

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
30 de abril de 2020 (30.04.2020)

WIPO | PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2020/084181 A1

(51) Clasificación internacional de patentes:

A61N 7/02 (2006.01) *G03H 3/00* (2006.01)

A61N 7/00 (2006.01)

(ES). **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES]; Serrano 117, 28006 Madrid (ES).

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2019/070713

(22) Fecha de presentación internacional:

21 de octubre de 2019 (21.10.2019)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P201831022 22 de octubre de 2018 (22.10.2018) ES

(72) **Inventores:** **JIMÉNEZ GONZÁLEZ, Noé**; Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Serrano 117, E-28006 Madrid (ES). **CAMARENA FEMENÍA, Francisco**; Universitat Politècnica de València, Camino de Vera s/n, E-46022 Valencia (ES). **JIMÉNEZ GAMBÍN, Sergio**; Universitat Politècnica de València, Camino de Vera s/n, E-46022 Valencia (ES). **BENLLOCH BAVIERA, José María**; Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Serrano 117, E-28006 Madrid (ES).

(71) **Solicitantes:** **UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA** [ES/ES]; Camino de Vera s/n, E-46022 Valencia

(74) **Mandatario:** **DE DIOS SERRANÍA, Gustavo A.**; Tribalyte Ideas, Gta. Quevedo 8, 6º2, E-28015 Madrid (ES).

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING A LENS AND ULTRASOUND DEVICE COMPRISING THE LENS

(54) **Título:** MÉTODO DE FABRICACIÓN DE UNALENTE Y DISPOSITIVO DE ULTRASONIDOS QUE COMPRENDE DICHALENTE

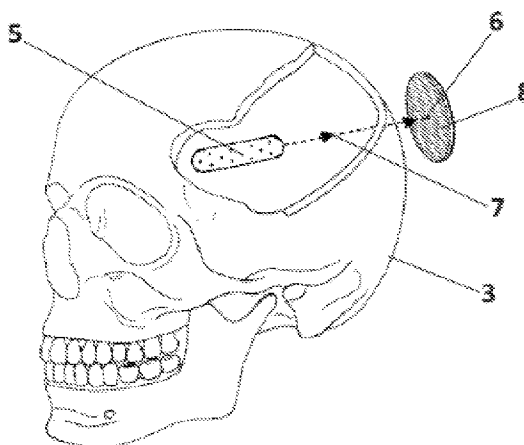


FIG. 2

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for producing a lens (2) for an ultrasound apparatus, as well as to an apparatus comprising the lens. The method comprises choosing a source point (6), providing a treatment volume (4) situated inside a bone tissue model (3), providing a plurality of nodes (5) distributed inside the treatment volume (4), and simulating the emission of a spherical wave (7) from each of the nodes (5). Thus, a simulated wave front is created, in which each spherical wave (7) has an amplitude and a phase, there being at least two nodes with different amplitudes and/or phases. The simulated wave front is received on a receiving surface (8). On the basis of the processed results, a holographic lens surface is designed, which can generate a wave pattern equivalent to the simulated wave.

(57) **Resumen:** La invención presenta un método para fabricar una lente (2) para un aparato de ultrasonidos, así como un aparato que comprende dicha lente. El método comprende elegir un punto de fuente (6), proveer un volumen de tratamiento (4) situado dentro de un modelo de tejido óseo (3), proveer una pluralidad de nodos (5) repartidos dentro del volumen de tratamiento (4) y simular la emisión

[Continúa en la página siguiente]



WO 2020/084181 A1

(81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

de una onda esférica (7) desde cada uno de los nodos (5). Se crea así un frente de onda simulado en el que cada onda esférica (7) tiene una amplitud y una fase, existiendo al menos dos nodos con amplitud y/o fase distinta. El frente de onda simulado se recibe en una superficie de recepción (8). A partir de los resultados procesados, se diseña una superficie de lente holográfica capaz de generar un patrón de onda equivalente al frente de onda simulado.

DESCRIPCIÓN

MÉTODO DE FABRICACIÓN DE UNA LENTE Y DISPOSITIVO DE ULTRASONIDOS QUE COMPRENDE DICHA LENTE

SECTOR DE LA TÉCNICA

Esta invención pertenece al campo técnico de los aparatos utilizados para la interacción con el cerebro o el tratamiento de enfermedades cerebrales, y de los métodos de obtención de dichos aparatos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La aplicación de ultrasonidos a través de la pared craneal en ciertas partes del cerebro se ha demostrado útil para realizar algunos tratamientos, como la ablación de una parte del tálamo para el tratamiento del temblor esencial, para abrir la barrera hematoencefálica y permitir la deposición de medicamentos de forma reversible y localizada, o para la estimulación neurológica.

Uno de los inconvenientes que presentan estas técnicas se encuentra a la hora de determinar con exactitud el lugar exacto en el cerebro en el que se va a depositar la energía ultrasónica. Ello es debido a la fuerte reflexión, refracción y absorción que sufre la onda ultrasónica al incidir sobre la pared craneal, que no solo presenta una impedancia acústica muy superior a la del agua y de los tejidos blandos, sino que además es un medio muy heterogéneo. Tradicionalmente, este problema se ha resuelto mediante la utilización de un emisor ultrasónico multi-elemento, pero resulta un método muy caro y complejo.

El documento US 2016/038770 A1 divulga un aparato y un método para aplicar ultrasonidos enfocados de alta intensidad (HIFU) en regiones cercanas a la zona cortical del cerebro con un transductor emisor mono-elemento.

Maimbrough et al. (Maimbourg, G., Houdouin, A., Deffieux, T., Tanter, M., & Aubry, J. F. (2018). 3D-printed adaptive acoustic lens as a disruptive technology for transcranial ultrasound therapy using single-element transducers. *Physics in Medicine & Biology*, 63(2), 025026) divulga el uso de lentes plásticas pasivas para configurar el frente de onda generado por un emisor mono-elemento de tal modo que, a la salida de la lente, el frente de ondas ya incorpore la fase que sería deseable para corregir los efectos de refracción,

reflexión y absorción introducidos por la pared craneal. Este tipo de lentes facilita la introducción de energía ultrasónica en el cerebro y corrige las aberraciones de la pared craneal. Es un sistema más económico que el sistema basado en el uso de un emisor multi-elemento, sin embargo no resulta eficiente cuando se pretenden tratar volúmenes superiores al volumen de dicho foco.

Ferri et al. (Ferri, M., Bravo, J. M., Redondo, J., & Sánchez-Pérez, J. V. (2018). Enhanced 3D-printed holographic acoustic lens for aberration correction of single-element transcranial focused ultrasound. *arXiv preprint arXiv:1805.10007*) divulga el uso de lentes acústicas obtenidas mediante impresión 3D para mejorar la aplicación transcraneal de ultrasonidos enfocados. El estudio se centra en la mejora de la simulación numérica proporcionando los cambios necesarios para hacer frente a los fenómenos de absorción producidos por la superficie del cráneo. Sin embargo, no supone una mejora sustancial respecto al método anterior.

