

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 079 109**

51 Int. Cl.:

A61N 7/00 (2006.01)

A61N 7/02 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2021** **PCT/EP2021/072706**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.02.2022** **WO22034237**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2021** **E 21766410 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2026** **EP 4196215**

54 Título: **Aparato médico para la transmisión no invasiva de ondas de cizalladura enfocadas para afectar al comportamiento celular**

30 Prioridad:

14.08.2020 EP 20382752

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

21.09.2026

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD DE GRANADA (100,00%)
Hospital Real. Avda. del Hospicio s/n
18071 Granada, ES

72 Inventor/es:

RUS CARLBORG, GUILLERMO;
MARCHAL CORRALES, JUAN ANTONIO;
SOLER VIZCAÍNO, JUAN;
MELCHOR RODRÍGUEZ, JUAN MANUEL;
CALLEJAS ZAFRA, ANTONIO MANUEL;
RIVEIRO TABOADA, MIGUEL;
JIMÉNEZ GONZÁLEZ, GEMA y
SINKUS, RALPH

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 3 079 109 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 médico para la transmisión no invasiva de ondas de cizalladura enfocadas para afectar al comportamiento celular

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un aparato médico que permite generar, de manera no invasiva y a una profundidad solicitada, ondas de cizalladura de torsión de frecuencia y amplitud controladas. El propósito es afectar a través de mecanotransducción al comportamiento celular, es decir, proliferación celular y migración celular. El objetivo es ayudar a la terapia tumoral clásica, por ejemplo, haciendo que las células sean más sensibles a los fármacos, o ganando tiempo durante la quimioterapia reduciendo la migración celular y, por tanto, ralentizando el proceso metastásico.

Antecedentes de la invención

Se conoce el hecho de que los tumores a menudo sean más rígidos que el tejido no afectado circundante siempre que se haya identificado la enfermedad. La naturaleza rígida de los tumores es la base para usar la palpación como método de diagnóstico en tejidos blandos como la mama y el abdomen, y más recientemente, como base para la detección de alta resolución de pequeñas lesiones mediante ecografía o elastografía por IRM. Estas observaciones clínicas, junto con experimentos *in vitro* que demuestran que la detección de rigidez por células cancerosas y estromales influye en la supervivencia y proliferación celulares, abrieron la puerta para muchas investigaciones que emplean nuevos materiales biocompatibles con propiedades viscoelásticas ajustables. Estos sistemas *in vitro* tienen el potencial de dilucidar los mecanismos mecánicos y moleculares mediante los cuales las células detectan cambios en su entorno y transducen señales físicas a las señales bioquímicas que controlan su función, bioquímica, y expresión génica. Se ha documentado recientemente la mecanotransducción de indicaciones físicas para iniciar rutas de señalización intracelular en muchos tipos de cánceres y se ha observado una amplia gama de efectos, que van desde cambios agudos tales como la activación de canales iónicos o proteína cinasas hasta cambios a largo plazo en el fenotipo celular que requieren el inicio de la transcripción génica y la producción de proteínas.

En la presente invención, se proporciona el uso de un aparato médico que permite generar, de manera no invasiva y a una profundidad solicitada, ondas de cizalladura de torsión de frecuencia y amplitud controladas con el propósito de afectar a través de mecanotransducción al comportamiento celular, es decir, la proliferación celular y migración celular, y, por tanto, tratar tumores.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Ilustración de un posible diseño del aparato médico, que no forma parte de la presente invención, que genera ondas de compresión para la coterapia tumoral, que comprende una carcasa, un acondicionador y electrónica externa, así como el elemento piezoeléctrico de generación de ondas con electrodos, un refuerzo de atenuación y una lente acústica en contacto con el cuerpo del paciente.

Figura 2. Ilustración de un posible diseño y aplicación del aparato médico, que no forma parte de la presente invención, que genera ondas de compresión transmitidas y enfocadas al tumor para coterapia, que comprende una carcasa y un soporte, un acondicionador y electrónica externa, así como el elemento piezoeléctrico de generación de ondas con electrodos, un refuerzo de atenuación y una lente acústica en contacto con el cuerpo del paciente.

Figura 3. Prueba de proliferación en diferentes tipos celulares durante las primeras 24 horas de estimulación con ondas de torsión. El aumento en veces (veces que aumenta la proliferación celular con respecto al día de partida) en el crecimiento celular de células madre cancerosas (CSC, por sus siglas en inglés) (A), células tumorales de melanoma diferenciadas (se aísla cada célula) (B), células tumorales diferenciadas en las que las células están formando agregados tridimensionales de conformación similar a las esferas formadas por CSC (C) y fibroblastos que forman agregados tridimensionales de conformación similar a las esferas formadas por CSC (D) a las 24 horas. Se muestran los valores de P en las tablas (a), (b), (c) y (d), representados como promedios $\pm$ E.E.M.

Figura 4. Prueba de proliferación en diferentes tipos celulares durante las primeras 24 horas de estimulación con ondas de torsión. El aumento en veces (veces que aumenta la proliferación celular con respecto al día de partida) en el crecimiento de células madre cancerosas (CSC) (A), células tumorales de melanoma diferenciadas (se aísla cada célula) (B), células tumorales diferenciadas en las que las células están formando agregados tridimensionales de conformación similar a las esferas formadas por CSC (C) y fibroblastos que forman agregados tridimensionales de conformación similar a las esferas formadas por CSC (D) a las 72 horas. Se muestran los valores normalizados en las tablas (a), (b), (c) (d), y se representan como la media $\pm$ E.E.M.

Figura 5. Efecto terapéutico de ultrasonidos de baja intensidad de compresión sobre CSC humanas. Se han recopilado evidencias iniciales de la eficacia del enfoque para células madre cancerosas (CSC) aisladas. Se muestran efectos diferentes de proliferación de CSC dependiendo de la combinación de frecuencia ultrasónica

(desde 50 kHz hasta 5 MHz, figuras 5A a 5E) con energía o amplitud (donde el control es energía cero, y los niveles crecientes de energía ultrasónica son E1, E2 y E3, respectivamente) frente al tiempo de cultivo de CSC (días D0, D1, D2, D3).

5 Figura 6. Prueba de proliferación con ondas de cizalladura de 10 Hz frente al control donde se han producido ondas de cizalladura con una técnica alternativa, usando un oscilador capaz de generar ondas estacionarias en un pocillo, en un tipo de cáncer diferente.

10 Figura 7. Efecto de la amplitud o energía de las ondas de cizalladura sobre la expresión de calreticulina: el nivel de cizalladura a una frecuencia dada sí que afecta a la respuesta celular. Aunque las fuerzas grandes (~0,9 % de deformación máxima por cizalladura) e intermedias (0,6 %) reducen la proliferación celular, los valores más pequeños (~0,3 %) estimulan la proliferación celular.

15 Figura 8. Evidencias preliminares de mecanoterapia en diferentes cultivos celulares después de 72 h. (A) La frecuencia de 10 Hz presentó las diferencias más significativas con el control para células madre cancerosas (CSC), pero todas ellas ralentizaron su crecimiento en comparación con el control. (B) Las células tumorales diferenciadas disminuyeron la tasa de proliferación para todas las frecuencias de células, no sólo por debajo del control, sino también por debajo del día 0. (C) Los fibroblastos se comportaron de manera diferente: la estimulación los hizo crecer más que el control, sugiriendo un efecto de onda de torsión diferente dependiendo del tipo celular, y sugiriendo que el impacto era positivo en células sanas.

Figura 9. Tasas de proliferación a lo largo de la primera semana de terapia con ondas T a 10 Hz en comparación con el control, en CSC MEL-1 en 3D en cultivo de hidrogel de alginato.

25 Descripción de la invención

Definiciones

30 En el contexto de la presente invención, se entiende por “ondas de cizalladura axisimétricas” una onda de cizalladura mecánica propagada en medios casi incomprensibles, preferiblemente tejidos biológicos, regida por la componente de deflexión de elasticidad y que se propaga a la velocidad de onda de cizalladura, en las direcciones tanto radial como axial, según el modelo matemático en la primera aproximación descrita a continuación.

35 Las ecuaciones que describen la propagación de la onda axisimétrica, así como el desplazamiento oscilatorio angular que experimentan las partículas del medio al paso de la onda, pueden describirse mediante las ecuaciones de conservación de la cantidad de movimiento, de equilibrio entre deformaciones y desplazamientos, y finalmente los constituyentes mecánicos del medio de propagación. Este último grupo de ecuaciones describe cómo responde el medio de propagación en cuanto a deformación cuando se somete a tensión, y se han propuesto numerosos modelos constitutivos.

40 Conservación de la cantidad de movimiento:

$$\frac{\partial^2 u_\theta}{\partial t^2} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial \sigma_{r\theta}}{\partial r} + \frac{\partial \sigma_{\theta z}}{\partial z} + \frac{2}{r} \sigma_{r\theta} \right)$$

45 donde u_θ es el desplazamiento angular de las partículas, ρ es la densidad del medio de propagación, t es el tiempo, $\sigma_{r\theta}$ y $\sigma_{\theta z}$ son las tensiones de cizalladura, r es la coordenada radial y z es la coordenada axial.

50 En la presente invención, por el término “modulación de ciclo de trabajo (DCM)” se entiende la conmutación de la transmisión de señales entre encendido (*on*) y apagado (*off*), de manera periódica, definida por el ciclo de trabajo definido como la razón entre la duración del pulso, o el ancho de pulso, y el periodo de una forma de onda rectangular que multiplica la señal original.

La invención se define mediante las reivindicaciones independientes adjuntas y proporciona un aparato médico y un producto de programa informático. Los métodos no se reivindican en sí mismos.

55 En las reivindicaciones dependientes se proporcionan realizaciones. Por consiguiente, los aspectos de la presente invención pueden adoptar la forma de una realización completamente de hardware, una realización completamente de software (incluyendo firmware, software residente, microcódigo, etc.) o una realización que combina aspectos de software y hardware que pueden denominarse todos ellos de manera general en el presente documento “circuito”, “módulo” o “sistema”. Además, los aspectos de la presente invención pueden adoptar la forma de un producto de programa informático incorporado en uno o más medios legibles por ordenador que tienen código ejecutable por ordenador incorporado en los mismos.

Puede utilizarse cualquier combinación de uno o más medios legibles por ordenador. El medio legible por ordenador

puede ser un medio de señal legible por ordenador o un medio de almacenamiento legible por ordenador. Un “medio de almacenamiento legible por ordenador”, tal como se usa en el presente documento, abarca cualquier medio de almacenamiento tangible que pueda almacenar instrucciones que sean ejecutables por un procesador de un dispositivo informático. El medio de almacenamiento legible por ordenador puede denominarse medio de almacenamiento no transitorio legible por ordenador. El medio de almacenamiento legible por ordenador también puede denominarse medio legible por ordenador tangible. En algunas realizaciones, un medio de almacenamiento legible por ordenador también puede ser capaz de almacenar datos a los que puede acceder el procesador del dispositivo informático. Los ejemplos de medios de almacenamiento legibles por ordenador incluyen, pero no se limitan a: un disquete, una unidad de disco duro magnético, un disco duro de estado sólido, memoria flash, una unidad de memoria USB, memoria de acceso aleatorio (RAM), memoria de sólo lectura (ROM), un disco óptico, un disco magnetoóptico, y el archivo de registro del procesador. Los ejemplos de discos ópticos incluyen discos compactos (CD) y discos versátiles digitales (DVD), por ejemplo, discos de CD-ROM, CD-RW, CD-R, DVD-ROM, DVD-RW, o DVD-R. El término medio de almacenamiento legible por ordenador también se refiere a diversos tipos de medios de grabación a los que puede acceder el dispositivo informático a través de una red o un enlace de comunicación. Por ejemplo, pueden recuperarse datos a través de un módem, a través de Internet, o a través de una red de área local. El código ejecutable por ordenador incorporado en un medio legible por ordenador puede transmitirse usando cualquier medio apropiado incluyendo, pero sin limitarse a, inalámbrico, por cable, cable de fibra óptica, RF, etc., o cualquier combinación adecuada de los anteriores.

