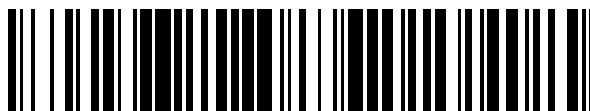


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 419**

51 Int. Cl.:

A61N 1/32 (2006.01)

A61B 18/14 (2006.01)

A61B 18/08 (2006.01)

A61B 18/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08746941 .7**

96 Fecha de presentación: **25.04.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2152358**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.02.2010**

54 Título: **DISPOSITIVO DE PERMEACIÓN DE PIEL PARA LA DETECCIÓN DE ANALITOS O ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA DE MEDICAMENTOS**

30 Prioridad:
27.04.2007 US 914552 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.09.2012

73 Titular/es:
**ECHO THERAPEUTICS, INC.
10 FORGE PARKWAY
FRANKLIN, MA 02038, US**

72 Inventor/es:
**CHUANG, Han;
ESLAVA, Juan, P.;
HURLEY, James, P.;
GHOSH, Debashis;
KRISTYNIK, Keith y
KELLOGG, Scott, C.**

74 Agente/Representante:
Urizar Anasagasti, José Antonio

ES 2 387 419 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

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención esta dirigida al campo de dispositivos para administración transdérmica de medicamentos o detección de analitos.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 [0002] En general, la permeabilidad de medicamentos a través de la piel sucede a una velocidad muy baja, si es que sucede. La principal etapa limitadora de velocidad en este proceso es el paso de compuestos a través de la capa más externa de la piel, llamada stratum corneum. El stratum corneum es una capa delgada de células muertas que actúa como una capa impermeable a la materia en cualquier lado de esta capa. El stratum corneum principalmente proporciona la función de barrera de la piel. Se ha reconocido desde hace tiempo que la pérdida o alteración del stratum corneum resulta en una permeabilidad aumentada a muchas sustancias; los materiales pueden ser más fácilmente difundidos hacia dentro o fuera de la piel. La función de barrera de la piel presenta un problema muy importante para los fabricantes farmacéuticos interesados en la administración transdérmica de medicamentos o en la recogida cutánea de fluidos corporales.

15 [0003] La transmisión y recepción de señales eléctricas y materiales biológicos a través de la piel humana es también dificultada por el stratum corneum. Por ejemplo, la fidelidad de la señal de potenciales y corrientes bioeléctricas medidas a través de la piel se degradan por la alta impedancia del stratum corneum. En consecuencia, la elevada impedancia presenta un problema para recibir a través de la piel la transmisión y medición ideal de señales bioeléctricas desde células humanas, órganos y tejidos.

20 [0004] La eliminación del stratum corneum reduce la elevada impedancia de la piel y permite una mejor transmisión y recepción de señales eléctricas o especies biológicas hacia y desde tejidos humanos. También se ha demostrado que alteraciones del stratum corneum inducidas por energía electromagnética dan lugar a permeabilidad aumentada a sustancias (ver por ejemplo Patente estadounidense Nº. 6,315,722 de Yaegashi, Patente estadounidense Nº. 6,251,100 de Flock et alet al, Patente estadounidense Nº. 6,056,738 et alet al, Patente estadounidense Nº. 5,643,252 de Waner et alet al.). Alternativamente, los compuestos comunmente referidos como "mejoradores de permeabilidad" pueden ser usados, con algún éxito, para penetrar el stratum corneum. Enfoques tradicionales requieren la abrasion de la piel con lija y cepillos, el pelado de la piel con banda y productos quimicos tóxicos, la eliminación de stratum corneum por láser o ablación térmica, o pinchar la piel con agujas. La preparación de la piel por estos métodos puede ser altamente variable, peligrosa, dolorosa para el sujeto, y son generalmente inconvenientes.

25 [0005] Los enfoques convencionales para la preparación de la piel para administración de medicamentos o extracción de analitos a través de la piel requieren un mecanismo externo de retroalimentación para controlar la extensión de la preparación de la piel. En la práctica, generalmente se necesita un medio de acoplamiento eléctricamente conductor, un electrodo de retorno y/o un parche de hidrogel para capacitar al mecanismo de retroalimentación para la preparación controlada de piel (ver por ejemplo la publicación de la Patente estadounidense Nº. 20060100567 a Marchitto et al. y la publicación de la Patente estadounidense Nº. 20030204329 a Marchitto et al.). La fiabilidad de tales dispositivos y sistemas puede ser cuestionable ya que el electrodo de retorno puede únicamente proporcionar retroalimentación exacta cuando se localiza sobre un sitio de la piel que tiene suficiente conductividad eléctrica. Desafortunadamente, la conductividad de la piel varía por una variedad de condiciones, tales como la edad, exposición solar, uso de lociones, nivel de humedad, y condiciones ambientales, etc.

30 [0006] WO2006/045149 revela un dispositivo manual de abrasión controlada, que consta de una pieza de mano, una punta abrasiva y un motor eléctrico.

35 [0007] WO2006/054150 revela un método y aparato para la administración transdérmica de medicamentos. El metodo incluye la realización de dermabrasión con el fin de reducir una impedancia de piel por debajo de un primer nivel. El aparato es capaz de proporcionar al menos una ráfaga de pulsos eléctricos de corriente estabilizada a la piel erosionada.

40 [0008] En ningún caso se proporciona medio alguno que dé lugar a control de retroalimentación de cualquier cambio en la resistencia cutánea.

[0009] Por tanto, se necesita un sistema mejorado para reducir la alta impedancia de la piel.

[0010] Es un objeto de la invención proporcionar un sistema mejorado para reducir la alta impedancia de la piel.

45 [0011] Es otro objeto también proporcionar una administración transdérmica de medicamentos y/o sistema de detección de analitos mejorados.

[0012] Tambien se revela aquí un método mejorado para medir la impedancia de la de la piel.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0013] Se describen aquí dispositivos, sistemas y kits para incrementar la permeabilidad de la piel aquí. Pueden ser usados para administración transdérmica de medicamentos y/o extracción y medida de analitos. El dispositivo de abrasión controlada contiene (i) una pieza manual, (ii) una punta abrasiva, (iii) un mecanismo de control de retroalimentación, (iv) dos o más electrodos, y (v) un motor eléctrico. Preferiblemente el mecanismo de control de retroalimentación es un control de retroalimentación interno. En esta realización, la punta abrasiva contiene dos electrodos, es decir electrodo de origen y electrodo de retorno. En otra realización, el mecanismo de control de retroalimentación es un control de retroalimentación externo. En la realización preferida para control de retroalimentación externo, el dispositivo contiene una disposición co-axial o concéntrica de los dos electrodos. En esta realización, la punta abrasiva contiene el electrodo origen y el electrodo retorno es localizado en el extremo proximal de la pieza manual. La punta abrasiva puede ser hecha de cualquier material con una superficie que puerder erosionar la piel. El material puede ser conductor o no-conductor. En la realización preferida, el material es un material conductor. Opcionalmente, la punta abrasiva se moja con un fluido antes de su aplicación sobre la piel. El dispositivo de abrasión controlada puede proporcionarse en un kit, donde el kit contiene el dispositivo, uno o más puntas abrasivas, y, opcionalmente, un fluido humectante. En una realización, la punta abrasiva es humedecida con el fluido humectante antes de su aplicación sobre la piel y guardada de forma estanca en un contenedor para retener el fluido humectante en la punta. En otra realización, el fluido humectante es suministrado en un contenededor separado o en un material, tal como una toalla preempaquetada.

[0014] Alternativamente, el nivel de la impedancia o conductancia de la piel puede ser seleccionado en base al nivel deseado de integridad de la piel, la sensación de incomodidad del sujeto, o la duración de la aplicación. El dispositivo contiene un circuito de retroalimentación como parte del mecanismo de control de retroalimentación, el cual usa un algoritmo o procesador de señal apropiado basado en la información de conductividad para determinar cuando ha sido alcanzado el nivel deseado de permeabilidad de piel. Una vez que el nivel deseado de permeabilidad ha sido alcanzado, el dispositivo de abrasión es retirado y se aplica a la zona tratada bien una composición o dispositivo de administración de medicamentos o un sensor de analito .

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**[0015]**

La Figura 1 muestra un dispositivo de abrasión controlada a modo de ejemplo usando un mecanismo externo de control de retroalimentación.

Las Figuras 2A y 2B son ilustraciones de una punta abrasiva conteniendo dos electrodos para un control interno de retroalimentación.

La Figura 2A contiene una vista frontal y una vista explotada de la punta abrasiva mostrada en relación con un dispositivo de abrasión, y

La Figura 2B es una vista lateral de la punta abrasiva, mostrada en contacto con la superficie de la piel.

Las Figuras 3A-D son ilustraciones de un dispositivo de abrasión controlada usando un mecanismo externo de control de retroalimentación. La Figura 3A es una vista en sección del dispositivo de abrasión controlada, la cual ilustra el camino de la corriente a través de la piel y dentro del dispositivo. Las Figuras 3B y 3C son vistas inferiores en planta del extremo proximal del dispositivo de abrasión controlada que ilustran una disposición coaxial o concéntrica de los dos electrodos. La Figura 3B ilustra una punta abrasiva que tambien sirve como el electrodo fuente. La Figura 3C ilustra una punta abrasiva en la cual un elemento conductor es insertado en ella, donde el elemento conductor sirve como electrodo fuente . La Figura 3D es una vista en sección del extremo proximal de una punta abrasiva desechable, que ilustra el contacto del electrodo origen con un muelle que proporciona un camino conductor desde la punta abrasiva hasta el eje motor.

La Figura 4 es un diagrama de flujo de un método para controlar la abrasión de un aáea sobre la superficie de la piel para lograr el nivel deseado de permeabilidad.

La Figura 5 es un gráfico de la variación temporal de conductividad de la piel (I, en unidad de conteo) durante la aplicación de un dispositivo de abrasión controlada a la piel, La línea continua es un gráfico de conteos, (1 conteo = 0.0125 μ -Amps) en el tiempo (segundos) (línea continua); la línea de trazos es un gráfico de la primera derivada de la curva de conductividad, por ejemplo $\Delta I/\Delta T$ (conteos/segundo) en el tiempo (segundos); las líneas horizontales de puntos representan el máximo de la primera derivada.

La Figura 6 es un diagrama de flujo describiendo un método de determinar cuaádo finalizar el paso de permeabilidad.

Las Figuras 7A, B, y C son gráficos representativos que se corresponden con los pasos en el diagrama de flujo de la Figura 6.

La Figura 8 es un gráfico de nivel de glucosa en la sangre (mg/dL) respecto al tiempo (horas) de los resultados

obtenidos usando el sistema de abrasión sobre un sujeto de ensayo para permeabilizar la piel, seguido de supervisión continua de glucosa transdérmica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 [0016] Los dispositivos, sistema y kits aquí descritos proporcionan un sistema conveniente, rápido, económico, y mínimamente invasivo de incrementar la permeabilidad de la piel. Estos dispositivos, sistemas, y kits pueden ser usados para administración transdérmica de medicamentos y/o medición de analitos.

I. Dispositivo de Abrasión Controlada

10 [0017] Un dispositivo de abrasión controlada (10) es ilustrado en la Figura 1. El dispositivo contiene (i) una pieza manual (12), (ii) una punta abrasiva (20), (iii) un mecanismo de control de retroalimentación (30), (iv) dos o más electrodos (40), y (v) un motor eléctrico (50). Los dispositivos pueden contener controles adicionales y/o una interfaz de usuario.

