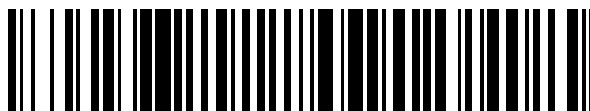


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 811**

51 Int. Cl.:

A61B 5/053

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2006** **E 06829510 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013** **EP 1959828**

54 Título: **Diagnosis de un estado patológico de la piel usando impedancia**

30 Prioridad:

14.12.2005 SE 0502761

14.12.2005 US 302498

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2013

73 Titular/es:

SCIBASE AB (100.0%)

KAMMAKARGATAN 22

111 40 STOCKHOLM, SE

72 Inventor/es:

OLLMAR, STIG;

NICANDER, INGRID;

BIRGERSSON, ULRİK;

CORMAN, THIERRY y

ÅBERG, PETER

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 400 811 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

Diagnos de un estado patológico de la piel usando impedancia

CAMPO DE LA INVENCIÓN

- 5 La presente invención se refiere de manera general al campo del diagnóstico de condiciones biológicas y, en particular, a un aparato médico para diagnosticar de forma no invasiva un estado patológico de la piel de un sujeto, en particular la presencia de cáncer de piel, por ejemplo, carcinoma de células basales o melanoma maligno, un carcinoma de células escamosas o precusores de los mismos, usando medidas de impedancia cutánea.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 10 El carcinoma de células basales (BCC) es el cáncer de piel más común. Su incidencia está aumentando en muchos países de todo el mundo, por ejemplo, en Suecia. La inmunosupresión a largo plazo, por ejemplo después de un trasplante de órganos alogénico, incrementa el riesgo de desarrollar BCC y otros tumores cutáneos. Esto también ocurre después de la exposición a luz ultravioleta o a radiación ionizante. No parece haber conexión genética aparente y en muchos pacientes no se encuentra ningún otro factor de predisposición. Sin embargo, el diagnóstico clínico de los tumores cutáneos puede resultar difícil incluso para dermatólogos experimentados, especialmente en
- 15 el caso de lesiones pigmentadas. En el campo clínico existe la necesidad de una ayuda al diagnóstico además del análisis a simple vista establecido en combinación con biopsias cutáneas para el examen histológico.

- Por lo general son deseables métodos no invasivos para realizar determinaciones biológicas, como por ejemplo el diagnóstico clínico de tumores cutáneos, frente a otras técnicas invasivas que implican la toma de muestras. Las técnicas no invasivas pueden ser más convenientes, por ejemplo, pueden ser menos dolorosas, implicar menos
- 20 riesgo de infección, etc. Por consiguiente, se han propuesto varias técnicas no invasivas para la realización de determinaciones biológicas:

US 5.036.861	6 de Agosto de 1991	Sembrovich et al.
US 5.115.133	19 de Mayo de 1992	Knudson
US 5.146.091	8 de Septiembre de 1992	Knudson
US 5.197.951	19 de Enero de 1993	Knudson
US 5.222.496	29 de Junio de 1993	Clarke et al.
PCT/US94/08816 WO 95/04496	16 de Febrero de 1995	Solid State Farms,
US 5.433.197	18 de Julio de 1995	Stark
PCT/US97/13267 WO 98/04190	5 de Febrero de 1998	Dermal Therapy (Barbados) Inc.
PCT/US98/02037 WO 99/39627	12 de Agosto de 1999	Dermal Therapy (Barbados) Inc.
PCT/IB00/01464 WO 01/26338	13 de Octubre de 2000	Süsstrunk, et al.

Sin embargo, todos los documentos anteriormente mencionados describen técnicas para evaluar los niveles de glucosa en sangre y por consiguiente no son apropiados para diagnosticar un estado patológico de la piel de un sujeto, en particular la presencia de cáncer de piel, por ejemplo, carcinoma de células basales.

- 25 Se ha descubierto que la impedancia eléctrica constituye un indicador muy sensible de cambios pequeños en el material orgánico y biológico y, especialmente en tejidos tales como membranas mucosas, piel e integumentos de órganos y, por lo tanto, proporciona una herramienta eficaz para medidas no invasivas de variaciones en las propiedades estructurales del tejido. En el documento PCT/SE91/00703, publicación número WO-A-92/06634, se describe un dispositivo para la medida no invasiva de la impedancia eléctrica de material orgánico e inorgánico, que
- 30 incluye una sonda que comprende varios electrodos dispuestos en un sistema de anillos concéntricos. Los electrodos son accionados desde una unidad de control de una manera tal que el camino de la corriente eléctrica que define el tejido concreto que se está examinando depende de una señal de control, y se presiona contra la superficie de la parte del cuerpo que se está examinando. Variando la señal de control es posible seleccionar la zona de ensayo. Dos anillos suministran tensión y la relación entre los dos generará un punto de proyección virtual
- 35 situado entre los dos anillos. Ajustando la relación de tensión eléctrica entre los dos puntos de inyección se puede mover el punto de proyección virtual atrás y adelante y, por lo tanto, se puede seleccionar la profundidad de penetración en el tejido. Sin embargo, la piel humana es una estructura de múltiples capas compleja, heterogénea y anisótropa con propiedades no-lineales desde el punto de vista electrónico. Las propiedades que son menos lineales están localizadas en el Stratum Corneum (la capa más externa de la epidermis). Por lo tanto, en todas las medidas

de profundidad existe información que no puede ser calculada por interpolación o extrapolación a partir de dos profundidades aunque las diferentes profundidades estén muy correlacionadas. Sin embargo, el dispositivo descrito en el documento PCT/SE91/00703 tiene el grave inconveniente de que no puede proporcionar resultados fiables en relación con la variación del tejido en las capas de piel por debajo del stratum corneum en las que, por ejemplo, se

5 manifiestan el cáncer de piel y las reacciones alérgicas. Esto es debido a que los espectros de impedancia eléctrica no invasivos de piel están dominados por las propiedades dieléctricas del Stratum Corneum, especialmente a bajas frecuencias. El stratum corneum tiene propiedades (una dispersión grande y ancha denominada dispersión alfa) que pueden hacer que las respuestas de capas de piel viables subyacentes se confundan con respuestas del stratum corneum, diluyendo de esta forma la información clínicamente relevante de la piel viable. Esto hace que sea difícil e

10 impredecible evaluar los fenómenos de impedancia eléctrica que se manifiestan por debajo del stratum corneum usando la sonda descrita en el documento PCT/SE91/00703.

El documento WO 01/52731 describe un electrodo médico para detectar bio-potenciales eléctricos creados en el interior del cuerpo de un sujeto vivo. El electrodo comprende varias micro-agujas adaptadas para penetrar en la piel. Las micro-agujas son suficientemente largas para alcanzar el stratum germinativum y son conductoras de la

15 electricidad en su superficie y están conectadas entre sí para formar una matriz. De acuerdo con el documento WO 01/52731, las micro-agujas son "como clavos", es decir, tienen un tronco de sección transversal substancialmente circular con un diámetro constante o gradualmente decreciente y una porción de punta con una punta substancialmente esférica o con forma de aguja. En la patente EP 1 437 091 se describe un aparato para el diagnóstico de condiciones biológicas usando medidas de impedancia de material orgánico y biológico. El aparato

20 comprende una sonda que incluye una pluralidad de electrodos, donde cada electrodo está provisto de varias micro-agujas cada una con una longitud que es suficiente para penetrar el stratum corneum. Ese aparato médico conocido está adaptado para iniciar una sesión de medida de impedancia incluyendo hacer pasar una corriente eléctrica a través de los electrodos para obtener valores de impedancia cutánea, y usar datos de referencia para determinar si los valores de impedancia obtenidos indican el estado patológico.

Además, este aparato conocido comprende tres electrodos, en los cuales las micro-agujas de un primer electrodo y de un segundo electrodo están separadas lateralmente una primera distancia unas de otras y las micro-agujas del primer electrodo y de un tercer electrodo están separadas lateralmente una segunda distancia unas de otras, estando dicho aparato adaptado para modificar gradualmente una proporción de un potencial entre los electrodos primero y segundo y entre los electrodos primero y tercero para obtener valores primero y segundo de impedancia

30 cutánea o una mezcla de valores de impedancia cutánea entre valores obtenidos usando el primer y el segundo electrodo y valores obtenidos usando el primer y el tercer electrodo. Finalmente, en el aparato de acuerdo con el documento EP 1 437 091 cada electrodo comprende un substrato base, estando las citadas micro-agujas conformadas integralmente con dicho substrato y dispuestas separadas lateralmente unas de otras y teniendo dichas micro-agujas una longitud que es suficiente para penetrar el stratum corneum.

Las micro-agujas de acuerdo con la patente EP 1 437 091 también son "como clavos", es decir, tienen un tronco de sección transversal substancialmente circular con un diámetro constante o gradualmente decreciente y una porción de punta con una punta substancialmente esférica o con forma de aguja.

Sin embargo, la experiencia práctica ha mostrado que los electrodos provistos de micro-agujas de acuerdo con la técnica convencional requieren una fuerza substancial o una manipulación significativa, por ejemplo, hacer oscilar el electrodo hacia delante y hacia atrás, con el fin de obtener una penetración correcta de las micro-agujas en el interior del stratum germinativum. Esto puede ser incómodo y engorroso para el paciente así como para el operador, por ejemplo, un médico o una enfermera, que realiza la prueba. Además, esto también puede requerir que las agujas se diseñen con una resistencia suficiente para evitar la posibilidad de rotura de la aguja durante su uso, por ejemplo, aumentando su tamaño.

De esta forma, existe una necesidad de un aparato mejorado para un diagnóstico no invasivo de un estado patológico de la piel de un sujeto, particularmente la presencia de cáncer de piel, por ejemplo, carcinoma de células basales o melanoma maligno, un carcinoma de células escamosas o precursores de los mismos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De esta forma, un objetivo de la presente invención es proporcionar un aparato mejorado para diagnosticar un estado patológico de la piel de un sujeto, particularmente la presencia de cáncer de piel, por ejemplo, carcinoma de células basales o melanoma maligno, un carcinoma de células escamosas o precursores de los mismos de una manera precisa y fiable.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un aparato mejorado para diagnosticar un estado patológico de la piel de un sujeto que tenga micro-agujas con buena capacidad de penetración.

Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar un aparato mejorado para diagnosticar un estado patológico de la piel de un sujeto que tenga micro-agujas con una alta resistencia estructural.

