaciones T_1 y T_2 en los intervalos de, por ejemplo, $-1,5 \text{ Tesla} \leq T_1 \leq +1,5 \text{ Tesla}$ y $-1,5 \text{ Tesla} \leq T_2 \leq +1,5 \text{ Tesla}$. (Los electroimanes pueden exhibir mayores magnetizaciones, pero también tendrán un límite debido a problemas de costo y seguridad). Como demuestran estos intervalos, T_1 y T_2 pueden ser positivos o negativos, y su signo indica la dirección de magnetización (magnetización positiva significa magnetizado hacia arriba en la Figura 1A y magnetización negativa significa magnetizado hacia abajo en la Figura 1A). Si la fuerza de magnetización de un imán no tuviera restricciones, los dispositivos podrían diseñarse para producir fuerzas de empuje infinitamente fuertes. Esto se debe a que la fuerza aumenta con la resistencia (al cuadrado) de la magnetización; duplicar la magnetización de ambos imanes cuadruplicaría la fuerza, y una magnetización infinitamente fuerte conduciría a fuerzas de empuje infinitamente fuertes. Por lo tanto, una Ecuación 4 adecuadamente maximizada/optimizada de acuerdo con la presente divulgación puede representarse como:

$$F_x = A T_1^2 + 2 B T_1 T_2 + C T_2^2$$

Donde

$$| T_1 | \leq 1,5 \text{ Tesla}, | T_2 | \leq 1,5 \text{ Tesla}.$$

Ecuación 5

para imanes permanentes. (Para electroimanes, los límites pueden ser superiores a 1,5 Tesla).

Se ha descrito que un valor absoluto de 1,5 Tesla es un ejemplo de una magnetización de imán permanente máxima permitida. Sin embargo, un experto en la técnica debería apreciar que diferentes situaciones (por ejemplo, avances futuros en implementaciones de imán permanente, electroimán versus imán permanente) pueden conducir a diferentes magnetizaciones máximas permitidas realizadas.

Con el uso de métodos conocidos en el campo de la optimización, específicamente el método de multiplicadores de Lagrange, o tomando el gradiente de F_z con respecto a (T_1, T_2) , se puede demostrar que la selección óptima de (T_1, T_2) puede ocurrir en el límite de restricción ejemplar descrito en este documento (es decir, en $|T_1| = 1,5 \text{ Tesla}$ y en $|T_2| = 1,5 \text{ Tesla}$). Por ejemplo, establecer $T_2 = 1,5 \text{ Tesla}$ hace que $F_z = A T_1^2 + 3B T_1 + 2,25 C$ en términos de T_1 . Esta es una ecuación cuadrática estándar y el valor que maximiza F_z es, por lo tanto, $T_1^* = -3B/2A$. Si este valor (es decir, $-3B/2A$) está fuera de $|T_1| \leq 1,5 \text{ Tesla}$, entonces el valor más cercano a $-3B/2A$ es el valor "óptimo" T_1^* . Juntos, el T_1^* recién descrito y $T_2 = 1,5 \text{ Tesla}$ es una opción óptima de magnetización (T_1, T_2) .

Se pueden lograr tres pares óptimos adicionales: estableciendo $T_2 = -1,5 \text{ Tesla}$ y calculando un T_1^* ; o configurando $T_1 = +1,5 \text{ Tesla}$ y luego a $-1,5 \text{ Tesla}$ y calculando dos valores más óptimos de T_2^* . Por lo tanto, hay al menos cuatro pares potenciales (T_1^*, T_2^*) para maximizar la fuerza de empuje F_z . Una vez que se calculan los cuatro pares, se debe seleccionar el mejor par (es decir, el par que tiene el valor positivo más alto de F_z). Por ejemplo, si $A = 1$, $B = 0,5$ y $C = 1$,

el par de magnetización óptimo es $(T_1^*, T_2^*) = (-0,75, + 1,5)$, lo que produce una fuerza de empuje positiva de $F_z = 1,6875$. Si, por el contrario, $A = 1$, $B = 1$ y $C = 1$, entonces ningún par calculado (T_1, T_2) produce una fuerza positiva. Por lo tanto, existen geometrías de dispositivos que pueden exhibir fuerzas de empuje magnéticas (primer caso) o que solo pueden exhibir fuerzas de tracción magnéticas (segundo caso). Una característica de la invención clave divulgada aquí es la selección de diseños de imanes que permiten un empuje efectivo.

Para seleccionar geometrías beneficiosas del dispositivo, debe seleccionarse la distancia d desde el dispositivo hasta el centro de la región de empuje y luego fijarse. Por ejemplo, para empujar magnéticamente la terapéutica en los compartimentos auditivos de los adultos, una distancia $d = 4 \text{ cm} = 0,04 \text{ m}$ puede ser beneficiosa, debido a que esta es la distancia anticipada desde un dispositivo que se mantiene externo a la cabeza hasta la cóclea en pacientes adultos, y por lo tanto es la distancia sobre la cual tendría que ocurrir el empuje para inyectar magnéticamente la terapia en la cóclea.

También puede ser beneficioso que el dispositivo sea simétrico en los ejes horizontales x e y . Para implementar tal dispositivo simétrico, se puede suponer lo siguiente: $h_1 = w_1$ y $h_2 = w_2$. Teniendo un conjunto d , y sabiendo cómo elegir un par óptimo (T_1^*, T_2^*) como se describe anteriormente, los 4 parámetros restantes (l_1, w_1, l_2, w_2) pueden determinarse. En otras palabras, la longitud y el ancho de los dos imanes que permiten un empuje magnético efectivo y máximo pueden determinarse.

Un procedimiento ilustrativo para seleccionar estos parámetros de diseño restantes implica buscar numéricamente el espacio de parámetros de 4 dimensiones (l_1, w_1, l_2, w_2) de un dispositivo simétrico. Para cualquiera (l_1, w_1, l_2, w_2) , los coeficientes A, B, C pueden calcularse mediante las fórmulas analíticas de Engel-Herbert y Hesjedal ("Calculation of the Magnetic Stray Field of a Uniaxial Magnetic Domain")., J. Appl. Phys. 97, 74504 (marzo de 2005)). Una vez que se encuentran A, B, C para cualquier elección de (l_1, w_1, l_2, w_2) , entonces (T_1^*, T_2^*) puede seleccionarse por los procesos de selección (T_1^*, T_2^*) descritos anteriormente. Por lo tanto, para cada uno (l_1, w_1, l_2, w_2) esto produce un diseño de fuerza de empuje máxima. Para seleccionar los parámetros óptimos (fuerza máxima) (l_1, w_1, l_2, w_2) , un procedimiento ejemplar es, por lo tanto, seleccionar primero un ancho y una longitud de imán mínimos y máximos. Luego, para seleccionar un par (l_1, l_2) y luego para todos los pares (w_1, w_2) en una cuadrícula para calcular (T_1^*, T_2^*) y la fuerza resultante F_z y luego seleccionar el par (w_1^*, w_2^*) que logró la mayor fuerza F_z^* .

