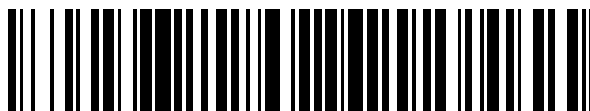


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 796 236**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2015 PCT/FI2015/050589**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.03.2017 WO17042422**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2015 E 15771668 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 3347081**

54 Título: **Aparato para administrar sustancias a los huesos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
26.11.2020

73 Titular/es:
REVENIO RESEARCH OY (100.0%)
Äyritie 22
01510 Vantaa, FI

72 Inventor/es:
MOILANEN, PETRO;
NIEMINEN, HEIKKI;
SALMI, ARI;
HÄGGSTRÖM, EDWARD y
GARCÍA PÉREZ, ALEJANDRO

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 796 236 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

Aparato para administrar sustancias a los huesos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al cuidado de la salud ósea y a la gestión de la salud. La invención se ocupa de la detección de un hueso débil y de la curación del hueso débil o fracturado *in vivo*.

10 Las enfermedades óseas son trastornos que se producen en la reconstrucción de tejido óseo. Como consecuencia de ello, los huesos pueden volverse mecánicamente débiles. La reducción de la densidad mineral ósea (DMO) es un proceso natural relacionado con el envejecimiento después de los 20 años. Sin embargo, algunas enfermedades óseas, tales como la osteoporosis, pueden causar pérdida excesiva de DMO. También pueden causar trastornos óseos carencias en la ingesta de nutrientes (p. ej., calcio y vitamina D y C), desequilibrio hormonal y anomalías celulares.

15 Las fracturas óseas se clasifican como fracturas de bajo impacto y fracturas de alto impacto. Las fracturas de bajo impacto (o fragilidad) son causadas predominantemente por una resistencia ósea deteriorada, que resulta del envejecimiento o de una enfermedad ósea, y pueden producirse debido a un impacto mecánico que ocurre, por ejemplo, después de resbalar o caerse. Las fracturas de alto impacto (o traumáticas) implican un estrés excesivo causado por accidentes traumáticos y pueden producirse en un hueso sano. Un hueso se considera débil cuando aumenta el riesgo de fractura por fragilidad.

20 Estado de la técnica

25 Hay una necesidad de métodos para detectar y sanar huesos débiles, preferiblemente antes de que se produzcan fracturas.

30 Varios grupos de investigación están desarrollando inferencia localizada de técnicas de calidad ósea. Para ello, el ultrasonido cuantitativo (QUS) es una de las propuestas más prometedoras. Sin embargo, la detección ultrasónica de sitios de fractura clínicamente relevantes, tales como la cadera y las vértebras es un desafío y requiere un mayor desarrollo.

35 Un hueso débil se trata típicamente mediante la administración sistémica de fármacos y factores de crecimiento. Tales fármacos y factores de tipo fármaco se absorben en todo el cuerpo. Por lo tanto, se pueden requerir altas dosis para obtener suficientes efectos terapéuticos en el hueso. Sin embargo, el fármaco, especialmente en altas dosis, puede causar efectos secundarios fuera de los sitios de fractura, algunos de los cuales pueden ser graves.

40 El tratamiento de tejidos basado en la administración y liberación de fármacos se ha presentado para sitios de tejidos blandos. En particular, un informe reciente detalla la administración y liberación con ayuda de ultrasonido en cartílago articular (Nieminen et al., *Ultrasound Med Biol* 41 (8): 2259-2268, 2015) y hueso subcondral a través de cartílago articular (Nieminen et al., *Ultrasonics Symposium (IUS)*, 2012 IEEE International, páginas 1869-1872). Para metástasis óseas, hay informes sobre la liberación localizada de fármacos con ayuda de ultrasonido, primero transportados a las inmediaciones del sitio de terapia a través de la circulación sanguínea (Staruch et al., *Radiology* 263 (1): 117-127, 2012). Sin embargo, no se conoce ningún método para llevar a cabo al mismo tiempo liberación y deposición. Además, no existe una metodología conocida que permita construir un dispositivo portátil para detectar hueso débil (sitio con riesgo de fractura) después de un tratamiento localizado instantáneo.