[0018] Los dispositivos ilustrados en las Figuras 1 y 3A-D tienen mecanismos externos de control de retroalimentación: Preferiblemente el mecanismo de control de retroalimentación es un mecanismo interno de control de retroalimentación. Un dispositivo de abrasión controlada a modo de ejemplo con un mecanismo interno de control de retroalimentación es ilustrado en la Figura 2A.

15 a. Punta Abrasiva

[0019] La punta abrasiva (20) puede ser reutilizable o desechable. Si la punta abrasiva es reutilizable, es diseñada para ser limpiada entre usos y reutilizada. En una realización preferida, la punta abrasiva es desechable.

[0020] Una punta abrasiva desechable es fijable a y eliminable de el extremo proximal de la pieza de mano por cualquier medio conector adecuado.

20 [0021] Una realización preferida de la punta abrasiva desechable es ilustrada en las Figuras 3A y 3D. En una realización preferida, la punta abrasiva desechable es fijada al tubo (24), preferiblemente un tubo plástico. El tubo (24) es insertado dentro de un hueco central en una copacopa o cono de plástico (27), donde el hueco central está conformado para recibir el tubo mientras permite que la punta se mueva cuando el dispositivo es puesto en funcionamiento (ver la Figura 3D). La copacopa o cono (24) es diseñado para evitar que los fluidos contacten la pieza manual (12), de ese modo minimizando o eliminando la limpieza de la pieza manual tras su uso. En la realización preferida, la abertura (25) de la copa o cono (24) encaja dentro de la pared externa (21) del extremo proximal (14) de la pieza manual (12) (ver Figura 3D). En la realización preferida la pared externa (21) contiene un material conductor que sirve de electrodo de retorno (44).

25

i. Materiales

30 [0022] La punta abrasiva puede ser hecha de cualquier material con una superficie que pueda erosionar la piel, tal como lija, tejidos ásperos, tal como telas de grado cutáneo que son usadas en microdermabrasión cosmética, normalmente hechos de 100% de nylon grado médico nylon y tienen una pluralidad de recubrimientos y acabados, cepillos metálicos, fibras de carbono, o microoagujas. El material puede ser conductor o no conductor. Por ejemplo, el óxido de aluminio blanco, un material no conductor, es fácilmente disponible a bajo coste en grado médico. Este material es capaz de soportar temperaturas elevadas, tales como aquellas normalmente presentes en cualquier proceso de vitrificación que pueden ser necesarias para aglutinación/fabricación en masa para producir la punta abrasiva. En algunas realizaciones, es preferido un material más blando que el óxido de aluminio de tal modo que el material es menos irritante a la piel que el óxido de aluminio. Pueden usarse granulados poliméricos como material abrasivo en lugar de óxido de aluminio. Generalmente los granulos poliméricos proporcionan un material más suave, menos irritante que el óxido de aluminio. La preferencia de material se basa en el individuo en particular a tratar y el propósito del tratamiento. De este modo para diferentes individuos, diferentes materiales pueden sustituir a los materiales arriba listados.

35

40 [0023] Con diseños apropiados de ingeniería, es posible que materiales conductores puedan ser usados como el material abrasivo en la punta abrasiva. Materiales conductores adecuados incluyen, pero no están limitados a, metales, carbono, polímeros conductores y elastómeros conductores.

45

[0024] En una realización preferida, el material es un material conductor, preferiblemente un metal, más preferiblemente una lámina de metal de acero inoxidable, con múltiples orificios o perforaciones (22A y B). Un ejemplo de esta realización es ilustrado en la Figura 3B. La punta abrasiva puede estar formada perforando el material para formar un disco con un diámetro que se corresponda con el área de piel a erosionar. El disco es entonces conformado como una bóveda y sujetado al tubo (24), preferiblemente un tubo de plástico.

50

ii. Dimensiones

[0025] La punta abrasiva puede tener cualquier grosor y diámetro adecuado. En una realización, se recubren partículas abrasivas sobre una base plástica, tal como estireno butadieno acrilonitrilo (ABS), y el grosor de la cobertura abrasiva

se define por el tamaño de la arenilla de las partículas abrasivas. En una realización preferida, las partículas abrasivas tiene un tamaño de arenilla de casi 120 (aproximadamente 0.0044 pulgadas de diámetro, o casi 120 micras). Típicamente, el tamaño de arenilla será 120 o menor ya que se ha demostrado que las partículas con tamaños de arenilla mayores que 120 causan magulladura.

5 **[0026]** Típicamente la punta abrasiva tendrá un grosor desde 0.5 micras a 150 micras, preferiblemente de 15 micras a 120 micras.

10 **[0027]** La punta puede tener cualquier forma o geometría adecuada. Típicamente la punta tiene una sección en forma de círculo. El tamaño de la punta depende del tamaño del área a ser permeabilizada por abrasión. Por ejemplo, para aplicaciones requiriendo una pequeña área a ser permeabilizada, la punta abrasiva puede tener un diámetro de hasta varios micrómetros, tal como desde 1 a 25 micrómetros. Para aplicaciones requiriendo mayores áreas permeabilizadas, la punta abrasiva puede tener un diámetro de hasta varias pulgadas, tal como desde 0.1 a 5 pulgadas.

iii. Fluido Humectante

15 **[0028]** Dependiendo de la conductividad eléctrica del material de la punta abrasiva, un fluido humectante puede ser necesitado o no para humedecer la punta abrasiva y por tanto proporcionar un camino conductor a la piel. El fluido humectante puede contener cualquier agente adecuado, tal como agua, sales, surfactantes iónicos o no iónicos, conservantes, alcohol, glicerol, gel, y otros agentes parecidos. Diversas mezclas de estos agentes pueden ser formuladas en fluidos humectantes con diversos niveles de conductividad, dependiendo de la aplicación deseada. Como aquí se usa un “fluido altamente conductor” o un “fluido con una alta conductividad” se refiere a un fluido con una conductividad desde alrededor de 1,000 hasta alrededor de 100,000 μ Siemens/cm. Como aquí se usó un “fluido con una baja conductividad” se refiere a un fluido con una conductividad de alrededor de 0.1 a alrededor de 999 μ Siemens/cm. Por ejemplo, para el mecanismo externo de control de retroalimentación, como descrito en la Figura 1, si la punta abrasiva está hecha de material no conductor, tal como materiales plásticos o arenillas, se necesita un fluido altamente conductor para proporcionar un camino conductor a través de la piel. Si la punta abrasiva está hecha de un material conductor, tal como metal, puede ser usado un fluido humectante con alta conductividad o uno con baja conductividad. Alternativamente, el sistema puede requerir ningún fluido humectante, tal como si la punta metálica abrasiva en sí es suficientemente conductora para proporcionar un camino conductor a través de la piel permeabilizada. En una realización preferida, se usa un fluido humectante con una conductividad de 500 a 50,000 μ Siemens/cm con el mecanismo externo de control de retroalimentación.

30 **[0029]** Para el mecanismo interno de control de retroalimentación como se describe en las Figuras 2A y 2B, debería usarse un fluido humectante con una baja conductividad. Fluidos humectantes con altas conductividades deberían ser generalmente evitados puesto que es probable que causen un cortocircuito y función incorrecta del dispositivo. La punta abrasiva ilustrada en las Figuras 2A y 2B está típicamente formada de un material no conductor. El uso de tal fluido humectante proporciona una línea de baja conductividad cuando la piel está intacta, seguido de un aumento significativo de conductividad cuando el sitio de la piel es permeabilizado con el dispositivo de abrasión.

35 **[0030]** Preferiblemente el fluido humectante contiene, agua, sales, alcohol, glicerol, surfactantes no iónicos, conservantes, polietilenglicol, y/o mezclas de los mismos. Un ejemplo de fluido humectante con una alta conductividad contiene 0.1-20% (p/p) de sales, 0-2% (p/p) de surfactantes iónicos, 0-20% (p/p) de alcohol y 0-1% (p/p) de conservantes en agua purificada. Un ejemplo de fluido humectante con una baja conductividad contiene 0-2% surfactantes no-iónicos, 0-50% alcohol y 0-1% de conservante en agua purificada.

40 **[0031]** Opcionalmente, el fluido humectante contiene uno o más agentes, tales como un medicamento, agente diagnóstico o agente profiláctico, para ser administrado al sujeto. Tal fluido humectante es particularmente útil en aplicaciones de administración de medicamentos.

[0032] En una realización, la punta abrasiva está formada de un material no conductor y el fluido humectante es un fluido con una baja conductividad.

45 iv. Electrodo

[0033] La punta abrasiva (20) normalmente contiene un primer electrodo (42) (también referido aquí como el “electrodo fuente”) en contacto eléctrico en un sitio de interés sobre el tejido a ser permeado y en comunicación eléctrica con el motor (50) para proporcionar continuidad con el circuito de control de retroalimentación. En una realización preferida, la punta abrasiva bien contiene un elemento conductor que sirve como un electrodo fuente o está formado de un material conductor (ver Figura 3D), que sirve de electrodo fuente, y el electrodo fuente está en contacto con un muelle (28) para proporcionar continuidad desde la punta abrasiva (20) al eje motor. Aunque la Figura 3D ilustra el uso de una punta abrasiva que también sirve de electrodo fuente, la misma configuración de muelle puede ser usada con una punta abrasiva formada de un material no conductor que contiene al menos un elemento conductor insertado en el mismo. En esta realización, el electrodo fuente está localizado dentro de la punta abrasiva (20) en una posición enrasada con la superficie externa de la punta abrasiva.

[0034] La misma configuración de muelle ilustrada en la Figura 3D puede ser usada con un dispositivo que contiene un

mecanismo interno de control de retroalimentación, tal como el dispositivo descrito en la Figura 2A.

[0035] En algunas realizaciones del dispositivo de abrasión que contiene un mecanismo externo de control de retroalimentación, la punta abrasiva no contiene un electrodo. En estas realizaciones, el primer electrodo (42) (o electrodo fuente) puede estar localizado en un anillo localizador (60) (ver por ejemplo Figura 1).

5 [0036] El electrodo puede estar hecho de cualquier material conductor adecuado incluyendo, por ejemplo, metales y polímeros conductores. Adicionalmente ambos electrodos pueden ser diseñados con cualquier forma adecuada que permita que los electrodos contacten la piel y se comuniquen eléctricamente con el circuito de control de retroalimentación.

10 [0037] Múltiples electrodos pueden ser usados para lograr permeabilización más homogénea de la piel. Para proporcionar lectura eléctrica exacta, la superficie de la piel del paciente en contacto con al menos un electrodo deber estar suficientemente permeada, por ejemplo el stratum corneum debería ser eliminado del sitio donde se aplica el electrodo.

15 [0038] En una realización preferida, la punta abrasiva (20) es diseñada con un mecanismo interno de control de retroalimentación. En esta realización, la punta abrasiva contiene dos electrodos, los cuales están localizados dentro de la punta abrasiva en una posición enrasada con la superficie externa de la punta abrasiva. En esta realización, la punta abrasiva contiene tanto el primer, o origen, electrodo (42), o fuente, y el segundoelectrodo (44), o retorno,. Los electrodos estan hechos de cualquier material conductor adecuado incluyendo, por ejemplo, metales y polímeros conductores. Para que el mecanismo interno de retroalimentación funcione adecuadamente en esta realización, la punta abrasiva está preferiblemente formada de un material no conductor. Si el fluido humectante es aplicado a la punta abrasiva, el fluido humedctante es preferiblemente un fluido con una baja conductividad.