Los resultados de tal ejemplo de procedimiento de diseño del dispositivo de optimización se muestran en la Figura 2. Esta figura muestra la resistencia de la fuerza de empuje F_z frente a las posibles opciones de l_1 y l_2 (la longitud del imán 102 y la longitud del imán 108). Para cada par (l_1, l_2) , el óptimo $(w_1^*, w_2^*, T_1^*, T_2^*)$, los anchos de imán y las magnetizaciones, ya se han seleccionado, de acuerdo con el método divulgado anteriormente. El sombreado 202 denota el grado de empuje magnético. El sombreado oscuro denota diseños ineficaces donde no hay empuje magnético (ilustrado como 204), o el empuje magnético es insignificante (ilustrado como 206). La región blanca delgada en la parte superior izquierda, que corresponde a un primer imán (base) 102 grande con un segundo imán 108 pequeño, es la única región que produce un empuje efectivo (ilustrado como 208). Las descripciones detalladas para un diseño de imán en esta región blanca de "empujar es posible" se proporcionan en la parte inferior de la Figura (ilustrada como 210). Para este diseño ejemplar, que también se ilustra en la Figura 1B, el segundo imán 108 tiene un tamaño específico más pequeño en comparación con el imán base 102, y tiene una magnetización opuesta (como se indica por T_1^* y T_2^* que tienen signos opuestos en la parte inferior de la Figura 2).

La optimización para seleccionar el diseño del dispositivo puede incluir el uso de enfoques numéricos, seminuméricos y analíticos que son equivalentes a los enfoques descritos en este documento. Las ecuaciones presentadas anteriormente se pueden optimizar por otros métodos distintos a los descritos. Por ejemplo, las ecuaciones pueden optimizarse mediante enfoques numéricos tales como descenso de gradiente, optimización cuadrática, ramificación y enlace, redes neuronales, algoritmos genéticos y otros métodos conocidos en la técnica. También debe tenerse en cuenta que las ecuaciones divulgadas en este documento pueden modificarse para tener en cuenta factores relacionados, diferentes o adicionales, tales como la saturación magnética, los electroimanes, los núcleos sólidos o de aire en los electroimanes, o los agentes superparamagnéticos, ferromagnéticos, ferrimagnéticos, o paramagnéticos de otras formas además de las descritas.

El espacio de diseño ilustrado en la Figura 2 indica que solo una pequeña fracción de los diseños puede lograr un impulso magnético, y la selección de tamaños de imanes y magnetizaciones permite un impulso efectivo.

Una vez que se han divulgado uno o algunos diseños efectivos de empuje magnético, como en esta divulgación, una persona con conocimientos en la técnica puede intuir otros diseños similares o equivalentes que también lograrán un empuje magnético. Por ejemplo, él o ella pueden reemplazar un imán con dos imanes equivalentes de tamaño medio orientados de sur a norte en la misma dirección que un solo imán, o él o ella pueden reemplazar un imán pequeño y fuerte opuesto con un imán ligeramente más grande y menos fuerte, o él o ella pueden escalar todo el sistema para que sea más grande o más pequeño, o él o ella pueden seleccionar imanes de tamaño similar, o él o ella pueden voltear la dirección de magnetización de ambos imanes en un diseño de dos imanes (S a N y luego N a S podría cambiarse de N a S y luego de S a N, que es un diseño equivalente debido a que es la oposición la que conduce al empuje magnético). Tales y otras modificaciones conservan las características esenciales de la presente invención, y caerían dentro del alcance de esta divulgación. Además, del método de optimización y diseño ejemplares divulgados anteriormente, también se pueden usar otros procedimientos analíticos o numéricos de optimización conocidos por los expertos en la técnica, tales como descenso de gradiente, ramificación y enlace, redes neuronales, algoritmos genéticos, etc. para seleccionar diseños de

empuje magnético. El uso de técnicas adicionales o diferentes de selección, diseño u optimización conserva las características inventivas divulgadas anteriormente y se encuentra en el ámbito de la divulgación actual.

Ahora se presta atención a la Figura 3, que muestra un dispositivo de empuje ejemplar alternativo. Aquí los imanes tienen forma de disco, en lugar de ser rectangulares como en la Figura 1A. El primer imán (base) 302 está magnetizado Sur 304 a Norte 306 en la dirección hacia arriba. El segundo imán de disco más pequeño 308 está magnetizado Sur 310 a Norte 312 en la dirección hacia abajo. Esta disposición y magnetización de los imanes, cuando la geometría y la fuerza de magnetización se seleccionan adecuadamente mediante el uso de un método tal como el divulgado anteriormente, puede crear un nodo de empuje 314 fuera y por encima del dispositivo. Este nodo de empuje puede crear fuerzas de empuje 316 sobre agentes o partículas superparamagnéticas, ferromagnéticas, ferrimagnéticas o paramagnéticas.

La Figura 4 muestra una forma de realización experimental ejemplar. Se diseñó este dispositivo ejemplar de imán de disco, y se seleccionó su geometría y magnetizaciones, mediante el uso de un procedimiento similar al detallado anteriormente para imanes rectangulares. El imán de disco base 402 está magnetizado con Sur a Norte en la dirección hacia arriba. Arriba, los dos imanes de disco 404 opuestos están magnetizados en la dirección opuesta de sur a norte. Se inserta un tornillo de latón 406 a través del centro de los 3 imanes de disco y mantiene unido el conjunto. La fuerza y el tamaño de los imanes se han seleccionado cuidadosamente, utilizando los métodos divulgados anteriormente y como se ilustra en la Figura 2, para crear un nodo de empuje ubicado encima del dispositivo. Este nodo de empuje 408 empuja magnéticamente partículas 410 (de hierro) magnéticamente sensibles hacia arriba y las levita contra la gravedad.

Como se señaló anteriormente, en las formas de realización alternativas, algunos o todos los imanes permanentes pueden ser reemplazados por electroimanes. La Figura 5 ilustra un diseño de dispositivo ejemplar que es esencialmente equivalente al diseño mostrado en la Figura 1A, excepto que los imanes permanentes se han reemplazado por electroimanes. El primer imán (base) 502 es ahora un electroimán con corriente en el sentido de las manecillas del reloj (de izquierda a derecha en la figura, ilustrada como 504). En oposición, el segundo imán más pequeño 506 tiene una corriente en sentido contrario a las manecillas del reloj (de derecha a izquierda, ilustrada como 508). Las dos contracorrientes crearán magnetizaciones opuestas para los dos imanes. Seleccionar el tamaño de los imanes y la intensidad de las corrientes, utilizando procedimientos esencialmente similares a los detallados anteriormente, puede crear un nodo de empuje o región 510 (una localización de intensidad de campo magnético mínima confinada) por encima y por fuera del sistema. En cuanto al dispositivo de imán permanente mostrado en las Figs. 1A y 1B, esto creará una fuerza de empuje 512 sobre agentes o partículas superparamagnéticas, ferromagnéticas, ferrimagnéticas o paramagnéticas. También en lo que respecta a los imanes permanentes, si se invierte la orientación de todos los electroimanes, permanecerán en la misma oposición entre sí, y su rendimiento general de empuje se mantendrá sin cambios. Un experto en la técnica de los imanes y el magnetismo reconocerá además que los electroimanes pueden construirse con diferentes tipos de bobinados de bobinas, con o sin núcleos de aire o sólidos, con o sin enfriamiento, y que estas diferentes implementaciones de electroimán no cambian las características esenciales de la divulgación actual y, por lo tanto, continúan estando dentro del alcance de la presente invención.