45 En el documento US6231528 B1 del estado de la técnica se presenta una tecnología *in vivo* para usar ultrasonido en combinación con un compuesto biomédico o factor de crecimiento óseo para inducir respuestas de curación, crecimiento y crecimiento interno en hueso. Con este fin, el estímulo ultrasónico aplicado de forma no invasiva se utiliza para transportar el factor de crecimiento óseo desde la superficie externa del tejido blando al hueso, y para mejorar sinérgicamente la interacción entre el factor de crecimiento óseo y el hueso. Esta tecnología no incluye la deposición de los objetos transportados ultrasónicamente y describe el uso de ultrasonido solo para administración en el contexto de un transductor de ultrasonido extracorpóreo, un pulsador de ultrasonido, compuestos biomédicos y factores de crecimiento óseo. Además, la tecnología no incorpora ondas ultrasónicas focalizadas que son vitales para un tratamiento altamente localizado.

50 Además, se hace referencia al documento US2015/125808 A1.

60 Breve descripción de la invención.

El objeto de esta invención es obtener una tecnología mejorada para el transporte y deposición de objetos en huesos para una gestión localizada efectiva y controlable del cuidado de la salud ósea. Esto se logra mediante un kit, que comprende una disposición de administración de objetos para administrar objetos a los huesos, y un medio de retención configurado para contrarrestar la difusión pasiva fuera de la diana y formado por uno o una de una capa de

cobertura que tiene un coeficiente de perfusión más bajo que el de los tejidos circundantes, un objeto activo que tiene un tamaño suficiente para evitar una difusión pasiva fuera de la diana en el hueso, una sustancia que se expande y cubre el sitio diana en el hueso, un medio para la aplicación consecutiva de ondas mecánicas a fin de mantener la sustancia en la diana después de la aplicación de ondas mecánicas para depositar la sustancia, comprendiendo dicha disposición una fuente ultrasónica, fotoacústica o de plasma configurada para generar ondas mecánicas localizadas, y estando dicha disposición configurada para realizar una deposición localizada de objetos cerca del hueso, exponer los objetos y el hueso a dichas ondas mecánicas localizadas para forzar los objetos hacia el hueso, y realizar la retención de los objetos depositados en el hueso, usando dicho medio de retención, a fin de evitar que los objetos depositados se salgan del sitio diana en el hueso.

La invención se define en el conjunto de reivindicaciones que se acompaña. La invención se basa en la generación de ondas mecánicas localizadas en un tejido, en la deposición localizada de los objetos cerca del hueso y en la deposición de los objetos en el hueso por el efecto de dichas ondas mecánicas.

La dirección de transporte y deposición de objetos en tejido óseo no se limita al transporte y deposición desde una superficie perióstica ósea (es decir, exterior) a un tejido óseo. El transporte y deposición de objetos también se puede obtener desde cualquier superficie de una cavidad (p. ej. una superficie endosteal) o poro a tejido óseo.

El beneficio de la invención es que el conjunto de medios propuesto proporciona un potencial terapéutico mejorado y una gestión avanzada del efecto terapéutico en comparación con el estado de la técnica más reciente.

Breve descripción de las figuras.

La figura 1 muestra realizaciones preferidas de la invención.

La figura 2 muestra realizaciones alternativas de la invención.

La figura 3 muestra resultados preliminares.

Descripción detallada de la invención

En la presente invención se presenta una disposición de administración de objetos para administrar objetos a los huesos. El objeto que se administra es, por ejemplo, una molécula de fármaco o moléculas para el tratamiento de la osteoporosis. La disposición comprende un medio para generar ondas mecánicas localizadas en un tejido. Dicho medio es, por ejemplo, al menos uno o una de un emisor de ondas mecánicas 108, 113, un conductor de energía 109, una fuente de sonido 111 y una guía de ondas 112. Dicho medio 108, 111 es, por ejemplo, un transductor de ultrasonido o una fuente de ultrasonido. La disposición comprende además un medio para realizar una deposición localizada de los objetos 103 contenidos en un límite de material 104 cerca de una interfaz ósea 107, y un medio para exponer los objetos y el hueso a dichas ondas mecánicas, obteniéndose una deposición 110 de los objetos en el hueso. Dicho medio para realizar una deposición localizada es, por ejemplo, al menos uno o una de una estructura hueca 101, 201, un filo de corte 102, un depósito 200 y una jeringa 203. El medio de exposición es, por ejemplo, al menos uno de los medios de acuerdo con los signos de referencia 108, 109, 111, 112 y 113. El medio 108, 109, 111, 112, 113 puede atravesar la piel 105 o tejidos 106.