20 [0039] en una realización preferida para un dispositivo con mecanismo externo de control de retroalimentación, el extremo proximal (14) del dispositivo de abrasión (10) contiene dos electrodos en una disposición coaxial o concéntrica (ver Figuras 3B y 3C). En esta realización, el extremo proximal (14) del dispositivo de abrasión (10) contiene tanto el primerelectrodo (42), o fuente, como el segundo, o retorno, electrodo (44), o retorno,. Mirando a una vista en planta del extremo proximal (14) del dispositivo de abrasión, el electrodo fuente está localizado en el centro del extremo proximal del dispositivo de abrasión. El electrodo fuente esta rodeado de un espacio relleno con aire (26), el cual está rodeado por el electrodo de retorno (44). La Figura 3B ilustra una realización donde la punta abrasiva está formada de un material conductor y también sirve de un electrodo fuente. La Figura 3C ilustra una realización donde la punta abrasiva está formada de un material no conductor, y el electrodo origen, típicamente en forma de alambre, es insertado en el material abrasivo.

25 [0040] en la disposición coaxial o concéntrica, el segundo electrodo, o de retorno (44) está localizado en una pared externa (21) del extremo proximal (14) de la pieza manual. Mirando a la vista en planta del extremo proximal (14) del dispositivo de abrasión , el electrodo de retorno (44) forma el anillo externo del dispositivo (ver Figuras 3B y 3C).

30 [0041] En otra realización para un dispositivo con un mecanismo externo de control de retroalimentación, el segundoelectrodo (44), o de retorno, está separado del dispositivo de abrasión controlada (ver por ejemplo la Figura 1). La localización del segundo electrodo puede ser adyacente a o distante de la localización del primer electrodo.

b. Mecanismo de Control de Retroalimentación

35 [0042] El mecanismo de control de retroalimentación (30) incluye el uso de (i) un primer electrodo (42) localizado en el sitio de la piel que será/es erosionado (aquí el "sitio de abrasión de piel") para medir periódicamente o continuamente la conductancia eléctrica de la piel en el sitio de abrasion de piel, (ii) al menos un segundo electrodo (44), el cual puede estar localizado en un sitio distante del sitio de abrasión de piel, puede ser adyacente al sitio de abrasión de piel o puede estar en contacto con el sitio de abrasion de piel, y (iii) un controlador (32). El controlador realiza analisis matemáticos usando un algoritmo o procesador de señal apropiado de la información de conductividad provista por los electrodos (42 y 44) y calcula la cinética de la conductancia de la piel. El controlador tambien controla el dispositivo de abrasión (10).

40 [0043] El cambio dinámico en la conductancia a través de la piel es medido en tiempo real mientras el dispositivo de abrasión está aplicado a la piel. El procesamiento de señal es realizado en base a la medición, y el nivel de permeación de la piel es controlado realizando un análisis matemático dinámico. El resultado de tal análisis es usado para controlar la aplicación del dispositivo de abrasión para lograr el nivel deseado de impedancia de la piel. El nivel deseado de impedancia de piel puede ser establecido en un valor predeterminado. Alternativamente, el nivel de la impedancia de la piel puede ser seleccionado basado en el nivel deseado de integridad de la piel, la sensacion de incomodidad del sujeto, o la duración de la aplicación.

45 [0044] Un ejemplo de algoritmo en tiempo real para permeación controlada de piel es descrito en la Patente estadounidense N°. 6,887,239 a Elstrom et al., y es demostrado en las Figuras 4-7. La Patente estadounidense N°. 6,887,239 a Elstrom et al. describe un metodo general para controlar la permeabilidad de la superficie de la piel cuando un sitio se somete a un tratamiento de mejora de permeabilidad.

[0045] La Figura 4 es un diagrama de flujo de un método para controlar la abrasión de un área sobre la superficie de la piel para lograr el nivel deseado de permeabilidad. El dispositivo de permeación de piel referenciado en el paso 108 es el dispositivo de abrasión descrito aquí. Sin embargo, los dispositivos y métodos alternativos de permeación pueden ser modificados para usar el mecanismo controlado de retroalimentación descrito aquí. Métodos alternativos de permeación incluyen pelado con banda, frotado, lijado, abrasión, ablación láser, ablación por radio frecuencia (RF), productos químicos, sonoforesis, iontoforesis, electroporación, y ablación térmica. En el paso 102, un primer electrodo, o fuente, es acoplado en contacto eléctrico con una primera área de piel donde se desea permeación.

[0046] Después, en el paso 104, un segundo electrodo, o retorno, es acoplado en contacto eléctrico con una segunda área de piel. Esta segunda área de piel puede estar localizada en un sitio distante del sitio de abrasión de piel, puede estar adyacente al sitio de abrasión de piel o puede estar dentro del sitio de abrasión de la piel.

[0047] Cuando los dos electrodos están posicionados apropiadamente, en el paso 106, se mide una conductividad inicial entre los dos electrodos, Esto puede realizarse aplicando una señal eléctrica a la zona de la piel por medio de electrodos. En una realización, la señal eléctrica puede tener intensidad suficiente para que el parametro eléctrico de la piel pueda medirse, pero tener una intensidad adecuadamente baja para que la señal eléctrica no cause daño permanente a la piel, o cualquier otro efecto perjudicial. En una realización, se usa una fuente CA de frecuencia entre 10 a 100 Hz para crear un voltaje diferencial entre el electrodo origen y el electrodo retorno. El voltaje suministrado no debería exceder de 500 mV, y preferiblemente no exceder de 100 mV, o existirá un riesgo de dañar la piel. La magnitud de corriente puede ser limitada adecuadamente. La medición de conductividad inicial es hecha después de que la fuente haya sido aplicada usando un circuito apropiado. En otro ejemplo, se usa un sensor resistivo para medir la impedancia del area de piel a una frecuencia entre 10 y 100 Hz. En otro ejemplo, pueden hacerse mediciones dobles o múltiples con fuente de frecuencia CA doble o múltiple usando estímulos similares o diferentes. En otro ejemplo, se usa una fuente de 1 kHz. Fuentes de otras frecuencias son también posibles.

[0048] En el paso 108, el dispositivo de abrasión es aplicado a la piel en el primer sitio.

[0049] En el paso 110, es medida la conductividad entre los dos electrodos. La conductividad puede ser medida periódicamente, o puede ser medida continuamente. Las mediciones de vigilancia son hechas usando el mismo montaje de electrodo que fue usado para hacer la medición de conductividad inicial.

[0050] En el paso 112, puede realizarse analisis matemático y/o procesamiento de señal sobre la variación en el tiempo de los datos de conductividad de piel. La conductividad de piel puede ser medida en periodos de tiempo establecidos, tales como una vez por segundo durante el tratamiento de permeabilidad, o continuamente.

[0051] Tras determinar los datos de conductividad, el gráfico se asemeja a una curva sigmoideal, la cual esta representada por la siguiente ecuación de curva sigmoideal (Eq. 1):

$$C = C_i + (C_f - C_i) / (1 + e^{-S(t-t^*)}) \quad \text{Ec. 1}$$

donde C es la corriente; C_i es corriente en $t=0$; C_f es la corriente final; S es una constante de sensibilidad; t^* es el tiempo de exposicion requerido para alcanzar un punto de inflexión; y t es el tiempo de exposición.

[0052] La Figura 5 contiene una serie representativa de datos en la forma de un plot de corriente en el tiempo. La Figura 5 demuestra los datos de la variación en el tiempo de la conductividad de la piel mientras está siendo tratada con el dispositivo de abrasión. En la Figura 5, la conductividad (Cómputo de Corriente, línea continua) fue medida continuamente durante un procedimiento de permeación de piel sobre un sujeto de ensayo.

[0053] El valor de t^* en la Ecuación 1 corresponde al tiempo de exposición requerido para lograr el punto de inflexión (es decir, un punto donde la pendiente de la curva cambia de signo), y se corresponde con el máximo de la primera derivada, la cual tiene un valor de 625 en base a los datos representados en la Figura 4.

[0054] La Figura 6 es un diagrama de flujo que describe un método para determinar cuándo finalizar el paso de permeación. Las Figuras 7A, B, y C son gráficos representativos que se corresponden con los pasos en el diagrama de flujo de la Figura 6. En la Figura 6, paso 302, es realizada una conversión A/D sobre los datos de conductividad. Esto da lugar a un gráfico parecido al descrito en la Figura 7A. Luego, en el paso 304, se realiza un filtrado de los datos digitales. Como se muestra en la Figura 7B, los datos filtrados tienen una curva más suave que los datos no filtrados de la Figura 7A. Luego, en el paso 306, se calcula la pendiente de la curva. En el paso 308, se guarda el valor máximo de la pendiente. Si el valor actual para la pendiente obtenido durante mediciones posteriores es mayor que el valor máximo que está guardado, el valor maximo es sustituido con el valor actual. Luego, en el paso 310, si la pendiente no es menor que o igual al valor máximo, el proceso vuelve al paso 302 para esperar a un maximo. Si la pendiente es menor que o igual al valor máximo, en el paso 312 el proceso detecta un máxím, o punto de inflexión, marcado como "X" en la Figura 7C, entonces, en el paso 314, el dispositivo finaliza la aplicación de fuerza abrasiva a la piel.

[0055] En un ejemplo, la detección del máximo puede ser validada. Este paso adicional puede proporcionarse para asegurar que el "máximo" detectado en el paso 312 no era mero ruido, sino un máximo real.

5 **[0056]** En otro ejemplo, la fuerza abrasiva puede continuar siendo aplicada incluso después de que el punto de inflexión, por ejemplo "máximo", es alcanzado. En otra realización, la fuerza abrasiva es aplicada hasta que la pendiente decrece hasta un cierto valor. Haciendo referencia a la Figura 5, después de que el punto de inflexión es alcanzado, la pendiente decrece cuando la fuerza abrasiva es aplicada (ver línea de trazos). Así, la fuerza abrasiva puede continuar
 10 siendo aplicada hasta que la pendiente decrece en un porcentaje preestablecido del máximo de la primera derivada de la curva de conductividad, tal como el 50%, o hasta un valor predeterminado. Como antes, esta determinación es flexible y puede variar de individuo a individuo. De manera similar, como se muestra en la Figura 5 se calculó, una primera derivada, en tiempo real de la curva de conductividad (paso 306 de la Figura 6) y se encontró que el máximo era 625 (pasos 308 y 312). El preliminar (por ejemplo línea de base) para esta curva era de alrededor de 17 ($\Delta I/\Delta T$). Para los datos representados en la Figura 5, si el punto de parada para el paso de permeabilidad es preestablecido en 50% del máximo de la primera derivada de la curva de conductividad, el instrumento se apagará automáticamente cuando el valor de la primera derivada alcance 321 (datos corregidos para ajuste), indicando que la permeación de la piel es completa. Otros porcentajes pueden ser usados, y el porcentaje puede estar basado en factores incluyendo umbral de dolor y características de la piel.

15 **[0057]** En otro ejemplo el punto de parada es establecido a un predeterminado período de tiempo. Este predeterminado período de tiempo puede estar basado en un porcentaje del tiempo para alcanzar el punto de inflexión. Por ejemplo, una vez el punto de inflexión es alcanzado, el dispositivo de abrasión continua siendo aplicado durante un 50% adicional del tiempo que llevó alcanzar el punto de inflexión (ver ejemplo de la Figura). De este modo, si llevó 14 segundos alcanzar el punto de inflexión, la abrasión es aplicada durante unos 7 segundos adicionales (no mostrado en la figura). Otros porcentajes pueden ser usados, y el porcentaje puede estar basado en factores incluyendo umbral de dolor y características de piel.