Ahora se presta atención a los elementos de la construcción del dispositivo. Los imanes opuestos, tales como los divulgados anteriormente, típicamente tendrán fuerzas entre ellos que tenderán a separarlos, pero los imanes pueden unirse entre sí por una variedad de medios conocidos en la técnica. Dos (o más) imanes opuestos pueden mantenerse unidos mediante pegamento, epoxi o adhesivo. Para proporcionar resistencia adicional, dos o más imanes o elementos magnéticos también pueden estar total o parcialmente rodeados por un revestimiento o banda de otro material, tales como un revestimiento de epoxi alrededor de todo el dispositivo o por una banda de plástico, caucho, metal (magnético o no magnético) u otro material que actuará o actuará más para mantener unidos los imanes o materiales magnéticos. Los imanes se pueden unir entre sí mediante cremalleras, con tornillos y tuercas (magnéticos o no magnéticos), y al colocarlos dentro de soportes de forma adecuada, por ejemplo, al insertarlos en soportes de plástico resistentes fabricados por cualquiera de una variedad de métodos (moldeado de plástico, impresión 3D, etc.). Para materiales de imán adecuados, los imanes también pueden soldarse entre sí, por ejemplo, mediante unión por soldadura fuerte (Houska, patente de Estados Unidos 3923232). Se conocen otros métodos en la técnica para unir de manera segura los imanes, y el uso de tales otros métodos para unir los imanes no cambiará el aspecto inventivo subyacente y, por lo tanto, aún se encuentra dentro del alcance de la presente invención. Para electroimanes, dos o más electroimanes pueden estar asegurados juntos por una carcasa externa, por un núcleo sólido compartido o por núcleos sólidos unidos entre sí, o por otros medios conocidos en la técnica.

Ahora se presta atención a dispositivos ejemplares adicionales compuestos por imanes base con extrusiones de material adicionales que pueden lograr una fuerza de empuje. Las Figuras 6 a 8 ilustran dispositivos configurados para generar fuerzas de empuje magnéticas. Los dispositivos incluyen un primer imán base o elemento magnético 102 y una o más extrusiones 602, 702, 802 acopladas al imán o elemento magnético. Si bien el dispositivo se ilustra y describe como que tiene un imán base o elemento magnético 102, debe apreciarse que el dispositivo puede incluir más de un imán base o elemento magnético. El imán base o elemento magnético 102 puede ser un imán permanente o un electroimán. La extrusión (s) 602, 702, 802 puede estar hecha del mismo material, o cada extrusión puede estar hecha de un material diferente.

La Figura 6 ilustra la adición de dos extrusiones de material de alta μ 602. Un material de alta μ , como se usa en este documento, es un material que tiene una permeabilidad magnética relativa alta (μ_r). Por ejemplo, los materiales de aleación

- 5 magnética (mumetal) pueden tener $\mu_r > 80.000$. Por el contrario, la permeabilidad magnética de los materiales de imanes permanentes suele ser del orden de $\mu_r \approx 4.000$. Por lo tanto, los materiales de μ alta pueden tener una permeabilidad magnética hasta veinte (20) veces mayor que la de los imanes permanentes. Las extrusiones 602 cambian la distribución del campo magnético (es decir, pueden crear nodos o nodos mínimos de campo magnético dentro de 604 o por encima del dispositivo). En el dispositivo ejemplar de la Figura 6, se crean dos nodos de campo magnético bajo 604 entre las extrusiones de μ alta 602. Hay un puente de campo magnético bajo entre estos dos nodos 604, y las fuerzas de empuje magnéticas 116 emanan hacia fuera desde ese puente. Esta fuerza de empuje 116 se extiende por encima y fuera del dispositivo.
- 10 Las extrusiones 602 pueden tener áreas de superficie cuadradas o alargadas (como se ilustra en la Figura 6). Alternativamente, las extrusiones 702 pueden tener formas triangulares (ilustradas en la Figura 7). Las extrusiones triangulares 702 de la Figura 7 puede crear una región de empuje 704 de las extrusiones 602 ilustradas en la Figura 6, con una fuerza de empuje resultante 116 entre las dos extrusiones triangulares. Como se ilustra en la Figura 8, el dispositivo puede incluir una extrusión 802 hecha de material superconductor. Tal extrusión superconductora 802 puede
- 15 crear un nodo o región de baja intensidad de campo magnético por encima de 804 y las fuerzas de empuje magnéticas resultantes por encima del nodo 116. Cuando se utiliza material superconductor, es posible que el dispositivo deba mantenerse por debajo de la temperatura ambiente debido a que los superconductores actuales a menudo experimentan una degradación del rendimiento a temperatura ambiente y superior.
- 20 Puede ser beneficioso que el dispositivo o sistema cumpla con otras restricciones necesarias o ventajosas. Por ejemplo, puede ser conveniente que el dispositivo tenga menos de cierto peso, que se sostenga con la mano, que se ajuste a la forma de una mano para una fácil manipulación por parte de un médico o clínico, o que tenga cavidades u otros espacios abiertos disponibles dentro, alrededor, o entre los imanes para la instalación de una luz o una cámara pequeña para proporcionar orientación visual a un médico o clínico. Alguien experto en la técnica reconocería que los dispositivos
- 25 ejemplares y los procedimientos de diseño divulgados anteriormente pueden modificarse fácilmente para incluir la consideración de tales características deseables, y que los dispositivos, sistemas y métodos resultantes seguirían estando dentro del alcance de la presente invención.
- 30 Una vez que se presenten los métodos anteriores, un experto en la técnica del magnetismo y los materiales magnéticos reconocería que las ilustraciones en las figuras son ejemplares, y que hay otras situaciones con imanes de diferente forma, diferente orientación del magnetismo (por ejemplo, $S \rightarrow N$ de $N \rightarrow S$, o magnetizado lateralmente en lugar de arriba a abajo), diferentes formas de materiales añadidos y diferentes propiedades de los materiales, que también serían efectivas, y que por lo tanto caen dentro del alcance de esta divulgación.
- 35 Se entiende que los electroimanes se pueden usar como o junto con los imanes o elementos magnéticos. Un electroimán es un imán que funciona con electricidad. A diferencia de un imán permanente, la fuerza de un electroimán se puede cambiar fácilmente cambiando la cantidad de corriente eléctrica que fluye a través de él. Los polos de un electroimán pueden incluso invertirse al invertir el flujo de electricidad.
- 40 Si los agentes asociados con los agentes o partículas magnéticas o magnetizables superparamagnéticas, ferromagnéticas, ferrimagnéticas o paramagnéticas son células, la célula puede ser cualquier célula biológica que sea capaz de responder a un campo magnético, o puede incorporar una o más partículas magnéticas o agentes que pueden responder a un campo magnético. De esta manera, las células también pueden ser empujadas por los sistemas y dispositivos magnéticos divulgados en este documento. Las células usadas en conexión con la presente divulgación
- 45 pueden ser, por ejemplo, células endoteliales, o células derivadas de ectodermo, mesodermo o endodermo. Además, cualquier célula madre o célula madura o inmadura que se origine de tejido o fluidos (por ejemplo, de sangre) o de capas celulares en animales o humanos puede modificarse para ser útil en relación con la presente divulgación.
- 50 Si el dispositivo está diseñado para desplegarse en localizaciones internas (in vivo) dentro de un cuerpo humano o animal, las superficies externas del dispositivo pueden ser biocompatibles. Cualquier material no biocompatible dentro de dicho dispositivo puede estar contenido o cubierto por un material biocompatible que no limite o interfiera significativamente con los campos magnéticos. Los recubrimientos biocompatibles para uso en conexión con dispositivos de la presente divulgación pueden incluir, por ejemplo, diversos polímeros biocompatibles, metales y otros materiales sintéticos, naturales o biológicos.
- 55 Para evitar la ambigüedad, el término "fuera" de un dispositivo está definido por el concepto conocido de un conjunto convexo mínimo. La Figura 9A ilustra una forma convexa frente a una no convexa. En un conjunto convexo o una forma convexa 101, todas las líneas rectas 103 desde cualquier punto a cualquier otro punto 102 de la forma 101 están en sí mismas dentro de la forma 101. En una forma no convexa (por ejemplo, en una forma cóncava, 201), al menos una parte
- 60 de una de las líneas rectas 203 se encuentra fuera de la forma. Una fuente para el concepto de la forma convexa y una forma convexa mínima es <http://mathworld.wolfram.com/Convex.html> a partir de la fecha de presentación de esta divulgación. Hay muchas otras fuentes estándar, por ejemplo, el libro "A Course in Convexity" de Alexander Barvinok, Estudios de Posgrado en Matemáticas, volumen 54. La forma convexa mínima destaca una forma convexa particular de muchas. Para ilustrar, ahora se presta atención a las Figuras 9B y 9C que muestran el conjunto convexo mínimo que
- 65 encierra los imanes y materiales magnéticos de los dispositivos ejemplares mostrados previamente en las Figuras IB y 6. Los conjuntos convexos mínimos son las formas convexas más pequeñas 301, 401 que contienen totalmente los imanes