Es otro objetivo adicional de la presente invención proporcionar un aparato mejorado para diagnosticar un estado patológico de la piel de un sujeto que tenga micro-agujas con buenas características eléctricas.

Estos y otros objetivos se alcanzan de acuerdo con la presente invención proporcionando un aparato médico que tiene los rasgos definidos en la reivindicación independiente. Las reivindicaciones dependientes caracterizan realizaciones preferibles de la invención.

El aparato que se reivindica comprende una sonda conductora de la electricidad que incluye una pluralidad de electrodos, comprendiendo cada electrodo una pluralidad de micro-agujas, en el cual la sonda está adaptada para ser colocada contra una superficie del sujeto de tal manera que las micro-agujas penetren el stratum corneum, donde el aparato médico está adaptado para iniciar una sesión de medida de impedancia que incluye hacer pasar una corriente eléctrica a través de los electrodos para obtener valores de impedancia cutánea, y usar datos de referencia para determinar si los valores de impedancia obtenidos indican el estado patológico. Cada electrodo comprende un sustrato base, estando las micro-agujas conformadas integralmente con el sustrato y dispuestas separadas lateralmente unas de otras y teniendo una longitud que es suficiente para penetrar el stratum corneum, estando las micro-agujas provistas de una forma al menos parcialmente oblicua.

De esta forma, la invención está basada en el conocimiento de que los espectros de impedancia eléctrica no invasiva de la piel están dominados por las propiedades dieléctricas del Stratum Corneum, especialmente a bajas frecuencias. El stratum corneum tiene propiedades (una dispersión grande y ancha denominada dispersión alfa) que pueden llevar a que esas respuestas procedentes de capas de piel viables subyacentes se confundan con respuestas procedentes del stratum corneum, diluyendo de esta manera la información clínicamente relevante procedente de la piel viable. En particular, la presente invención está basada en el diseño de las micro-agujas con respecto a un alto grado de resistencia estructural, buenas prestaciones eléctricas (por ejemplo, con respecto a las prestaciones de conducción eléctrica), y capacidad de penetración.

Esta invención proporciona varias ventajas. Una ventaja es que los fenómenos de impedancia eléctrica que se manifiestan por debajo del stratum corneum se pueden valorar de una manera fiable usando la presente invención. De ese modo, usando la presente invención, se puede diagnosticar de una manera precisa y fiable un estado patológico de la piel de un sujeto, particularmente la presencia de cáncer de piel, por ejemplo, carcinoma de células basales melanoma maligno, un carcinoma de células escamosas o precursores de los mismos.

Otra ventaja es que los electrodos de acuerdo con la presente invención requieren menos presión que los electrodos convencionales para penetrar el stratum corneum. De este modo, los electrodos de acuerdo con la invención son menos dependientes de la presión aplicada, y por lo tanto menos dependientes del operador. Esto también conlleva significativamente menos molestias para el paciente o persona sometida a la prueba en comparación con pruebas realizadas con los electrodos convencionales.

Una ventaja adicional es que las micro-agujas de los electrodos de acuerdo con la presente invención tienen un alto grado de resistencia estructural, es decir, las agujas son duraderas.

Otra ventaja más es que se puede hacer grande la superficie de contacto de una micro-aguja de acuerdo con la presente invención contra la piel del sujeto consiguiendo una buena conducción entre la aguja y el stratum corneum, lo cual, a su vez, conlleva que la impedancia se pueda medir con un alto grado de precisión y fiabilidad.

Además, en el aparato reivindicado cada una de las micro-agujas está provista de una sección transversal substancialmente triangular. Se ha observado que este diseño tiene un alto grado de resistencia estructural y una gran capacidad de penetración. Además, tiene una gran superficie de contacto contra la piel del sujeto. Esto conduce a una buena conducción entre la aguja y el stratum corneum, lo cual, a su vez, conlleva que la impedancia se pueda medir con un alto grado de precisión y fiabilidad.

Además, las micro-agujas de un primer electrodo y de un segundo electrodo están separadas lateralmente una primera distancia unas de otras y las micro-agujas del primer electrodo y de un tercer electrodo están separadas lateralmente una segunda distancia unas de otras, en la cual una proporción de un potencial entre los electrodos primero y segundo y entre los electrodos primero y tercero se modifica paso a paso o gradualmente para obtener valores primero y segundo de impedancia cutánea o una mezcla de valores de impedancia cutánea entre valores obtenidos usando los electrodos primero y segundo y valores obtenidos usando los electrodos primero y tercero. De ese modo, la profundidad a la cual se están realizando medidas se puede seleccionar de una manera precisa y fiable.

Además, la presente invención se puede usar para medir y/o monitorizar y/o detectar condiciones biológicas, por ejemplo, cambios de propiedades de la piel de un sujeto, o cambios de propiedades de los tejidos de un sujeto. Además, la presente invención también se puede usar para medir y/o monitoriza y/o detectar condiciones biológicas de tejido de un órgano, como por ejemplo un riñón.

Los rasgos que caracterizan a la invención, tanto en cuanto a la organización como en cuanto al método de operación, junto con objetos adicionales y ventajas de la misma, se comprenderán mejor a partir de la siguiente descripción usada en conjunto con los dibujos adjuntos. Se debe entender expresamente que los dibujos tienen fines ilustrativos y descriptivos y no están pensados como una definición de los límites de la invención. Estos y otros objetivos alcanzados, y las ventajas ofrecidas, por la presente invención se harán más evidentes según se vaya leyendo la descripción que se proporciona a continuación en conjunto con los dibujos adjuntos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

En la siguiente descripción detallada, se hará referencia a los dibujos adjuntos, de los cuales:

La Figura 1a muestra de manera esquemática una vista lateral de una micro-aguja para uso en un electrodo que no se encuentra dentro del alcance de la presente invención;

La Figura 1b muestra de manera esquemática una vista en planta de la micro-aguja mostrada en la Figura 1a;

5 La Figura 2a muestra de manera esquemática una vista lateral de una realización de una micro-aguja para uso en un electrodo del aparato de acuerdo con la presente invención;

La Figura 2b muestra de manera esquemática una vista en planta de la micro-aguja mostrada en la Figura 2a;

10 La Figura 3a muestra de manera esquemática una vista lateral de una oblea atacada químicamente durante una fabricación de micro-agujas;

La Figura 3b muestra de manera esquemática una vista en planta de la oblea atacada químicamente de la Figura 3a durante una fabricación de micro-agujas;

La Figura 4a muestra de manera esquemática una vista lateral de una oblea atacada químicamente provista de una capa de enmascaramiento;

15 La Figura 4b muestra de manera esquemática una vista lateral de la aguja que resulta de la capa de enmascaramiento de la Figura 4a;

La Figura 5a muestra de manera esquemática una vista en planta de una cresta producida por un proceso de ataque químico anisótropo provista de una primera configuración de máscara;

20 La Figura 5b muestra de manera esquemática una vista en planta de una cresta producida por un proceso de ataque químico anisótropo provista de una segunda configuración de máscara;

La Figura 5c muestra de manera esquemática una vista en planta de una cresta producida por un proceso de ataque químico anisótropo provista de una tercera configuración de máscara;

La Figura 5d muestra de manera esquemática una vista lateral de una aguja obtenida por la primera configuración de máscara;

25 La Figura 5e muestra de manera esquemática una vista lateral de una aguja obtenida por la segunda configuración de máscara;

La Figura 5f muestra de manera esquemática una vista lateral de una aguja obtenida por la tercera configuración de máscara;

30 La figura 6a muestra de manera esquemática una vista lateral de una oblea atacada químicamente provista de una capa de enmascaramiento;

La Figura 6b muestra de manera esquemática una vista lateral de la aguja resultante de la capa de enmascaramiento de la Figura 6a;

La Figura 7a muestra una realización de una sonda que incluye electrodos provistos de micro-agujas de acuerdo con la presente invención dispuestos sobre una tapa desmontable:

35 La Figura 7b muestra un procedimiento para fijar la tapa desmontable que comprende electrodos provistos de micro-agujas de acuerdo con la presente invención sobre la sonda mostrada en la Figura 7a;

La Figura 7c muestra un procedimiento para fijar la tapa desmontable que comprende electrodos provistos de micro-agujas de acuerdo con la presente invención sobre la sonda mostrada en la Figura 7a;

40 La Figura 7d muestra un procedimiento para fijar la tapa desmontable que comprende electrodos provistos de micro-agujas de acuerdo con la presente invención sobre la sonda mostrada en la Figura 7a;

La Figura 8a muestra una sección transversal de sonda que incluye electrodos provistos de micro-agujas de acuerdo con la presente invención dispuestos sobre una tapa desmontable:

La Figura 8b es una vista ampliada de la tapa mostrada en la Figura 8a en sección transversal;

45 La Figura 9a muestra un diagrama de los resultados obtenidos mediante medidas en un primer punto de piel normal (no afectada), es decir, un punto de referencia, usando la sonda de acuerdo con la presente invención; y

La Figura 9b muestra un diagrama de los resultados obtenidos mediante medidas en un segundo punto de piel enferma usando la sonda de acuerdo con la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

50 La sonda de acuerdo con la invención incluye varios electrodos, al menos tres, y en la presente invención cada electrodo está provisto de al menos una micro-aguja, conformando de ese modo una superficie de micro-agujas, la cual permite que se realicen medidas en una variedad de profundidades de la piel. La sonda incluye tres áreas o

barras rectangulares, conteniendo cada barra una matriz de 57 (19 x 3) micro-agujas. Cada barra tiene 1 mm de ancho y 5 mm de largo. La distancia entre las barras más próximas es 0,2 mm, y la distancia entre las barras segunda y tercera es 1,8 mm. Por lo tanto, la parte activa de la sonda tiene un tamaño de aproximadamente 5 x 5 mm. Cada micro-aguja tiene una longitud, medida desde su base, de aproximadamente 100 micrómetros, y un espesor de aproximadamente 30 micrómetros. Preferiblemente las micro-agujas están fabricadas de silicio y cubiertas con oro con un espesor de aproximadamente 2 micrómetros. Cualquier material que comprenda una superficie conductora de la electricidad con dimensiones similares serviría, pero se debería elegir un material que fuera biocompatible. Más adelante se describirá con mayor detalle la sonda, haciendo referencia a las Figuras 7a, 7b, 8a, y 8b.