20 **[0058]** En otro ejemplo, se mide la corriente en el punto de inflexión, y entonces la aplicación de la punta abrasiva es continuada para un porcentaje preestablecido de esta corriente. Por ejemplo, si el punto de inflexión es alcanzado en 40 μ amps, y la punta abrasiva es continuada en un porcentaje presente de la corriente en el punto de inflexión, tal como el 10% de la corriente en el punto de inflexión, la punta abrasiva será aplicada hasta un total de 44 μ amps de la corriente que es alcanzada. Otra vez, esta determinación es flexible y puede variar de individuo a individuo.

25 **[0059]** Haciendo referencia a la Figura 4, en el paso 114, se calculan los parámetros que describen la cinética de los cambios de impedancia de la piel (o conductividad). Estos parámetros incluyen, inter alia, impedancia de la piel, variación de la impedancia de la piel con el tiempo, impedancia inicial de la piel, media móvil de la impedancia de la piel, impedancia máxima de la piel, impedancia mínima de la piel, cualquier calculo matemático de la impedancia de la piel, impedancia final de la piel, impedancia de la piel en el momento de inflexión, cómputo de corriente, corriente final, tiempo de exposición para alcanzar el momento de inflexión, etc.

30 **[0060]** En el paso 116, el dispositivo de permeación de la piel aplicado en el paso 108 es finalizado cuando se alcanzan los valores deseados de los parámetros que describen la conductividad de la piel.

35 c. Motor Eléctrico

[0061] Un motor eléctrico (50) es localizado en la pieza manual (12). La punta abrasiva (20) conecta directamente o indirectamente con el motor (50), lo que permite que el motor mueva, tal como por oscilación o rotación, la punta abrasiva, cuando el dispositivo de abrasión controlada es encendido.

[0062] Están disponibles motores electricos en dos clases principales: motores CA y CC. Son bien rotativos o lineales..

40 **[0063]** Preferiblemente el motor (50) es un motor CC rotativo. En una realización preferida, el motor es un motor C rotativo, con escobillas, debido a su relativa facilidad de uso con suministros normales de energía (por ejemplo baterías de corriente continua) comparado con motores "sin escobillas" que utilizan metales de tierras raras más caros de construcción, y disponibilidad. Sin embargo, pueden ser también usados con el dispositivo motrores sin escobillas.

45 **[0064]** El motor puede producir una variedad de modelos de movimiento, tal como el movimiento lineal, vibración, concéntrico, coaxial, y excéntrico. Adicionalmente, el motor puede producir una variedad de velocidades de movimiento, yendo por ejemplo de 0.01 ~ 10,000 rps o Hz.

d. Medios para proporcionar fuerza a la punta abrasiva

50 **[0065]** En la realización preferida, el dispositivo de abrasión controlada contiene uno o más medios para proporcionar una fuerza a la punta abrasiva para asegurar que la punta abrasiva continúe en contacto con la piel cuando el dispositivo de abrasión controlada es accionado. Medios adecuados incluyen un eje motor o acoplador cargado con muelle (16) para proporcionar una fuerza hacia abajo (por ejemplo la superficie de la piel) en la punta abrasiva cuando está en contacto con la superficie de la piel (ver Figura 3A).

55 **[0066]** Como se muestra en la Figure 3A, el muelle (16) se contrae cuando la punta abrasiva es apretada contra la piel. Cuando el muelle se contrae, el extremo proximal (14) de la pieza manual (12) se mueve hacia la superficie de la piel, causando que el electrodo de retorno (44) contacte con la piel. De este modo, en esta posición, el electrodo origen (42),

la punta abrasiva (20) y el electrodo retorno (44) están en contacto con la superficie de la piel.

e. Electrodo de Retorno

5 [0067] Como se ha notado antes, el dispositivo contiene típicamente al menos un segundo electrodo, que sirve como un electrodo de retorno (44) (ver por ejemplo las Figuras 1, 2A, 2B, y 3A-D). Para los dispositivos diseñados para contener un mecanismo interno de control de retroalimentación, el electrodo de retorno se sitúa en la punta abrasiva (ver las Figuras 2A y 2B). Sin embargo, si el dispositivo está diseñado para contener un mecanismo externo de control de retroalimentación, el electrodo de retorno se coloca en un sitio sobre la superficie de la piel que es diferente del sitio de abrasión de piel (ver Figura 1 y Figuras 3A-C). El electrodo de retorno puede colocarse en un sitio sobre la piel que está distante del sitio de abrasión de piel (ver por ejemplo la Fig. 1) Alternativamente el electrodo de retorno puede ser colocado en un sitio sobre la piel que es adyacente al sitio de abrasión de la piel (ver por ejemplo Fig. 3A-C). Como se muestra en la Figura 1, el electrodo de retorno (44) está en contacto eléctrico con el controlador, y está en contacto eléctrico con el primer electrodo (42). Como se muestra en la Figura 3A, el electrodo de retorno (44) puede estar integrado en el dispositivo. El electrodo de retorno (44) está en contacto eléctrico con el controlador, y está en contacto eléctrico con el primer electrodo (42).

15 [0068] La fiabilidad de tales dispositivos con un electrodo retorno que está en un sitio distante del sitio a permear puede ser cuestionable ya que el electrodo de retorno puede proporcionar retroalimentación exacta únicamente cuando es situado en un sitio de la piel que tiene suficiente conductividad eléctrica. De este modo, en la realización preferida, el electrodo de retorno está también en contacto con la piel a ser permeada.

20 [0069] En una realización preferida para el mecanismo externo de control de retroalimentación, el electrodo de retorno (44) está en disposición coaxial o concéntrica con el primer electrodo. En esta realización, el segundo electrodo, o de retorno (44) está localizado en una pared externa (21) del extremo proximal (14) de la pieza manual y forma un anillo exterior rodeando el electrodo origen y punta abrasiva (ver las Figuras 3B y 3C). Moviéndose hacia fuera del centro del dispositivo, la punta abrasiva y electrodo origen están rodeados por un tubo plástico (24) al cual se fija la punta abrasiva, el tubo plástico está rodeado por un hueco o espacio relleno con aire (26), el hueco está rodeado por una copa o cono de plástico (27), la cual está rodeada por un material conductor que sirve de electrodo de retorno (44).

II. Sistema para Detección de Analito

30 [0070] El dispositivo de abrasión controlada aquí descrito puede estar combinado con un sensor de analitos para detectar el nivel de uno o más analitos de interés presentes en un fluido corporal. El fluido corporal puede ser extraído por fuerzas físicas, fuerzas químicas, fuerzas biológicas, presión de vacío, fuerzas eléctricas, fuerzas osmóticas, fuerzas de difusión, fuerzas electromagnéticas, fuerzas de ultrasonidos, fuerzas de cavitación, fuerzas mecánicas, fuerzas térmicas, fuerzas capilares, circulación de fluido a lo largo de la piel, fuerzas electroacústicas, fuerzas magnéticas, fuerzas magneto hidrodinámicas, fuerzas acústicas, dispersión convectiva, fuerzas fotoacústicas, enjugando el fluido corporal de la piel, y cualquier combinación de las mismas. El fluido corporal puede ser recogido por un método de recogida incluyendo absorción, adsorción, separación de fase, mecánica, eléctrica, químicamente inducida, y una combinación de los mismos. La presencia de un analito puede ser detectada por un método de detección incluyendo tecnología electroquímica, óptica, acústica, biológica, enzimática, y combinaciones de las mismas.

35 [0071] Por ejemplo, tras usar el dispositivo de abrasión controlada para lograr el nivel deseado de permeabilidad en un sitio de la piel, un sensor de analito, tal como un dispositivo sensor de glucosa, puede ser colocado sobre el sitio de la piel que ha sido tratado por el sistema de abrasión. El sensor de glucosa funciona recibiendo flujo de glucosa continuamente a través de la piel. En respuesta, el dispositivo proporciona una señal eléctrica, en nanoamperios (nA), lo cual es calibrado con el valor de referencia de glucosa en sangre (BG) del sujeto usando un tiras reactivas comerciales de medición de glucosa. La combinación del sistema de abrasión controlada con un sensor de glucosa en sangre se describe abajo en los ejemplos.

40 [0072] Aunque el ejemplo de arriba se refiere a la detección de glucosa, otros analitos pueden ser analizados usando el mismo método. El analito puede ser cualquier molécula o especie biológica que esté presente en un fluido biológico, tal como sangre, plasma, suero o fluido intersticial. El analito a supervisar puede ser cualquier analito de interés, incluyendo, pero no limitado a glucosa, lactato, gases sanguíneos (por ejemplo dióxido de carbono u oxígeno), pH de sangre, electrolitos, amoníaco, proteínas, marcadores biológicos o cualquier otro tipo de especie biológica que esté presente en un fluido biológico.

50 **III. Sistema para Administración de Medicamentos**

[0073] El dispositivo de abrasión controlada aquí descrito puede estar combinado con una composición o dispositivo de administración de medicamentos para administrar medicamentos transdérmicamente a un sujeto. El medicamento puede ser cualquier molécula o agente adecuado terapéutico, profiláctico, o diagnóstico, en cualquier forma adecuada. El medicamento puede ser disuelto o suspendido en un líquido, sólido, semisólido, o encapsulado y/o distribuido en o dentro de micro o nano partículas, emulsión, liposomas, o vesículas de lípidos. La administración de medicamentos puede ser dentro de sangre, linfa, fluido intersticial, células, tejidos, y/u órganos, o cualquier combinación de los mismos. El medicamento es típicamente administrado sistémicamente.

[0074] Por ejemplo, tras usar el dispositivo de abrasión controlada para lograr el nivel deseado de permeabilidad en un sitio de piel, la composición o dispositivo de administración de medicamentos, como un ungüento, crema, gel o parche conteniendo el medicamento a ser administrado, puede ser colocado sobre el sitio de la piel que ha sido tratado por el sistema de abrasión.

5 [0075] Alternativamente, el medicamento puede ser incluido en un fluido humectante que es aplicado a la punta abrasiva. En esta realización, el medicamento puede ser administrado simultáneamente cuando la superficie esta siendo erosionada.

IV. Kits

10 [0076] Kits para abrasión controlada incluyen el dispositivo de abrasión descrito arriba y una o más puntas abrasivas. Opcionalmente, el kit incluye un fluido humectante, que es empaquetado en una contenedor apropiado, para ser añadido a la punta abrasiva. En otra realización, el fluido humectante es preaplicado a la una o más puntas abrasivas y las cuales estan envasadas para mantener la humedad en la punta abrasiva. En otra realización más, el kit incluye una o más toallitas prehumedecidas conteniendo el fluido humectante.

15 [0077] Si el dispositivo utiliza puntas de abrasión desechables, el kit preferentemente también contiene una o más copas o conos desechables (27). Preferiblemente la punta abrasiva desechable es sujeta al tubo (24) que está diseñado para encajar con y conenctarse a la pieza manual.

[0078] Si el dispositivo de abrasión esta diseñado para contener un mecanismo externo de control de retroalimentación, el kit incluye también uno o más electrodos de retorno.