5 y materiales magnéticos. Por lo tanto, fuera de un dispositivo se define como fuera del conjunto convexo mínimo que encierra todos los imanes y materiales magnéticos para ese dispositivo. Por lo tanto, en la Figura 9B, el nodo de empuje 114 está fuera del dispositivo. En la Figura 9C, la localización de la fuerza de empuje 116 está fuera del dispositivo, mientras que el punto de ejemplo 501 no está fuera del dispositivo. Por lo tanto, un nodo de empuje fuera del dispositivo se define sin ambigüedad como fuera de la forma convexa mínima que encierra completamente todos los imanes y materiales magnéticos de ese dispositivo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo para dirigir un agente que es magnético o magnetizable, que comprende: una configuración magnética que tiene una pluralidad de imanes, en donde un primer imán (108, 208, 308, 404, 506) que tiene un primer polo norte-sur magnético en la pluralidad de imanes produce un primer campo magnético; un segundo imán (108, 208, 308, 404, 506) que tiene un segundo polo norte-sur magnético en la pluralidad de imanes produce un segundo campo magnético; el primer imán tiene una primera magnetización que es opuesta a una segunda magnetización del segundo imán; el primer campo magnético y el segundo campo magnético crean un campo combinado y una fuerza de empuje desde el primer imán y el segundo imán, en donde el primer polo norte-sur magnético y el segundo polo norte-sur magnético son opuestos entre sí, **caracterizado porque** el primer imán y el segundo imán definen un conjunto convexo mínimo y el nodo de empuje está fuera del conjunto convexo y porque el segundo imán produce un campo magnético con una extensión espacial más que el primer imán.
- 10
- 15 2. El dispositivo como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde el campo combinado repele un agente magnético, superparamagnético, ferrimagnético, ferromagnético o paramagnético.
3. El dispositivo como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde el primer imán y el segundo imán están unidos entre sí.
- 20 4. El método como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde el primer imán y el segundo imán tienen diferentes tamaños y/o diferentes fuerzas magnéticas.
5. El dispositivo como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde el primer campo magnético o el segundo campo magnético tiene una intensidad de campo de aproximadamente 1 micro-Tesla a aproximadamente 10 Tesla.
- 25 6. El dispositivo como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde el primer imán o el segundo imán son electromagnéticos.