Haciendo ahora referencia a las Figuras 1a, 1b, 2a y 2b, se describirán realizaciones de microestructuras o de micro-agujas para su uso en el electrodo antes mencionado para el diagnóstico de un estado patológico de la piel de un sujeto. Para mayor simplicidad, en lo que sigue sólo se describirá una micro-aguja, aunque cada electrodo está provisto de una pluralidad de estas micro-agujas dispuestas en matrices. En las Figuras 1a y 1b se muestran, respectivamente, una vista lateral de una configuración, es decir, una vista en sección transversal de una configuración a lo largo de un plano perpendicular al sustrato base, y una vista en planta de una configuración, es decir, una vista en sección transversal a lo largo de un plano paralelo al sustrato. En las Figuras 2a y 2b se muestran una vista lateral de una realización de la invención, es decir, una vista en sección transversal de la realización a lo largo de un plano perpendicular al sustrato, y una vista en planta de la realización, es decir, una vista en sección transversal de una configuración a lo largo de un plano paralelo al sustrato.

Como se mencionó anteriormente, cada sonda está provista de una pluralidad de micro-agujas, estando dichas micro-agujas conformadas integralmente con el sustrato y dispuestas separadas lateralmente unas de otras y teniendo una longitud que es suficiente para penetrar el stratum corneum. Haciendo referencia en primer lugar a la Figura 1a, en ella se muestra una configuración de una micro-aguja de este tipo a lo largo de un plano perpendicular al sustrato. Una micro-aguja 10 está situada sobre un sustrato base 12, por ejemplo, una oblea de silicio de tipo SOI. La micro-aguja 10 está provista de una porción 14 de punta inclinada o una porción de punta que tiene forma al menos parcialmente oblicua. La porción 14 de punta, es decir, la superficie oblicua, constituye una parte de la micro-aguja 10. En la Figura 1b, se muestra una vista en planta en la dirección de la flecha indicada con la letra B a lo largo de un plano substancialmente paralelo al sustrato 12 en una sección transversal de la micro-aguja 10 indicada por A-A en la Figura 1a, es decir, en la base de la micro-aguja. Como se puede ver, la micro-aguja 10 tiene una sección transversal triangular en este plano. Las dimensiones b1 y s1 de la micro-aguja serán substancialmente constantes a lo largo de la altura h1 y la aguja se irá estrechando de manera continua en una dirección desde la superficie del sustrato base 12 a lo largo de la altura h2-h1. Se debería observar que en la Figura 1b sólo se muestra una parte del sustrato 12. En la tabla 1 incluida más adelante se muestran dimensiones de ejemplo en referencia a las Figuras 1a y 1b. Con referencia a las Figuras 2a y 2b, se muestra una realización de una micro-aguja para el aparato de acuerdo con la presente invención a lo largo de un plano perpendicular al sustrato. Una micro-aguja 20 está dispuesta sobre un sustrato base 12, por ejemplo, una oblea de silicio de tipo SOI. La micro-aguja 20 está provista de una porción 24 de punta inclinada o una porción de punta que tiene una forma oblicua. De acuerdo con esta realización, la porción 24 de punta se extiende hasta el sustrato base 12. En la Figura 2b, se muestra una vista en planta en la dirección de la flecha indicada con la letra B a lo largo de un plano substancialmente paralelo al sustrato 12 en una sección transversal de la micro-aguja 20 indicada por A-A en la Figura 2a, es decir, en la base de la micro-aguja. Como se puede ver, en este plano la micro-aguja 20 tiene una sección transversal triangular. En este caso, la sección transversal paralela al sustrato 12 se irá estrechando de forma continua en una dirección desde la superficie del sustrato base 12. Se debería observar que en la Figura 2b sólo se muestra una parte del sustrato 12. En la tabla 1 posterior también se muestran dimensiones de ejemplo en referencia a las Figuras 2a y 2b. Por ejemplo, h1 es substancialmente cero en la realización mostrada en las Figuras 2a y 2b.

Dimensión	µm
h1	0 - 230
h2	20 - 250
w1	20 - 200
b1	20 - 200
s1	20 - 200

Tabla 1

La fabricación de micro-agujas que se extienden desde el plano de una oblea de silicio es bien conocida. Véase por ejemplo la patente US 2004/0243063, "Módulo de matriz de microagujas y método para fabricar el mismo", Shuvo

R., y Aaron J.F.; y la patente US 6.334.865, "Dispositivos de microagujas y métodos para fabricación y uso de los mismos", Allen M.G., et al.

Las matrices de microagujas se pueden conformar a partir de una oblea (un sustrato), donde mediante un proceso de ataque químico se proporcionan superficies inclinadas sobre el sustrato, y sobre las superficies inclinadas se proporciona una máscara usando un proceso de modelado apropiado (como por ejemplo litografía usando fotorresistencia). A continuación se conforma la estructura de las agujas para darles una configuración deseada mediante un segundo proceso de ataque químico. Las superficies inclinadas permiten la fabricación de agujas que tengan una superficie final oblicua en la porción de punta de la aguja.

El sustrato con forma de oblea puede ser un silicio monocristalino que tenga superficies que exhiban direcciones/orientaciones cristalinas tales como $\langle 100 \rangle$, $\langle 110 \rangle$, etc. Sin embargo, también son apropiados otros materiales cristalinos que puedan ser sometidos a técnicas de procesamiento iguales o similares. En particular, un sustrato de comienzo útil son las denominadas obleas SOI (Silicon On Insulator), dado que las obleas SOI proporcionarán capas de detención del ataque químico bien definidas. Dichas capas de detención son prácticas para definir dimensiones (es decir, alturas, anchuras, profundidades de rebajes, etc.) de las estructuras que se están fabricando, y para eliminar ciertos efectos secundarios indeseados del ataque químico.

Se hace ahora referencia a las Figuras 3a y 3b, mostrando la Figura 3a una vista lateral de una oblea atacada químicamente y mostrando la Figura 3b una vista en planta de la misma oblea. Como se mencionó anteriormente, se realiza en primer lugar un proceso de ataque químico para obtener las superficies 30 inclinadas. Preferiblemente, se realiza un proceso de ataque químico anisótropo, normalmente usando KOH acuoso. Este proceso de ataque químico actuará sobre una oblea 12 de silicio en la cual el plano $\langle 100 \rangle$ es horizontal, de tal manera que una máscara 34, que resiste el medio de ataque químico, con forma de una tira alargada, proporcionará una estructura en forma de "cresta" con superficies laterales en pendiente/inclinadas que comienzan desde debajo de la máscara y que siguen el plano $\langle 111 \rangle$ a un ángulo de $54,7^\circ$ bajando hacia el plano $\langle 100 \rangle$ horizontal. Esto se muestra de manera esquemática en las Figuras 3a y 3b. La altura de la estructura piramidal dependerá del ataque químico, por ejemplo, del tiempo de ataque químico. Si se usa una oblea SOI con un espesor Si bien definido, la altura se puede controlar de forma muy precisa, dado que la capa de óxido actuará como un elemento de detención del ataque químico.

Haciendo referencia ahora a las Figuras 4a, 4b y 5a-5f, la Figura 4a muestra una vista lateral de una oblea atacada químicamente provista de una capa de enmascaramiento y la Figura 4b muestra una vista lateral de la aguja resultante. Las Figuras 5a-5f muestran diferentes configuraciones de máscara para conformar agujas que tengan diferentes estructuras y las estructuras de aguja resultantes. Como se puede ver en la Figura 4a, las superficies 40 inclinadas están modeladas para definir las estructuras finales, es decir, agujas que tengan una superficie de punta oblicua. Se utiliza un procedimiento litográfico para proporcionar una capa 42 de enmascaramiento de grosor uniforme sobre una superficie 40 inclinada. Por ejemplo, se aplica una capa fotorresistente, adecuadamente mediante una técnica de pulverización de manera convencional (por lo tanto conocida por sí misma), de tal manera que se cubre toda la superficie, la cual se expone a continuación a la luz de tal modo que sólo se curarán las porciones 44 de máscara deseadas que definen las estructuras a fabricar. Después de esto, el resto de porciones de capa resistente que no se hayan curado se eliminarán mediante disolución/lavado. En la Figura 4a se muestra de manera esquemática la capa resistente antes de la eliminación de las porciones no curadas.

Se realiza entonces un procedimiento de ataque químico isotrópico. Un procedimiento preferido es un Ataque Químico Profundo por Iones Reactivos (DRIE). De esta manera, el resultado no dependerá de la orientación de los planos cristalinos y, por lo tanto, la máscara definirá las paredes verticales de la estructura saliente. La superficie inclinada situada enfrente, es decir, la superficie que se enmascara para producir una estructura saliente, seguirá siendo una superficie inclinada, debido a que el DRIE es isotrópico. En la Figura 4b se muestra la aguja 46 resultante. En la Figura 4b todavía no se ha quitado la máscara 44.

Como se puede ver en las Figuras 5a-5f, usando este método se pueden conformar agujas con una pluralidad de formas diferentes, por ejemplo, triangulares, circulares, cuadradas, elípticas, poligonales, etc. En las Figuras 5a-5c, se muestran vistas en planta de las crestas provistas de máscaras 51, 52 y 53 curadas, respectivamente. En las Figuras 5d-5e, se muestran vistas laterales de las agujas resultantes, donde en la Figura 5d se muestra una aguja 54 triangular que tiene una porción de punta oblicua, en la Figura 5e se muestra una aguja 55 romboidal que tiene una porción de punta oblicua, y en la Figura 5f se muestra una aguja 55 circular que tiene una porción de punta oblicua.

En un método alternativo, el sustrato inicial para fabricar estructuras salientes con porciones de punta de forma oblicua comprende rebajes 60 con forma de V en la oblea en lugar de las "crestas" salientes descritas anteriormente, véase la Figura 6a.

Estos rebajes se realizan enmascarando una oblea inicial para dejar rendijas alargadas en la capa resistente, es decir, un "negativo" de la máscara del primer método descrito. Posteriormente, esta oblea enmascarada es sometida a un ataque químico anisótropo, por ejemplo, un ataque químico con KOH, el cual actuará de manera selectiva sobre el material de la oblea expuesto a través de las rendijas, produciendo de ese modo una ranura 60 con forma de V en la cual las superficies inclinadas corresponden a los planos $\langle 111 \rangle$ de la oblea cristalina. De forma similar a la realización antes descrita, la oblea, que comprende ahora una pluralidad de ranuras con forma de V, se enmascara de manera apropiada, adecuadamente usando una capa resistente que se pulveriza sobre ella para

conseguir una capa resistente uniforme, para definir la geometría de la estructura deseada, de forma análoga al primer método descrito. En la Figura 6a se muestran las porciones de máscara curadas que definen la aguja deseada. Se realiza a continuación un ataque químico DRIE por el cual material de la oblea es arrancado por ataque químico para conformar estructuras salientes verticalmente, por ejemplo, agujas 64.