V. Métodos de reducción de Impedancia de la Piel

20 A. Dispositivo de Abrasión Controlada

[0079] El dispositivo de abrasión controlada aquí descrito puede ser aplicado a la superficie de una piel de un sujeto para reducir la impedancia de la piel 30 veces o más comparada con la impedancia de la piel medida después de mojarla con agua pura en ausencia de un tratamiento de permeación de piel. Mediciones de impedancia de piel típicas después de humedecimiento con agua pura en ausencia de un tratamiento de permeación de piel están alrededor de o por encima de 300 k-ohms, cuando se miden colocando dos electrodos a una distancia de aproximadamente 1 cm sobre la piel humedecida. Después del tratamiento de la misma zona de la piel usando el dispositivo de abrasión controlada, el valor de impedancia puede ser reducido a alrededor de o menos de 10 k-ohms.

30 [0080] La punta abrasiva es aplicada típicamente durante un corto período de tiempo hasta 90 segundos, como de 1 a 30 segundos, preferiblemente desde 5 a 25 segundos. El nivel deseado de impedancia de la piel (o conductancia), y de este modo la permeabilidad resultante del sitio tratado, puede ser establecido en un valor predeterminado. Alternativamente, el nivel de impedancia de la piel (o conductancia) puede ser seleccionado en base al nivel deseado de integridad de la piel, la sensación de incomodidad del sujeto, o la duración de la aplicación, como arriba se describe.

35 [0081] Una vez que el nivel deseado de permeabilidad ha sido alcanzado, el dispositivo de abrasión es retirado y o bien una composición o dispositivo de administración de medicamentos o un sensor de analito es aplicado al sitio tratado. La administración de medicamentos puede proceder inmediatamente, tan pronto como el sistema de administración de medicamentos se aplica a la piel erosionada. De manera similar, el analito puede difundirse desde el cuerpo y dentro del sensor de analitos tan pronto como el sensor de analitos se aplica a la piel. Sin embargo, no estan normalmente disponibles valores exactos del analito durante el periodo de "calentamiento", por ejemplo el tiempo que necesita el flujo transdérmico de analito para alcanzar el equilibrio, el sensor para consumir analito transmitido por la piel y posiblemente otras especies de interferencia, y el acoplamiento físico del sensor a sitios de piel para hacerse estable. El período de calentamiento típicamente dura alrededor 1 hora después de la aplicación del sensor de analito al sitio preparado.

[0082] Después de la aplicación del dispositivo de abrasión, el sitio típicamente permanece permeable durante hasta 24 horas, y en alguna realización durante hasta 72 horas.

B. Otros Dispositivos de Permeación

45 [0083] Otros dispositivos y técnicas de permeación pueden ser usados en lugar del dispositivo de abrasión controlada aquí descrito para lograr un nivel deseado de permeación de la piel. Por ejemplo, el mecanismo de control de retroalimentación puede estar combinado con otros métodos de preparación de piel, tal como pelado con banda, frotado, lijado, abrasión, ablación láser, ablación por radio frecuencia (RF), productos químicos, sonoforesis, iontophoresis, electroporación, y ablación térmica.

50 Ejemplos

Ejemplo 1: Comparación de dos métodos de permeación de piel: Sonoforesis y Abrasión

[0084] En un estudio de 24-horas sobre 6 sujetos se comparó el rendimiento del metodo de abrasion con un método de

sonoforesis descrito en la Patente estadounidense N°. 6,887,239 a Elstrom et al. usando el mismo algoritmo de control que el indicado en la Figura 4. Cada sujeto tenia un sitio erosionado y un sitio sonicado en sitios del pecho y abdomen.

[0085] Para el sistema de abrasión controlada, el dispositivo de abrasión descrito en la Figura 1 se aplicó a la piel de los pacientes durante 5 a 25 segundos, hasta que el umbral de retroalimentación de conductividad se alcanzó (como se describe previamente en la sección I.b. de Mecanismo de Control de Retroalimentación).

[0086] Para el sistema de sonoforesis controlada, se aplicaron ultrasonidos a una frecuencia de 55 kHz a la piel de los pacientes durante 5 a 30 segundos usando el dispositivo ultrasónico de permeación de piel Sontra SonoPrep®. El ultrasonido se aplicó hasta que se alcanzó el umbral de retroalimentación de conductividad (como se describe previamente en la sección I.b. Mecanismo de Control de Retroalimentación).

[0087] Se colocaron unidades detectoras de glucosa en cada uno de los dos sitios objetivo de piel preparados por abrasión o sonoforesis controlada. En el curso del estudio, se tomaron muestras de referencia de glucosa en sangre por tiras reactivas ("BG") durante horas de vigilia, en intervalos horarios, o en intervalos de 15 minutos cerca de las horas de comida, y se correlacionaron con la señal eléctrica del sensor.

[0088] El análisis de la correlación proporciona información sobre la exactitud del dispositivo, coherencia y duración efectiva de realización.

[0089] La Figura 8 es un gráfico de los resultados obtenidos usando el sistema de abrasión en sobre un sujeto de ensayo para permear la piel seguido de detección transdérmica continua de glucosa. La Tabla 1 muestra los resultados de la comparación directa de abrasion con sonicación como medios de permeación de la piel para continua supervisión de glucosa. La Tabla 1 muestra los valores porcentuales basados en los datos obtenidos de seis sujetos.

Tabla 1

Técnica	Resultados Estadísticos						
	N	Línea base (nA)	Tiempo de retardo (min)	MARD de 12 hr 1 cal	Deriva 24 hr (%)	MARD de 24 horas 2-3 cal	%Región A
Abrasión	6	395	14	18.4	31	11.7	85
Ultrasonido	6	409	10	16.2	26	13.1	80

[0090] Los valores de referencia de glucosa en sangre (Ref BG) fueron medidos por un medidor comercial de glucosa en sangre usando tiras reactivas. Se hicieron dos calibraciones al sensor de glucosa en base a valores de Ref BG en 1.2 y 9.1 horas (etiquetados como "puntos de calibración" en la Figura 8). La proximidad cercana de la lectura de glucosa del sensor (BG predicha) a la glucosa en sangre de referencia (Ref BG) indica buena exactitud del sensor de glucosa transdérmica. La Diferencia Relativa Absoluta Media de 24 horas (MARD) entre el Ref BG y la BG predicha fue de 11.9 mg/dl.

[0091] Para permeación usando el dispositivo de abrasión controlado, la media MARD de 24 horas era 11.7 mg/dl con una deriva de señal del 31%. Para el sistema de sonoforesis controlado, la media MARD 24 horas era de 13.1 mg/dl con una deriva de señal del 26%. De este modo el dispositivo de abrasión controlada proporcionó seguimiento (correlación nA con BG) que era comparable con o en algunos casos mejor que el sistema de sonoforesis, en términos del periodo de calentamiento (una hora), la exactitud (MARD, Diferencia Relativa Absoluta Media, entre el sensor de glucosa predicha y el BG de referencia, en la unidad de mg/dl), y deriva (porcentaje de desviación dependiente del tiempo de glucosa del sensor y BG de referencia), y porcentaje de distribución de datos en la "región A" basada en análisis de Clarke Error Grid ("% A Region").

Ejemplo 2: Reducir la impedancia de la piel después de la aplicación de dispositivo de abrasión

[0092] Cuando la piel humana se moja con agua pura, el valor de impedancia es normalmente de 300 k-ohms o por encima, cuando se mide colocando dos electrodos dentro de una distancia de aproximadamente 1 cm en la piel humedecida. Sin embargo, cuando la misma área fue tratada con un dispositivo de abrasión controlada usando un algoritmo de control como mostrado en la Figura 1, colocando el dispositivo sobre la superficie de la piel durante 5 a 25 segundos y obteniendo el valor de impedancia simultáneamente con la aplicación del dispositivo, el valor de impedancia era significativamente reducido a alrededor de 10 k-ohms o menos. En este estudio, la punta abrasiva contenía óxido de aluminio blanco (120 grit) recubierto sobre una base ABS.

[0093] A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos aquí usados tiene los mismos significados como será comprendido comunmente por el experto en la técnica a la que pertenece la invención revelada.

[0094] Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando no más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención aquí descrita. Se pretende que tales equivalentes estén abarcados por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de abrasión controlada (10) comprendiendo una pieza manual (12), una punta abrasiva (20), un mecanismo de control de retroalimentación (30), un electrodo fuente (42), un electrodo retorno (44), y un motor eléctrico (50), donde el electrodo fuente (42) se localiza en la punta abrasiva (50).
- 5 2. El dispositivo de la Reivindicación 1, en donde el mecanismo de control de retroalimentación (30) es un mecanismo interno de control de retroalimentación.
3. El dispositivo de la Reivindicación 1, en donde el mecanismo de control de retroalimentación (30) es un mecanismo externo de control de retroalimentación.
- 10 4. El dispositivo de la Reivindicación 3, en donde el electrodo retorno (44) está posicionado en el extremo proximal de la pieza manual (12), y en donde el electrodo retorno rodea la punta abrasiva (20).
5. Un dispositivo de abrasión controlada comprendiendo una pieza manual (12), una punta abrasiva (20), un mecanismo externo de control de retroalimentación (30), un electrodo fuente (42), un electrodo retorno (14), un anillo de localización (60), y un motor eléctrico (50), en donde el electrodo fuente (42) esta localizado en el anillo de localización (60).
- 15 6. El dispositivo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde la punta abrasiva (20) comprende un fluido humectante.
7. El dispositivo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 y 3 a 5, en donde la punta abrasiva (20) comprende un material seleccionado del gupo formado de materiales conductores y no conductores.
8. El dispositivo de la Reivindicación 7 cuando dependiente de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 3 o 4, en donde la punta abrasiva (20) comprende un material conductor, y en donde la punta abrasiva (20) es el electrodo fuente (42).
- 20 9. El dispositivo de la Reivindicación 8, en donde el material conductor comprende perforaciones (22A, 22B).
10. El dispositivo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde la punta abrasiva (20) es una punta abrasiva desechable, y en donde el dispositivo además comprende una copa (27) que rodea la punta abrasiva (20).
11. El dispositivo de abrasión controlada de la Reivindicación 5, en donde el electrodo retorno (44) es externo a la pieza manual (12).
- 25 12. Un dispositivo de acuerdo a la Reivindicación 1 incluyendo medios para medir un parámetro eléctrico de un sitio de tejido aplicando una corriente eléctrica entre el electrodo fuente (42) y el electrodo retorno (44).
13. Un dispositivo de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde el parámetro eléctrico es seleccionado del grupo consistiendo de cómputo de corriente, cambio de cómputo de corriente durante un periodo de tiempo especificado, índice instantáneo de cambio de cómputo de corriente, valor de impedancia en el sitio del tejido, cambio de valor de impedancia entre el sitio del tejido y un sitio de referencia del tejido.
- 30 14. Un dispositivo de acuerdo con la Reivindicación 13 incluyendo medios para apagar el motor (50) cuando el parámetro eléctrico analizado es sustancialmente igual a o excede un valor predeterminado.
15. Un dispositivo de acuerdo a la Reivindicación 1 incluyendo medios (30, 42, 44) para medir un parámetro eléctrico del sitio de tejido continuamente durante la aplicación de la punta abrasiva al sitio del tejido.