Un medio de señal legible por ordenador puede incluir una señal de datos propagada con código ejecutable por ordenador incorporado en el mismo, por ejemplo, en banda base o como parte de una onda portadora. Una señal propagada de este tipo puede adoptar cualquiera de una variedad de formas incluyendo, pero sin limitarse a, electromagnética, óptica, o cualquier combinación adecuada de las mismas. Un medio de señal legible por ordenador puede ser cualquier medio legible por ordenador que no sea un medio de almacenamiento legible por ordenador y que pueda comunicar, propagar, o transportar un programa para su uso por o en conexión con un sistema, aparato, o dispositivo de ejecución de instrucciones.

La “memoria de ordenador” o “memoria” es un ejemplo de un medio de almacenamiento legible por ordenador. La memoria de ordenador es cualquier memoria que sea accesible directamente para un procesador. El “almacenamiento de ordenador” o “almacenamiento” es un ejemplo adicional de un medio de almacenamiento legible por ordenador. El almacenamiento de ordenador es cualquier medio de almacenamiento legible por ordenador no volátil. En algunas realizaciones, el almacenamiento de ordenador también puede ser memoria de ordenador o viceversa.

Un “procesador”, tal como se usa en el presente documento, abarca un componente electrónico que es capaz de ejecutar un programa o una instrucción ejecutable por máquina o un código ejecutable por ordenador. Debe interpretarse que las referencias al dispositivo informático que comprende “un procesador” contienen posiblemente más de un procesador o núcleo de procesamiento. El procesador puede ser, por ejemplo, un procesador de múltiples núcleos. Un procesador también puede referirse a una colección de procesadores dentro de un único sistema informático o distribuidos entre múltiples sistemas informáticos. También debe interpretarse que el término dispositivo informático se refiere posiblemente a una colección o red de dispositivos informáticos que comprenden, cada uno, un procesador o procesadores. El código ejecutable por ordenador puede ejecutarse por múltiples procesadores que pueden estar dentro del mismo dispositivo informático o que pueden distribuirse incluso a través de múltiples dispositivos informáticos.

El código ejecutable por ordenador puede comprender instrucciones ejecutables por máquina o un programa que hace que un procesador realice un aspecto de la presente invención. El código ejecutable por ordenador para llevar a cabo operaciones para aspectos de la presente invención puede escribirse en cualquier combinación de uno o más lenguajes de programación, incluyendo un lenguaje de programación orientado a objetos tal como Java, Smalltalk, C++, o similares, y lenguajes de programación procedimental convencionales, tales como el lenguaje de programación “C” o lenguajes de programación similares y compilados en instrucciones ejecutables por máquina. En algunos casos, el código ejecutable por ordenador puede estar en forma de un lenguaje de alto nivel o en una forma precompilada y usarse junto con un intérprete que genera sobre la marcha las instrucciones ejecutables por máquina.

El código ejecutable por ordenador puede ejecutarse completamente en el ordenador del usuario, parcialmente en el ordenador del usuario, como un paquete de software independiente, parcialmente en el ordenador del usuario y parcialmente en un ordenador remoto, o completamente en el servidor u ordenador remoto. En este último escenario, el ordenador remoto puede conectarse al ordenador del usuario a través de cualquier tipo de red, incluyendo una red de área local (LAN) o una red de área amplia (WAN), o puede realizarse la conexión a un ordenador externo (por ejemplo, a través de Internet usando un proveedor de servicios de Internet).

Una “interfaz de usuario”, tal como se usa en el presente documento, es una interfaz que permite a un usuario u operario interactuar con un ordenador o sistema informático. Una “interfaz de usuario” también puede denominarse “dispositivo de interfaz humana”. Una interfaz de usuario puede proporcionar información o datos al operario y/o recibir información o datos desde el operario. Una interfaz de usuario puede permitir que la entrada de un operario la

reciba el ordenador y puede proporcionar una salida al usuario desde el ordenador. Dicho de otro modo, la interfaz de usuario puede permitir que un operario controle o manipule un ordenador y la interfaz puede permitir que el ordenador indique los efectos del control o la manipulación del operario. La visualización de datos o información en un elemento de visualización o una interfaz gráfica de usuario es un ejemplo de proporcionar información a un operario. La recepción de datos a través de un teclado, ratón, una bola de seguimiento (*trackball*), un panel táctil, una palanca de puntero, tableta gráfica, palanca de mando (*joystick*), un panel de juego, una cámara web, auriculares, palancas de cambio, un volante, pedales, un guante de datos, una plataforma de baile, un mando a distancia, y un acelerómetro son todos ellos ejemplos de componentes de interfaz de usuario que permiten la recepción de información o datos desde un operario.

Una “interfaz de hardware”, tal como se usa en el presente documento, abarca una interfaz que permite que el procesador de un sistema informático interactúe con y/o controle un dispositivo y/o aparato informático externo. Una interfaz de hardware puede permitir que un procesador envíe señales o instrucciones de control a un dispositivo y/o aparato informático externo. Una interfaz de hardware también puede permitir que un procesador intercambie datos con un dispositivo y/o aparato informático externo. Los ejemplos de una interfaz de hardware incluyen, pero no se limitan a: un bus serie universal, puerto IEEE 1394, puerto paralelo, puerto IEEE 1284, puerto serie, puerto RS-232, puerto IEEE-488, conexión por Bluetooth, conexión a red de área local inalámbrica, conexión mediante TCP/IP, conexión mediante Ethernet, interfaz de tensión de control, interfaz MIDI, interfaz de entrada analógica, e interfaz de entrada digital.

Un “elemento de visualización” o “dispositivo de visualización”, tal como se usa en el presente documento, abarca un dispositivo de salida o una interfaz de usuario adaptada para visualizar imágenes o datos. Un elemento de visualización puede emitir datos visuales, de audio, y/o táctiles. Los ejemplos de un elemento de visualización incluyen, pero no se limitan a: un monitor de ordenador, una pantalla de televisión, una pantalla táctil, un elemento de visualización electrónico táctil, una pantalla de Braille, un tubo de rayos catódicos (CRT), un tubo de almacenamiento, un elemento de visualización biestable, papel electrónico, un elemento de visualización vectorial, un elemento de visualización de panel plano, un elemento de visualización fluorescente de vacío (VF), elementos de visualización de diodos emisores de luz (LED), un elemento de visualización electroluminiscente (ELD), paneles de pantalla de plasma (PDP), un elemento de visualización de cristal líquido (LCD), elementos de visualización de diodos emisores de luz orgánicos (OLED), un proyector, y un casco de visualización.

Los datos de resonancia magnética (RM) se definen en el presente documento como las mediciones registradas de señales de radiofrecuencia emitidas por espines atómicos por la antena de un aparato de resonancia magnética durante una exploración de formación de imágenes por resonancia magnética. Los datos de resonancia magnética son un ejemplo de datos de imagen médica. Una imagen de formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) se define en el presente documento como la visualización bidimensional o tridimensional reconstruida de datos anatómicos contenidos dentro de los datos de formación de imágenes por resonancia magnética. Esta visualización puede realizarse usando un ordenador.

La fuerza de radiación acústica (ARF) es un fenómeno físico resultante de la interacción de una onda ultrasónica o acústica con el medio donde se propaga. La magnitud de la fuerza ejercida por una onda plana acústica en cualquier ubicación dada puede calcularse como:

$$|F| = \frac{2\alpha I}{c}$$

donde

- F es la fuerza en kg/(s²cm²),
- α es el coeficiente de absorción en Np/cm,
- I es la intensidad promedio temporal de la onda ultrasónica en la ubicación dada en W/cm², y
- c es la velocidad del sonido en el medio en cm/s.

Descripción

La presente invención proporciona diferentes dispositivos que permiten una transmisión precisa de ondas de cizalladura de torsión a través de la superficie de un paciente hasta una región diana caracterizada por comprender células cancerosas, que está ubicada a una profundidad específica bajo la piel. La transmisión es más fácil cuando los tumores son superficiales (como, por ejemplo, para el cáncer de piel), pero todavía es factible para lesiones más profundas como, por ejemplo, tumores de hígado.

Tal como se ilustra en los ejemplos adjuntos, se proponen dos modos de generación de ondas de cizalladura a una

distancia de la superficie corporal:

- En primer lugar, ondas de cizalladura de torsión axisimétricas, según la presente invención, generadas por una estructura similar a un anillo que oscila a una frecuencia específica sobre la superficie.
- En segundo lugar, ondas de cizalladura, que no forman parte de la presente invención, generadas a través de fuerza de radiación acústica que se crea por ultrasonidos enfocados.

Por tanto, un primer aspecto la invención proporciona un aparato médico para tratar células cancerosas de un sujeto que comprende al menos un transductor con una superficie vibratoria que genera ondas de cizalladura, en el que el transductor comprende además un aplicador para unir la superficie vibratoria a una superficie exterior del sujeto, en el que el transductor puede hacerse funcionar para que vibre a una frecuencia de aproximadamente 10 Hz, generando ondas de cizalladura que tienen una amplitud de entre 1 y 20 miliradianes, y en el que el aparato médico comprende además un controlador para controlar la vibración del transductor, en el que puede hacerse funcionar el controlador para hacer que el transductor vibre durante más tiempo que un periodo de tiempo predeterminado para tratar las células cancerosas, en el que el periodo de tiempo predeterminado es mayor de una hora.

Por tanto, puede hacerse funcionar el controlador para hacer que el transductor vibre durante más tiempo que un periodo de tiempo predeterminado. El periodo de tiempo predeterminado es mayor de una hora para tratar las células. En algunos ejemplos, las células pueden ser células cancerosas diferenciadas o células madre cancerosas (CSC). En algunos casos, el tratamiento de las células puede dar como resultado la muerte celular. La exposición de las células a ondas de cizalladura de baja frecuencia, baja intensidad y larga duración puede inducir la muerte celular mediante apoptosis. En general, células de muchos tipos son capaces de detectar el estado mecánico de su microentorno mediante una gama de procesos agrupados bajo el término mecanotransducción. Un efecto conocido provocado por la mecanotransducción es la apoptosis o muerte celular programada. Esto puede tener una variedad de usos. Uno sería el tratamiento de células cancerosas para destruirlas a través del proceso de apoptosis.

En esta realización, se determina que el tiempo predeterminado es mayor de una hora, preferiblemente mayor de 1,5 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 12 h o 24 h. El periodo de tiempo predeterminado puede dividirse en varios subfragmentos de tiempo o intervalos de manera que la duración de unión sea el tiempo predeterminado. Si hay pausas de tiempo que sean del mismo orden que el periodo de tiempo predeterminado, entonces no cambia el proceso de mecanotransducción inducido en las células. En un ejemplo, tratar las células puede referirse a provocar o inducir apoptosis en las células. En otro ejemplo, el término "tratar las células" puede referirse a provocar un efecto de mecanotransducción en las células.