Procesos de fabricación alternativos que empleen la técnica de la oblea SOI como se ha descrito anteriormente son el objeto de una solicitud de patente Sueca en tramitación con la presente (Título: "Micro agujas y aplicaciones") presentada el mismo día que la presente solicitud en el nombre de Silex AB. Asimismo, detalles adicionales del método de fabricación antes descrito son el objeto de la solicitud de patente Sueca en tramitación con la presente (Título: "Micro agujas y aplicaciones") presentada el mismo día que la presente solicitud en el nombre de Silex AB. La solicitud está publicada como WO 2007/070004 con SE 20050002760 como solicitud prioritaria.

Yendo ahora a las Figuras 7a-7d, en ellas se muestra una realización de una sonda que incluye una tapa desmontable provista de electrodos. La sonda incluye varios electrodos, al menos tres, y cada electrodo tiene una superficie con puntas, es decir, una superficie provista de una matriz de micro-agujas de acuerdo con, por ejemplo, las agujas descritas anteriormente con referencia a Figuras 1 y 2, lo cual permite que se realicen medidas en una variedad de profundidades de piel. De acuerdo con la realización mostrada en la Figura 7a, la sonda incluye tres áreas o barras rectangulares cada una de las cuales contiene una matriz de 57 (19 x 3) agujas. Sin embargo, como sabe el experto en la técnica, la sonda puede incluir otras configuraciones de barras o áreas que contengan otras configuraciones de matriz, por ejemplo, de 51 (17 x 3), de 24 (2 x 12), de 60 (12 x 5), ó de 39 (13 x 3) agujas. En las Figuras 7b-7d, se muestra cómo está fijada a la sonda la tapa de electrodo desmontable. De esta forma, después de que se hayan realizado las medidas sobre un sujeto, la tapa que comprende los electrodos se puede desmontar y desechar y se puede fijar una nueva tapa a la sonda y, por consiguiente, se puede realizar la prueba bajo condiciones higiénicas.

En la Figura 8a se muestra en sección transversal la sonda mostrada en las Figuras 7a-7d y la Figura 8b es una vista ampliada de la porción C rodeada por un círculo en la Figura 8a. La sonda 80 comprende una carcasa 81, preferiblemente fabricada de un metal como por ejemplo acero u otro material duradero, que también actúa como mango o eje durante el uso, por ejemplo, durante las medidas cuando el operador presiona el electrodo contra la piel de un sujeto. Una tapa 82 desmontable puede estar fijada de forma desmontable a un extremo de la sonda 80, lo cual se muestra en las Figuras 7b-7d. Preferiblemente, la tapa 82 está fabricada de un material tal como el plástico, lo cual permite a un usuario de la sonda enroscar la tapa 82 sobre la porción de punta de la carcasa 81. La tapa 82 desmontable está provista de electrodos 83a-83c situados sobre un sustrato base 86. En este ejemplo, sobre la tapa 82 están situados tres electrodos 83a-83c, cada uno de los cuales comprende una matriz de 57 (19 x 3) micro-agujas. La tapa 82 es desechable por razones de higiene. Además, como se puede ver en la Figura 8b, la tapa 82 comprende medios 84 de conexión que incluyen terminales, en este caso seis terminales, adaptados para hacer contacto con medios 85 de conexión correspondientes que incluyen terminales situados dentro de la carcasa 81, en este caso seis terminales, de la sonda 80 cuando la tapa 82 está totalmente fijada a la sonda 80. De este modo, los electrodos 83a-83c de la tapa 82 se pueden alimentar con corriente eléctrica.

En las Figuras 8a y 8b, los electrodos 83a-83c están conformados como barras rectangulares pero, como sabe el experto en la técnica, también son concebibles otras formas topológicas compatibles con los rasgos esenciales. Por ejemplo, los electrodos se pueden diseñar con forma de C o concéntricos. También se pueden disponer electrodos adicionales que lleven guarda, tierra de señal, guarda activa, etc. Con el fin de minimizar la interferencia electromagnética se puede disponer cableado y apantallamiento de acuerdo con la práctica ingenieril establecida. Además, también se puede adaptar el diseño para cumplir las regulaciones de seguridad locales.

Como se explicó anteriormente, las micro-agujas están separadas lateralmente unas de otras y tienen una longitud que es suficiente para penetrar el stratum corneum. La sonda está adaptada para ser colocada contra una superficie de piel del sujeto de tal manera que las micro-agujas penetren el stratum corneum. Preferiblemente, los puntos de superficie de piel se humedecen antes de cada medida de impedancia usando, por ejemplo, una solución salina al 0,9%. Los puntos se pueden humedecer, por ejemplo, durante 60 segundos antes de la medida.

El aparato de acuerdo con la presente invención está adaptado para hacer pasar una corriente eléctrica a través de los electrodos para obtener un espectro/rango de valores de impedancia cutánea y para usar datos de referencia para determinar si el valor de impedancia obtenido indica el estado patológico. La corriente eléctrica tiene una frecuencia de entre aproximadamente 10 Hz y aproximadamente 10 MHz.

El aparato sin la sonda de micro-agujas es conocido como el espectrómetro selectivo de profundidad SciBase II, se puede obtener de la empresa SciBase AB de Estocolmo, Suecia. La asignación de pines para la sonda conectada puede ser como la siguiente:

1. botón <INICIO>.
2. detección (primer electrodo ilustrado en la Figura 8(b) indicado por el número de referencia 83a; uso de la pantalla 3 coaxial (sonda convencional).
3. tierra (gnd) (para detección)
4. excitador próximo (segundo electrodo (intermedio) ilustrado en la Figura 8(b) indicado por el número de referencia 83c; uso de la pantalla 5 coaxial (sonda convencional)).

5. tierra (gnd) (para inyección próxima)
6. tierra (gnd)
7. excitador lejano (tercer electrodo (derecho) ilustrado en la Figura 8(b) indicado por el número de referencia 83b; uso de la pantalla 8 coaxial (sonda convencional).
- 5 8. tierra (gnd) (para inyección lejana)
9. chasis.
10. reservado.
11. reservado.
12. tierra (gnd).
- 10 13. tierra (gnd).
14. cargador.

Preferiblemente, la impedancia se midió usando el espectrómetro selectivo de profundidad SciBase II en 35 frecuencias distribuidas logarítmicamente desde 1 kHz hasta 2,5 MHz en cinco niveles de profundidad. En esta realización, se usan diez frecuencias por década.

- 15 La señal es una señal provocada por tensión y tiene una fuerza de señal preferiblemente en un rango de 0-50 mV rms, es decir, por debajo del potencial de reposo de una célula viva de un ser humano, el cual es aproximadamente 70 mV.

- 20 Cada micro-aguja puede tener una longitud de al menos 20, o al menos 30, o al menos 40, o al menos 50, o al menos 60, o al menos 70, o al menos 80, o al menos 90 μm . Además, cada micro-aguja puede tener una longitud de hasta 250, o hasta 240, o hasta 230, o hasta 220, o hasta 210, o hasta 200, o hasta 190, o hasta 180, o hasta 170, o hasta 160, o hasta 150, o hasta 140, o hasta 130, o hasta 120, o hasta 110, o hasta 100 μm .

De acuerdo con una configuración alternativa, cada micro-aguja tiene un espesor de aproximadamente 30 micrómetros.

- 25 De acuerdo con la invención, la sonda comprende tres electrodos, donde un primer electrodo y un segundo electrodo están separados lateralmente una primera distancia el uno del otro y el primer electrodo y un tercer electrodo están separados lateralmente una segunda distancia el uno del otro. Esto se ilustra en la Figura 8b, en la que el electrodo 83a de detección está separado del electrodo 83c excitador cercano y del electrodo 83b excitador lejano, respectivamente. La primera distancia y la segunda distancia son diferentes entre sí. La primera distancia es de entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 40 mm y la segunda distancia es de entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 50 mm. El aparato está adaptado para modificar gradualmente o paso a paso una proporción de un potencial entre los electrodos primero y segundo y entre los electrodos primero y tercero para obtener valores primero y segundo de impedancia cutánea. Específicamente, la primera distancia es de entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 40 mm, o de entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 30 mm, o de entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 25 mm, o de entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 20 mm, o de entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 15 mm, o de entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 10 mm, o de entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 5 mm, o de entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 3 mm, o de entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 2 mm, o de entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 1,5 mm, o de entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 1 mm, o de entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 0,5 mm. Además, la segunda distancia es de entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 50 mm, o de entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 15 mm, o de entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 10 mm, o de entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 9 mm, o de entre aproximadamente 2 mm y aproximadamente 8 mm, o de entre aproximadamente 3 mm y aproximadamente 7 mm, o de entre aproximadamente 4 mm y aproximadamente 6 mm, o de entre aproximadamente 4 mm y aproximadamente 5 mm.

- Además, cada electrodo puede comprender al menos dos micro-agujas, o al menos tres micro-agujas, o al menos cuatro micro-agujas, o al menos cinco micro-agujas, o al menos seis micro-agujas, o al menos siete micro-agujas, o al menos ocho micro-agujas, o al menos nueve micro-agujas, o al menos diez micro-agujas, o al menos doce micro-agujas, o al menos quince micro-agujas, o al menos dieciocho micro-agujas, o al menos veinte micro-agujas, o al menos veinticinco micro-agujas, o al menos treinta micro-agujas, o al menos treinta y cinco micro-agujas, o al menos cincuenta micro-agujas. Como se mencionó anteriormente, la sonda ilustrada en las Figuras 7 y 8 incluye tres áreas o barras rectangulares, conteniendo cada barra una matriz de 57 (19 x 3) micro-agujas, pero, como sabe el experto, también son concebibles varias otras configuraciones de matriz, por ejemplo, matrices de 39 (13 x 3), de 45 (15 x 3), de 48 (4 x 12), de 65 (13 x 5), ó de 51 (17 x 3) micro-agujas. De acuerdo con alternativas, las micro-agujas están dispuestas de una forma no-lineal. También son concebibles electrodos que tengan sólo una fila de micro-agujas.