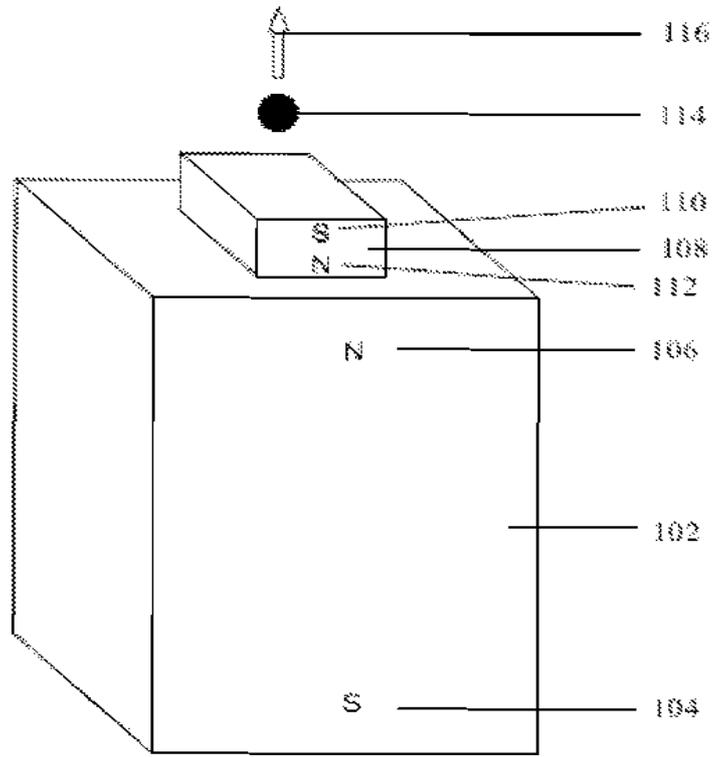


Figura 1A

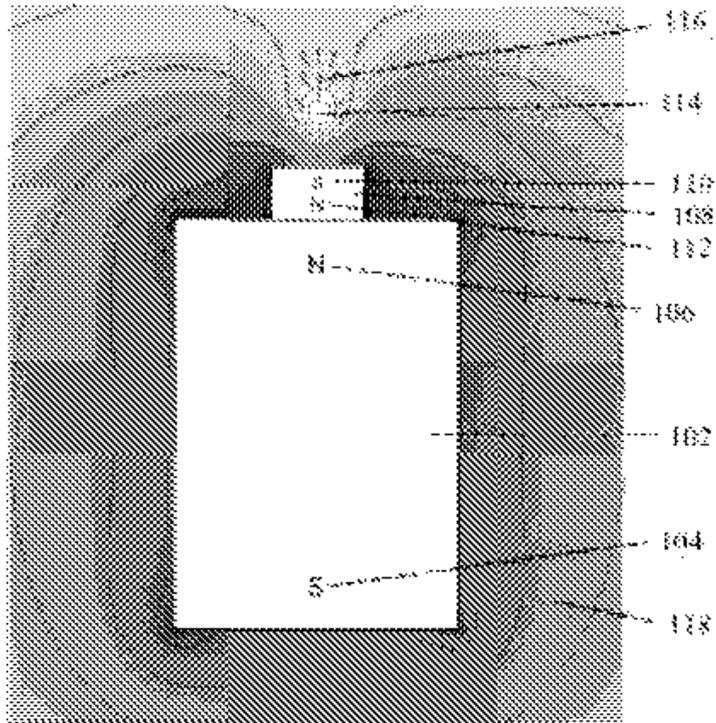
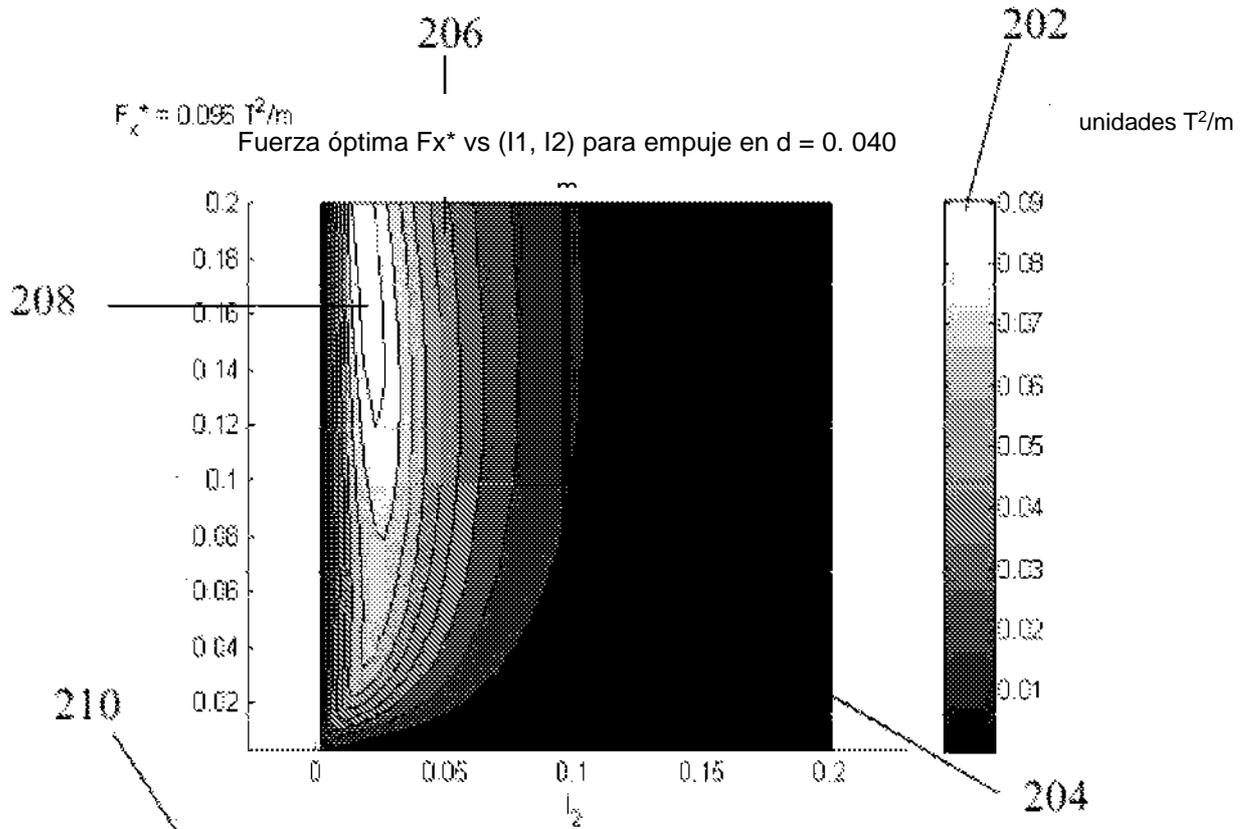


Figura 1B



Opción: $(l_1^*, l_2^*) = (0,176, 0,019) \text{ m}$, $(w_1^*, w_2^*) = (0,200, 0,067) \text{ m}$, $(T_1^*, T_2^*) = (1,50, -1,50) \text{ Tesla}$

