



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 435**

51 Int. Cl.:
A61B 5/103 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05807215 .8**
96 Fecha de presentación : **28.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1830705**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Procedimiento de observación de tejido biológico, en particular piel humana.**

30 Prioridad: **26.11.2004 FR 04 12581**
31.01.2005 US 647764 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.05.2011

73 Titular/es: **L'Oréal**
14, rue Royale
75008 Paris, FR

72 Inventor/es: **Leveque, Jean-Luc y**
Sojic, Neso

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 358 435 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

La presente invención se refiere a la observación de tejido biológico, y más particularmente, pero no exclusivamente, a la observación de piel humana.

5 La patente US nº 5.893.364 da a conocer un cabezal de medición para mediciones de reflexión de luz que comprende unos conductos de luz para la luz que se irradia al interior del objeto de prueba y conductos de luz separados para la luz que abandona el objeto de prueba. No se obtiene ninguna imagen del objeto de prueba.

10 La patente US nº 6.411.838 da a conocer un sistema óptico para el examen de muestras que comprende unas partes transmisoras y receptoras, no se utiliza ningún componente óptico individual ni en las partes transmisoras ni en las receptoras del dispositivo. Un sistema de este tipo necesita unos medios de separación especiales para impedir la interferencia de la luz dispersada.

15 El documento WO 2004/026125 da a conocer un endoscopio para visualizar un objeto ubicado en el cuerpo de un individuo. El endoscopio comprende una fibra de iluminación para iluminar un objeto que va a visualizarse y un haz de fibras coherente para retransmitir una imagen del objeto al extremo proximal del endoscopio para la visualización.

La patente US nº 6.741.884 da a conocer una sonda de balón que comprende un haz de fibras de captación de imágenes adaptado para obtener información espectroscópica útil para el diagnóstico y el tratamiento de una enfermedad.

20 El documento WO 02/069784 da a conocer un aparato para medir propiedades de fluorescencia espectral y temporal de tejido o células para fines de diagnóstico.

El documento WO 2004/043255 da a conocer un procedimiento para evaluar la eficacia de productos de cuidado de oleína y da a conocer entre otros la utilización de fotografía con luz polarizada para tomar imágenes dominadas por la luz reflejada desde corneocitos.

25 Se sabe desde hace muchos años que el tamaño de los corneocitos en la superficie de la piel está directamente relacionado con su velocidad de tránsito en la epidermis.

En individuos jóvenes, las células son pequeñas porque el nivel de metabolismo en la epidermis es alto y el tiempo de tránsito es corto. Se aplica lo contrario en personas ancianas.

Por tanto, la medición del tamaño de los corneocitos puede proporcionar información útil, en particular, para cosméticos.

30 Actualmente, esta medición puede llevarse a cabo *ex vivo*, recogiendo las células mediante raspado o exponiendo la piel a una disolución detergente, y entonces tiñéndose y colocándose bajo un microscopio. Se determina su tamaño mediante el procesamiento de imágenes, utilizándose preferentemente por lo menos mil células con el fin de determinar el tamaño medio con precisión.

35 Existe otra posibilidad mediante la cual se aplica un adhesivo a la piel, llevándose dicho adhesivo con él células de la superficie cuando se retira. Las células de la superficie se tiñen, y luego se miden bajo un microscopio.

In vivo, los corneocitos se observan por medio de un microscopio confocal, tras haberse teñido la piel.

40 Un microscopio confocal es un instrumento que es costoso y complejo de utilizar, y además, el número de corneocitos presentes en el campo observado es relativamente pequeño, requiriendo de ese modo que se observen numerosas zonas con el fin de determinar el tamaño medio de los corneocitos.

La invención intenta proponer unos medios novedosos para permitir que se observen los corneocitos, por ejemplo *in vivo*.

45 En uno de sus aspectos, la invención proporciona un procedimiento de observación de tejido biológico, estando definido el procedimiento por la reivindicación 1 adjunta.

En formas de realización ejemplificativas, el primer extremo del haz de fibras ópticas se orienta en una dirección sustancialmente perpendicular a la superficie del tejido.

El primer extremo del haz puede ponerse en contacto con la superficie del tejido.

50 En una variante, el primer extremo del haz puede estar separado de la superficie del tejido en una distancia.

La invención puede estar configurada para obtener una imagen de la superficie del tejido que

puede ser útil, por ejemplo para la piel, para determinar el tamaño medio de corneocitos, sin ninguna necesidad de equipo complejo, tal como un microscopio confocal.

Puede captarse luz por el primer extremo del haz a través de un sistema óptico que comprende por lo menos una lente.

5 La utilización de un sistema óptico de este tipo puede hacer posible aumentar la resolución espacial y minimizar un efecto de pixelización.

En formas de realización ejemplificativas, la distancia entre el sistema óptico y la superficie del tejido puede oscilar desde 100 μm hasta 1 mm, por ejemplo puede estar comprendida entre 200 μm y 500 μm .

10 Dicha por lo menos una lente del sistema óptico puede comprender una lente de aumento y/o una lente colectora.

El sistema óptico puede comprender una primera lente y una segunda lente, pasando luz procedente de la superficie del tejido a través de la segunda lente y luego la primera lente. La primera lente puede ser una lente colimadora y la segunda lente puede ser una lente de aumento.