Se pueden realizar medidas de impedancia de un sujeto que sufre carcinoma de células basales o melanoma maligno usando la sonda de acuerdo con la presente invención: en un primer punto de piel normal (no afectada); y

en un segundo punto de piel enferma, de acuerdo con la técnica descrita en Emtestam I, Nicander I, Stenström M, Ollmar S. "Impedancia Eléctrica de carcinoma de células basales nodular: un estudio piloto", *Dermatology* 1998; 197:313-316, y Kapoor S. "Técnicas de impedancia bioeléctrica para detección clínica de cáncer de piel usando índices de impedancia eléctrica simple", *Skin Res Technol* 2003; 9: 257-261, y Beetner DG, Kapoor S, Manjunath S, Zhou X, Stoecker WV "Diferenciación entre carcinoma de células basales, lesiones benignas y piel normal usando impedancia eléctrica", *IEEE Trans Biomed Eng* 2003; 50: 1020-1025. Sin embargo, las medidas descritas en estas referencias se obtuvieron usando una sonda convencional y una versión antigua del espectrómetro de impedancia.

En las Figuras 9a y 9b se muestran resultados de medidas realizadas usando una sonda con micro-agujas diseñada de acuerdo con la configuración descrita con referencia a las Figuras 1a y 1b, es decir, con una sección transversal triangular, de un sujeto que sufre carcinoma de células basales. En la figura 9a se muestran medidas en un primer punto de piel normal (no afectada), es decir, un punto de referencia, y en la Figura 9b se muestran medidas en un segundo punto de piel enferma, respectivamente. Como se puede ver, existe una desviación significativa de la impedancia, con respecto tanto a la fase como a la magnitud, entre medidas realizadas en un punto de piel no afectada y medidas realizadas en un punto de piel enferma.

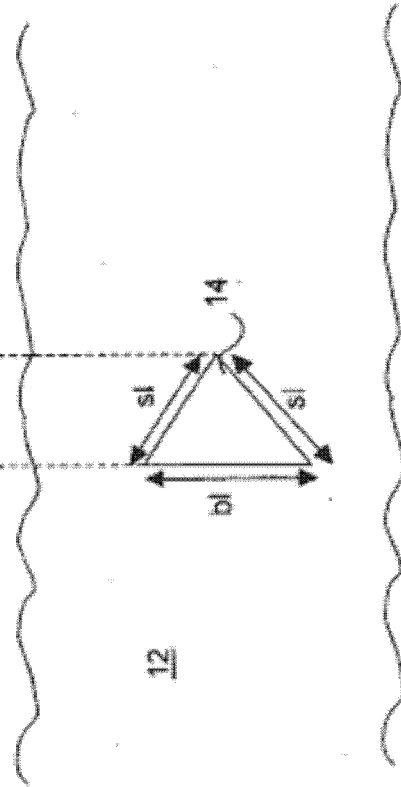
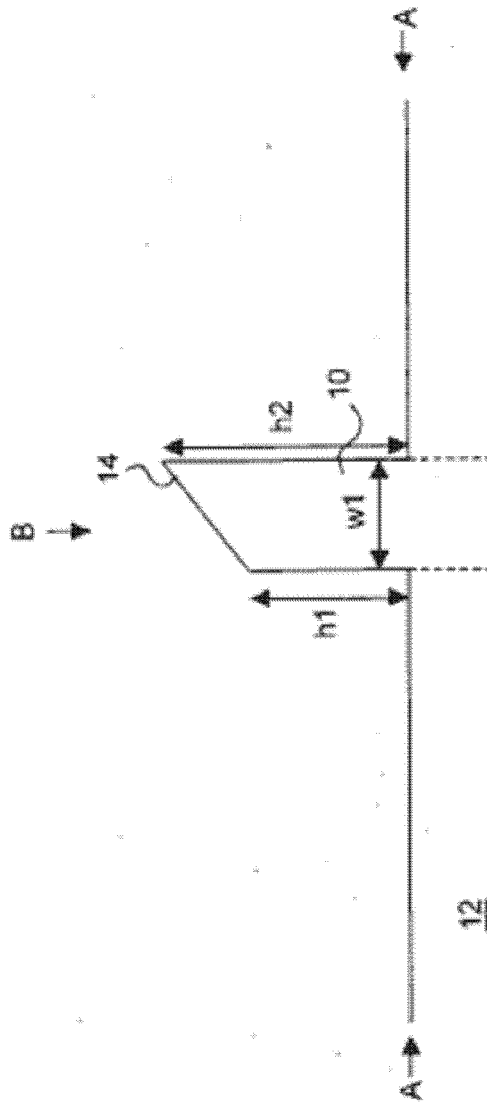
Es deseable detectar y eliminar los cánceres de piel tan pronto como sea posible. Para ello, usando las medidas de impedancia de la presente invención de la manera descrita en este documento se pueden detectar precursores del cáncer de piel, tales como, por ejemplo, la queratosis actínica (un precursor del carcinoma de células escamosas) y los nevos displásicos (un precursor del melanoma maligno), así como otras lesiones que se pueden confundir con diferentes cánceres a menos que se practique cirugía y evaluación histológica de la muestra.

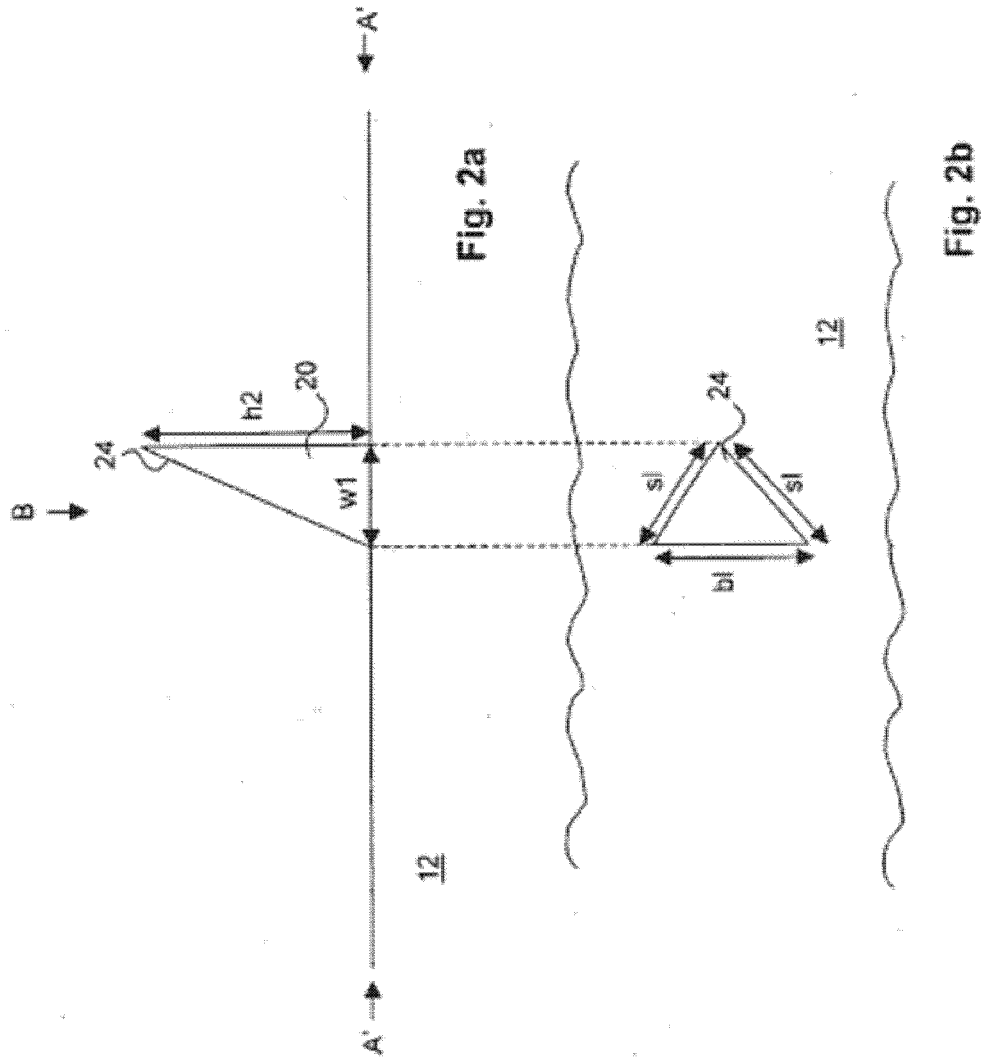
Además, la presente invención se puede usar para medir y/o monitorizar y/o detectar condiciones biológicas, por ejemplo, cambios en las propiedades de la piel de un sujeto, o cambios en las propiedades de los tejidos de un sujeto. Además, la presente invención también se puede usar para medir y/o monitorizar y/o detectar condiciones biológicas del tejido de un órgano, como por ejemplo un riñón.