Figura 2

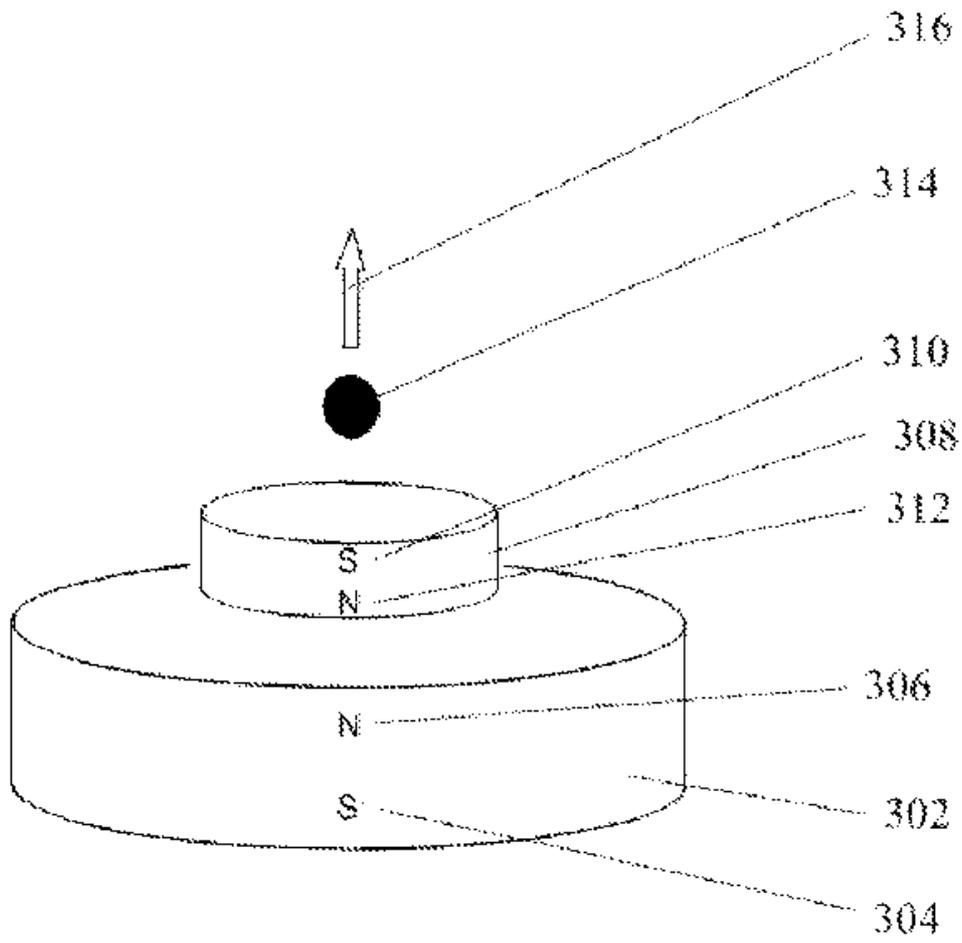


Figura 3

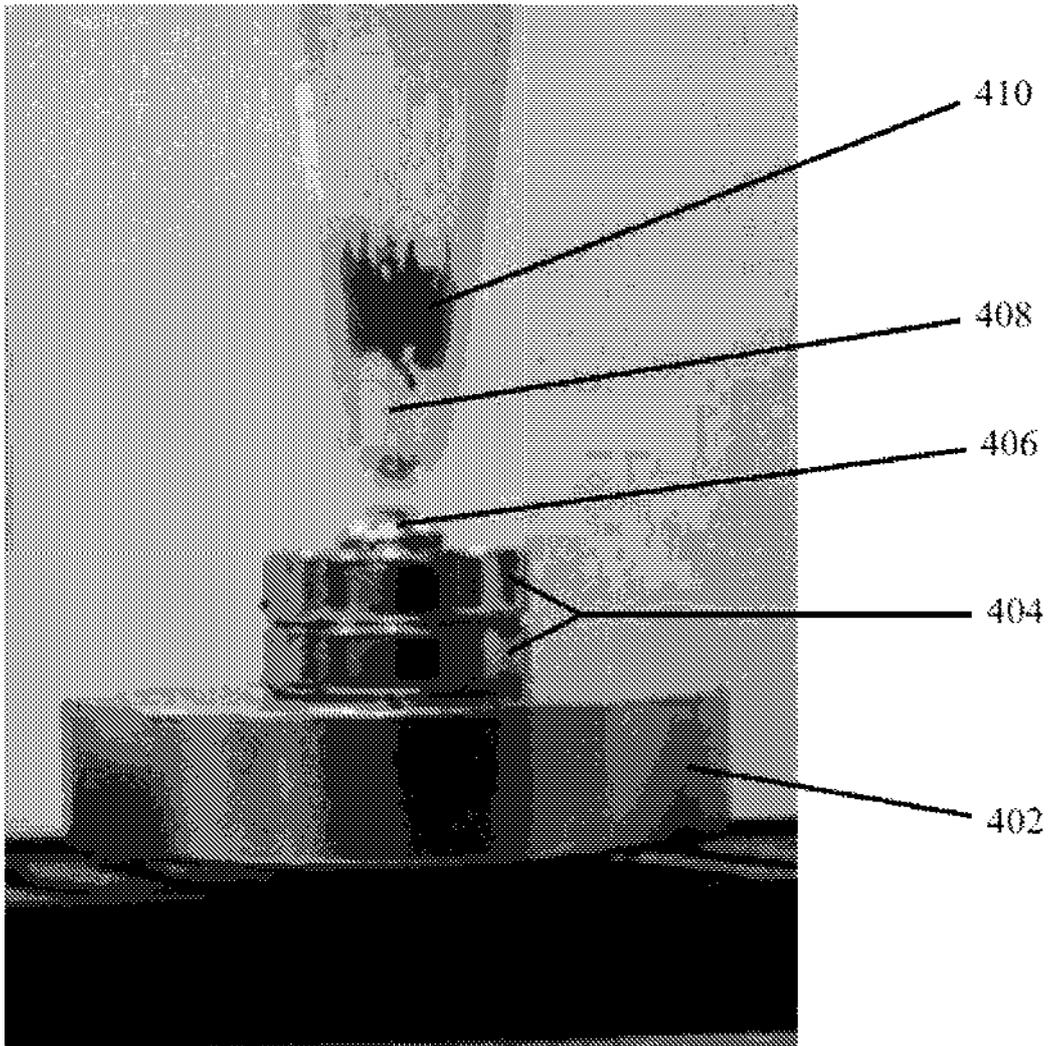


Figura 4

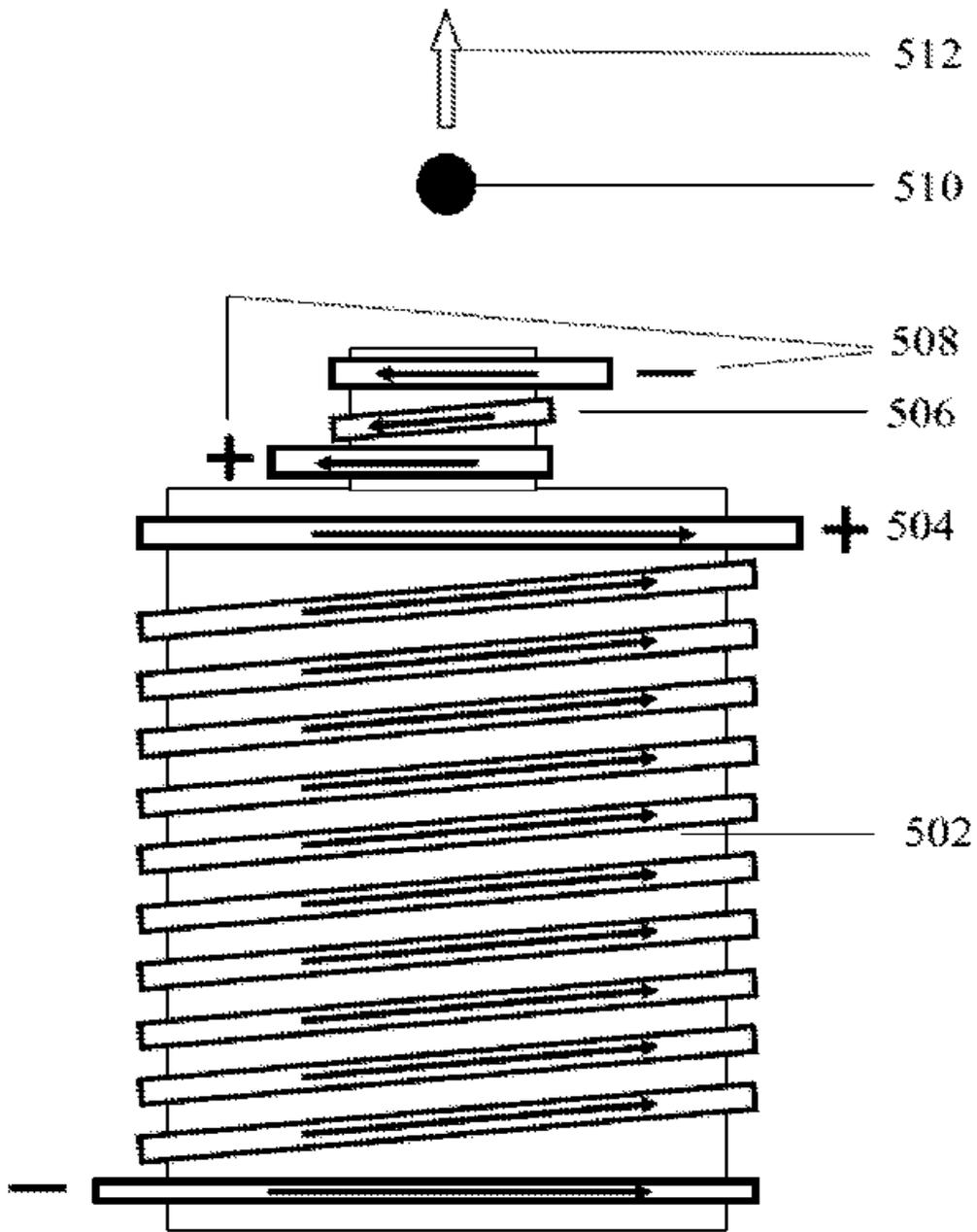


Figura 5

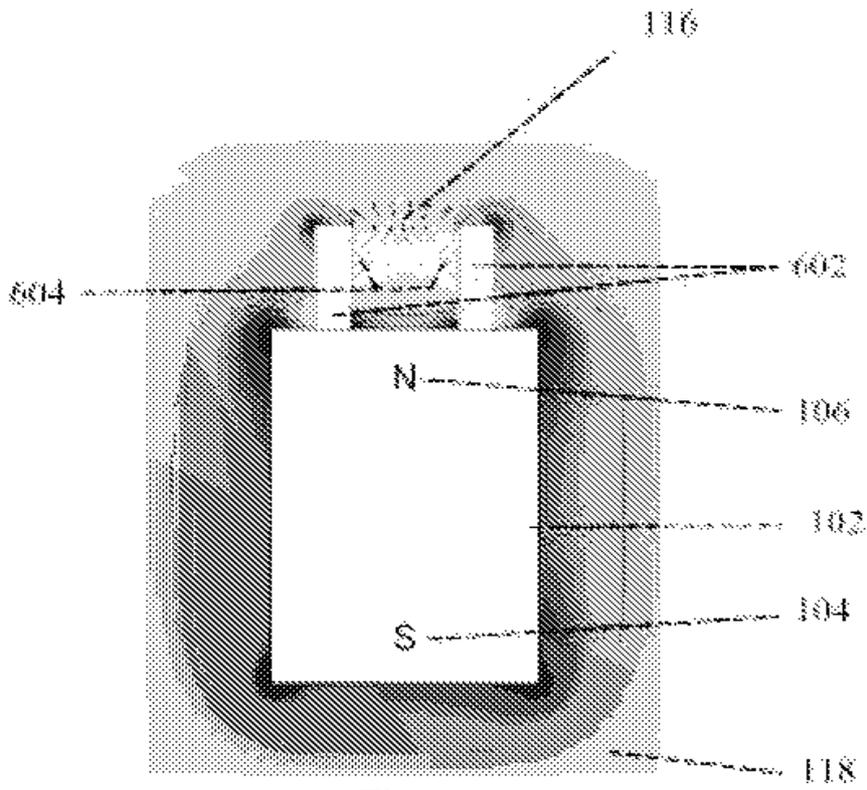


Figura 6

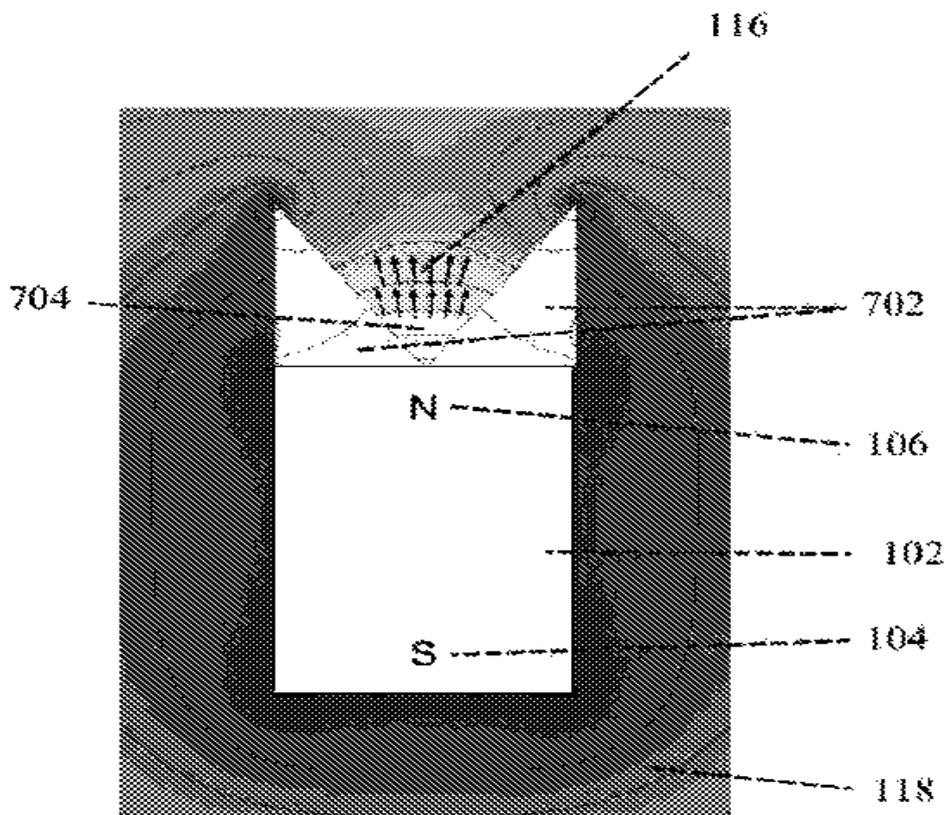


Figura 7

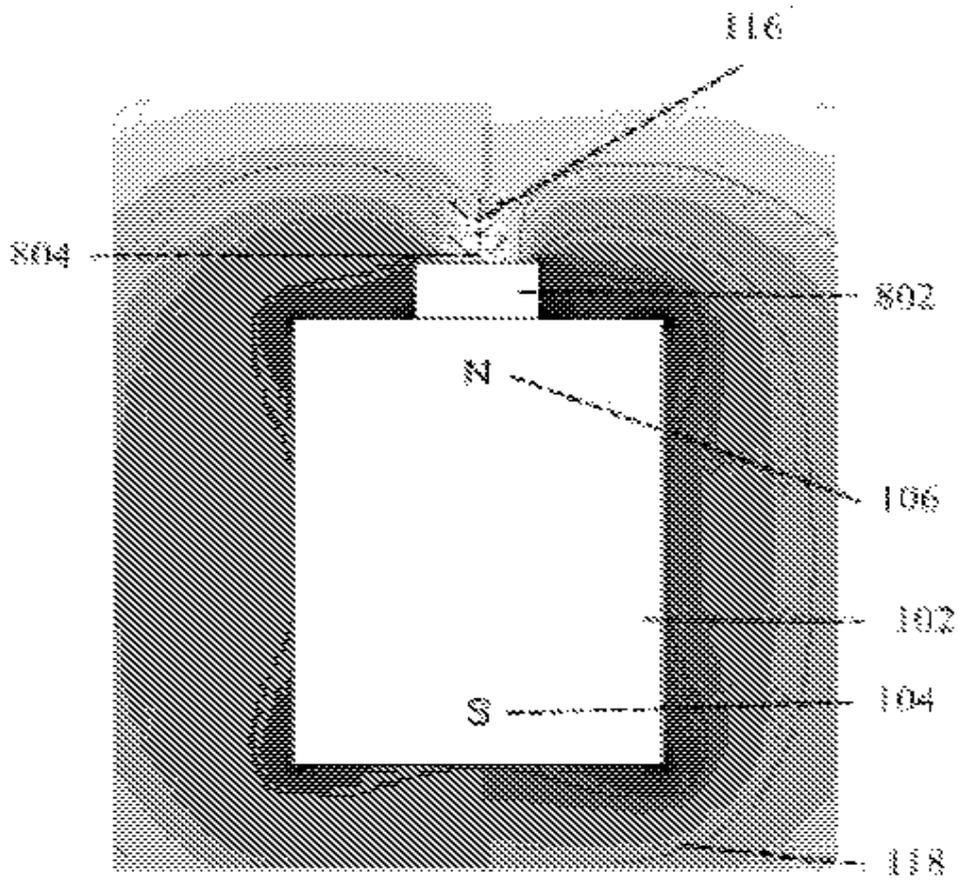


Figura 8

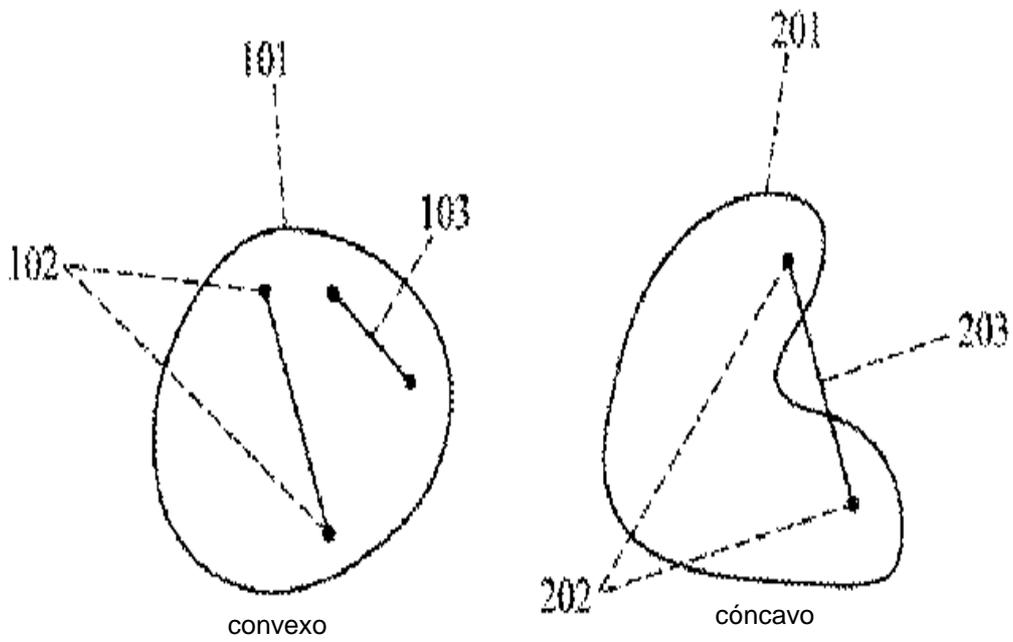


Figura 9A

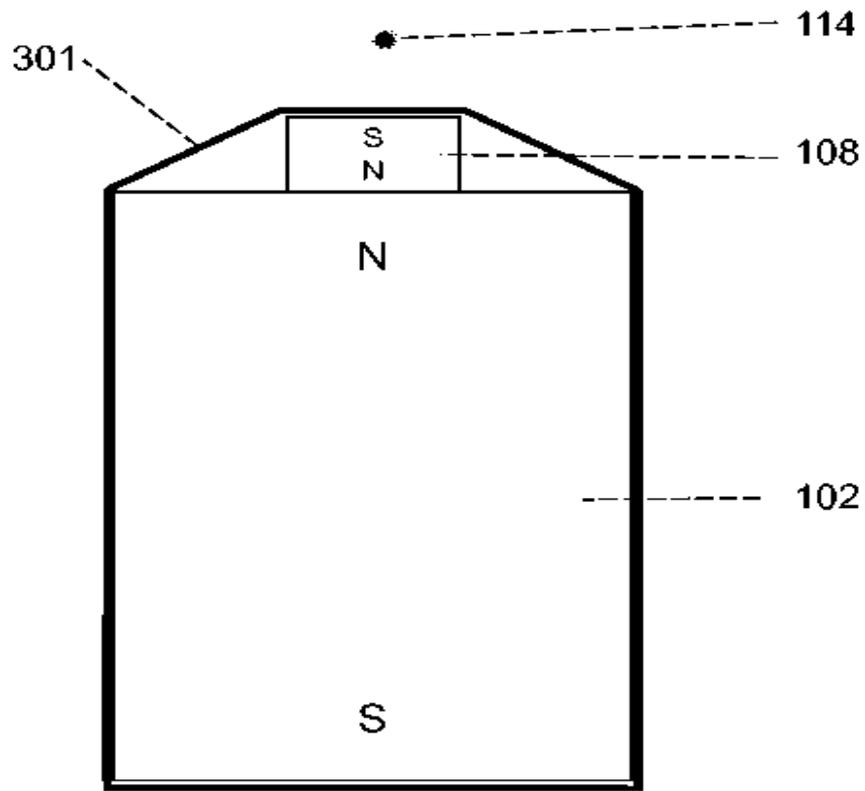


Figura 9B

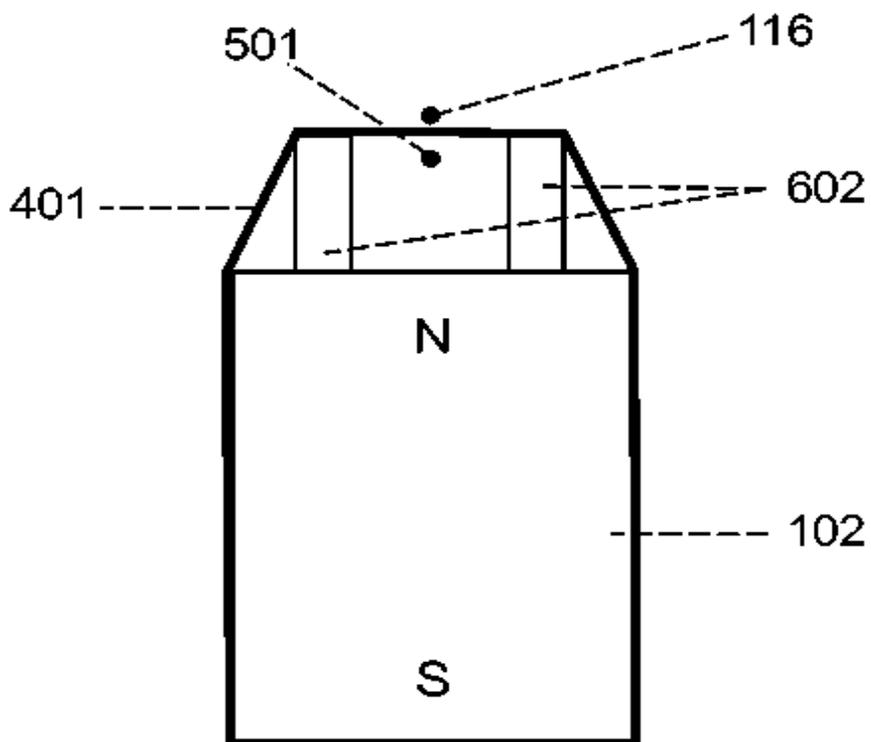


Figura 9C

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es solo para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha tenido mucho cuidado al compilar las referencias, los errores u omisiones no pueden excluirse y la OEP renuncia a toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 62072656
- US 20100212676 A1
- WO 2009086071 A2
- US 3923232 A, Houska

Literatura no patentada citada en la descripción

- Putting therapeutic nanoparticles where they need to go by magnet systems design and control. **COMAEE y otros** Magnetic nanoparticles from fabrication to clinical applications serial therapy, chemistry to clinic, bench to the side. CRC press, 2012, 431-433
- **ENGEL-HERBERTA; HESJEDAL.** Calculation of the Magnetic Stray Field of a Uniaxial Magnetic Domain. *J. Appl. Phys.*, Marzo 2005, vol. 97, 74504
- Calculation of the Magnetic Stray Field of a Uniaxial
- Magnetic Domain. **ENGEL-HERBERT; HESJEDAL.** *J. Appl. Phys.* Marzo 2005, vol. 97, 74504
- **ALEXANDER BARVINOK.** A Course in Convexity. *Graduate Studies in Mathematics*, vol. 54