La presente invención proporciona una mejora con respecto a estos métodos, ya que permite optimizar los procedimientos actuales e incluso permitiría la ampliación del ámbito de aplicación.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

Este problema se soluciona mediante un método para fabricar una lente para un aparato de ultrasonidos según la reivindicación 1 y un aparato de ultrasonidos según la reivindicación 15. Las reivindicaciones dependientes definen realizaciones preferidas de la invención.

Así, en un primer aspecto inventivo, la invención propone un método para fabricar una lente para un aparato de ultrasonidos, comprendiendo el método las etapas de

- proveer un modelo de tejido óseo, un modelo de tejido blando rodeado por el tejido óseo y un modelo de medio acoplador;

- elegir un punto de fuente situado dentro del modelo de medio acoplador;

- elegir una frecuencia y una longitud de onda predeterminadas, estando la frecuencia predeterminada comprendida entre 100 kHz y 20 MHz y la longitud de onda predeterminada dada por la frecuencia predeterminada y una velocidad de propagación de la onda en el modelo de medio acoplador;

- proveer un volumen de tratamiento situado dentro del modelo de tejido óseo;

- proveer una pluralidad de nodos repartidos dentro del volumen de tratamiento;

simular la emisión de una onda esférica desde cada uno de los nodos de la pluralidad de nodos, creando un frente de onda simulado que resulta de la superposición de las ondas esféricas, requiriendo cada onda esférica una amplitud y una fase existiendo al menos dos nodos con amplitud y/o fase distinta, teniendo cada onda esférica la frecuencia predeterminada;

recibir el frente de onda simulado en una superficie de recepción que contiene el punto de fuente;

procesar los resultados recibidos en la superficie de recepción;

a partir de los resultados procesados, diseñar una superficie de lente holográfica capaz de generar un patrón de onda equivalente al frente de onda simulado, invertido temporalmente, cuando recibe una onda de un emisor plano mono-elemento situado en el punto de fuente con la frecuencia y longitud de onda predeterminadas.

Por medio de este método, es posible diseñar una lente pasiva que, al ser atravesada por una onda emitida por un emisor ultrasónico mono-elemento, reproduzca un holograma acústico tridimensional que se corresponda con un volumen definido por las condiciones impuestas en los nodos y que sea lo más parecido posible al volumen de tratamiento. Así, se puede conseguir una distribución de ultrasonidos que se adapte a una zona concreta de un volumen cerebral que se desee tratar.

La pluralidad de nodos se sitúa dentro del volumen de tratamiento. Mediante el uso de una pluralidad de nodos distribuidos dentro del volumen de tratamiento, se puede obtener, haciendo uso de la lente producto del método, un haz ultrasónico con variantes tridimensionales, como por ejemplo un haz curvado, lo cual tiene numerosas aplicaciones en el tratamiento de enfermedades cerebrales. Debido al uso de la lente holográfica producto de este método de fabricación, algunos tratamientos que se llevaban a cabo con múltiples sonificaciones se puede conseguir mediante una única sonificación, utilizando un emisor ultrasónico mono-elemento. Debido a esta simplificación en el proceso y en los materiales utilizados, se obtiene un procedimiento más sencillo, eficiente, rápido y económico.

La frecuencia predeterminada es elegida antes de empezar el método, principalmente por criterios de tratamiento. Dicha frecuencia predeterminada se fija y será usada para simular las ondas que parten de los nodos. A partir de dicha frecuencia y de la velocidad de la onda en el modelo de tejido blando, se puede calcular la longitud de onda, que resulta de dividir la velocidad de propagación de la onda en el modelo de tejido blando entre la frecuencia.

El hecho de que existan nodos que generan ondas con amplitudes y/o fases distintas permite ajustar estos parámetros de modo que pueda obtenerse un frente de ondas más capaz de simular el resultado final.

En realizaciones particulares, la pluralidad de nodos están repartidos de manera volumétrica dentro del volumen de tratamiento.

Una distribución volumétrica de los nodos permite obtener una lente que reproduzca un volumen de tratamiento mucho más complejo de manera suficientemente aproximada, debido a que cuando los nodos se distribuyen en un volumen, se puede aportar información que no es posible obtener cuando éstos se sitúan a lo largo de una curva o en un plano, redundando en un volumen de tratamiento mejor caracterizado.

En realizaciones particulares, la etapa de procesar los resultados recibidos comprende la división de la superficie de recepción en píxeles y el análisis de la amplitud y fase de onda recibidas en cada píxel. En realizaciones particulares, el tamaño del píxel depende de la longitud de onda predeterminada, y en particular el tamaño de cada píxel es un cuadrado de $5\lambda/6$ de lado, siendo λ la longitud de onda predeterminada. Un tamaño de píxel demasiado grande no sería adecuado para el análisis de las magnitudes de onda, ya que no se podría almacenar correctamente toda la información recibida. Por el contrario, un tamaño de píxel demasiado pequeño podría dar problemas de fabricación, ya que cada píxel corresponde con una columna, y si ésta tiene una base pequeña se puede producir resonancia en modos de flexión en la frecuencia de trabajo de los ultrasonidos.

En realizaciones más particulares, cada píxel de la superficie de recepción es considerado como un resonador tipo Fabry-Pérot capaz de resonar longitudinalmente, dando lugar a un fragmento de la lente, y en la etapa de diseño de la superficie de lente holográfica se escogen alturas equivalentes para cada fragmento de la lente en base a la amplitud y fase de ondas recibidas en cada píxel de la superficie de recepción.

Este modelo es suficientemente preciso y adecuado para técnicas de fabricación como las actuales, en las que se puede discretizar con precisión la superficie de la lente para proporcionar un gran número de pequeños píxeles que funcionan a modo de fuentes pasivas, siendo así capaces de crear una geometría compleja.

En realizaciones particulares del método, la etapa de diseñar la lente se realiza mediante time reversal.

El método de time reversal es conocido para el experto en la materia. Básicamente, este método, que parte de los principios de reciprocidad, invariancia temporal y linealidad del sistema consiste en emitir una onda desde un nodo y recibirla en una superficie de recepción, de modo que a partir de los datos recibidos en la superficie de recepción se pueda obtener en el nodo una onda con las características originales cuando se emiten ondas con las características de fase registradas en la superficie de recepción invertidas temporalmente.

Al igual que si se contara con un solo nodo, en el caso del frente de onda creado por varios nodos se divide la superficie de recepción en píxeles. De cara a conseguir las fases adecuadas del frente de ondas, se considera cada uno de los píxeles como un resonador de Fabry-Pérot. La altura de la columna equivalente se puede calcular a partir del coeficiente de transmisión complejo

$$T(x,y) = \frac{2Ze^{-ik_0[d-h(x,y)]}}{2Z\cos[k_L h(x,y)] + i(Z^2 + 1)\sin[k_L h(x,y)]}$$

Siendo d la distancia de la parte inferior de la lente a la superficie de recepción, Z la impedancia normalizada Z_L/Z_0 , siendo Z_L la impedancia del material que compone la lente y Z_0 la impedancia del agua o del medio de acoplamiento entre la lente y el cráneo. El valor de $h(x, y)$ es la altura de la columna equivalente en el resonador de Fabry-Pérot. A partir de esta expresión y de los datos asociados a cada píxel se pueden calcular las alturas equivalentes en cada píxel.