La disposición de acuerdo con la presente invención comprende preferiblemente un medio para transportar los objetos al hueso 107 a fin de obtener la deposición de los objetos 110 en el hueso. El medio para transportar es, por ejemplo, al menos uno de los medios de acuerdo con los signos de referencia 101, 102, 103, 108 y 109. En una realización, el emplazamiento de hueso débil se detecta mediante ultrasonido cuantitativo (QUS) o ecografía. Una vez definido el hueso débil, la deposición de objetos en el hueso débil se puede obtener con ondas mecánicas generadas con el mismo sistema de ultrasonido o diferente del utilizado para QUS o ecografía.

La disposición de acuerdo con la presente invención puede comprender un medio, es decir, al menos uno de los medios de acuerdo con los signos de referencia 108, 113, 109, 111, 112 y 204a-e, para generar ondas mecánicas localizadas en el tejido a fin de realizar la localización basándose al menos en uno de ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) 204c, guías topológicas para ultrasonido 112 y control electromagnético de los objetos para mejorar la focalización de la difusión. Es esencial para la deposición localizada, localizar el campo de ondas mecánicas de accionamiento (o de sonido) dentro del tejido, en el punto preferido en o cerca del hueso (p. ej. una parte débil del hueso). La localización del campo de ondas mecánicas de accionamiento se realiza mediante ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) o ultrasonido topológico (guías de ondas o topologías de alto orden, es decir, estructuras fractales). La localización también se puede realizar mediante un contraelectrodo o campos electromagnéticos que controlan el campo u objetos, para mejorar la focalización de la difusión.

En una realización de acuerdo con la presente invención, la disposición puede comprender un medio, es decir, al menos uno de los medios de acuerdo con los signos de referencia 108, 113, 109, 111, 112 y 204a-e, para generar ondas mecánicas localizadas en un tejido en función de ultrasonido de inversión de tiempo que realiza focalización adaptativa. El ultrasonido de inversión de tiempo permite una focalización adaptativa a través de un medio no homogéneo, tal como tejido blando o hueso trabecular.

La disposición también puede comprender un medio, es decir, al menos uno de los medios de acuerdo con los signos de referencia 108, 113, 109, 111, 112, 200, 201, 203 y 204a-e, para realizar deposición localizada de los objetos cerca del hueso en función de una transformación fotoacústica a fin de generar ondas mecánicas cerca de los objetos. La transformación fotoacústica también permite la introducción de la fuente de sonido en el tejido. En esta propuesta, el tejido se irradia con ondas electromagnéticas (por ejemplo, pulso de láser), que atraviesan el tejido y se absorben en él. La absorción causa expansión térmica localizada, lo que da como resultado una emisión de ondas mecánicas (es decir, campo de sonido) en el punto de expansión térmica. El campo de sonido resultante se puede ajustar mediante parámetros del haz óptico (por ejemplo, longitud de onda, duración de pulso y tamaño y forma geométricos del haz óptico, número de puntos iluminados y escalonamiento temporal del inicio de la iluminación de los diferentes puntos). Estos parámetros influyen en la profundidad de penetración, la absorción y la dispersión en el tejido y determinan el campo de sonido emitido. La energía del haz electromagnético puede absorberse en cualquier parte del tejido o en los objetos que se están depositando o una combinación de ambos. En particular, los coeficientes de absorción óptica característicos de diferentes capas del tejido blando y el hueso son funciones de la longitud de onda óptica. De ese modo, el ajuste de la longitud de onda óptica permite, por ejemplo, maximizar la relación de absorción entre el hueso y el tejido blando y da como resultado la localización de la fuente de sonido en o cerca del hueso. La localización también se puede obtener mediante el uso de una fuente puntual (por ejemplo, 108, 113, 204a-b), independiente de la técnica de implementación.

En otra realización de acuerdo con la presente invención, la disposición comprende un medio para seleccionar los objetos de un depósito de objetos y forzar los objetos hacia el hueso. Los objetos (por ejemplo, moléculas) se seleccionan del depósito de objetos (por ejemplo, solución) y son forzados hacia el hueso.