Aunque se han mostrado y descrito realizaciones de ejemplo de la presente invención, para aquellos que tengan una habilidad ordinaria en la técnica resultará evidente que se pueden hacer varios cambios, modificaciones, o alteraciones a las invenciones que se han descrito en este documento. De esta manera, se debe entender que la descripción anterior de la invención y los dibujos adjuntos se deben considerar como un ejemplo no limitativo de la misma y que el alcance de protección está definido por las reivindicaciones de patente adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato médico para el diagnóstico de un estado patológico de la piel de un sujeto, que comprende una sonda (80) conductora de la electricidad que incluye una pluralidad de electrodos (83a-83c), comprendiendo cada electrodo (83a-83c) una pluralidad de micro-agujas (20), en el cual dicha sonda (80) está adaptada para ser colocada contra una superficie del sujeto de tal manera que dichas micro-agujas (20) penetren el stratum corneum, donde dicho aparato médico está adaptado para iniciar una sesión de medida de impedancia que incluye hacer pasar una corriente eléctrica a través de los electrodos (83a – 83c) para obtener valores de impedancia cutánea, y usar datos de referencia para determinar si los valores de impedancia obtenidos indican el estado patológico, en el cual
 - las micro-agujas (20) de un primer electrodo (83a) y de un segundo electrodo (83b) están separadas lateralmente una primera distancia las unas de las otras y las micro-agujas (20) del primer electrodo (83a) y de un tercer electrodo (83c) están separadas lateralmente una segunda distancia las unas de las otras, estando dicho aparato adaptado para modificar gradualmente una proporción de un potencial entre los electrodos primero (83a) y segundo (83b) y entre los electrodos primero (83a) y tercero (83c) para obtener valores primero y segundo de impedancia cutánea o una mezcla de valores de impedancia cutánea entre valores obtenidos usando los electrodos primero y segundo y valores obtenidos usando los electrodos primero y tercero; y en el cual
 - cada electrodo (83a-83c) comprende un substrato base (12; 86), estando las citadas micro-agujas (20) conformadas integralmente con dicho substrato base (12; 86) y dispuestas separadas lateralmente unas de otras y teniendo una longitud que es suficiente para penetrar el stratum corneum, teniendo dichas micro-agujas (20) una sección transversal substancialmente triangular paralela al substrato base (12; 86), y estando dichas micro-agujas (20) provistas de una superficie (24) oblicua de tal manera que la sección transversal paralela al substrato base (12; 86) se estrecha de manera continua desde el substrato base (12; 86).
2. El aparato médico de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual cada una de las citadas micro-agujas (20) tiene una longitud que es suficiente para penetrar por debajo de la superficie de la piel hasta el Stratum Germinativum o a través del Stratum Corneum al interior de la Epidermis viva pero no al interior de la Dermis.
3. El aparato médico de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho aparato médico está adaptado para proporcionar, al colocarlo contra una superficie de un sujeto, una indicación de que dichas micro-agujas han penetrado por debajo de la superficie de la piel hasta el Stratum Germinativum o a través del Stratum Corneum al interior de la Epidermis viva pero no al interior de la Dermis.
4. El aparato médico de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual dicho aparato médico está adaptado para, al colocarlo contra una superficie de un sujeto, hacer pasar a través de los electrodos (83a-83c) una corriente eléctrica que tiene una frecuencia en un extremo inferior de un espectro de frecuencia predeterminado para obtener valores de impedancia cutánea, comparar dichos valores de impedancia obtenidos con un valor de impedancia de referencia predeterminado para dicha frecuencia y determinar que dichas micro-agujas (20) han penetrado el stratum corneum si dicho valor de impedancia obtenido está por debajo de dicho valor de referencia.
5. El aparato médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el estado patológico es cáncer, preferiblemente cáncer de piel.
6. El aparato médico de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual el cáncer de piel es un carcinoma de células basales, un melanoma maligno, un carcinoma de células escamosas, o precursores de dichas lesiones.
7. El aparato médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual la citada corriente eléctrica tiene una frecuencia dentro de un espectro de frecuencia predeterminado entre aproximadamente 10 Hz y aproximadamente 10 MHz.
8. El aparato médico de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual dicho aparato está adaptado para hacer pasar dicha corriente eléctrica a través de los electrodos en una pluralidad de frecuencias distribuidas de forma logarítmica, teniendo dichas frecuencias un rango desde 1 kHz hasta 2,5 MHz.