En realizaciones particulares, cualquier par de nodos está separado entre sí una distancia menor de $\lambda/2$, siendo λ la longitud de onda predeterminada.

Esta distribución resulta suficiente para proveer un número de nodos mínimo que permita generar datos para diseñar una lente con la que se obtenga un volumen de tratamiento suficientemente preciso.

En realizaciones particulares del método, la etapa de simular la emisión de ondas esféricas la amplitud de al menos dos ondas esféricas es distinta. En realizaciones particulares del método, se impone una amplitud a cada onda esférica que depende de la distancia entre el nodo que emite dicha onda esférica y la superficie de recepción.

La amplitud de una onda se ve atenuada, entre otros motivos, por la distancia que recorre dicha onda, medida con respecto al punto de emisión. En realizaciones particulares del método de acuerdo con la invención, es posible que dicha distancia sea distinta, por lo que adecuar la amplitud de la onda esférica emitida a la distancia particular de cada uno de los nodos posibilita la obtención de un resultado más fiable.

En realizaciones particulares del método, la amplitud de cada onda esférica es un parámetro libre y el método incluye la iteración de las etapas de simulación de emisión de ondas esféricas, recepción del frente de ondas simulado y procesado de los resultados hasta obtener por iteración unos valores de amplitud para cada onda esférica que den lugar a una distribución de energía acústica en el volumen de tratamiento que supere un objetivo preestablecido.

En realizaciones particulares del método, en la etapa de simular la emisión de ondas esféricas la fase de al menos dos ondas esféricas es distinta. En realizaciones particulares del método, se impone una fase a cada onda esférica que depende de la distancia entre el nodo que emite dicha onda esférica y la superficie de recepción.

La fase de una onda está afectada por la distancia que recorre dicha onda con respecto al punto de emisión: para un mismo origen, dos puntos situados a distancias distintas ven la onda con distinta fase, a no ser que coincida que la diferencia entre las distancias sea igual a la longitud de onda. Adecuar la fase de la onda esférica emitida a la distancia particular de cada uno de los nodos posibilita la obtención de un resultado más fiable.

En realizaciones particulares del método, la fase de cada onda esférica es un parámetro libre y el método incluye la iteración de las etapas de simulación de emisión de ondas esféricas, recepción del frente de ondas simulado y procesado de los resultados hasta obtener por iteración unos valores de fase para cada onda esférica que den lugar a una

distribución de energía acústica en el volumen de tratamiento que supere un objetivo preestablecido.

Otro modo de llegar a una solución para el diseño de la lente es dejar la amplitud o la fase de cada onda esférica como un parámetro libre y iterar de las etapas de simulación de emisión de ondas esféricas, recepción del frente de ondas simulado y procesado de los resultados hasta obtener por iteración unos valores de longitud del resonador de Fabry-Pérot que den lugar a una distribución de energía acústica en el volumen de tratamiento que supere un objetivo preestablecido.. A base de realizar pequeñas modificaciones en cada etapa de iteración se puede obtener un resultado más preciso.

En realizaciones particulares del método, dicho método comprende adicionalmente la etapa de imprimir tridimensionalmente el diseño de la lente que se ha obtenido en la etapa correspondiente.

La tecnología actual de impresión tridimensional permite la fabricación de lentes con tolerancias suficientemente estrechas para que la pieza fabricada responda de manera suficientemente adecuada para su incorporación y uso en un aparato de emisión de ultrasonidos.

En realizaciones particulares, se utiliza un material piezoeléctrico a la hora de fabricar la lente objeto de la invención. Esto permite obtener una lente cuya geometría sea sensible a la aplicación de una tensión eléctrica distinta a cada pixel, por lo que su geometría podría variarse, dentro de unos límites, una vez construida, en incluso durante su funcionamiento.

En un segundo aspecto inventivo, la invención proporciona un aparato que comprende una lente fabricada mediante un método de acuerdo con el aspecto inventivo anterior.

Este aparato posee una lente diseñada para modificar el haz ultrasónico para focalizarlo en un volumen elegido de antemano dentro de la cavidad craneal de un paciente. De este modo, se ha obtenido un aparato más sencillo y económico, que además permite aplicaciones médicas no divulgadas hasta el momento.

Este aparato puede ser óptimo para el tratamiento de baja-media potencia de estructuras como el hipocampo, de gran volumen comparado con el volumen típico de un haz

ultrasónico, con la intención de abrir la barrera hemato-encefálica en una región localizada. También puede ser óptimo para el tratamiento de regiones del cerebro con fines de excitación neuronal, producir efectos a nivel neurológico o para tratamiento HIFU (ultrasonido focalizado de alta intensidad). Este aparato también es óptimo para cualquier aplicación donde los ultrasonidos deban atravesar una barrera para alcanzar el volumen objetivo, como puede ser el tratamiento mediante ultrasonidos de zonas internas de la rodilla a través de la rótula. Esta barrera puede ser ósea o de cualquier otro medio material siempre que la impedancia acústica sea distinta a la del volumen objetivo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Para completar la descripción y de cara a una mejor comprensión de la invención, se proporciona el siguiente juego de figuras. Dichas figuras son parte integral de la descripción, e ilustran uno o varios ejemplos particulares, que no deberían interpretarse como si restringieran el ámbito de protección de la invención, sino simplemente como ejemplos particulares de cómo se puede llevar a cabo la invención. Este juego comprende las siguientes figuras:

La Figura 1 muestra elementos que son parte de un método de tratamiento para el cual se usa un aparato según la invención.

La Figura 2 muestra un esquema de las etapas de una realización particular del método según la invención.

La figura 3 muestra un ejemplo de lente diseñada mediante un método de acuerdo a la invención.

Las figuras 4a a 4c muestran tres posibles formas del haz generado por el conjunto de emisor y lente de acuerdo con la invención.

La figura 5 muestra resultados experimentales de una realización particular de un método según la invención.

La figuras 6a y 6b muestran las gráficas relacionadas con los resultados experimentales.

REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION

La Figura 1 describe una aproximación general a un método de tratamiento para el cual se usa un aparato según la invención.

En esta figura se observan un emisor de ultrasonidos 1, una lente 2 y un modelo de cráneo 3.