La disposición puede comprender un medio, es decir, al menos uno de los medios de acuerdo con los signos de referencia 108, 113, 109, 111, 112, 200, 201, 203 y 204a-e, para realizar una retención de objetos 103, 110 depositando además de los objetos una capa de cobertura que tiene un coeficiente de perfusión más bajo que el de los tejidos circundantes. El propósito de la retención es evitar que los objetos depositados se salgan de la diana (hueso). La retención se realiza depositando otra capa de cobertura que tiene un coeficiente de perfusión mucho más bajo si se compara con el de los de los tejidos circundantes. Esto también se puede realizar depositando una sustancia que se expanda y cubra la diana. Una realización alternativa de esta propuesta es utilizar un objeto activo, que sea demasiado grande para la difusión pasiva, pero que pueda depositarse de manera activa utilizando el método descrito en la invención. El tamaño grande evita entonces la difusión pasiva fuera de la diana. La retención también se puede controlar mediante sonicación consecutiva: la primera aplicación de ondas mecánicas deposita la sustancia en la diana, seguido de varias aplicaciones de ondas mecánicas que mantienen la sustancia en la diana (contrarrestan la difusión pasiva fuera de la diana).

En otra realización de acuerdo con la presente invención, la disposición puede comprender un medio, es decir, al menos uno de los medios de acuerdo con los signos de referencia 101, 102, 103, 108, 113, 109, 111, 112, 200, 201, 203 y 204a-e, para activar objetos de manera selectiva en diferentes puntos de tiempo. Los objetos que están inactivos en el tejido son primero accionados para formar un depósito 103, 104, 110 de los objetos en el tejido. Después de esto, los objetos son activados de manera colectiva o selectivamente, p. ej. mediante ondas mecánicas, ondas electromagnéticas o temperatura. La activación selectiva permite la activación en diferentes puntos de tiempo, p. ej. un ingrediente de los objetos se puede activar directamente después de accionarlo y otro ingrediente se puede activar más tarde. Esto puede considerarse p. ej. catalización. En una realización alternativa, los diferentes fármacos son encapsulados en o sobre la superficie de p. ej., burbujas gaseosas (con o sin envolturas lipídicas o equivalentes) de varios tamaños correspondientes a varias frecuencias resonantes. Después del accionamiento, los objetos encapsulados son liberados en momentos deseados mediante sonicación a la frecuencia resonante correspondiente a la liberación de los objetos deseados.

La disposición también puede comprender un medio, es decir, al menos uno de los medios de acuerdo con los signos de referencia 108, 113, 109, 111, 112, 204a-e, para influir en el tejido 107, 105, 106, 110 y 205 mediante vibraciones mecánicas. Durante el montaje, en realizaciones *in situ* o *in vivo*, uno, dos o varios componentes son accionados en el tejido y luego tratados (sacudidos) mediante vibración mecánica. Esta sacudida provoca la fusión de los componentes en agregados más grandes que no pueden salirse del tejido diana (por ejemplo, hueso) o cuya tasa de escape se reduce.

En realizaciones de nanotecnología de acuerdo con la presente invención, la disposición de acuerdo con la presente invención puede comprender un medio de nanoestructura para controlar la difusión y amplificar la difusión. Nanonadadores o nanobarras funcionalizadas permiten un control mejorado de la difusión y amplificación de la difusión. También se puede obtener lo mismo, p. ej. mediante nanomotores, que son controlados por al menos uno o una de un campo externo, un campo interno, una fuente de energía externa y una fuente de energía interna.

En otra realización de acuerdo con la presente invención, la disposición puede comprender un medio (204a-e) para exponer los objetos y el hueso a dichas ondas mecánicas para depositar los objetos en el hueso utilizando al menos una de circulación sanguínea y cavidad de la médula ósea para el transporte de los objetos. Alternativamente, en lugar de accionarlos desde el lado perióstico del hueso, los objetos son accionados en el hueso desde el interior (p. ej. lado endosteal) (medio 204b), utilizando la circulación sanguínea y/o la cavidad de la médula ósea para el transporte inicial

de los objetos al sitio de tratamiento, p. ej. el sitio de la fractura, y luego aprovechar las ondas mecánicas para depositar los objetos en el hueso

En otras realizaciones, la disposición de acuerdo con la presente invención puede comprender un medio de frecuencia multicéntrica, es decir, al menos uno de los medios de acuerdo con los signos de referencia 108, 113, 109, 111, 112 y 204a-e, para generar ondas mecánicas de al menos dos frecuencias diferentes a fin de mejorar el transporte de los objetos y la deposición de los objetos.

La generación de ondas sonoras al menos a dos frecuencias centrales distintas puede mejorar el accionamiento. Por ejemplo, se puede utilizar un transductor de frecuencia en kilohercios (por ejemplo, 204d) para aumentar la permeabilidad en la superficie ósea (por ejemplo, periostio o endostio) y se puede utilizar un transductor de frecuencia en megahercios (por ejemplo, 204e) para empujar los objetos.