En un ejemplo, la superficie vibratoria para cada uno de los transductores es menor de 42 cm. En un ejemplo, el transductor se hace vibrar de manera que genera un valor de deformación por cizalladura de al menos el 0,1 % dentro de una porción del sujeto.

Las ondas de cizalladura son ondas de cizalladura axisimétricas.

En otra realización preferida del primer aspecto de la invención, el aparato médico comprende un transductor que puede hacerse funcionar para que vibre preferiblemente entre 5 y 15 miliradianes, con una modulación de ciclo de trabajo (DCM) continua (ciclo de trabajo del 100 %) o con una DCM de ciclo de trabajo de entre el 10 y el 50 %, aproximadamente el 50 %, y con un periodo de repetición de aproximadamente 1 s. Tal aparato médico que tiene un transductor que puede hacerse funcionar para que vibre con tales parámetros es especialmente útil en un método de tratamiento de tumores presentes a desde 1 hasta 10 cm de profundidad desde la superficie de la piel, tales como cáncer de hígado, de mama, de pulmón, de páncreas, colorrectal, de próstata, de riñón, de tiroides, o linfoma, por nombrar algunos.

En otra disposición preferida, que no forma parte de la invención, el aparato médico comprende un transductor que puede hacerse funcionar para que vibre a una frecuencia de entre 50 Hz y 200 Hz, preferiblemente de aproximadamente 100 Hz, generando ondas de cizalladura, preferiblemente ondas de cizalladura axisimétricas, que tienen una amplitud de entre 0,5 y 5 miliradianes, de aproximadamente 1 milirradián, con una DCM continua (ciclo de trabajo del 100 %) o con una DCM de ciclo de trabajo de entre el 10 y el 50 %, aproximadamente el 50 %, y con un periodo de repetición de aproximadamente 1 s. Tal aparato médico que tiene un transductor que puede hacerse funcionar para que vibre con tales parámetros es especialmente útil en un método de tratamiento de tumores presentes a menos de 1 cm de profundidad desde la superficie de la piel, tales como tumores de piel como carcinoma de células basales (BCC), carcinoma de células escamosas (SCC), melanoma o enfermedad de Paget de la mama.

Según la invención, el aparato médico comprende un transductor que es un transductor accionado electromagnéticamente, en el que el transductor comprende una superficie vibratoria que comprende, a su vez, un elemento con forma de anillo o disco unido a un dispositivo electromagnético que convierte señales eléctricas en movimiento de rotación. Los transductores accionados electromagnéticamente, tal como se usan en el presente documento, abarcan transductores que tienen una bobina que interacciona con el campo magnético de un sistema

de formación de imágenes por resonancia magnética para proporcionar el accionamiento o la vibración de la superficie vibratoria. Preferiblemente, pero sin limitarse a ello, un motor electromecánico, particularmente un motor de inducción electromecánico miniaturizado, en cuyo eje se coloca un disco que hace contacto con el tejido de los pacientes para inducir un par de torsión oscilante que genera las ondas de cizalladura axisimétricas que se propagan al tejido, preferiblemente encapsulado en una carcasa con amortiguadores de ondas de cizalladura entre el motor y la carcasa, y cualquier clase de correa para la unión al paciente.

Según la invención, el transductor comprende además un aplicador para unir la superficie vibratoria a una superficie exterior de un sujeto, preferiblemente un sujeto humano que padece un tumor o una enfermedad oncológica. El aplicador puede ser, por ejemplo, un adhesivo o una banda o una correa para unir el transductor a la superficie exterior del sujeto. En otra realización, el al menos un transductor son múltiples transductores. El controlador puede hacerse funcionar para controlar la amplitud y/o la fase de vibración de cada uno de los múltiples transductores. El controlador comprende un procesador.

Se observa que el aparato médico, tal como se define en el primer aspecto de la invención o en cualquiera de sus realizaciones preferidas, puede estar caracterizado porque comprende además o no un equipo de formación de imágenes. En particular, en una realización preferida de la invención, el aparato médico, tal como se define en el primer aspecto de la invención o en cualquiera de sus realizaciones preferidas, está caracterizado porque no comprende ningún equipo de formación de imágenes. En esta realización, el aplicador puede hacerse funcionar para unir la superficie vibratoria a la piel. Preferiblemente, la superficie vibratoria tendrá un área de superficie de menos de 0,25 cm². Esta realización puede resultar beneficiosa porque puede permitir que un dermatólogo, médico general u otro profesional sanitario trate eficazmente células sobre la piel o cerca de la piel de un sujeto (tal como un cáncer de piel) o profundas dentro de la piel de un sujeto (tal como un cáncer de hígado). Por ejemplo, puede ser visible un melanoma a simple vista. El profesional sanitario puede ser capaz de colocar un único transductor a lo largo de las células o el melanoma deseados y tratar eficazmente las células dentro de un consultorio normal sin la necesidad de ningún equipo de formación de imágenes.

En otra realización preferida, el aparato médico tal como se define en el primer aspecto de la invención o en cualquiera de sus realizaciones preferidas puede comprender opcionalmente un sistema de formación de imágenes por resonancia magnética para medir datos de resonancia magnética del sujeto dentro de una zona de formación de imágenes. Puede colocarse un único transductor o múltiples transductores que pueden hacerse funcionar dentro de la zona de formación de imágenes. Durante el funcionamiento, pueden colocarse dentro de la zona de formación de imágenes o adyacentes a la zona de formación de imágenes de manera que las regiones del sujeto que se hacen vibrar por los múltiples transductores están dentro de la zona de formación de imágenes. El aparato médico puede comprender además una memoria para almacenar instrucciones ejecutables por máquina y una primera secuencia de pulsos.

Una secuencia de pulsos, tal como se usa en el presente documento, es una especificación o instrucciones sobre cómo hacer funcionar un sistema de formación de imágenes por resonancia magnética para adquirir datos de resonancia magnética. El uso de una secuencia de pulsos particular determina el método para el cual se adquieren los datos de resonancia magnética. La primera secuencia de pulsos es una secuencia de pulsos sensible al movimiento. Una secuencia de pulsos sensible al movimiento, tal como se usa en el presente documento, abarca una secuencia de pulsos que puede detectar el movimiento del sujeto de manera interna. Ejemplos de una secuencia de pulsos sensible al movimiento son secuencias de pulsos que realizan codificación de flujo, que son capaces de medir la difusión, y secuencias de pulsos elastográficas. En la elastografía por resonancia magnética, puede medirse la deformación por cizalladura local, además de la rigidez del tejido del sujeto. La combinación de elastografía por resonancia magnética y la aplicación de ondas de cizalladura usando un único transductor o múltiples transductores permite medir realmente el grado local de fuerzas de cizalladura inducidas y dirigir adecuadamente la terapia.

La ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina hace que el procesador reciba datos diana descriptivos de una ubicación de una zona diana dentro del sujeto. Por ejemplo, los datos diana pueden estar contenidos dentro de un plan de tratamiento o pueden introducirse en una interfaz de usuario por un médico u operario del aparato médico. La ejecución de las instrucciones hace además que el procesador haga vibrar individualmente cada uno de los múltiples transductores usando el controlador. La ejecución de las instrucciones hace además que el procesador adquiera primeros datos de resonancia magnética durante la vibración de cada uno de los múltiples transductores usando la primera secuencia de pulsos. Los primeros datos de resonancia magnética, tal como se usan en este caso, abarcan datos de resonancia magnética. Es decir, el procesador usa la secuencia de pulsos para controlar que el sistema de formación de imágenes por resonancia magnética adquiera los primeros datos de resonancia magnética.

La ejecución de las instrucciones hace además que el procesador calcule un mapa de vibración para cada uno de los múltiples transductores usando los primeros datos de resonancia magnética. El mapa de vibración es descriptivo del valor de deformación por cizalladura de las vibraciones dentro del sujeto provocadas por cada uno de los múltiples transductores. Los múltiples transductores están sobre la superficie del sujeto.

El mapa de vibración también puede ser descriptivo de la fase de las vibraciones provocadas por cada uno de los múltiples transductores dentro del sujeto. La ejecución de las instrucciones hace además que el procesador calcule datos de control de transductor para controlar los múltiples transductores para provocar un valor de deformación por cizalladura de al menos un primer valor predeterminado dentro de al menos parte de la zona diana y menor que un segundo valor predeterminado fuera de la zona diana usando el mapa de vibración para cada uno de los múltiples transductores.

La ejecución de las instrucciones puede hacer además que el procesador controle el único transductor o los múltiples transductores con los datos de control de transductor usando el controlador. En esta realización, se miden la fase y el valor de deformación por cizalladura de transductores individuales o grupos de transductores. Una vez que se adquieren estos mapas de vibración, es sencillo modificar la amplitud y/o la fase de las vibraciones provocadas por los múltiples transductores, dentro de los intervalos ya proporcionados en el primer aspecto o en cualquiera de sus realizaciones preferidas, de manera que el valor de deformación por cizalladura dentro de la zona diana es superior al primer valor predeterminado y el valor de deformación por cizalladura fuera de la zona diana es inferior a un segundo valor predeterminado. Esto puede resultar ventajoso porque permite provocar efectos de mecanotransducción para las células dentro de la zona diana mientras que no afecta a las células fuera de la zona diana. En un ejemplo, el primer valor predeterminado es del 0,1 % o mayor. En otro ejemplo, el segundo valor predeterminado es del 0,05 % o menor. En un ejemplo, la frecuencia de la totalidad de los múltiples transductores es la misma. En otro ejemplo, también puede controlarse la frecuencia de los múltiples transductores. Por ejemplo, puede usarse la frecuencia aplicada a los transductores para controlar la profundidad a la que se propagan las ondas de cizalladura en el cuerpo de un sujeto. Elegir una frecuencia de vibración apropiada también puede ayudar a controlar la ubicación de la zona diana.

En otra realización, la ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina puede hacer además que el procesador adquiera datos de resonancia magnética adicionales durante el control de los múltiples transductores con los datos de control de transductor usando el sistema de formación de imágenes por resonancia magnética. La adquisición de los datos de resonancia magnética adicionales se realiza usando la primera secuencia de pulsos. Los datos de resonancia magnética adicionales, tal como se usan en este caso, abarcan datos de resonancia magnética. La ejecución de las instrucciones hace además que el procesador calcule un mapa de vibración adicional usando los datos de resonancia magnética adicionales. La ejecución de las instrucciones hace además que el procesador detenga la vibración de los múltiples transductores si el valor de deformación por cizalladura no es al menos superior al primer valor predeterminado dentro de al menos parte de la zona diana y/o es mayor que el segundo valor predeterminado fuera la zona diana.

La aplicación de las ondas de cizalladura de larga duración por los transductores se realiza durante un largo periodo de tiempo predeterminado. Durante este tiempo, es posible realizar mediciones de resonancia magnética adicionales para garantizar que el valor de deformación por cizalladura inducido por los múltiples transductores sea lo suficientemente alto en la zona diana como para inducir un efecto de mecanotransducción y lo suficientemente bajo fuera de la zona diana como para evitar la inducción de un efecto de mecanotransducción. Esto puede realizarse de varias maneras. Por ejemplo, puede realizarse inmediatamente después de iniciar el control del único transductor o los múltiples transductores usando el controlador o también puede realizarse repetidamente durante el control de los múltiples transductores con los datos de control de transductor. Por ejemplo, un sujeto puede mover o tener un movimiento interno que desplaza la posición de las vibraciones provocadas por cada uno de los múltiples transductores dentro del sujeto. Este ejemplo también puede implicar la modificación de los datos de control de transductor para corregir el movimiento interno o externo del sujeto. Esta realización puede resultar beneficiosa porque garantiza con más precisión que el valor de deformación por cizalladura sea superior al primer valor predeterminado en la zona diana y menor que el segundo valor predeterminado fuera de la zona diana.