El emisor de ultrasonidos 1 consiste en un emisor mono-elemento, plano o focalizado, adecuado para emitir un haz ultrasónico dirigido a una zona de tratamiento 4 situada en una masa cerebral 9 dentro de la cavidad craneal encerrada por el cráneo 3. Entre el emisor 1 y la zona de tratamiento 4 se interpone una lente 2, que modifica el haz ultrasónico emitido por el emisor de ultrasonidos 1, para adecuarlo a la zona de tratamiento 4. La lente está situada dentro de un medio acuoso de acoplamiento 10. En los aparatos y métodos conocidos hasta el momento, la zona de tratamiento 4 se reducía a un elipsoide, que es la forma típica del foco de un haz de ultrasonidos convencional, y no se conocían métodos ni aparatos capaces de moldear o adaptar el foco a volúmenes complejos de tratamiento.

La Figura 2 muestra un esquema de las etapas de una realización particular del método según la invención, destinado a obtener una lente que permita la modificación del haz ultrasónico de modo que el campo ultrasónico resultante tenga una intensidad suficiente en un volumen que coincida con la zona de tratamiento.

En este esquema se observan una serie de nodos 5 y un punto de fuente 6. Este punto de fuente 6 se refiere al lugar donde estará centrado el emisor ultrasónico y los nodos 5 corresponden a puntos representativos del volumen que pretende hacerse corresponder con la zona de tratamiento.

En este caso, se pretende que la zona de tratamiento sea el hipocampo. Sin embargo, los nodos 5 están situados en el plano sagital y están separados una distancia de $\lambda/6$ entre cada uno de ellos, siendo λ la longitud de onda predeterminada. Por su parte, el punto de fuente 6 se ha situado cerca del plano sagital del cráneo, para comprobar la capacidad de la lente para girar el haz ultrasónico.

Una vez elegido el punto fuente 6 y la frecuencia predeterminada, la siguiente etapa del método consiste en simular la emisión de ondas esféricas 7 a la citada frecuencia desde cada uno de los nodos 5, creando un frente de onda simulado que resulta de la superposición de las ondas esféricas 7.

La amplitud de las ondas esféricas se ha elegido en función de la distancia entre el nodo correspondiente y la superficie de recepción 8, y la fase de cada onda esférica también se ha elegido en función de la distancia entre el nodo correspondiente y la superficie de recepción 8.

Este frente de ondas simulado es recibido en la superficie de recepción 8 que contiene el punto de fuente 6. El frente de onda recibido en esta superficie de recepción 8 es analizado y en este caso, se divide dicha superficie de recepción en píxeles de 1mm x 1mm. Una vez recabados y procesados los datos del frente de onda recibido en cada uno de los píxeles de la superficie de recepción, es posible diseñar una superficie de lente, por medio de métodos como el cálculo del resonador de Fabry-Pérot, escogiéndose alturas equivalentes para cada fragmento de la lente correspondiente a cada píxel en el que se ha dividido la superficie de recepción, de modo que se pueda obtener un holograma acústico correspondiente cuando dicha lente se sitúa delante de un emisor mono-elemento centrado en el punto de fuente.

A la hora de calcular los hologramas volumétricos que resultan de la superposición de las ondas, se han utilizado, como corresponde a los casos en los que existe un volumen no homogéneo, métodos de simulación pseudo-espectral con corrección de la dispersión en el espacio-k para integrar numéricamente las ecuaciones constitutivas linealizadas de la acústica. Para resolverlo se elige precisamente una malla en la que el paso espacial entre cada uno de los nodos es $\lambda/6$.

La figura 3 muestra un ejemplo de lente 2 diseñada mediante un método de acuerdo a la invención.

Esta lente 2 comprende una pluralidad de fragmentos 21 que son los encargados de realizar las correcciones necesarias en el haz ultrasónico para establecer el patrón deseado, centrado en la zona de tratamiento previamente definida. Estos fragmentos 21 corresponden cada uno a una columna del modelo anteriormente descrito, la base de cada columna tiene

el tamaño de un píxel y la altura de cada columna corresponde con el modelo de resonador de Fabry-Pérot anteriormente indicado.

La tecnología actual de impresión tridimensional permite la fabricación de este tipo de lentes, en las que se requieren tolerancias de fabricación muy ajustadas para que la lente así fabricada pueda almacenar toda la información de amplitud y fase necesarias para reproducir los hologramas ultrasónicos e incorporarse en un aparato de emisión de ultrasonidos.

Las figuras 4a a 4c muestran tres posibles formas del haz generado por el conjunto de emisor y lente de acuerdo con la invención.

La figura 4a muestra una primera opción en la que el haz se concentra en dos puntos, la figura 4b muestra una segunda opción en la que el haz se extiende a lo largo de una línea curvada y la figura 4c muestra una tercera opción en la que el haz cubre un volumen claramente tridimensional previamente elegido. Para conseguir cada una de estas distribuciones, se elegirán cuidadosamente los nodos desde los cuales se simulará la emisión de ondas esféricas.

La figura 5 muestra resultados experimentales de una realización particular de un método según la invención.

En estos resultados se puede apreciar el punto de fuente 6 en el que está situado el emisor, la posición de la lente 2 y la zona de tratamiento 4 situada en la cavidad craneal 31 encerrada por el cráneo 3.

Como se puede observar, la densidad de energía ultrasónica es muy superior en una zona prácticamente coincidente con la zona de tratamiento 4 y es muy baja en el resto de la cavidad craneal 31. El color más claro indica una presión mayor de ultrasonidos, y este nivel es notoriamente superior dentro de la zona de tratamiento 4.

Las figuras 6a y 6b muestran las gráficas que confirman este hecho. La figura 6a muestra la gráfica de la amplitud de las ondas de presión a lo largo del eje x y la figura 6b muestra la gráfica de la amplitud de las ondas de presión a lo largo del eje z. En ambas gráficas, los resultados de la simulación por ordenador se representan con línea continua y los resultados

experimentales se representan con línea punteada. Se puede observar cómo la presión medida en la etapa experimental se ajusta notablemente a lo predicho por la simulación numérica.

Las dimensiones de la zona de tratamiento 4 en ambos ejes están marcadas mediante un segmento con la etiqueta "objetivo". En ambos ejes x, z se observa cómo la intensidad de las ondas de presión dentro de dicha zona es muy superior a la intensidad fuera de dicha zona.

En realizaciones particulares, se utiliza un material piezoeléctrico a la hora de fabricar la lente objeto de la invención. Esto permite obtener una lente cuya geometría sea sensible a la aplicación de una tensión eléctrica distinta a cada pixel, por lo que su geometría podría variarse, dentro de unos límites, una vez construida, e incluso durante su funcionamiento.