En realizaciones de acuerdo con la presente invención, el medio, es decir, al menos uno de los medios de acuerdo con los signos de referencia 108, 113, 109, 111, 112 y 204a-e, para generar ondas mecánicas localizadas en un tejido puede comprender una fuente de plasma. Alternativamente, en lugar de usar una propuesta convencional ultrasónica o fotoacústica, el campo de presión de accionamiento es generado por una fuente de plasma. La fuente de plasma se puede realizar, p. ej. mediante un láser focalizado o un descargador de chispa.

La figura 1 representa la realización preferida de la invención. Un catéter (101) que incluye un filo de corte (102) perfora la piel y el tejido. El catéter administra los objetos (103) y forma un depósito de objetos (103) con límite 104 cerca de la superficie ósea (107). La fuente de sonido comprende un conductor de energía (109) y un emisor de sonido (108). El emisor de sonido 108 puede ser, p. ej., un dispositivo piezoeléctrico plano, un dispositivo piezoeléctrico focalizado, una chispa, una chispa inducida por láser, EMUT (Transductor de ultrasonido en modo de energía), CMUT (Transductores ultrasónicos capacitivos micromecanizados), PMUT (transductores ultrasónicos piezoeléctricos micromecanizados) y equivalentes. La onda mecánica generada por el emisor de sonido traslada los objetos al hueso (110). En otra realización, la fuente de sonido (111) está situada fuera del tejido y la onda mecánica es transmitida al tejido y al ingrediente activo a través de una guía de ondas (112). En una realización de la invención, se transmite una onda mecánica de, p.ej., 10 – 500 kHz a través de al menos uno o una de una guía de ondas (112), un ingrediente activo (103), un tejido (106) y un emisor de sonido (108). Esta onda mecánica altera la permeabilidad de la membrana ósea. Otra onda mecánica de, p.ej., 0,5 - 50 MHz se transmite posteriormente al límite. Esta onda mecánica deposita el ingrediente activo del depósito en el hueso.

De acuerdo con una realización, 111 es una fuente de luz y la onda de luz es guiada al depósito 103, 104 y al hueso 107 a través de una fibra óptica 112 o una pared interna reflectante de un catéter 101. La onda de luz es absorbida por un ingrediente activo 103 o un hueso 107 para generar ondas sonoras inducidas por luz para trasladar el ingrediente activo 103 al hueso 107.

El objeto puede ser, p. ej., moléculas, fármacos, vehículos que contienen el objeto, un agente de contraste de imagen, minerales o nanofibras. Materiales biológicamente activos que pueden ser de interés incluyen analgésicos, antagonistas, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antianginosos, agentes antiarrítmicos, antibióticos (incluidas las penicilinas), anticoesteroles, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antagonizadores de dopamina, antihistamínicos, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, agentes antipsicóticos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, agentes antifúngicos, sedantes ansiolíticos (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, agentes bloqueantes beta-adrenoceptores, productos sanguíneos y sustitutos, agentes anticancerígenos, agentes cardiocinotrópicos, medios de contraste, corticosteroides, supresores de la tos (expectorantes y mucolíticos), diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), agentes hemostáticos, agentes inmunosupresores e inmunoactivos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpaticomiméticos, calcitonina paratiroidea y bifosfonatos, prostaglandinas, radiofármacos, hormonas sexuales (incluidos los esteroides), agentes antialérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpaticomiméticos, agentes tiroideos, vasodilatadores, agentes bloqueantes neuronales, agentes anticolinérgicos y colinomiméticos, agentes antimuscarínicos y muscarínicos, vitaminas y xantinas. Medicamentos ejemplares pueden ser, p. ej. ácido ibandrónico, ácido zolendrónico, teriparatida, denosumab, TGF-beta, FGF-beta y BB1/biopharm. Según una realización, el emisor de sonido (108) es un transductor confocal que incluye dos transductores de diferentes frecuencias centrales. De acuerdo con una realización, las dos frecuencias generan una tercera frecuencia que actúa como la onda que traslada el ingrediente activo.

De acuerdo con una realización, la pared de catéter (101) o guía de ondas (112) actúa como un «dedo frío», es decir, la energía térmica es absorbida por los tejidos expuestos a calentamiento inducido por ultrasonido.