35

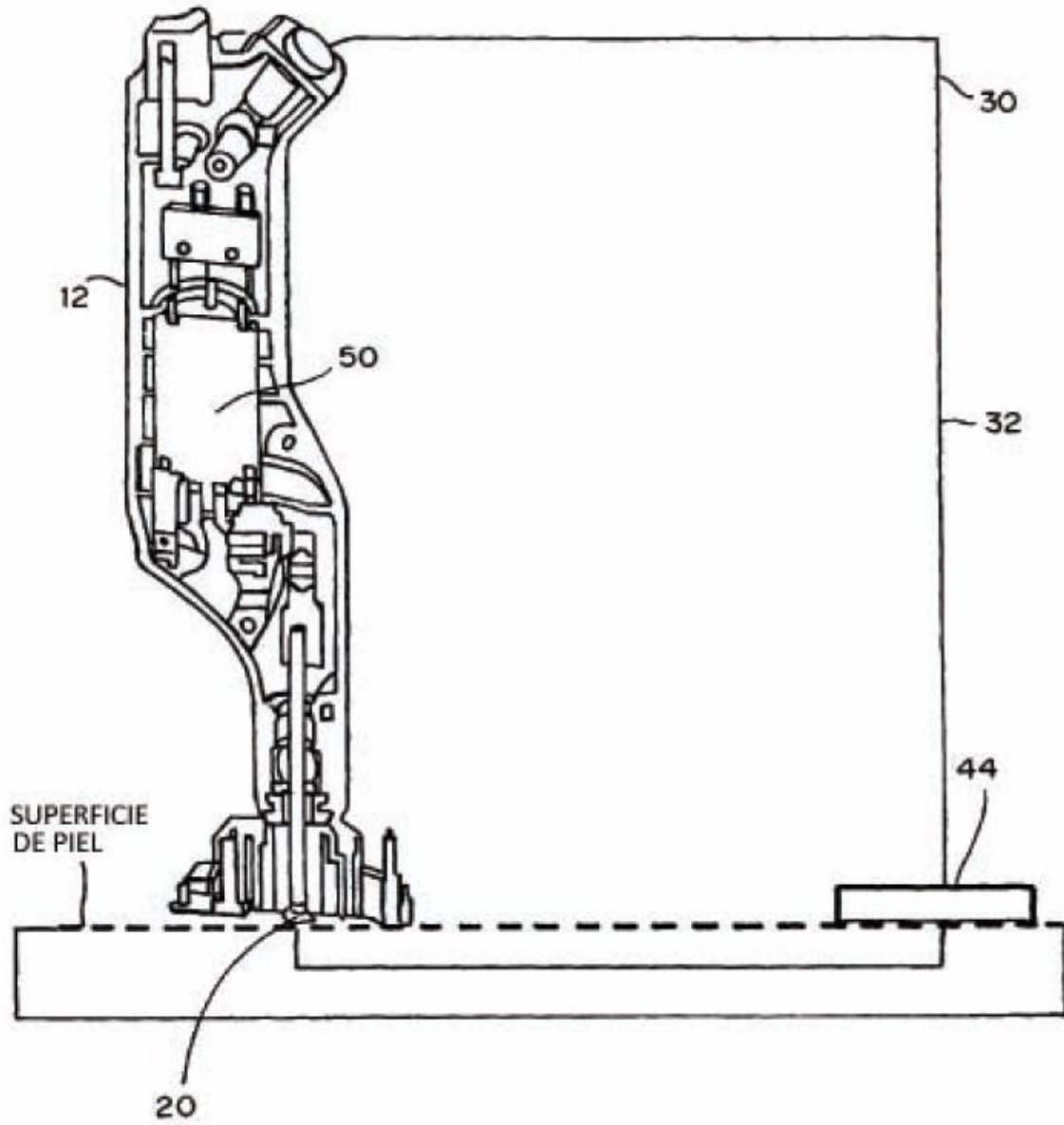
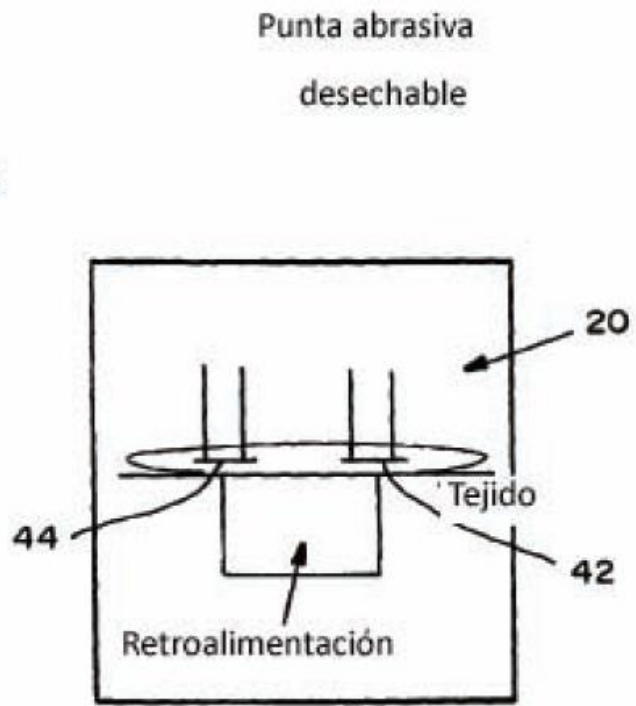
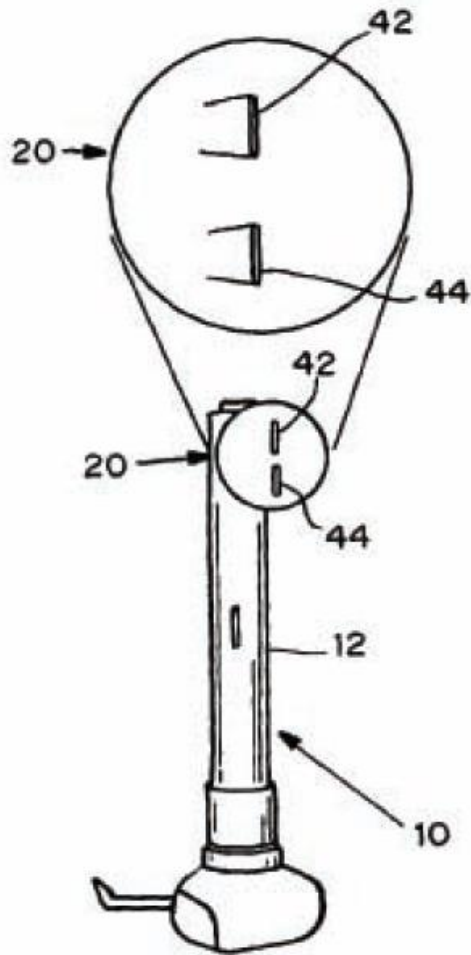
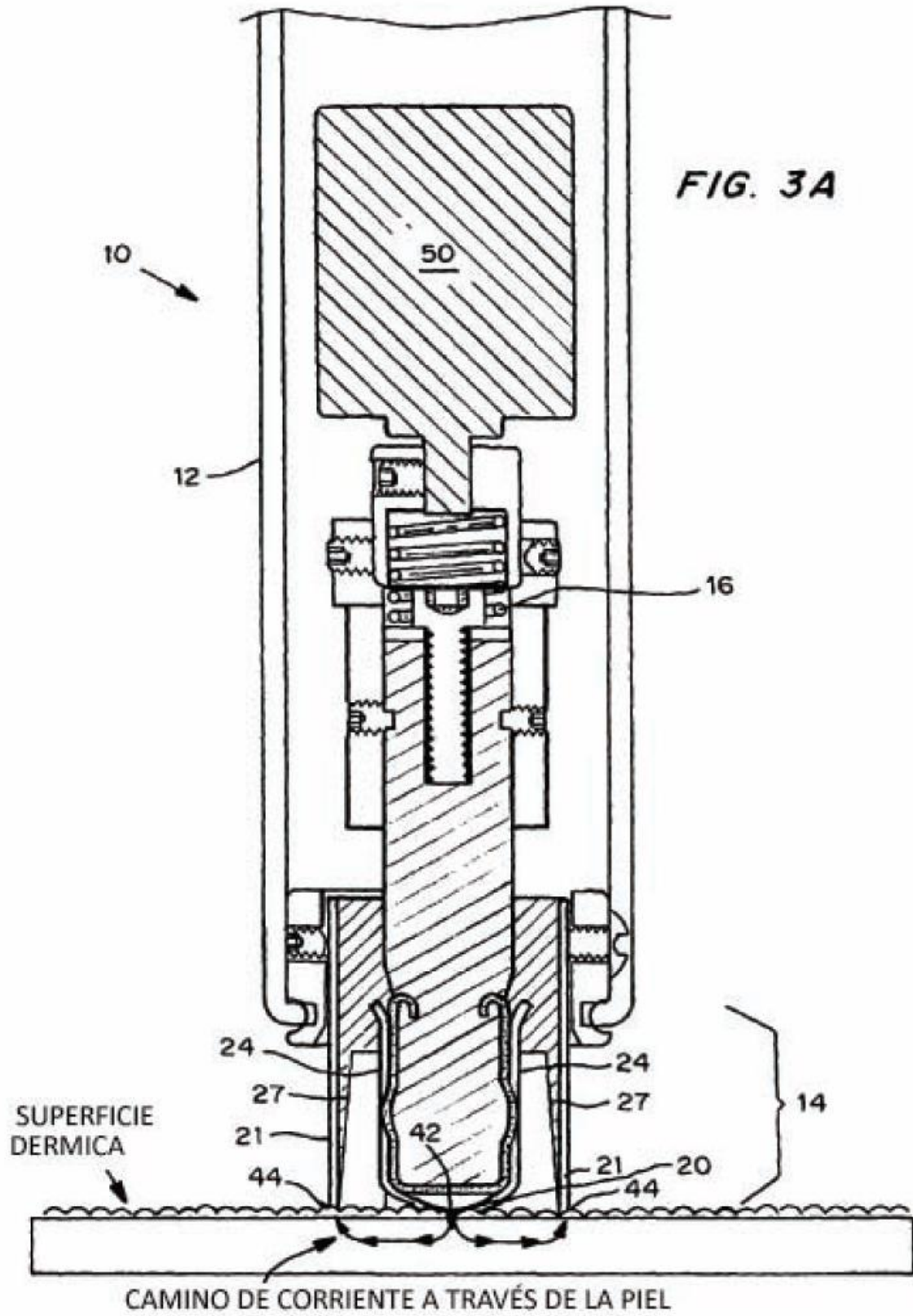