REIVINDICACIONES

1.- Método para fabricar una lente (2) para un aparato de ultrasonidos (1), comprendiendo el método las etapas de

proveer un modelo de tejido óseo (3), un modelo de tejido blando (9) rodeado por el tejido óseo (3) y un modelo de medio acoplador (10);

elegir un punto de fuente (6) situado en el modelo de medio acoplador (10);

elegir una frecuencia y una longitud de onda predeterminadas, estando la frecuencia predeterminada comprendida entre 100 kHz y 20 MHz y la longitud de onda predeterminada dada por la frecuencia predeterminada y una velocidad de propagación de la onda en el modelo de medio acoplador;

proveer un volumen de tratamiento (4) situado dentro del modelo de tejido óseo (3);

proveer una pluralidad de nodos (5) repartidos dentro del volumen de tratamiento (4);

simular la emisión de una onda esférica (7) desde cada uno de los nodos (5) de la pluralidad de nodos, creando un frente de onda simulado que resulta de la superposición de las ondas esféricas, requiriendo cada onda esférica (7) una amplitud y una fase existiendo al menos dos nodos con amplitud y/o fase distinta, teniendo cada onda esférica la frecuencia predeterminada;

recibir el frente de onda simulado en una superficie de recepción (8) que contiene el punto de fuente (6);

procesar los resultados recibidos en la superficie de recepción (8);

a partir de los resultados procesados, diseñar una superficie de lente holográfica capaz de generar un patrón de onda equivalente al frente de onda simulado, invertido temporalmente, cuando recibe una onda de un emisor plano mono-elemento situado en el punto de fuente con la frecuencia y longitud de onda predeterminadas.

2.- Método según la reivindicación 1, en el que la pluralidad de nodos (5) están repartidos de manera volumétrica dentro del volumen de tratamiento (4).

3.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de procesar los resultados recibidos comprende la división de la superficie de recepción en píxeles y el análisis de la amplitud y fase de onda recibidas en cada píxel.

4.- Método según la reivindicación 3, en el que el tamaño del píxel depende de la longitud de onda predeterminada, y en particular el tamaño de cada píxel es un cuadrado de $5\lambda/6$ de lado, siendo λ la longitud de onda predeterminada.

5.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en el que cada píxel de la superficie de recepción es considerado como un resonador tipo Fabry-Pérot capaz de resonar longitudinalmente, dando lugar a un fragmento (21) de la lente (2), y en la etapa de diseño de la superficie de lente holográfica se escogen alturas equivalentes para cada fragmento (21) de la lente (2) en base a la amplitud y fase de onda recibidas en cada píxel de la superficie de recepción.

6.- Método según la reivindicación 5, en el que la amplitud o la fase de cada onda esférica es un parámetro libre y el método incluye la iteración de las etapas de simulación de emisión de ondas esféricas, recepción del frente de ondas simulado y procesado de los resultados hasta obtener por iteración unos valores de longitud del resonador de Fabry-Pérot que den lugar a una distribución de energía acústica en el volumen de tratamiento que supere un objetivo preestablecido.

7.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa de diseñar la lente (2) se utiliza un método tipo time reversal.

8.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cualquier par de nodos (5) está separado entre sí una distancia menor de $\lambda/2$, siendo λ la longitud de onda predeterminada.

9.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa de simular la emisión de ondas esféricas (7) la amplitud de al menos dos ondas esféricas es distinta.

10.- Método según la reivindicación 9, en el que se impone una amplitud a cada onda esférica (7) que depende de la distancia entre el nodo que emite dicha onda esférica y la superficie de recepción (8).

11.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en el que la amplitud de cada onda esférica es un parámetro libre y el método incluye la iteración de las etapas de

simulación de emisión de ondas esféricas, recepción del frente de ondas simulado y procesado de los resultados hasta obtener por iteración unos valores de amplitud para cada onda esférica que den lugar a una distribución de energía acústica en el volumen de tratamiento que supere un objetivo preestablecido.

12.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa de simular la emisión de ondas esféricas (7) la fase de al menos dos ondas esféricas es distinta.

13.-Método según la reivindicación 12, en el que se impone una fase a cada onda esférica (7) que depende de la distancia entre el nodo (5) que emite dicha onda esférica y la superficie de recepción (8).

14.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, en el que la fase de cada onda esférica es un parámetro libre y el método incluye la iteración de las etapas de simulación de emisión de ondas esféricas, recepción del frente de ondas simulado y procesado de los resultados hasta obtener por iteración unos valores de fase para cada onda esférica que den lugar a una distribución de energía acústica en el volumen de tratamiento que supere un objetivo preestablecido.

15.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente la etapa de imprimir tridimensionalmente el diseño de la lente (2) obtenido en la etapa correspondiente.

16.- Método según la reivindicación 15, en la que se utiliza un material piezoeléctrico en la etapa de impresión de la lente.

17.- Aparato (1) que comprende una lente (2) fabricada mediante un método de acuerdo con las reivindicaciones anteriores.