La figura 2 muestra otro medio para trasladar objetos, p. ej., ingredientes activos, al hueso. Una jeringa (203), cargada con los objetos que contienen ingrediente activo (200), está conectada con una aguja (201) a una arteria principal que transporta los objetos con el flujo sanguíneo al sitio de tratamiento. Un generador de ultrasonido (204a), que comprende al menos uno de 101, 103, 108, 111, 112, 113, 109 genera el ultrasonido que traslada localmente el fármaco al hueso. En una realización alternativa, el sistema de ultrasonido funciona por vía intravenosa (204b). En otra realización alternativa, las ondas de ultrasonido son focalizadas a través de la piel y el tejido en el hueso, el

depósito de huesos 103 y el límite 104, 107 con un generador de ultrasonido (204c). En otra realización alternativa, un sistema de ultrasonido combinado comprende dos transductores diferentes, uno de los cuales (204d) traslada el ingrediente activo 205 a través del tejido y la piel (tal como sonoforesis), mientras que el otro (204e) traslada el ingrediente activo al hueso.

La figura 3 muestra resultados preliminares en hueso cortical compacto y canceloso esponjoso. (a) Imagen de microscopía óptica de hueso cortical en la que hemos administrado agente de contraste (azul de metileno; imagen en la parte superior) utilizando ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIU) (Parámetros: frecuencia de ráfaga sinusoidal: 2,17 MHz; ciclos por ráfaga: 200, frecuencia de repetición de pulso: 1000 Hz). La escala de grises representa absorción óptica. El haz de ultrasonido mejora la administración, como se indica con una flecha. No se observa un efecto similar en una muestra de control (imagen en la parte inferior), extraída de del mismo trozo de hueso y tratada de manera constante, aunque sin ultrasonido. (b) Fotografía del resultado de un experimento relacionado en hueso esponjoso (frecuencia de ráfaga sinusoidal: 2,17 MHz; ciclos por ráfaga: 100, frecuencia de repetición de pulso: 600 Hz).

La administración localizada de objetos al hueso incluye transporte y deposición de acuerdo con las realizaciones preferidas o alternativas de la invención, como se describe en las figuras 1 y 2. En una fase, un objeto o grupo de objetos se transporta al hueso. En la segunda fase, un segundo objeto se transporta al hueso. El segundo objeto se administra cerca de las vías de paso, a través de las cuales se ha desplazado el primer objeto para evitar que falle el primer objeto. El segundo objeto puede automontarse alternativamente consigo mismo o con el primer objeto para crear estructuras de gran tamaño (por ejemplo, mediante mecanismos tales como automontaje) a fin de reducir la velocidad o evitar que fallen los objetos con efecto terapéutico. El papel del segundo objeto también puede ser para catalizar el efecto terapéutico del primer objeto. La catalización se puede obtener también exponiendo al menos uno de los objetos a ondas mecánicas o electromagnéticas.

La deposición localizada se realiza empleando una de las combinaciones presentadas o diferente de las técnicas y métodos presentados.