En otra realización, la memoria almacena una segunda secuencia de pulsos. La segunda secuencia de pulsos es una secuencia de pulsos que puede hacerse funcionar para adquirir datos de formación de imágenes por resonancia magnética. La segunda secuencia de pulsos es una secuencia de pulsos de formación de imágenes. La ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina hace además que el procesador adquiera datos de resonancia magnética de imagen del sujeto usando el sistema de formación de imágenes por resonancia magnética. Esto se realiza usando la segunda secuencia de pulsos. Los datos de resonancia magnética de imagen, tal como se usan en el presente documento, abarcan datos de resonancia magnética. La ejecución de las instrucciones ejecutables por máquina hace además que el procesador reconstruya una imagen usando los datos de resonancia magnética de imagen. La ejecución de las instrucciones hace además que el procesador ubique la zona diana dentro de la imagen usando un módulo de reconocimiento de imagen. La etapa de ubicar la zona diana dentro de la imagen usando el módulo de reconocimiento de imagen registra los datos diana con respecto al aparato médico. Esto puede permitir una localización más precisa de la zona diana.

En otra realización, el controlador puede hacerse funcionar para ajustar la frecuencia de vibración de cada uno de los múltiples transductores. La ejecución de las instrucciones hace además que el procesador repita la vibración individual de cada uno de los múltiples transductores usando el controlador y la adquisición de las múltiples frecuencias de transductor. El mapa de vibración es un mapa de vibración de múltiples frecuencias. Calcular los datos de control de transductor comprende seleccionar la frecuencia para los múltiples transductores. Tal como se

mencionó anteriormente, la frecuencia efectúa la propagación de vibraciones dentro de un sujeto. Ajustar la frecuencia de vibración de los múltiples transductores puede permitir una localización más precisa de la zona diana.

5 En otra realización, el controlador puede hacerse funcionar para ajustar la amplitud y la fase de vibración de cada uno de los múltiples transductores. Calcular los datos de control de transductor comprende seleccionar una amplitud y fase de vibración para cada uno de los múltiples transductores. De nuevo, esta realización puede permitir una localización más precisa de la zona diana.

10 En otra realización, el sistema de formación de imágenes por resonancia magnética comprende un imán para generar un campo magnético principal. Los múltiples transductores pueden hacerse funcionar para su actuación dentro y fuera del campo magnético principal. Esta realización puede resultar beneficiosa porque puede permitir que la imagen se elimine del sistema de formación de imágenes por resonancia magnética. Por ejemplo, esto puede resultar ventajoso porque puede resultar poco rentable para un hospital dejar a un sujeto dentro de un sistema de formación de imágenes por resonancia magnética durante un periodo de varias horas. La retirada del sujeto permite
15 que una vez que se han determinado los datos de control de transductor, es posible retirar el sujeto del sistema de formación de imágenes por resonancia magnética para determinar los datos de control de transductor y luego retirarse una vez que se determine el mapa de vibración. En otro ejemplo, el sujeto se retira después de determinar el mapa de vibración adicional.

20 En otra realización, el instrumento médico comprende un soporte para sujeto. El soporte para sujeto puede hacerse funcionar para retirar el sujeto, el controlador y el único transductor o los múltiples transductores del sistema de formación de imágenes por resonancia magnética durante el periodo de tiempo predeterminado. Esto quiere decir que una vez que se han determinado los datos de control de transductor, es posible retirar el sujeto del sistema de formación de imágenes por resonancia magnética para permitir la colocación de otros sujetos en el mismo sistema de formación de imágenes por resonancia magnética durante el control de los múltiples transductores con los datos
25 de control de transductor usando el controlador.

En otra realización, el primer valor predeterminado es mayor que o igual a uno cualquiera de los siguientes: el 0,1 %, el 1 %, el 2 % y el 5 %.

30 En otra realización, el segundo valor predeterminado es menor que o igual al 0,5 %.

En otro aspecto, la invención proporciona un producto de programa informático que comprende instrucciones ejecutables por máquina para su ejecución por un controlador para controlar el aparato médico del primer aspecto. En caso de que tal aparato médico comprenda un sistema de formación de imágenes por resonancia magnética, la
35 ejecución de las instrucciones hace que el procesador reciba datos diana descriptivos de la ubicación de una zona diana dentro del sujeto. La ejecución de las instrucciones hace además que el procesador haga vibrar individualmente cada uno del único transductor o los múltiples transductores usando el controlador. La ejecución de las instrucciones hace además que el procesador adquiera primeros datos de resonancia magnética durante la vibración de cada uno de los múltiples transductores usando la primera secuencia de pulsos. La ejecución de las
40 instrucciones hace además que el procesador calcule un mapa de vibración para cada uno de los múltiples transductores usando los primeros datos de resonancia magnética. El mapa de vibración es descriptivo de la fase y el valor de deformación por cizalladura de las vibraciones provocadas por cada uno de los múltiples transductores dentro del sujeto. La ejecución de las instrucciones hace además que el procesador calcule datos de control de transductor para controlar los múltiples transductores para provocar un valor de deformación por cizalladura de al
45 menos un primer valor predeterminado dentro al menos parte de la zona diana y menor que un segundo valor predeterminado fuera de la zona diana usando el mapa de vibración para cada uno de los múltiples transductores. La ejecución de las instrucciones hace además que el procesador controle los múltiples transductores con los datos de control de transductor usando el controlador. Las ventajas de esto se han comentado previamente.

50 Un segundo aspecto, que no forma parte de la invención, se refiere a un aparato médico para tratar células cancerosas de un sujeto que comprende al menos un transductor con una superficie vibratoria que genera ondas ultrasónicas de compresión moduladas que generan, a su vez, ondas de cizalladura mediante modulación (reducción de frecuencia) y mediante conversión de modo (conversión de compresión a cizalladura) cuando interaccionan con el tejido de un sujeto, en el que el transductor comprende además un aplicador para unir la
55 superficie vibratoria a una superficie exterior del sujeto, y en el que el transductor puede hacerse funcionar para que vibre a una frecuencia de entre 10 kHz y 20 MHz, generando ondas ultrasónicas de compresión que tienen una amplitud de entre 1 kPa y 50 kPa, con una modulación de entre el 1 y el 50 % de ciclo de trabajo, y con un periodo de repetición de entre 1 microsegundo y 1 s, y en el que el aparato médico comprende además un controlador para controlar la vibración del transductor, en el que puede hacerse funcionar el controlador para hacer que el transductor
60 vibre durante más tiempo que un periodo de tiempo predeterminado para tratar las células cancerosas, en el que el periodo de tiempo predeterminado es mayor de una hora.

Se observa que la generación de las ondas de cizalladura generadas por el disco oscilante accionado por la unidad electromecánica y por la fuerza de radiación acústica a partir de ultrasonidos enfocados de compresión de alta
65 frecuencia cuando interaccionan con el tejido de un sujeto debe tener los mismos parámetros que los reflejados en el primer aspecto de la invención.

En una realización preferida del segundo aspecto, el transductor puede hacerse funcionar preferiblemente para que vibre a una frecuencia de entre 50 kHz y 5 MHz, generando ondas ultrasónicas de compresión que tienen una amplitud de entre 5 kPa y 15 kPa, preferiblemente de aproximadamente 10 kPa, con una modulación de entre el 1 y el 50 % de ciclo de trabajo, preferiblemente de aproximadamente el 20 %, y con un periodo de repetición de entre 1 milisegundo (ms) y 10 ms.

En otra realización preferida del segundo aspecto, el transductor comprende una superficie vibratoria que comprende, a su vez, un cristal piezoeléctrico de generación de ondas ultrasónicas en forma de disco o anillo.

Se observa que el aparato médico, tal como se define en el segundo aspecto de la invención o en cualquiera de sus realizaciones preferidas, puede estar caracterizado porque comprende además o no un equipo de formación de imágenes, tal como se define y describe en el primer aspecto de la invención, así como el procesador o el programa informático tal como también se definen en el mismo.

Un tercer aspecto, que no forma parte de la invención, proporciona un método de tratamiento de células cancerosas o tumores, preferiblemente cáncer de piel tal como carcinoma de células basales (BCC), carcinoma de células escamosas (SCC) y melanoma, o cáncer de hígado, usando el aparato médico tal como se define en cualquiera del primer o el segundo aspectos de la invención o en cualquiera de sus realizaciones preferidas. En una realización preferida del tercer aspecto de la invención, el método consiste en tratar células cancerosas o tumores presentes a menos de 5 cm de profundidad desde la superficie de la piel, tales como tumores de piel como carcinoma de células basales (BCC), carcinoma de células escamosas (SCC) y melanoma, en el que el método comprende usar un aparato médico que comprende al menos un transductor que puede hacerse funcionar para que vibre a una frecuencia de entre 50 Hz y 200 Hz, preferiblemente de aproximadamente 100 Hz, generando ondas de cizalladura, preferiblemente ondas de cizalladura axisimétricas, que tienen una amplitud de entre 0,5 y 5 miliradianes, aproximadamente de 1 miliradián, con una DCM continua (ciclo de trabajo del 100 %) o con una DCM de ciclo de trabajo de entre el 10 y el 50 %, aproximadamente el 50 %, y con un periodo de repetición de aproximadamente 1 s. El método comprende la etapa de aplicar el al menos un transductor a una superficie externa del sujeto. El método comprende además la etapa de controlar el al menos un transductor para que vibre durante más tiempo que un periodo de tiempo predeterminado para tratar las células. El tiempo predeterminado es mayor de 1 hora, preferiblemente mayor de 2, 3, 4, 6, 12, ó 24 h. Las ventajas de este método se han comentado previamente dentro del contexto del aparato médico. Se entiende que pueden combinarse una o más de las realizaciones mencionadas anteriormente de la invención siempre que las realizaciones combinadas no sean mutuamente excluyentes.

En otra realización preferida del tercer aspecto de la invención, el método consiste en tratar células cancerosas o tumores presentes a desde 1 hasta 10 cm de profundidad desde la superficie de la piel, tales como cáncer de hígado, de mama, de pulmón, de páncreas, colorrectal, de próstata, de riñón, de tiroides, o linfoma, usando un aparato médico que comprende un transductor que puede hacerse funcionar para que vibre a una frecuencia de entre 5 Hz y 100 Hz, preferiblemente de aproximadamente 10 Hz, generando ondas de cizalladura, preferiblemente ondas de cizalladura axisimétricas, que tienen una amplitud de entre 1 y 20 miliradianes, preferiblemente entre 5 y 15 miliradianes, con una modulación por ancho de pulso (DCM) continua (ciclo de trabajo del 100 %) o con una DCM de ciclo de trabajo de entre el 10 y el 50 %, aproximadamente el 50 %, y con un periodo de repetición de aproximadamente 1 s. El método comprende la etapa de aplicar el al menos un transductor a una superficie externa del sujeto. El método comprende además la etapa de controlar el al menos un transductor para que vibre durante más tiempo que un periodo de tiempo predeterminado para tratar las células. El tiempo predeterminado es mayor de 1 hora, preferiblemente mayor de 2, 3, 4, 6, 12, ó 24 h. Las ventajas de este método se han comentado previamente dentro del contexto del aparato médico. Se entiende que pueden combinarse una o más de las realizaciones mencionadas anteriormente de la invención siempre que las realizaciones combinadas no sean mutuamente excluyentes.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a una composición para su uso en un método para tratar tumores en un sujeto que lo necesita, en la que la composición comprende, por ejemplo, trastuzumab, gemcitabina y tamoxifeno usados, cada uno, para los diferentes subtipos de cáncer de mama, o gemcitabina e inhibidores de BRAF tales como vemurafenib, dabrafenib, y encorafenib para el melanoma, y en la que la composición se administra antes de, de manera simultánea, o posteriormente al uso de un aparato médico según cualquiera del primero o segundo aspectos de la invención, en un método que comprende las etapas de: aplicar el al menos un transductor del aparato médico a una superficie externa del sujeto, controlar el al menos un transductor para que vibre durante más tiempo que un periodo de tiempo predeterminado para tratar los tumores, en la que el tiempo predeterminado es mayor de una hora, preferiblemente mayor de 1,5 horas, mayor de 2 horas, mayor de 2,5 horas, mayor de 3 horas, mayor de 3,5 horas, o mayor de 4, 6, 12 ó 24 horas.