DIBUJOS

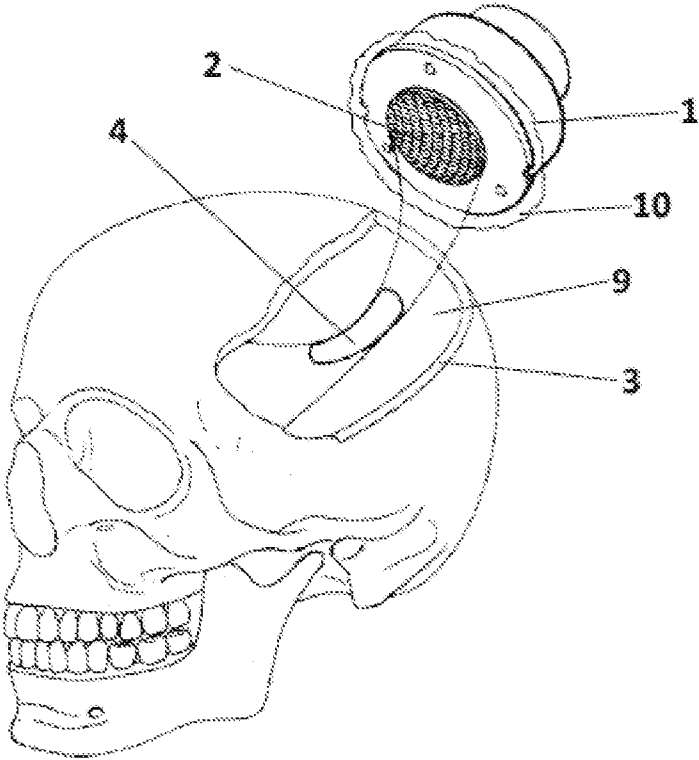


FIG. 1

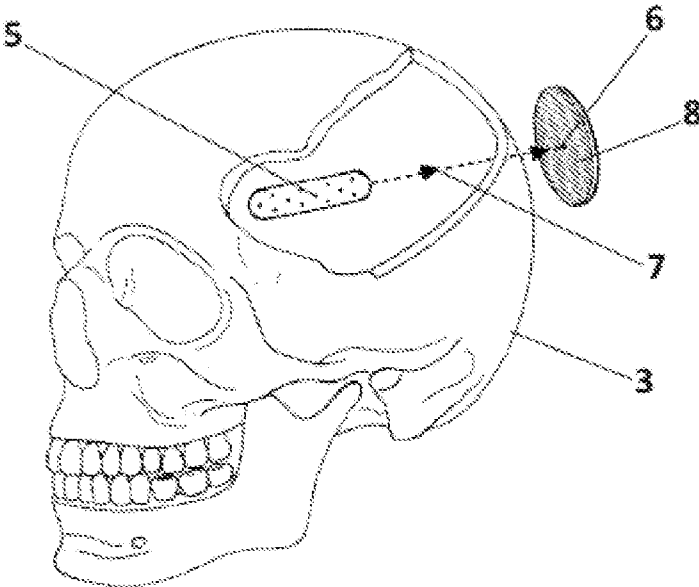


FIG. 2

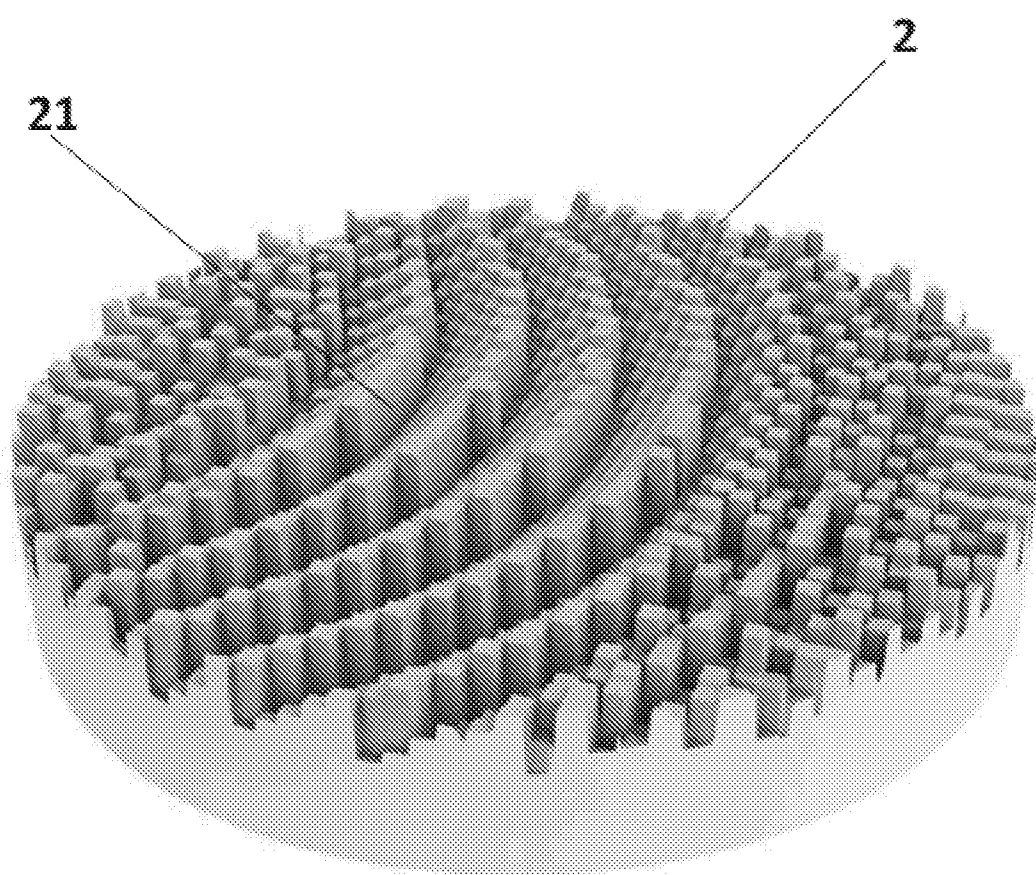


FIG. 3