REIVINDICACIONES

1. Kit que comprende:
una disposición de administración de objetos (101, 111, 201, 203, 204a) para administrar objetos (110) a los huesos
5 y un medio de retención (108, 113, 109, 111, 112, 200, 201, 203, 204a-e) formado por uno o una de
 - una capa de cobertura que tiene un coeficiente de perfusión más bajo que el de los tejidos circundantes,
 - un objeto activo que tiene un tamaño suficiente para evitar una difusión pasiva fuera de la diana en el hueso,
 - una sustancia configurada para expandirse y cubrir el sitio diana en el hueso, y
 - un medio para la aplicación consecutiva de ondas mecánicas a fin de mantener la sustancia en la diana,10 después de la aplicación de ondas mecánicas para depositar la sustancia,
en donde dicha disposición de administración de objetos comprende una fuente ultrasónica, fotoacústica o de plasma configurada para generar ondas mecánicas localizadas, y
en donde dicha disposición de administración de objetos está configurada para
 - realizar la deposición localizada de objetos cerca del hueso,
 - 15 - exponer los objetos y el hueso a dichas ondas mecánicas localizadas para forzar los objetos hacia el hueso,y
en donde dicho medio de retención está configurado para realizar la retención de los objetos depositados en el hueso, a fin de evitar que los objetos depositados se salgan del sitio diana en el hueso.
- 20 2. Kit de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la disposición de administración de objetos comprende un medio (101, 102, 103, 108, 109) para transportar los objetos al hueso a fin de obtener la deposición de los objetos en el hueso.
- 25 3. Kit de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la disposición de administración de objetos comprende un medio (108, 113) para generar ondas mecánicas localizadas en el tejido, realizándose la localización en función de al menos uno o una de ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU), guía de ondas, control electromagnético del campo de ondas y control electromagnético del objeto para mejorar la focalización de la difusión.
- 30 4. Kit de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la disposición de administración de objetos comprende un medio (108, 113) para generar ondas mecánicas localizadas en un tejido en función de una focalización adaptativa que realiza ultrasonido de inversión de tiempo.
- 35 5. Kit de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la disposición de administración de objetos comprende un medio para realizar una deposición localizada de objetos cerca del hueso en función de una transformación fotoacústica a fin de localizar el medio para generar ondas mecánicas localizadas en el tejido y a fin de reducir la deposición de energía ultrasónica en el tejido adyacente al hueso con respecto al mismo en el hueso.
- 40 6. Kit de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la disposición de administración de objetos comprende un medio para seleccionar objetos del depósito de objetos y forzar los objetos hacia el tejido óseo.
- 45 7. Kit de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la disposición de administración de objetos comprende un medio para activar objetos de manera selectiva en diferentes puntos de tiempo.
- 50 8. Kit de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la disposición de administración de objetos comprende un medio para influir en una estructura diana mediante vibraciones mecánicas a fin de mejorar la deposición.
- 55 9. Kit de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la disposición de administración de objetos comprende un medio de nanoestructuras para obtener al menos una de una difusión de control y una amplificación de la difusión.
10. Kit de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la disposición de administración de objetos comprende un medio (204a-e) para exponer los objetos y el hueso a dichas ondas mecánicas a fin de obtener la deposición de los objetos en el hueso utilizando al menos una de la circulación sanguínea y la cavidad de la médula ósea para el transporte de los objetos.
11. Kit de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la disposición de administración de objetos comprende un medio de frecuencia multicéntrica para generar ondas mecánicas de al menos dos frecuencias diferentes a fin de mejorar el transporte de los objetos y la deposición de los objetos.