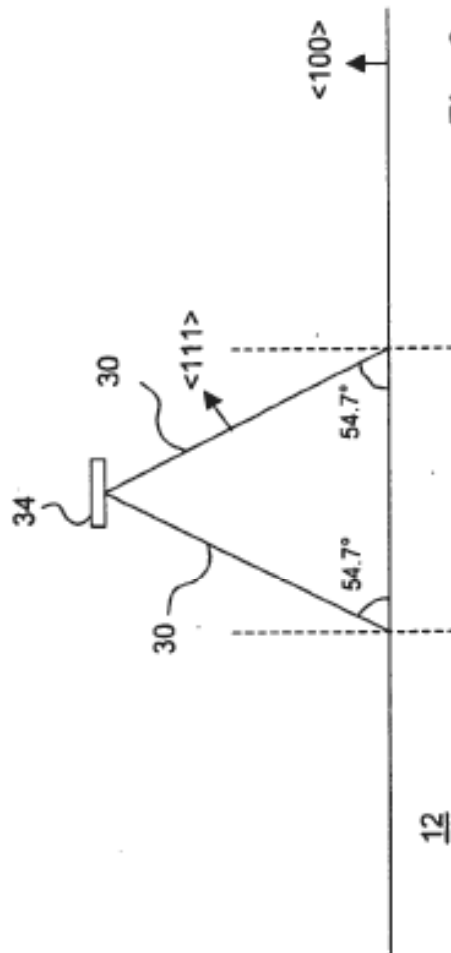


Fig. 3a

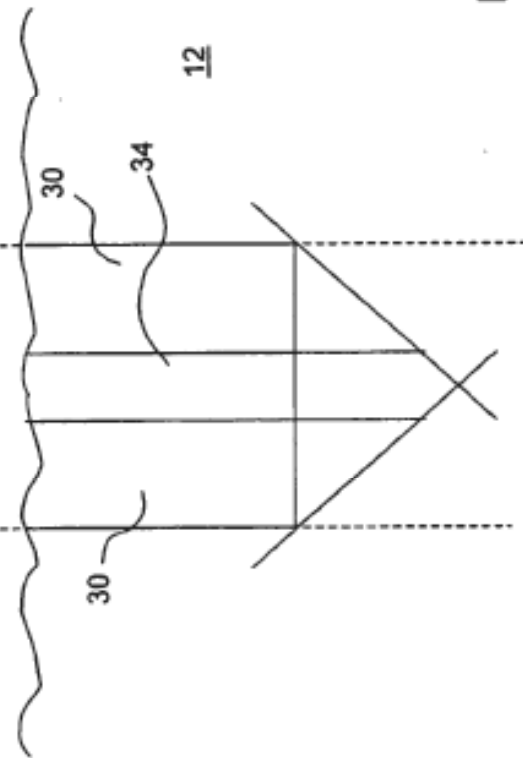


Fig. 3b

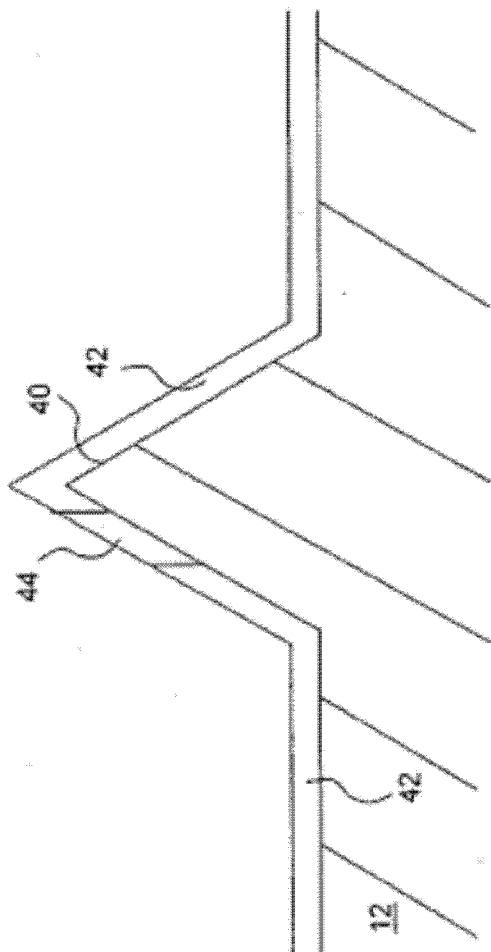


Fig. 4a

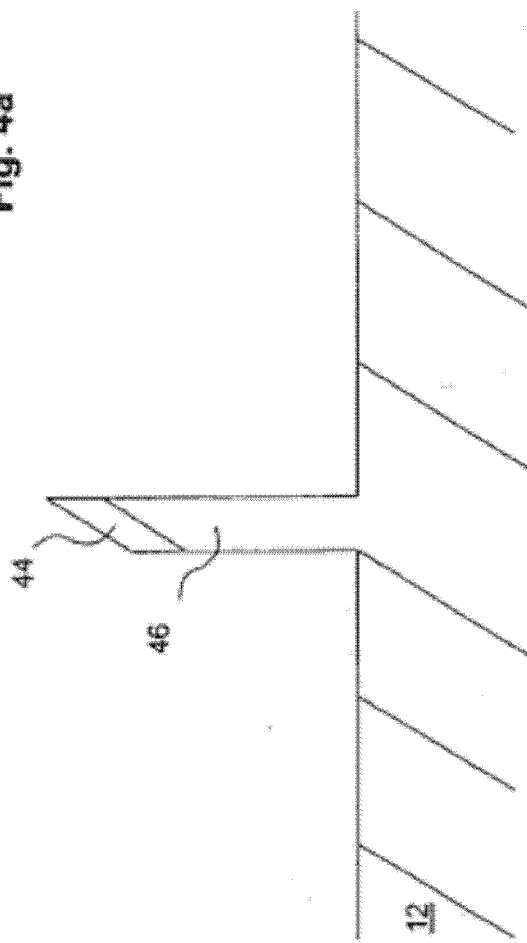


Fig. 4b

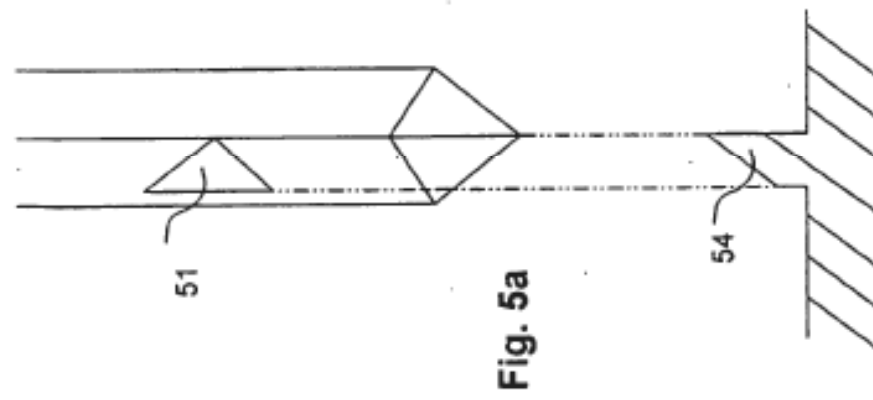
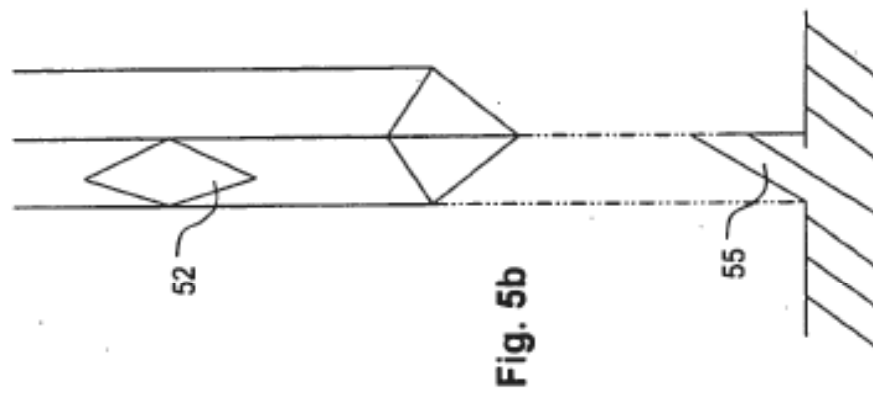
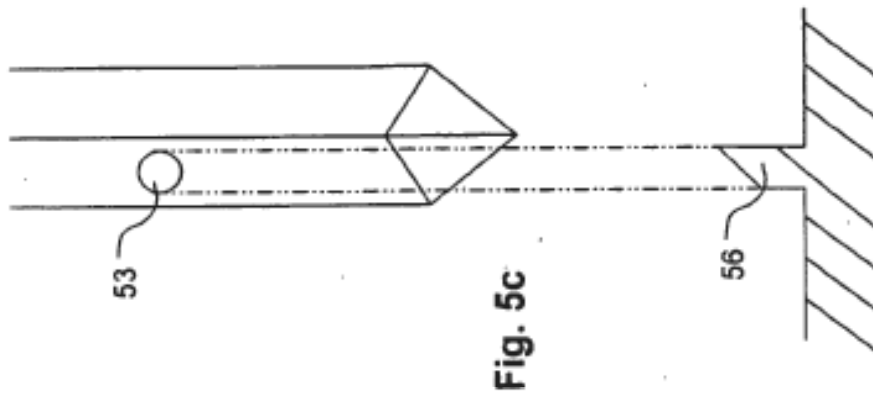


Fig. 5f

Fig. 5e

Fig. 5d

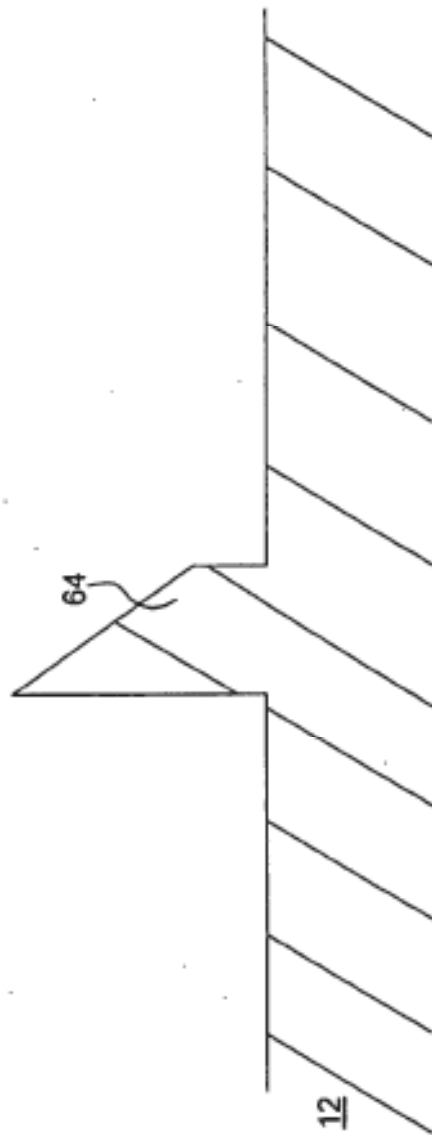
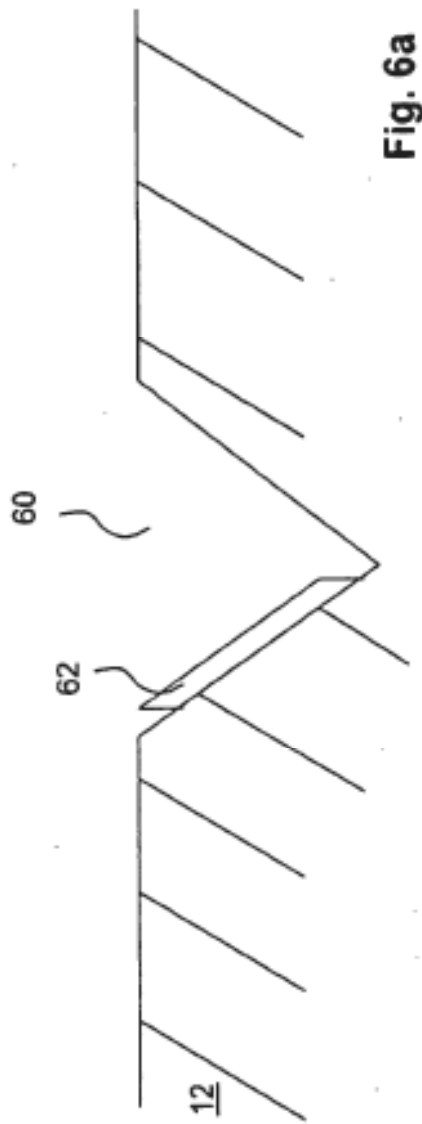