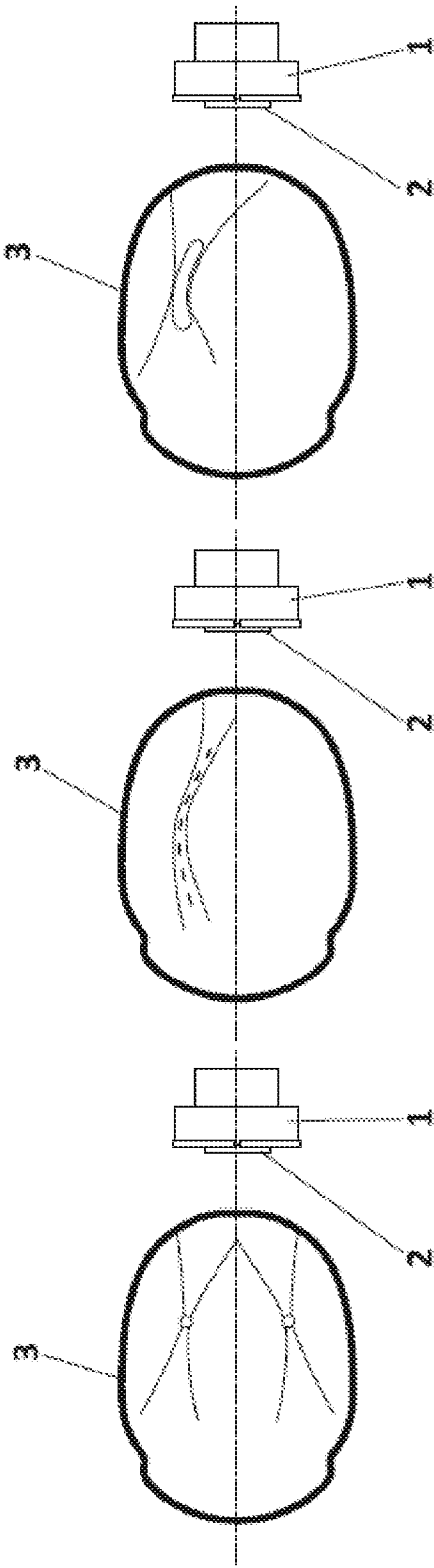
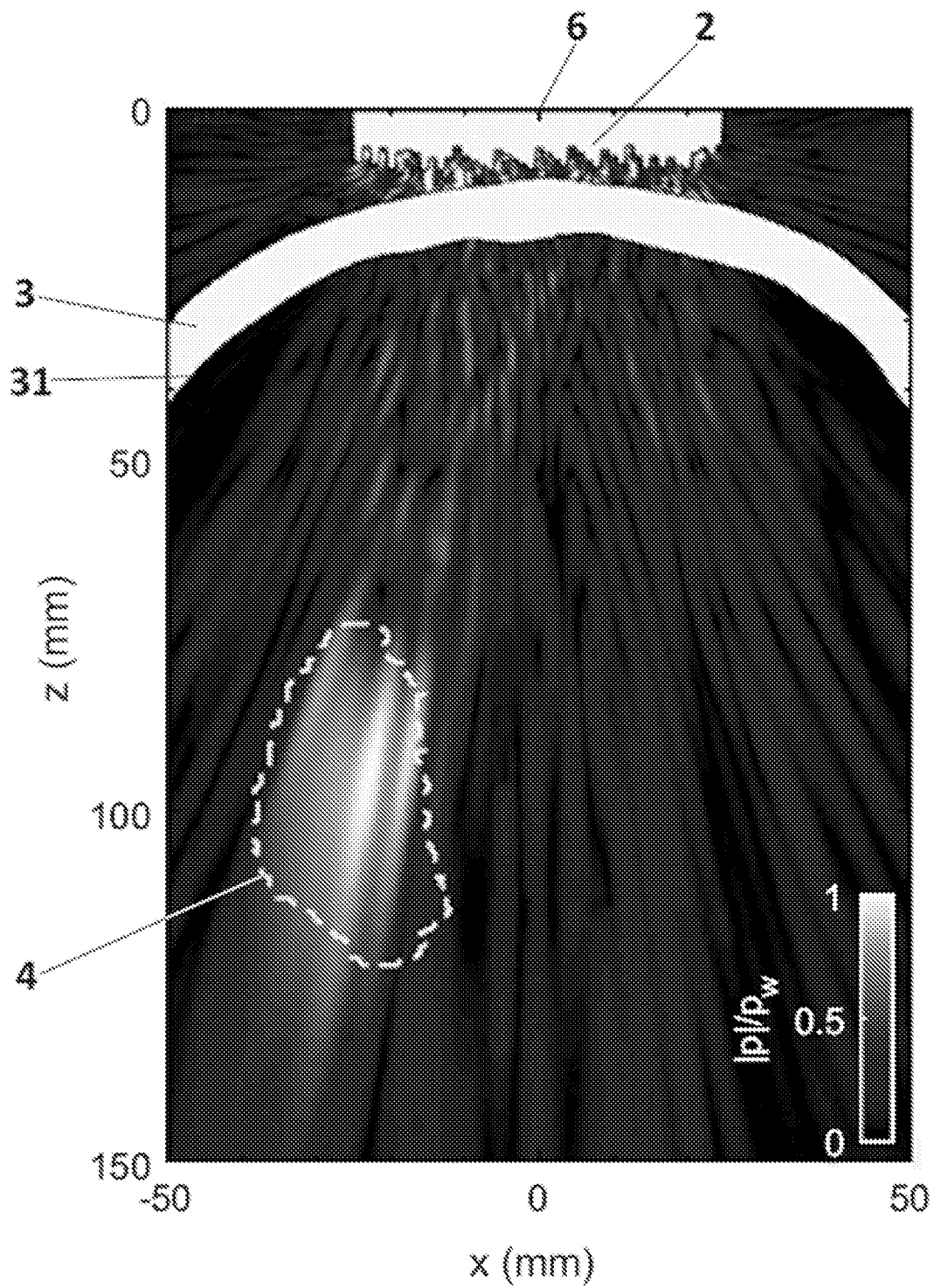
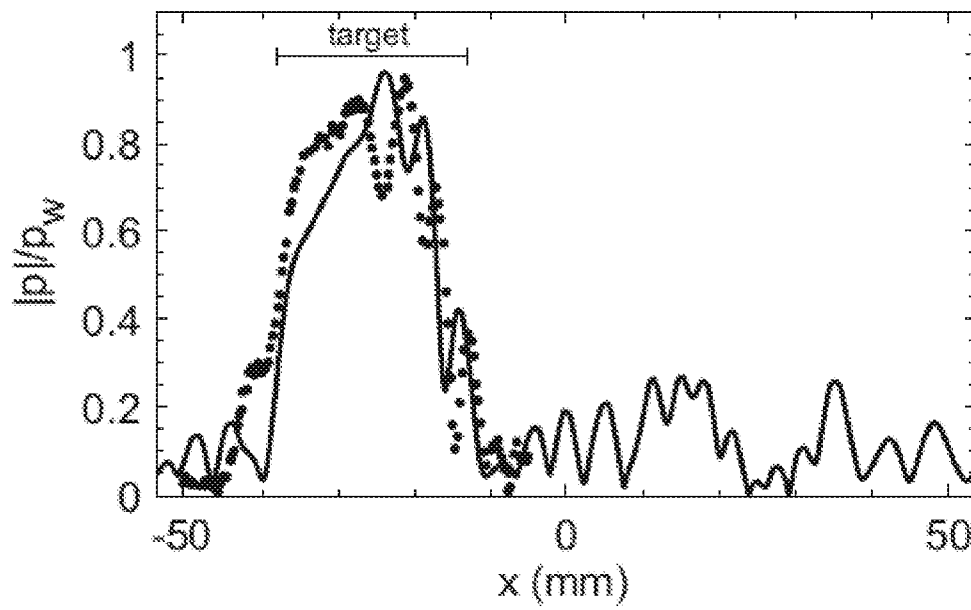
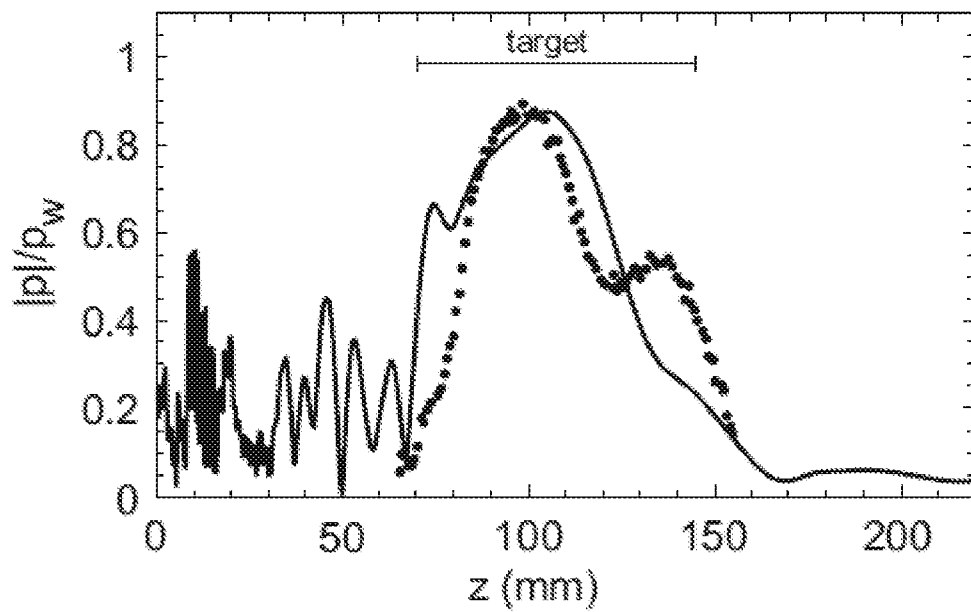