Una realización preferida se refiere a una composición adecuada para su uso en un método para tratar tumores presentes a desde 1 hasta 10 cm de profundidad desde la superficie de la piel, tales como cáncer de hígado, de mama, de pulmón, de páncreas, colorrectal, de próstata, de riñón, de tiroides, o linfoma, en un sujeto que lo necesita, en la que la composición comprende un agente antineoplásico, en particular un medicamento que contiene un principio activo con un efecto citotóxico y que puede administrarse por vía oral y/o por vía rectal y/o por vía

parenteral, tal como pero sin limitarse a, por ejemplo, trastuzumab, gemcitabina y tamoxifeno usados, cada uno, para los diferentes subtipos de cáncer de mama, o gemcitabina e inhibidores de BRAF tales como vemurafenib, dabrafenib, y encorafenib para el melanoma; y en la que la composición se administra antes de, de manera simultánea, o posteriormente al uso de un aparato médico que comprende un transductor que puede hacerse funcionar para que vibre a una frecuencia de entre 5 Hz y 100 Hz, preferiblemente de aproximadamente 10 Hz, generando ondas de cizalladura, preferiblemente ondas de cizalladura axisimétricas, que tienen una amplitud de entre 1 y 20 milirradiares, preferiblemente entre 5 y 15 milirradiares, con una modulación por ancho de pulso (DCM) continua (ciclo de trabajo del 100 %) o con una DCM de ciclo de trabajo de entre el 10 y el 50 %, aproximadamente el 50 %, y con un periodo de repetición de aproximadamente 1 s, en la que el método comprende la etapa de aplicar el al menos un transductor a una superficie externa del sujeto en un método que comprende las etapas de: aplicar el al menos un transductor del aparato médico a una superficie externa del sujeto de modo que el transductor genere una cantidad terapéuticamente eficaz de ondas de cizalladura dentro del tumor, controlar el al menos un transductor para que vibre durante más tiempo que un periodo de tiempo predeterminado para tratar los tumores, en la que el tiempo predeterminado es mayor de una hora, preferiblemente mayor de 1,5 horas, mayor de 2 horas, mayor de 2,5 horas, mayor de 3 horas, mayor de 3,5 horas, o mayor de 4, 6, 12 ó 24 horas.

Otra realización preferida se refiere a una composición adecuada para su uso en un método para tratar tumores presentes a menos de 5 cm, preferiblemente menos de 1 cm, de profundidad desde la superficie de la piel, tales como tumores de piel como carcinoma de células basales (BCC), carcinoma de células escamosas (SCC) y melanoma, en un sujeto que lo necesita, en la que la composición comprende un agente antineoplásico, en particular un medicamento que contiene un principio activo con un efecto citotóxico y que puede administrarse por vía oral y/o por vía rectal y/o por vía parenteral, tal como pero sin limitarse a, por ejemplo, trastuzumab, gemcitabina y tamoxifeno usados, cada uno, para los diferentes subtipos de cáncer de mama, o gemcitabina e inhibidores de BRAF tales como vemurafenib, dabrafenib, y encorafenib para el melanoma; y en la que la composición se administra antes de, de manera simultánea, o posteriormente al uso de un aparato médico que comprende al menos un transductor que puede hacerse funcionar para que vibre a una frecuencia de entre 50 Hz y 200 Hz, preferiblemente de aproximadamente 100 Hz, generando ondas de cizalladura, preferiblemente ondas de cizalladura axisimétricas, que tienen una amplitud de entre 0,5 y 5 milirradiares, aproximadamente de 1 milirradián, con una DCM continua (ciclo de trabajo del 100 %) o con una DCM de ciclo de trabajo de entre el 10 y el 50 %, aproximadamente el 50 %, y con un periodo de repetición de aproximadamente 1 s, en la que el método comprende las etapas de: aplicar el al menos un transductor del aparato médico a una superficie externa del sujeto de modo que el transductor genere una cantidad terapéuticamente eficaz de ondas de cizalladura dentro del tumor, controlar el al menos un transductor para que vibre durante más tiempo que un periodo de tiempo predeterminado para tratar los tumores, en la que el tiempo predeterminado es mayor de una hora, preferiblemente mayor de 1,5 horas, mayor de 2 horas, mayor de 2,5 horas, mayor de 3 horas, mayor de 3,5 horas, o mayor de 4, 6, 12 ó 24 horas.

Los siguientes ejemplos sirven para ejemplificar la presente invención, pero no deben limitar la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1: Terapia con CSC usando ondas de cizalladura axisimétricas *in vitro* para la ilustración de eficacia

Materiales y métodos

Se diseñó y fabricó un biorreactor para aplicar ondas de cizalladura axisimétricas con diferentes configuraciones de amplitud, frecuencia y modulación controladas en cada pocillo, lleno de esferoides pancreáticos humanos en un cultivo de hidrogel, en condiciones de incubación convencionales. Se fabricó el biorreactor usando plásticos estériles biocompatibles que incluían PMMA, PLA, y otros, en el que se incorporaron los transductores de ondas de cizalladura axisimétricas en una configuración tal que se insonificó todo el volumen del pocillo con una distribución controlada de onda de cizalladura axisimétrica validada con técnicas independientes en el laboratorio de ultrasonidos de los presentes inventores, y se controló con generadores de ondas controlados, a su vez, por un ordenador, conectado y colocado fuera de la incubadora para el control de temperatura. Los transductores de ondas de cizalladura axisimétricas consisten en un motor electromecánico miniaturizado con un disco de plástico biocompatible unido al eje y en contacto con la superficie del hidrogel.

Resultados

Tasas de proliferación de células tumorales estimuladas con diferentes frecuencias y amplitudes de ondas de torsión. Se aplicaron ininterrumpidamente tres frecuencias de estimulación diferentes durante 3 días: 10 Hz, 100 Hz y 1000 Hz con amplitudes coincidentes (2,5 V, 5 V, 10 V). Para facilitar la dispersión de ondas, se empaparon esferas multicelulares de CSC en alginato (al 1,5 %). Se usaron esferas no estimuladas como controles.

Tal como se muestra en la figura 3A, todas las frecuencias tienen un efecto sobre la proliferación de CSC durante las primeras 24 horas de estimulación. Dos de las tres frecuencias, 10 y 100 Hz, mostraron disminuciones significativas del crecimiento en comparación con el control. Sin embargo, no hubo ninguna diferencia significativa entre 1000 Hz y el control, y la tasa de proliferación más significativa apareció a la frecuencia más baja, 10 Hz. Una

vez que se sabía lo que sucedía después de las primeras 24 h, se amplió el experimento para observar las tasas de proliferación con tiempos de exposición a ondas más largos. Después de 72 h (figura 4A), las CSC estimuladas comenzaron a ralentizar su crecimiento en comparación con el control, que todavía aumentaba su proliferación. La frecuencia de 10 Hz todavía presentaba las diferencias más significativas con el control.

En el caso de células tumorales diferenciadas aisladas (que no forman esferoides), se realizó una tripsinización (documento WO2016020572A1) para aislarlas porque tienen alta adhesión superficial. Después de la tripsinización diferencial, se empaparon las células aisladas en alginato (al 1,5 %). Los resultados mostraron que no hay un contraste tan apreciable después de 24 horas de estimulación (figura 3B); todas las frecuencias redujeron significativamente la proliferación celular con respecto al control, pero no se observó ningún efecto distinguible por una frecuencia, ya que no hubo diferencias significativas entre ellas. Después de 72 horas (figura 4B) de estimulación, todas las frecuencias disminuyeron su tasa de proliferación incluso por debajo del punto inicial desde el cual comenzó el experimento. Este tipo de células fue el más afectado a las 72 h, obteniendo tasas de proliferación muy bajas con grandes diferencias entre cada una de las frecuencias y el control.

Para verificar si el efecto diferente de las ondas observado entre las esferas secundarias de CBC y las células tumorales diferenciadas aisladas se debe al hecho de que la primera forma es esferoide y la segunda como una única célula, se realizó la misma estimulación en agregados de células tumorales diferenciadas. Con este propósito, se obtuvieron agregados de células tumorales diferenciadas después de la tripsinización diferencial, después de ponerlas en cultivo en suspensión con medio sin suero durante la noche. A diferencia de las células tumorales diferenciadas aisladas, no se observaron diferencias significativas en los agregados después de 24 horas de estimulación, ni entre las diferentes frecuencias, independientemente del control (figura 3C). Después de 72 horas (figura 4C) de estimulación, todas las frecuencias disminuyen su tasa de proliferación, pero no como en el caso de células tumorales diferenciadas aisladas; el agotamiento de la proliferación a la frecuencia de 1000 Hz sigue siendo el más significativo, pero la disminución no es tan pronunciada como en el caso de células tumorales diferenciadas aisladas. Estos resultados muestran que las ondas de torsión tienen un efecto diferente dependiendo del tipo de célula; 10 Hz mostró el mayor efecto en el caso de CBC, y la frecuencia de 1000 Hz en células tumorales diferenciadas.

Ejemplo 2: Tasas de proliferación de fibroblastos a diferentes frecuencias y amplitudes de onda de torsión.

Materiales y métodos

Se usó el biorreactor descrito anteriormente que comprendía ondas de cizalladura axisimétricas y una incubadora para poner en cultivo fibroblastos para validar la ausencia de efectos adversos de las ondas sobre tejido sano.

Resultados

Se ha observado que la frecuencia de las ondas de torsión afecta a las tasas de proliferación de manera diferente dependiendo del tipo de célula estimulada. Por tanto, se sometió a prueba el efecto de las ondas sobre células no tumorales tales como fibroblastos. En primer lugar, se optimizó el cultivo de fibroblastos para formar esferoides. Una vez que se logró este objetivo, se procedió de la misma manera que con las células tumorales.

Las esferas de fibroblastos mostraron un comportamiento particular. Después de las primeras 24 horas de estimulación, la proliferación fue mayor que en los otros tipos de células (figura 3D). La frecuencia de 10 Hz no afectó a la proliferación y su tasa de proliferación fue similar a la del control sin diferencias significativas. Sin embargo, la proliferación a las frecuencias de 100 y 1000 Hz fue de casi el doble, y no se hallaron diferencias significativas entre ellas, pero con respecto al control y 10 Hz. A las 72 horas (figura 4D), la tendencia es similar, mostrando todavía la frecuencia de 10 Hz el menor crecimiento, ya que existen diferencias significativas con respecto al control. Finalmente, la frecuencia de 1000 Hz presenta el mayor crecimiento. Este tipo de célula fue el único en el que la estimulación las hizo crecer incluso más que el control, lo que sugiere que las ondas de torsión afectaron de manera diferente según el tipo de célula y que sólo en células sanas sí que indujeron un mayor aumento de la proliferación.