Fig. 7a

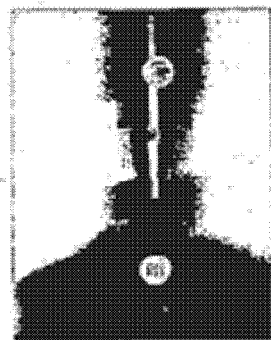


Fig. 7b

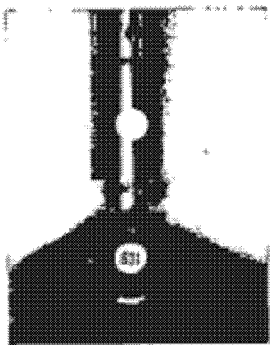


Fig. 7c

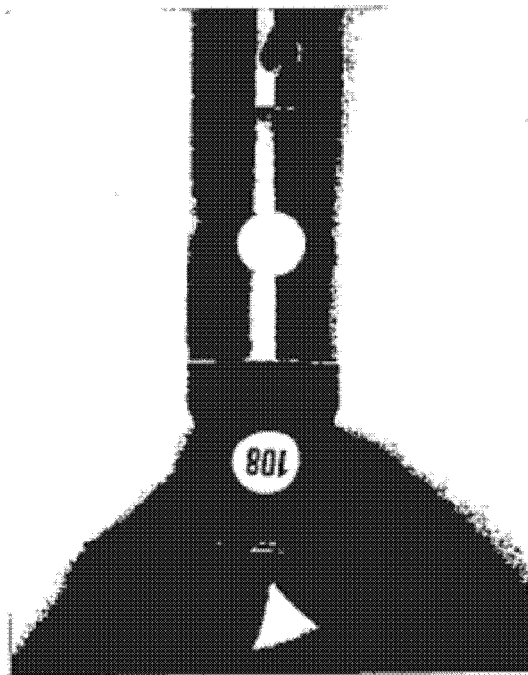


Fig. 7d

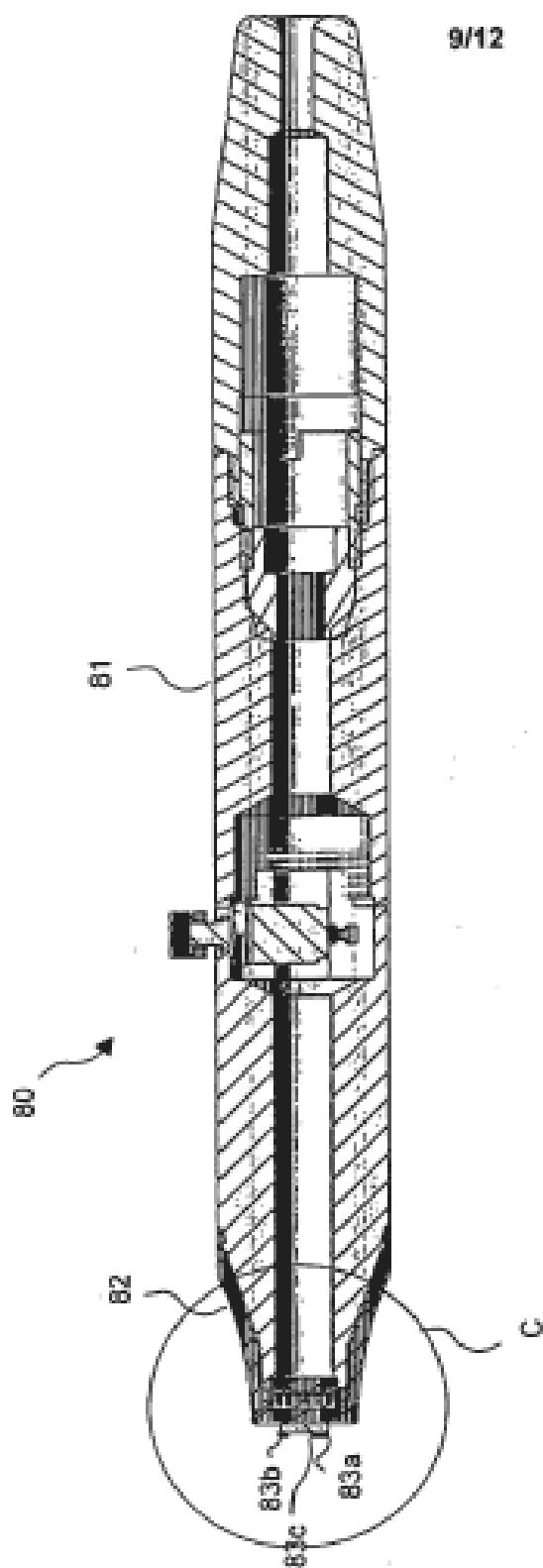


Fig. 8a

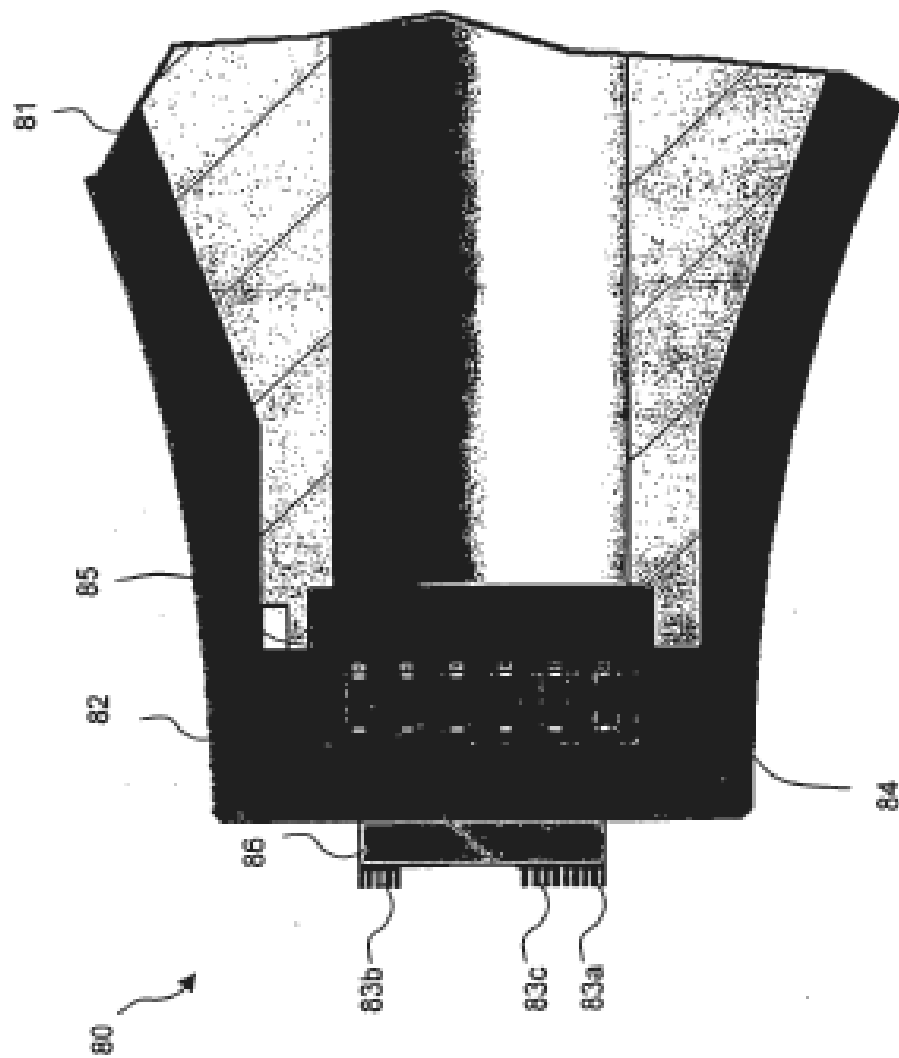


Fig. 8b

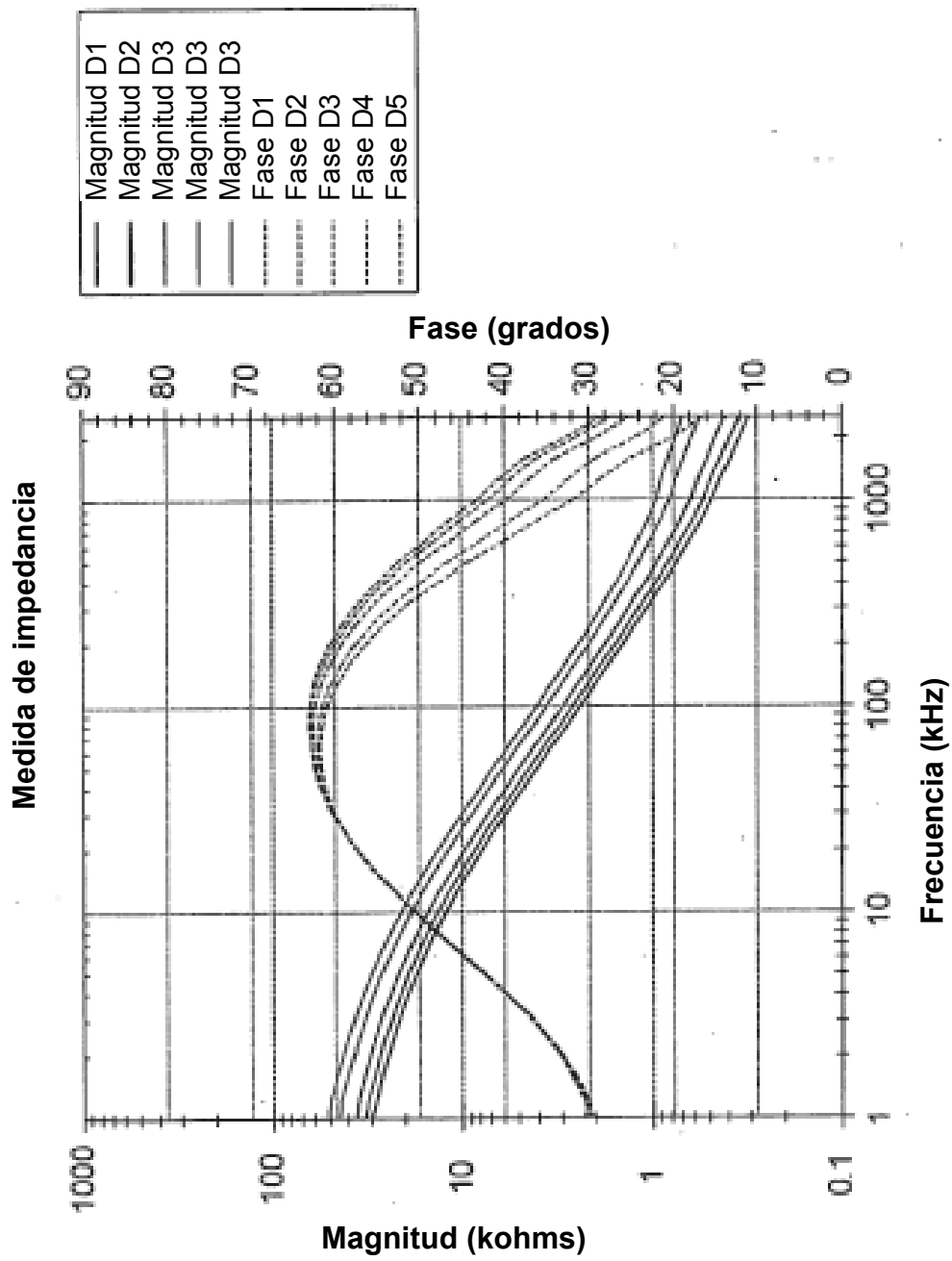


Fig. 9a

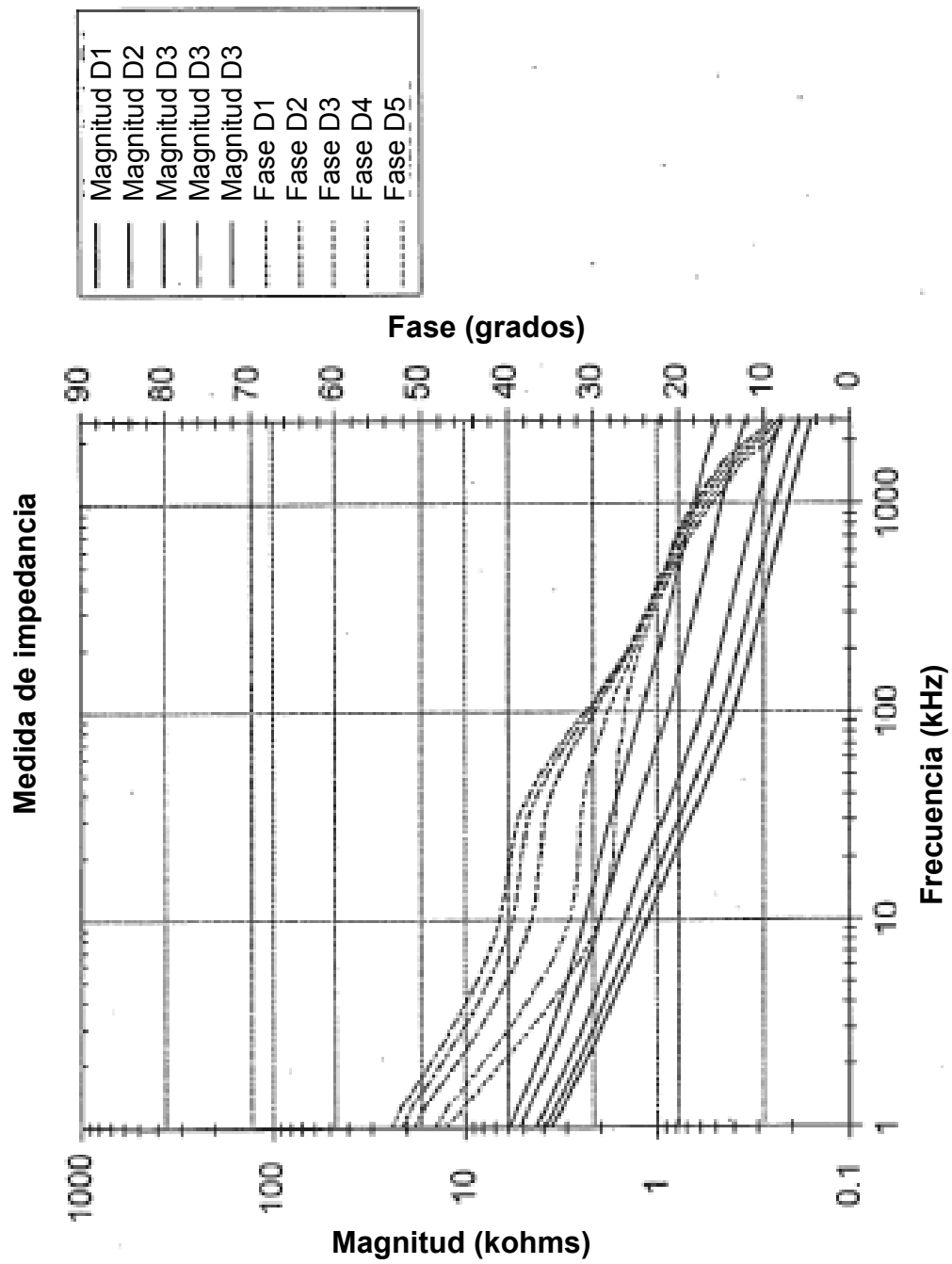


Fig. 9b