FIG. 4C

FIG. 4B

FIG. 4A

**FIG. 5**

**FIG. 6A****FIG. 6B**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2019/070713

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61N, G03H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, Internet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FERRI et al.. Enhanced 3D-printed holographic acoustic lens for aberration correction of single-element transcranial focused ultrasound. arXiv.org, 25/05/2018, Pages 0-33, [on line][retrieved from internet 21/11/2019]. pages 4-7,9,10,18; figures 1,5	1-4,7-10,12,13,15-17
Y		11,14
Y	HERTZBERG Y, NAVON G. Bypassing absorbing objects in focused ultrasound using computer generated holographic technique. MEDICAL PHYSICS, 01/12/2011, Vol. 38, N° 12, Pages 6407-6415 [on line][retrieved from internet 21/11/2019]. ISSN 0094-2405 pages 6408-6410	11,14
A	CHEN et al. 3D printing of piezoelectric element for energy focusing and ultrasonic sensing. Nano Energy, Sept. 2016, Vol. 27, Pages 78-86 [on line][retrieved from internet 21/11/2019].	16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21/11/2019

Date of mailing of the international search report
(22/11/2019)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
F. Bejarano Durán

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3495441

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2019/070713

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017097417 A1 (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FORDERUNG DER FORDERUNG DER WSS E V ET AL.) 15/06/2017,	1-17
A	JAMES L B et al.. Accurate simulation of transcranial ultrasound propagation for ultrasonic neuromodulation and stimulation. The Journal of the Acoustical Society of America, 13/03/2017, Vol. 141, N° 3, Pages 1726-1738 [on line][retrieved from internet 21/11/2019].	1-17
A	XIE et al.. Acoustic Holographic Rendering with Two-dimensional Metamaterial-based Passive Phased Array. Scientific Reports, 14/09/2016, Vol. 6, N° 1, Pages 1-6 [on line][retrieved from internet 21/11/2019].	1-17
A	PRADA et al. The iterative time reversal process: Analysis of the convergence. Journal of the Acoustical Society of America, Jan. 1995, Vol. 97, N° 1, Pages 62-71 [on line][retrieved from internet 21/11/2019].	1-17
A	JING et al. Time-reversal transcranial ultrasound beam focusing using a k-space method. Physics in Medicine and Biology, 31/01/2012, Vol. 57, N° 4, Pages 901-917 [on line][retrieved from internet 21/11/2019].	1-17
A	GATEAU et al. Transcranial Ultrasonic Therapy Based on Time Reversal of Acoustically Induced Cavitation Bubble Signature. IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, 01/01/2010, Vol. 57, N° 1, Pages 134-144 [on line][retrieved from internet 21/11/2019].	1-17
A	PINTON et al. Direct phase projection and transcranial focusing of ultrasound for brain therapy. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, 01/06/2012, Vol. 59, N° 6, Pages 1149-1159 [on line][retrieved from internet 21/11/2019].	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2019/070713

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61N7/02 (2006.01)

A61N7/00 (2006.01)

G03H3/00 (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2019/070713

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
XP081234564 A	25.05.2018	NONE	
XP012152009 A	10.11.2011	NONE	
WO2017097417 A1	15.06.2017	JP2018538071 A US2018341221 A1 KR20180093975 A CN108463778 A EP3387492 A1 EP3179313 A1	27.12.2018 29.11.2018 22.08.2018 28.08.2018 17.10.2018 14.06.2017
XP012217556 A	13.03.2017	NONE	
XP055468645 A	01.01.2016	NONE	
XP020217410 A	31.01.2012	NONE	
XP011343134 A	01.01.2010	NONE	
XP011448123 A	01.06.2012	NONE	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2019/070713

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61N, G03H

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, Internet

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	FERRI et al. Enhanced 3D-printed holographic acoustic lens for aberration correction of single-element transcranial focused ultrasound. arXiv.org, 25/05/2018, Páginas 0-33 [en línea][recuperado el 21/11/2019]. páginas 4-7,9,10,18; figuras 1,5	1-4,7-10,12,13,15-17
Y		11,14
Y	HERTZBERG Y, NAVON G. Bypassing absorbing objects in focused ultrasound using computer generated holographic technique. MEDICAL PHYSICS, 01/12/2011, Vol. 38, Nº 12, Páginas 6407-6415 [en línea][recuperado el 21/11/2019]. ISSN 0094-2405 páginas 6408-6410	11,14
A	CHEN et al. 3D printing of piezoelectric element for energy focusing and ultrasonic sensing. Nano Energy, Sept. 2016, Vol. 27, Páginas 78-86 [en línea][recuperado el 21/11/2019].	16

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
21/11/2019

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
22 de noviembre de 2019 (22/11/2019)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
F. Bejarano Durán
Nº de teléfono 91 3495441

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2019/070713

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	WO 2017097417 A1 (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FORDERUNG DER FORDERUNG DER WSS E V ET AL.) 15/06/2017,	1-17
A	JAMES L B et al.. Accurate simulation of transcranial ultrasound propagation for ultrasonic neuromodulation and stimulation. The Journal of the Acoustical Society of America, 13/03/2017, Vol. 141, Nº 3, Páginas 1726-1738 [en línea] [recuperado el 21/11/2019].	1-17
A	XIE et al.. Acoustic Holographic Rendering with Two-dimensional Metamaterial-based Passive Phased Array. Scientific Reports, 14/09/2016, Vol. 6, Nº 1, Páginas 1-6 [en línea][recuperado el 21/11/2019].	1-17
A	PRADA et al. The iterative time reversal process: Analysis of the convergence. Journal of the Acoustical Society of America, Enero 1995, Vol. 97, Nº 1, Páginas 62-71 [en línea][recuperado el 21/11/2019].	1-17
A	JING et al. Time-reversal transcranial ultrasound beam focusing using a k-space method. Physics in Medicine and Biology, 31/01/2012, Vol. 57, Nº 4, Páginas 901-917 [en línea][recuperado el 21/11/2019].	1-17
A	GATEAU et al. Transcranial Ultrasonic Therapy Based on Time Reversal of Acoustically Induced Cavitation Bubble Signature. IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, 01/01/2010, Vol. 57, Nº 1, Páginas 134-144 [en línea][recuperado el 21/11/2019].	1-17
A	PINTON et al. Direct phase projection and transcranial focusing of ultrasound for brain therapy. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, 01/06/2012, Vol. 59, Nº 6, Páginas 1149-1159 [en línea][recuperado el 21/11/2019].	1-17

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2019/070713

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61N7/02 (2006.01)

A61N7/00 (2006.01)

G03H3/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2019/070713

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
XP081234564 A	25.05.2018	NINGUNO	
XP012152009 A	10.11.2011	NINGUNO	
WO2017097417 A1	15.06.2017	JP2018538071 A US2018341221 A1 KR20180093975 A CN108463778 A EP3387492 A1 EP3179313 A1	27.12.2018 29.11.2018 22.08.2018 28.08.2018 17.10.2018 14.06.2017
XP012217556 A	13.03.2017	NINGUNO	
XP055468645 A	01.01.2016	NINGUNO	
XP020217410 A	31.01.2012	NINGUNO	
XP011343134 A	01.01.2010	NINGUNO	
XP011448123 A	01.06.2012	NINGUNO	