Ejemplo 3: Ondas de cizalladura alternativas que producen resultados compatibles

Materiales y métodos

Se desarrolló un procedimiento alternativo de generación de ondas de cizalladura en cáncer que consistía en un oscilador aplicado a un biorreactor diseñado con el fin de generar ondas de cizalladura estacionarias de amplitud y frecuencia controladas.

Resultados

Se han recopilado evidencias iniciales de la eficacia del enfoque para células madre cancerosas (CSC) aisladas. En comparación con la muestra de control, que demuestra un crecimiento significativo a lo largo de tres días en relación

con D0, las muestras de CSC expuestas a una cantidad diferente de cizalladura a diferentes frecuencias sí que muestran una reducción significativa de la proliferación (figura 5).

También se observa este comportamiento para esferoides tumorales que se expusieron a aproximadamente 120 mG de aceleración (el 0,9 % de deformación máxima por cizalladura). Se registra una reducción notable y significativa de la proliferación celular después de 120 h, con cambios significativos ya apreciables tan pronto como después de 72 h (véase la figura 6).

De manera importante, se halló que el nivel de cizalladura a una frecuencia dada sí que afecta a la respuesta celular. Aunque las fuerzas grandes (~0,9 % de deformación máxima por cizalladura) e intermedias (0,6 %) reducen la proliferación celular, los valores más pequeños (~0,3 %) estimulan la proliferación celular (véase la figura 7).

Ejemplo 4: Efecto terapéutico de ultrasonidos de baja intensidad de compresión sobre CSC humanas *in vitro*

Materiales y métodos

Se diseñó y fabricó un biorreactor para aplicar ultrasonidos de onda de compresión con diferentes configuraciones de amplitud, frecuencia y modulación controladas en cada pocillo, lleno de esferoides pancreáticos humanos en un cultivo de hidrogel, en condiciones de incubación. Se fabricó el biorreactor usando plásticos estériles biocompatibles que incluían PMMA, PLA, y otros, en el que se incorporaron los transductores de ondas ultrasónicas de compresión en una configuración tal que se insonificó todo el volumen del pocillo con una distribución controlada de onda ultrasónica de compresión comercial validada con un hidrófono en el laboratorio de ultrasonidos de los presentes inventores, y se controló con generadores de ondas y amplificadores de potencia controlados, a su vez, por un ordenador, conectado y colocado fuera de la incubadora para el control de temperatura.

Resultados

Se han recopilado evidencias iniciales de la eficacia del enfoque para células madre cancerosas (CSC) aisladas. Se muestran efectos diferentes dependiendo de la combinación de frecuencia, amplitud y tipo de CSC.

Ejemplo 5

En este ejemplo, se muestran dos fases del soporte experimental que garantizan el presente concepto de mecanoterapia con ondas de torsión o axisimétricas (ondas de cizalladura que se propagan en profundidad y que minimizan radialmente las componentes de onda de compresión espurias, cuya propagación obedece las ecuaciones de Reissner-Sagoci): los presentes experimentos actualmente en curso evidencian que algunas frecuencias y energías de las ondas de cizalladura configuradas torsionalmente reducen fuertemente las tasas de proliferación de tumoroides humanos multicelulares en cultivos. No obstante, se observó que la frecuencia de las ondas de torsión afecta a las tasas de proliferación de manera diferente dependiendo del tipo de célula estimulada (véase la figura 8).

La segunda fase del soporte experimental amplía hasta 7 días los experimentos, y optimiza la frecuencia y la energía a 10 Hz y muestra un claro efecto de la terapia (ondas T) en comparación con el control no tratado (figura 9), que parece robusto durante las 2 repeticiones realizadas hasta ahora.

REIVINDICACIONES

1. Aparato médico adecuado para tratar células cancerosas de un sujeto que comprende al menos un transductor con una superficie vibratoria que genera ondas de cizalladura de torsión y un controlador para controlar la vibración del transductor, en el que el transductor comprende además un aplicador para unir la superficie vibratoria a una superficie exterior del sujeto, en el que puede hacerse funcionar el controlador para hacer que el transductor vibre durante más tiempo que un periodo de tiempo predeterminado para tratar las células cancerosas, en el que las ondas de cizalladura de torsión son ondas de cizalladura de torsión axisimétricas y en el que el transductor es un transductor accionado electromagnéticamente, en el que el transductor comprende una superficie vibratoria que comprende, a su vez, un elemento con forma de anillo o disco unido a un dispositivo electromagnético que convierte señales eléctricas en movimiento de rotación, estando el elemento con forma de anillo o disco configurado para oscilar para generar las ondas de cizalladura de torsión, caracterizado porque
el controlador está configurado para controlar que el transductor vibre a una frecuencia de aproximadamente 10 Hz, generando ondas de cizalladura de torsión que tienen una amplitud de entre 1 y 20 miliradianes y porque el periodo de tiempo predeterminado es mayor de una hora.
2. Aparato médico según la reivindicación 1 (para células cancerosas de entre 1 y 10 cm), en el que el controlador está configurado para controlar que el transductor vibre a una frecuencia de aproximadamente 10 Hz, generando ondas de cizalladura de torsión axisimétricas que tienen una amplitud de entre 5 y 15 miliradianes, con una modulación de ciclo de trabajo (DCM) continua (ciclo de trabajo del 100 %) o con una DCM de ciclo de trabajo de entre el 10 y el 50 %, aproximadamente el 50 %, y con un periodo de repetición de aproximadamente 1 s.
3. Aparato médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el al menos un transductor es uno o múltiples transductores, en el que el controlador puede hacerse funcionar para controlar la fase y/o amplitud de vibración de cada uno de los múltiples transductores, y en el que el controlador comprende un procesador.
4. Aparato médico según la reivindicación 1, en el que el al menos un transductor es un único transductor o múltiples transductores, en el que el aplicador puede hacerse funcionar para unir la superficie vibratoria a la piel, y en el que la superficie vibratoria tiene un área de superficie menor de 0,25 centímetros cuadrados.
5. Aparato médico según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el periodo de tiempo predeterminado es uno cualquiera de los siguientes: mayor de 1,5 horas, mayor de 2 horas, mayor de 2,5 horas, mayor de 3 horas, mayor de 3,5 horas, o mayor de 4 horas.
6. Producto de programa informático que comprende instrucciones ejecutables por máquina para su ejecución por un controlador para controlar un aparato médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