FIG. 1





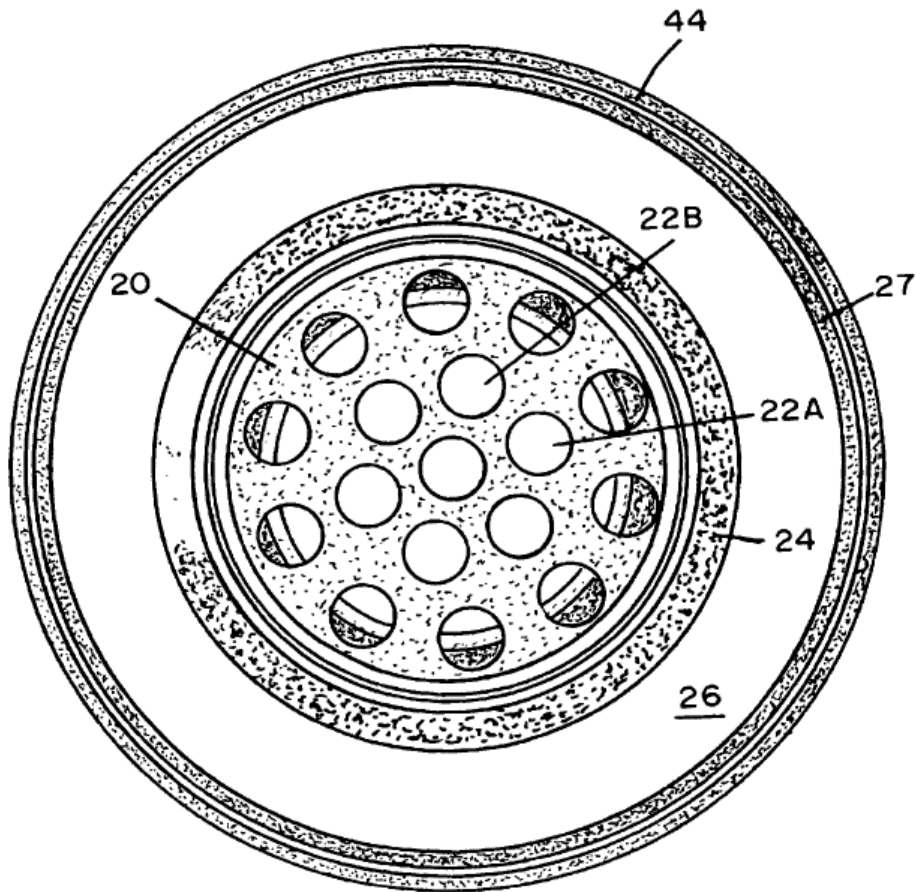


FIG. 3B

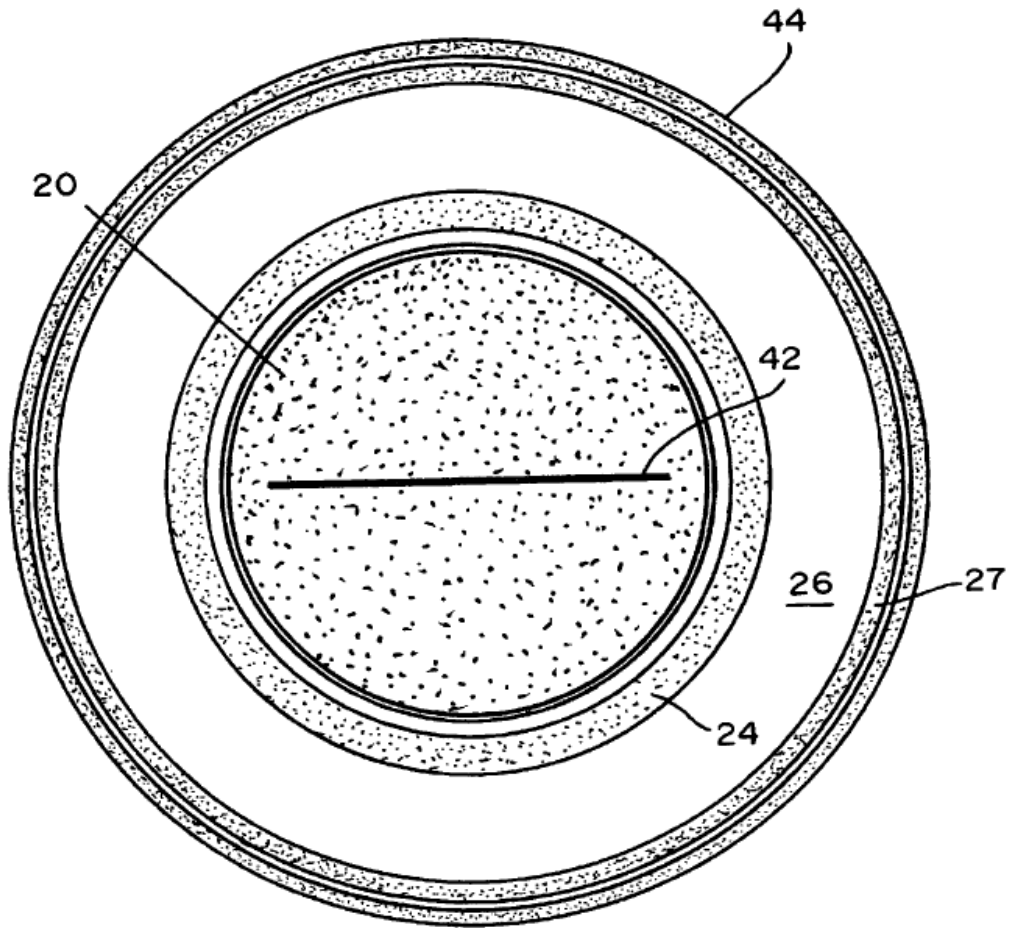


FIG. 3C

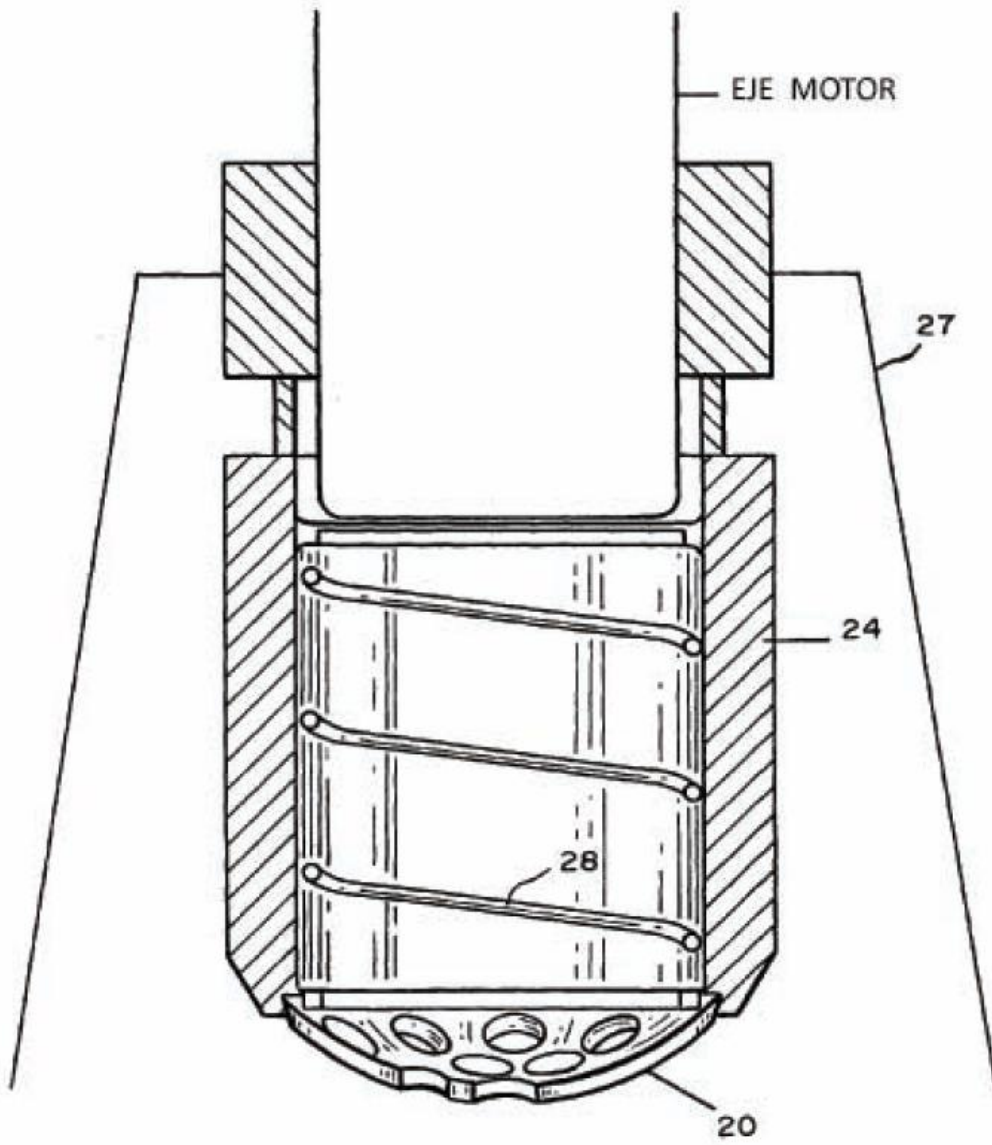


FIG. 3D

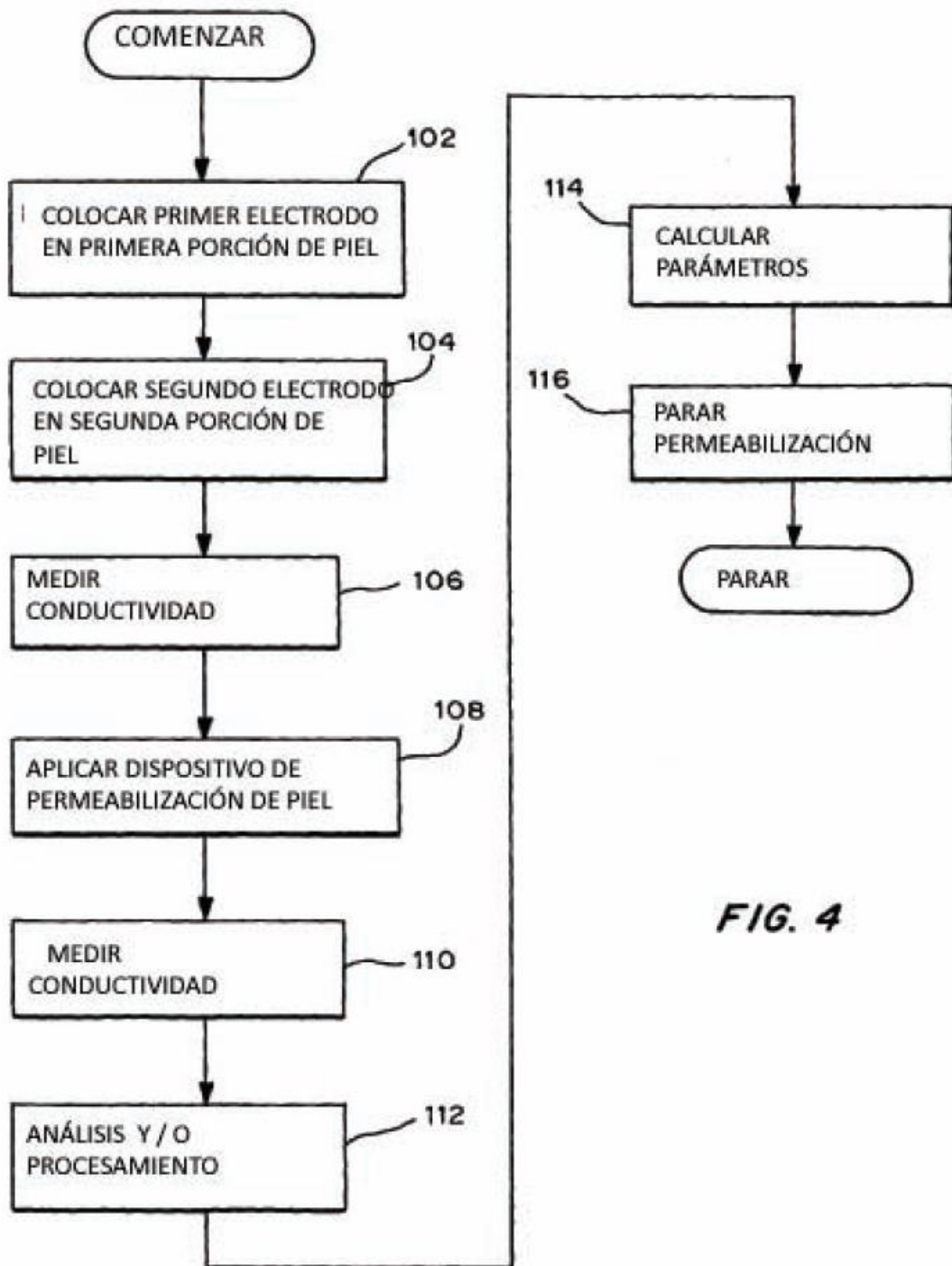


FIG. 4

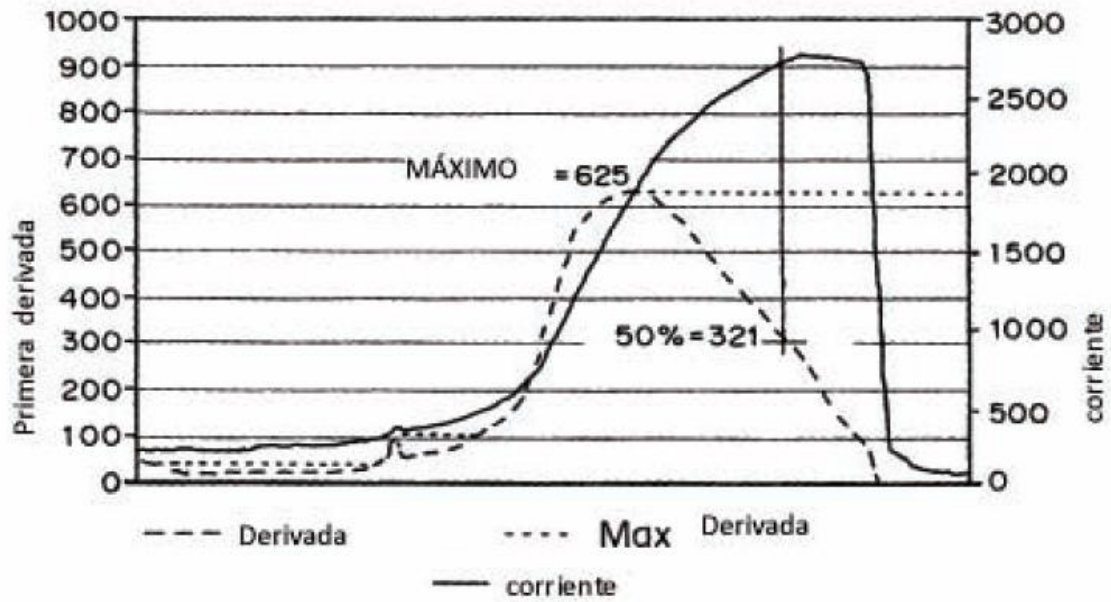