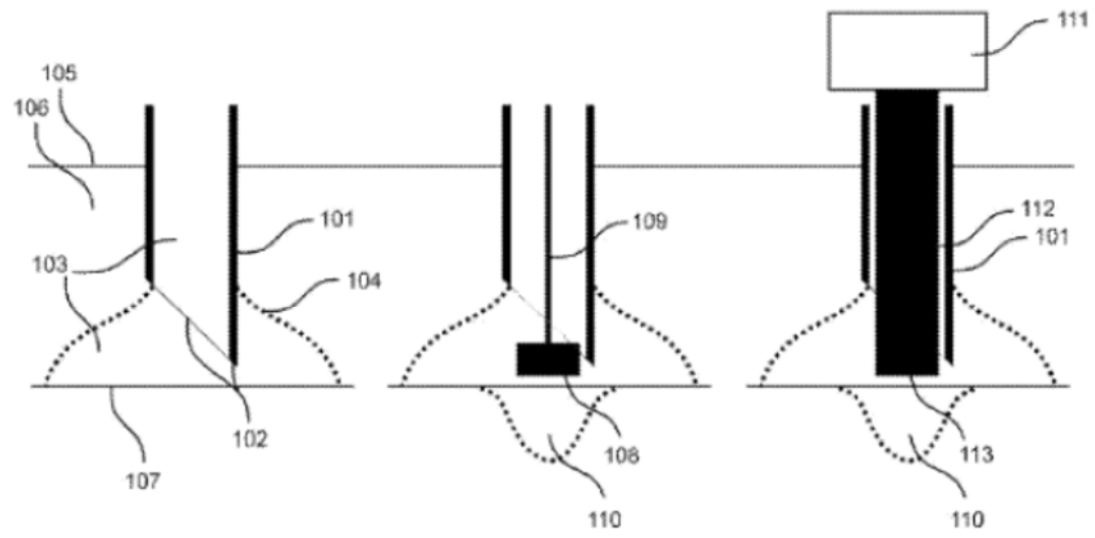


Figura 1

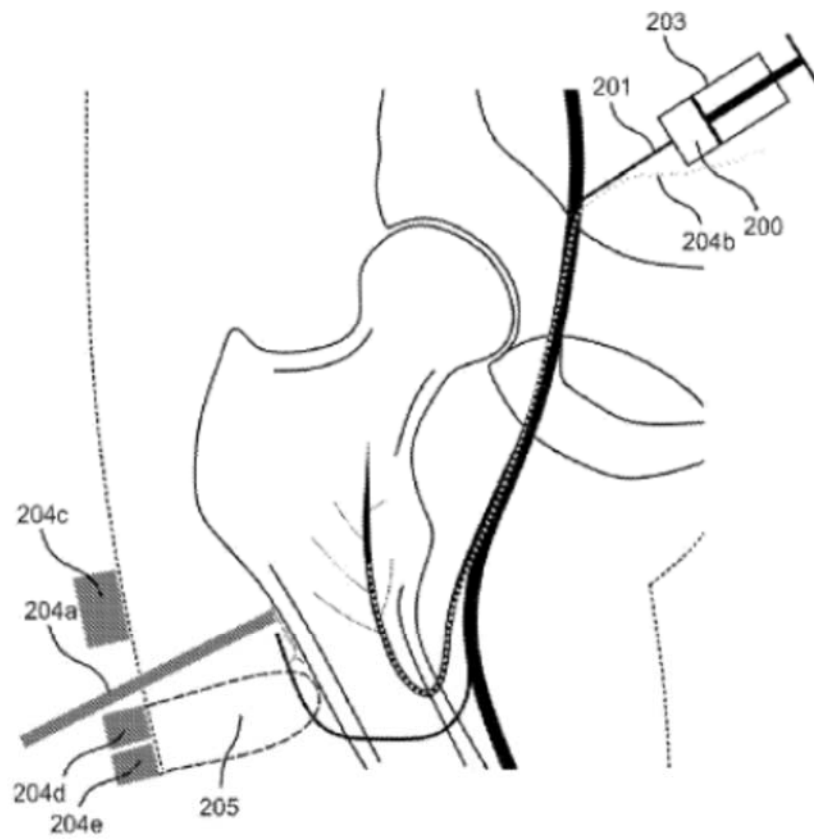
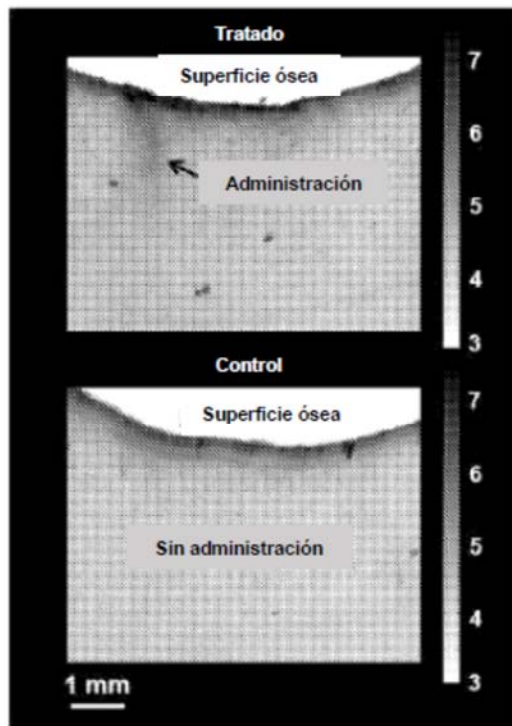


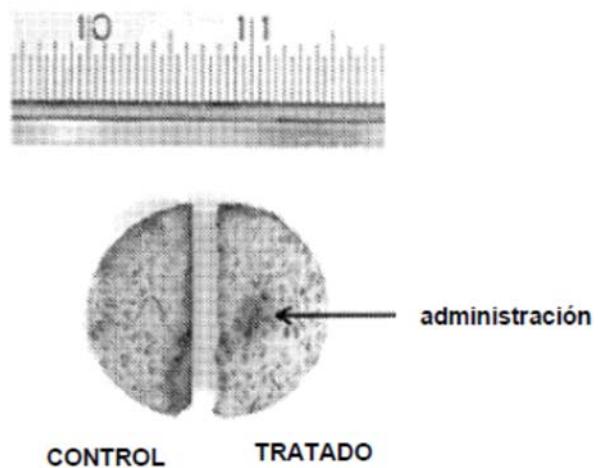
Figura 2

HUESO COMPACTO (FÉMUR BOVINO)



a)

HUESO CANCELOSO (RODILLA BOVINA)



b)

Figura 3