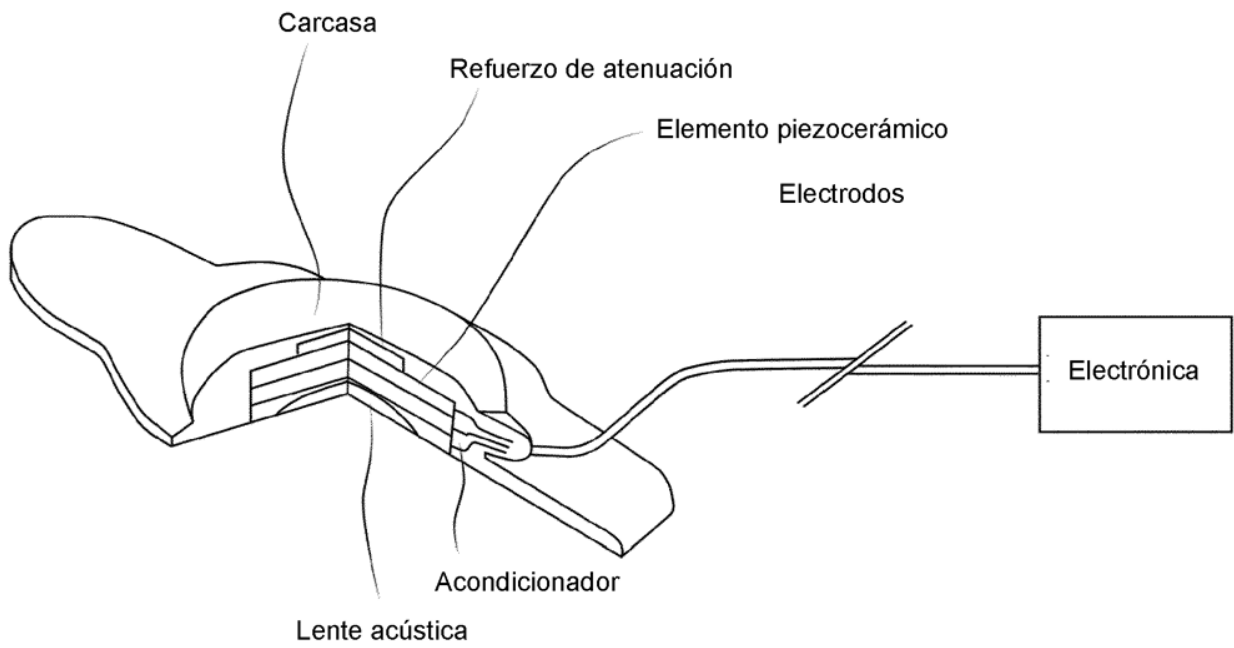


Figura 1

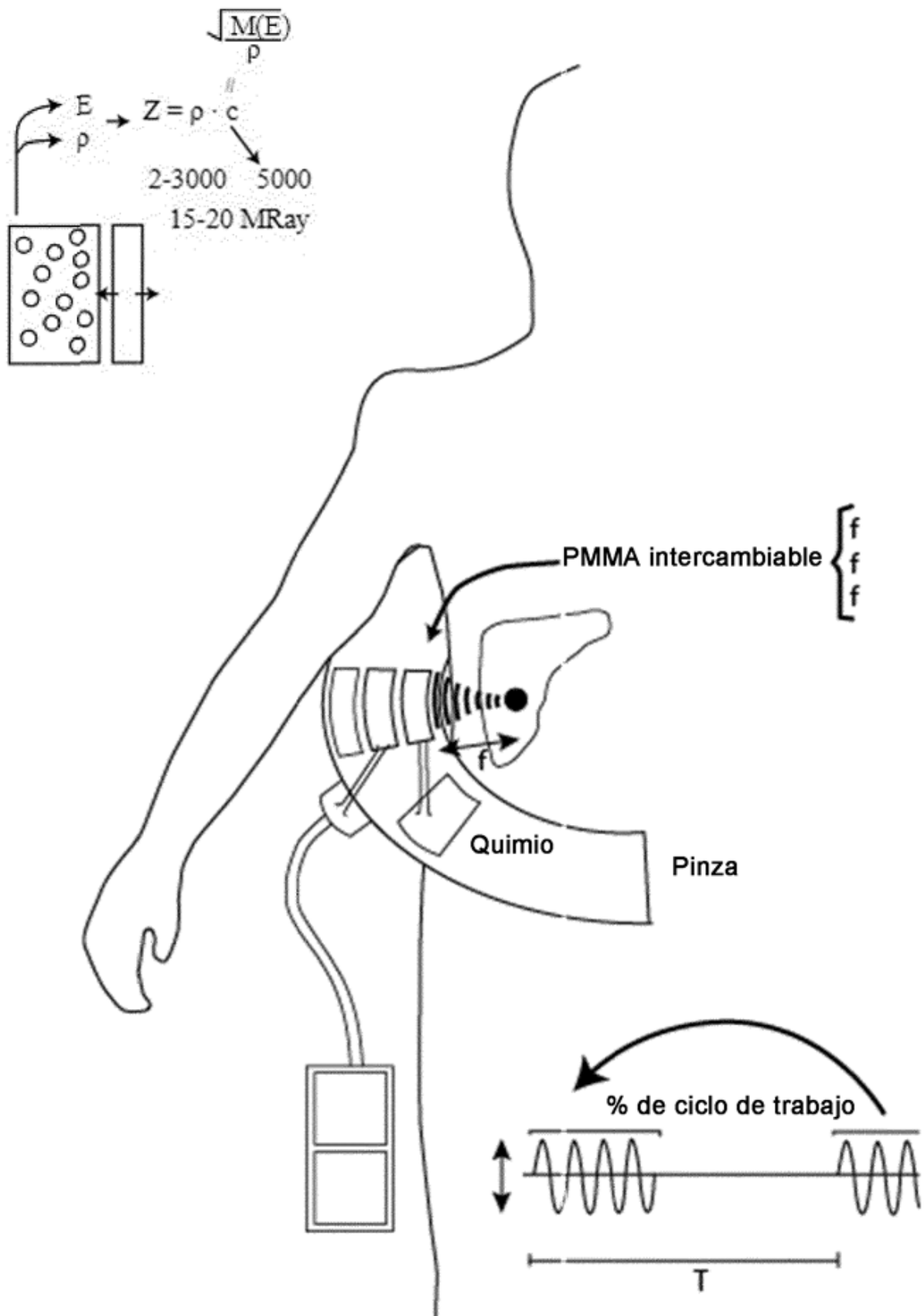


Figura 2

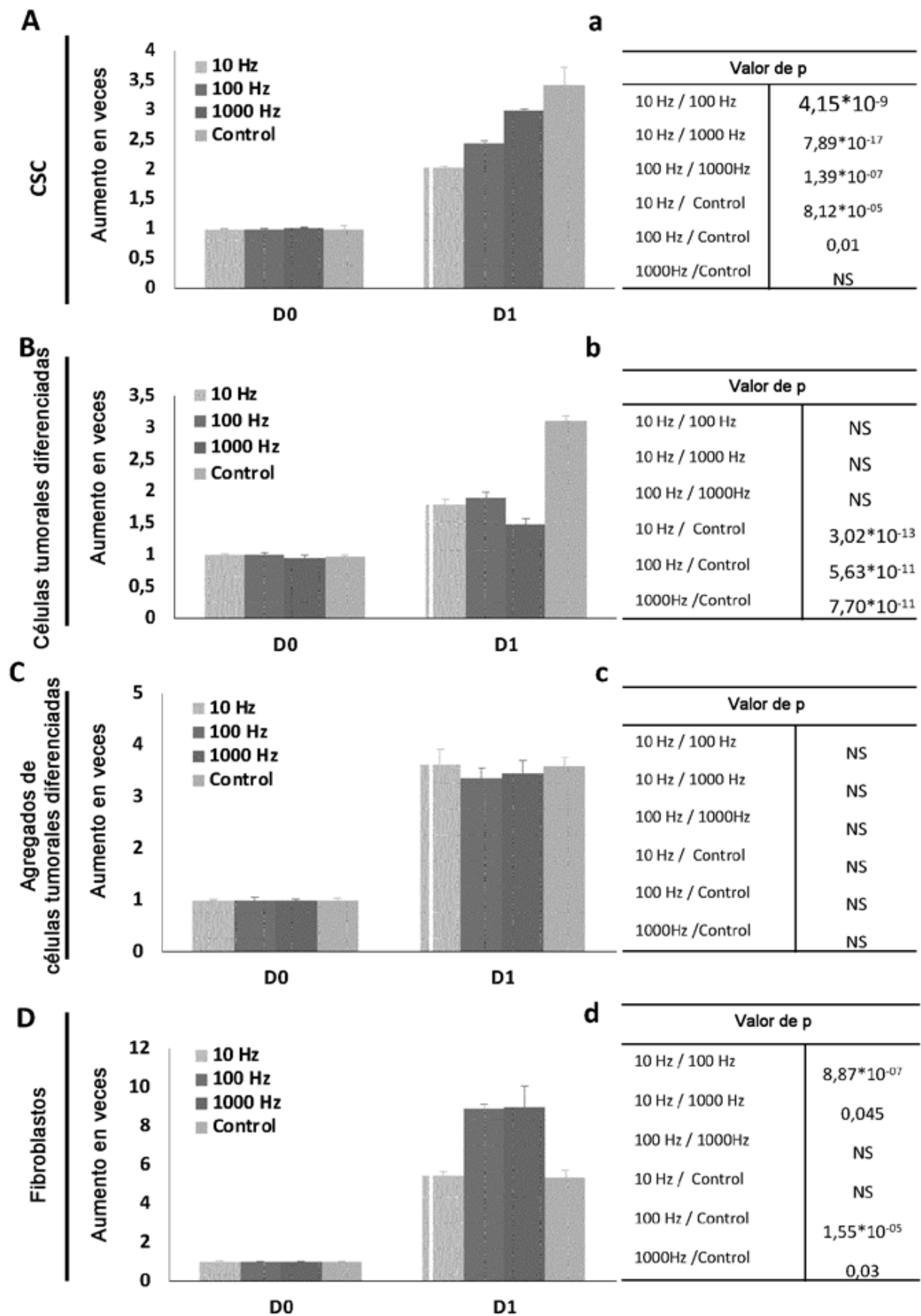


Figura 3

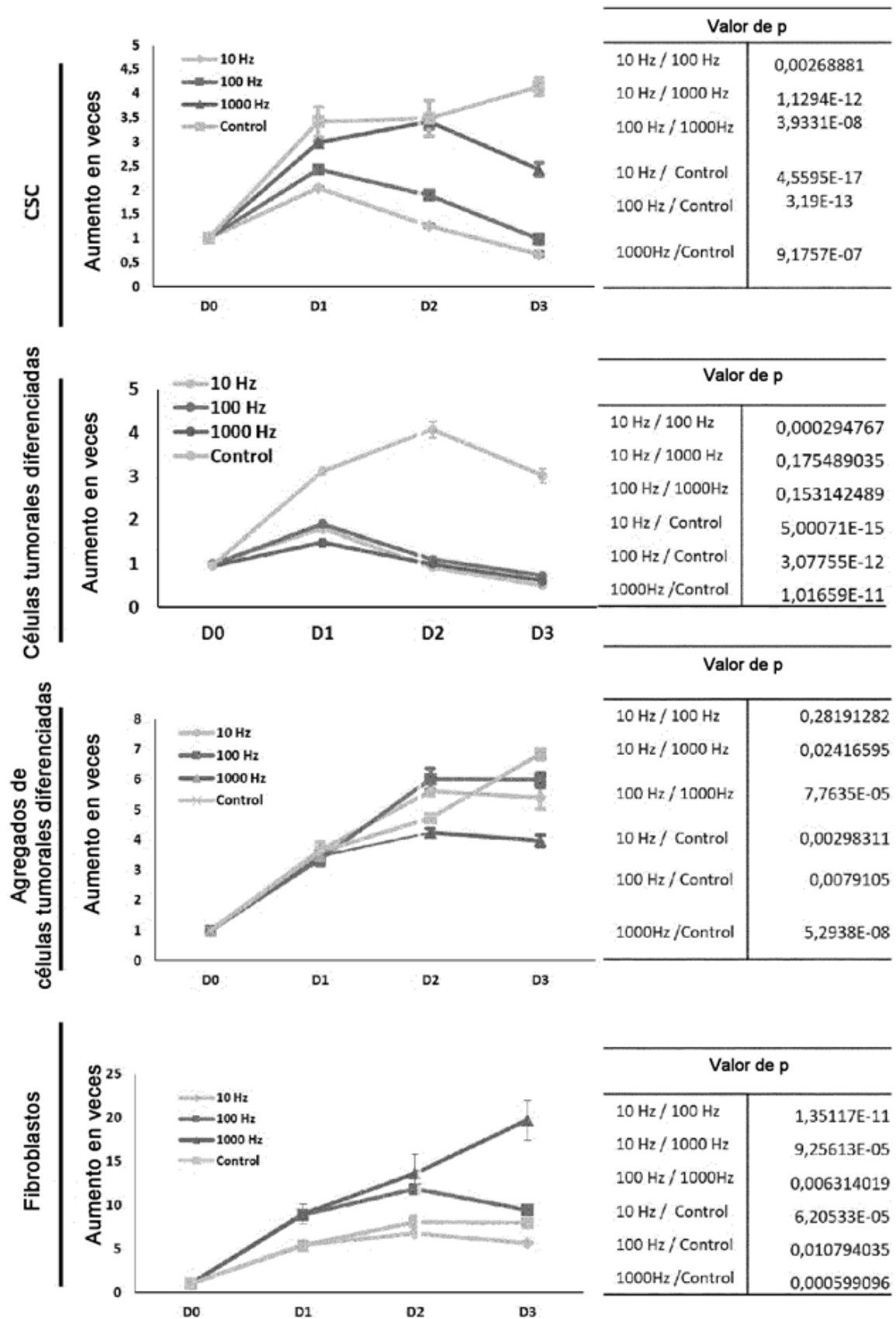


Figura 4

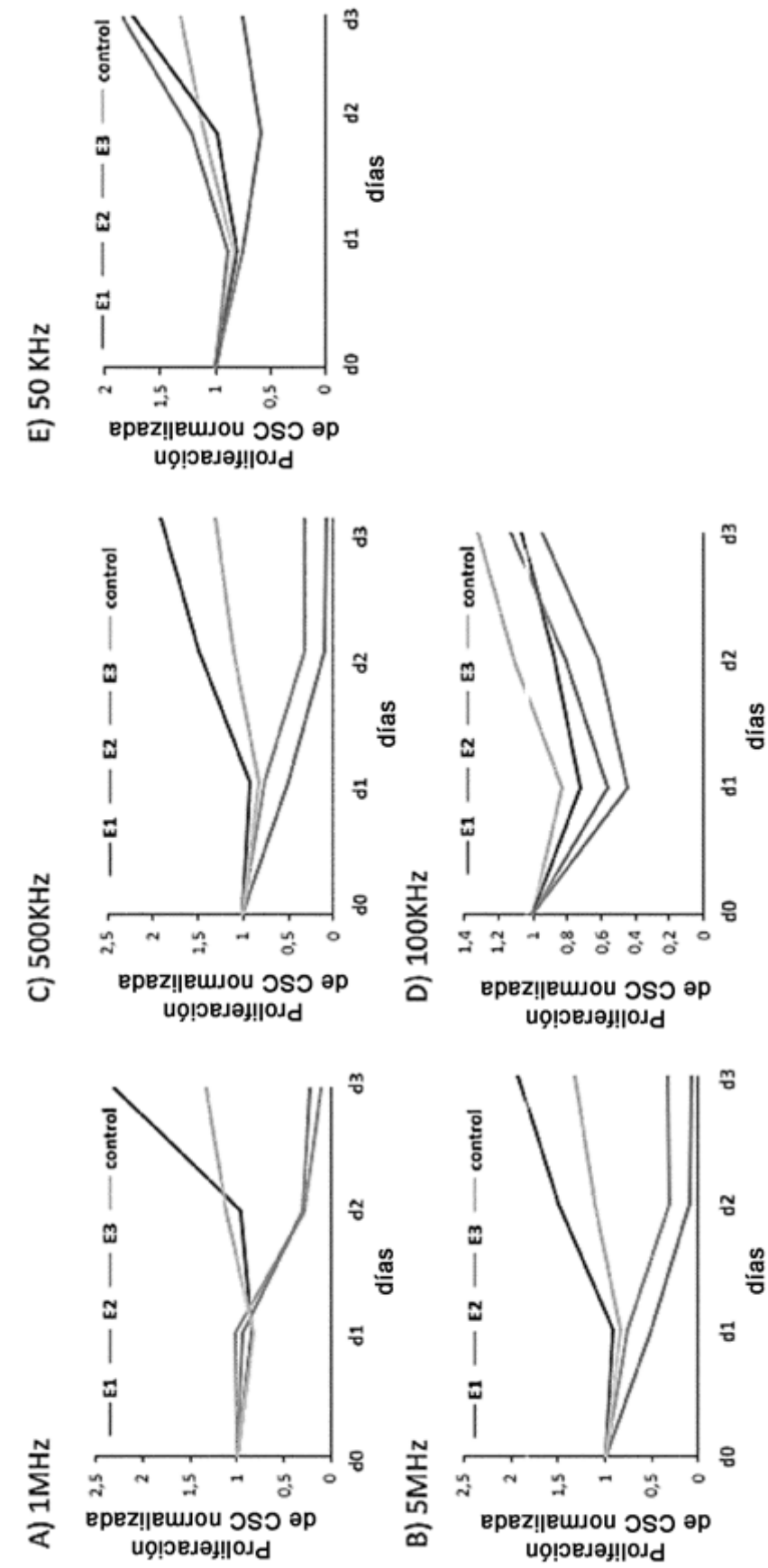