FIG. 5

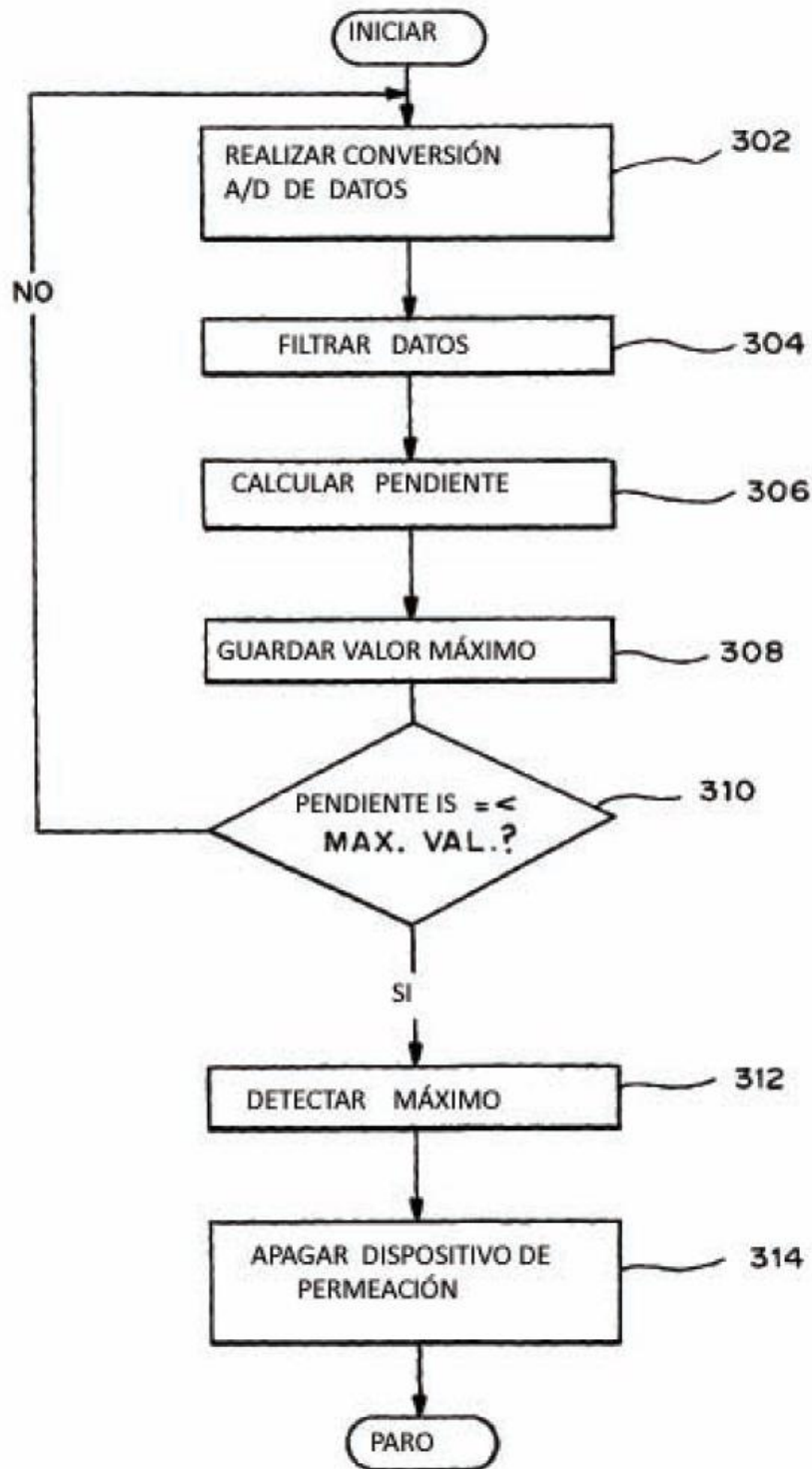


FIG. 6

FIG. 7A

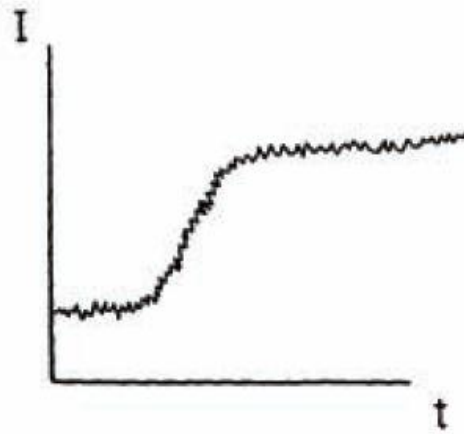


FIG. 7B

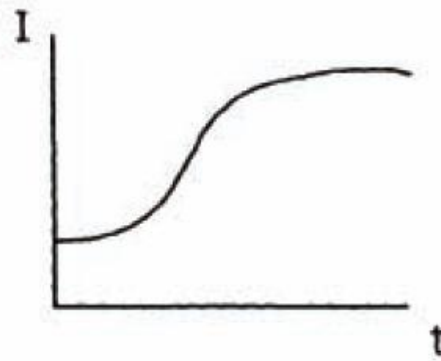
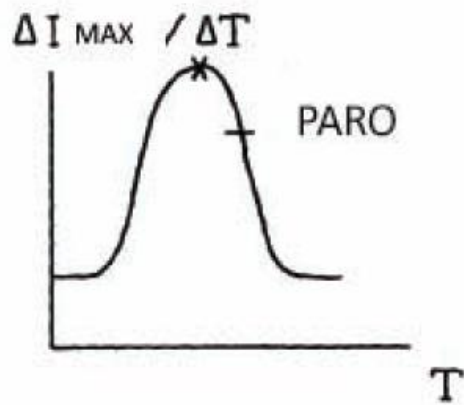


FIG. 7C



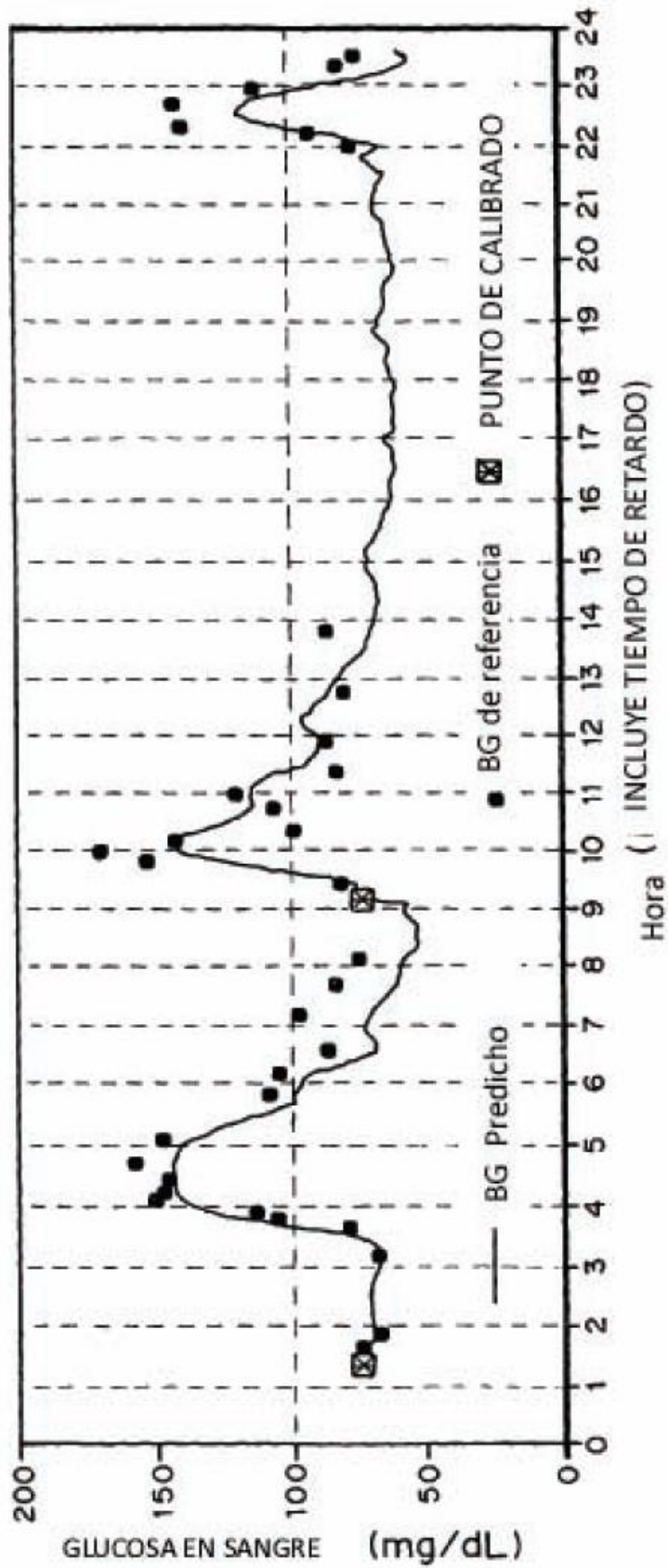


FIG. 8