Figura 5

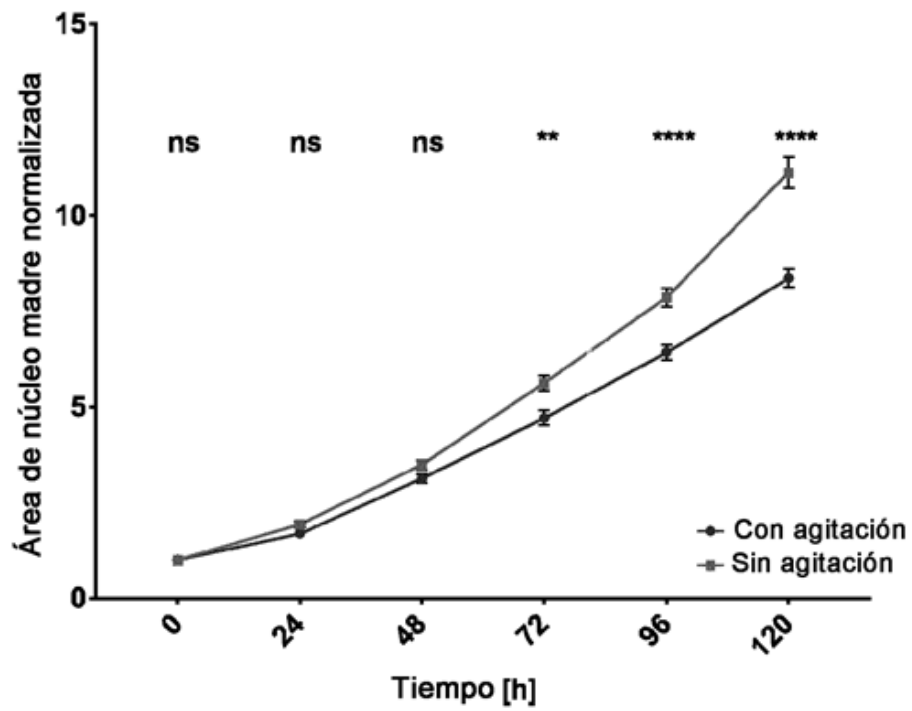


Figura 6

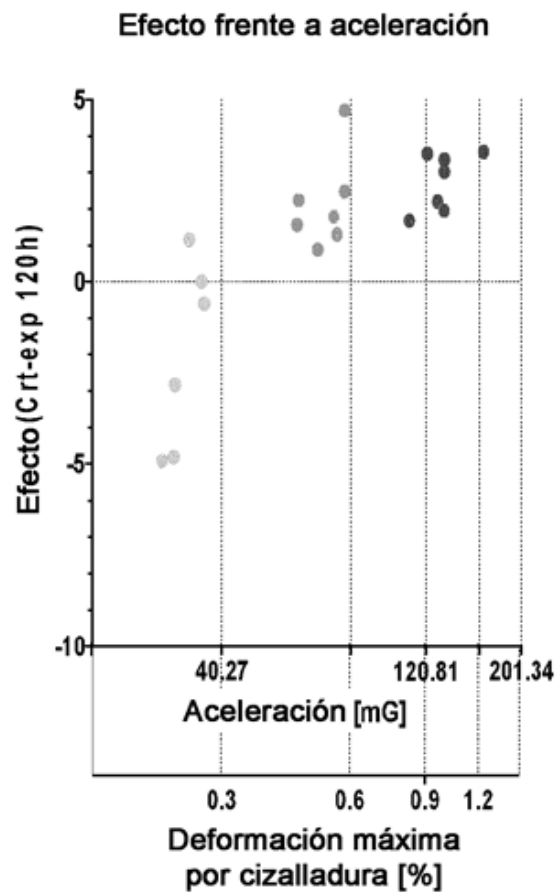


Figura 7

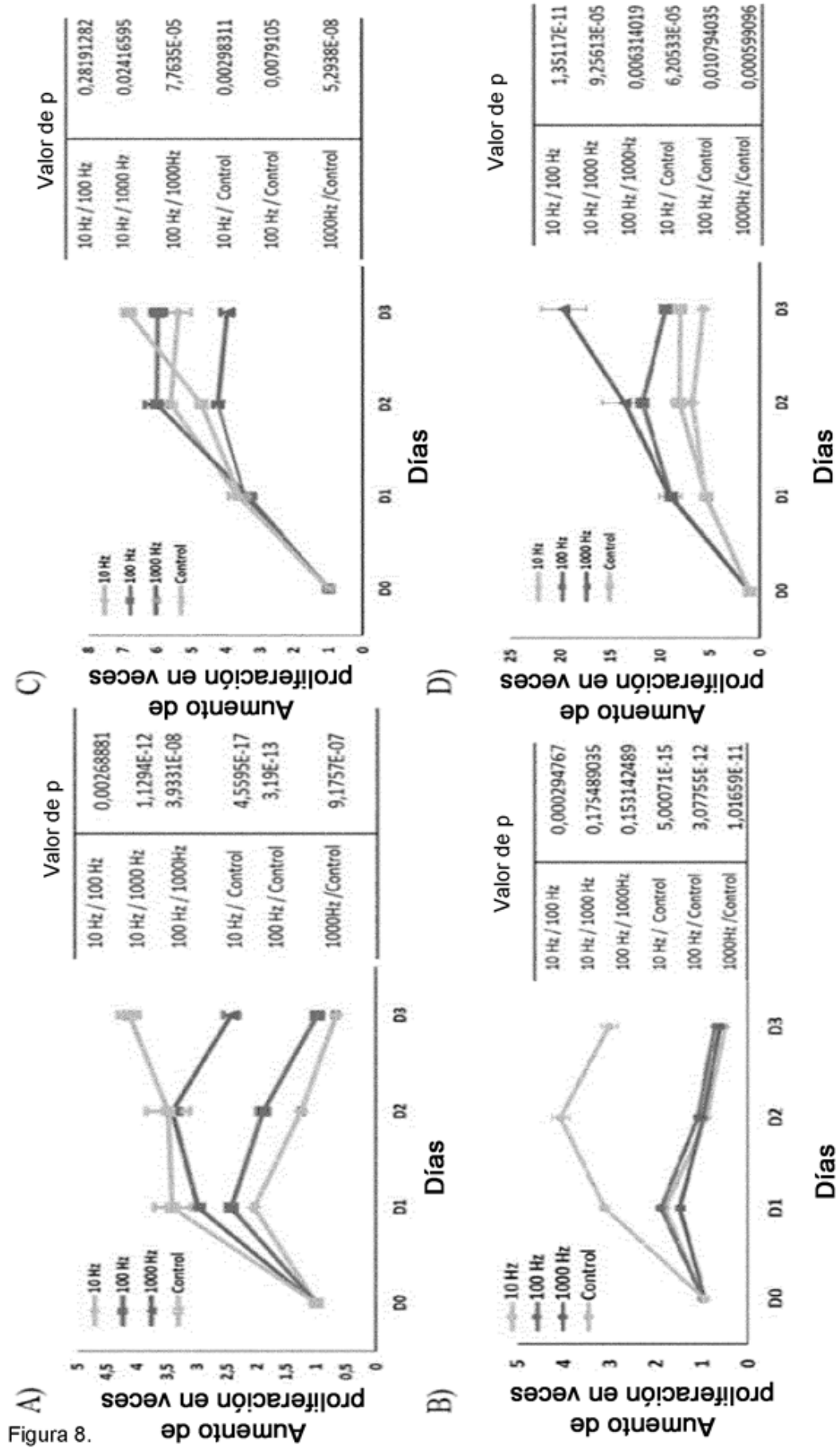


Figura 8.

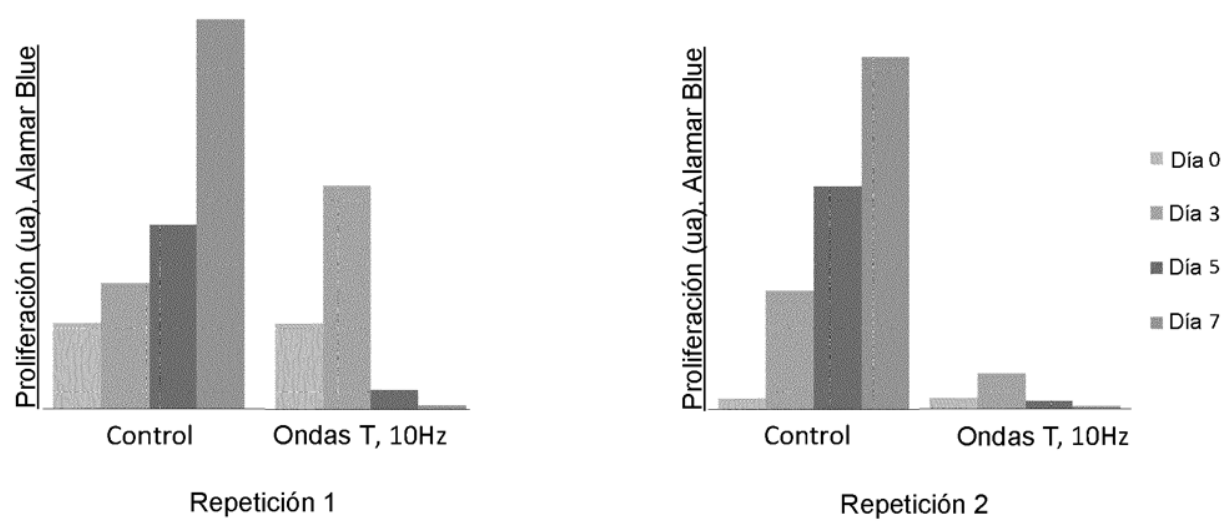


Figura 9.