15 En formas de realización ejemplificativas, la longitud de la primera lente puede estar comprendida entre 4,4 y 6,8 mm. La longitud de la segunda lente puede estar comprendida entre 1,8 y 2,9 mm.

Dicha por lo menos una lente del sistema óptico puede comprender una lente con un gradiente de índice. Esta lente puede presentar un valor de g del gradiente de índice a 670 nm superior o igual a $0,25 \text{ mm}^{-1}$.

20 Dicha por lo menos una lente del sistema óptico puede ser cilíndrica y puede presentar un diámetro externo inferior a o igual a 2 mm. Tanto la primera como la segunda lente pueden ser cilíndricas.

25 El tamaño de las fibras utilizada determina la resolución de la imagen. La resolución espacial puede ser mejor que 5 micrómetros (μm), preferentemente mejor que 4 μm , y más preferentemente mejor que 3 μm . Las fibras ópticas pueden presentar un diámetro que es inferior a o igual a 4 μm , inferior a o igual a 3 μm , por ejemplo que se encuentra en el intervalo comprendido entre aproximadamente 2 μm y aproximadamente 3 μm .

La utilización de un sistema óptico según se definió anteriormente puede proporcionar una resolución mejor que 2 μm , o incluso mejor que 1,5 μm .

30 Las posiciones relativas de las fibras dentro del haz pueden ser las mismas en la entrada y en la salida de dicho haz. Cada fibra puede corresponder a un píxel de la imagen.

El número de fibras ópticas en el haz puede ser superior a o igual a 2.500, siendo preferentemente superior o igual a 5.000. El número de fibras ópticas en el haz puede ser por tanto superior o igual a 7.500, y mejor que superior o igual a 10.000.

35 La sección ocupada por el haz de fibras ópticas puede ser superior o igual a 0,01 milímetros cuadrados (mm^2), mejor que superior o igual a 0,05 mm^2 , mejor que todavía superior o igual a 0,07 mm^2 , por ejemplo superior o igual a 0,1 mm^2 , o incluso de varias decenas de mm^2 o superior, por ejemplo 1 mm^2 o varios mm^2 .

El tejido es piel o cabello. La observación puede ser una observación *in vivo* o *in vitro* observación.

40 El procedimiento incluye el procesamiento de imágenes de modo que se determina información asociada con corneocitos, dicha información relacionada con el número de corneocitos presentes en la imagen y/o con su tamaño medio o la mediana de su tamaño, por ejemplo.

Antes de realizar la observación, un marcador fluorescente puede ponerse en contacto con el tejido.

45 En presencia del marcador fluorescente, puede inyectarse luz centrada en una primera longitud de onda en el interior de las fibras, y puede realizarse la observación a una segunda longitud de onda que es diferente de la primera. A título de ejemplo, las longitudes de onda pueden seleccionarse en función del marcador fluorescente, de modo que se maximice el contraste en la imagen obtenida.

La imagen puede adquirirse con un sensor matricial, por ejemplo, un sensor CCD.

50 Pueden realizarse por lo menos dos observaciones en dos ubicaciones diferentes del tejido. Puede realizarse dos observaciones en dos zonas respectivas que se han expuesto de diferentes maneras a un entorno dado, por ejemplo dos zonas que se han expuesto de diferentes maneras a luz

ultravioleta y/o dos zonas que se han tratado de diferente modo con por lo menos una sustancia. Puede realizarse una pluralidad de observaciones en ubicaciones diferentes, y los resultados de las diversas observaciones pueden procesarse estadísticamente para obtener un valor que es representativo de un parámetro observado, por ejemplo un valor de media o mediana.

5 Puede suministrarse información relacionada con el envejecimiento de la piel puede en función del número de corneocitos observados y/o en función de su tamaño medio o la mediana de su tamaño, por ejemplo.

La superficie observada puede estar situada en el exterior o en el interior de un folículo piloso.

10 El resultado de una observación puede compararse con datos de referencia, que pueden proceder de la persona observada o de una población de referencia.

A título de ejemplo, es posible comparar información que resulta de una observación realizada durante un primer intervalo de tiempo con información que resulta de una observación realizada durante un segundo intervalo de tiempo que es diferente del primero. A título de ejemplo, esto puede hacer posible establecer un diagnóstico o un pronóstico, o determinar el efecto de una sustancia o de un tratamiento.

15 En otro de sus aspectos, la invención también proporciona un procedimiento de revelación del efecto de un tratamiento, por ejemplo, un tratamiento no terapéutico, comprendiendo el procedimiento:

- antes del tratamiento, realizar una primera observación por medio del procedimiento según se definió anteriormente;
- después del tratamiento, realizar una segunda observación por medio del mismo procedimiento; y
- 20 · comparar los resultados de las observaciones primera y segunda, y opcionalmente deducir a partir de los mismos información relacionada con por lo menos un efecto del tratamiento.

A título de ejemplo, el tratamiento puede comprender aplicar un cosmético o un producto de cuidado de la piel, o puede comprender ingerir complementos alimenticios o medicación.

25 En otro de sus aspectos, la invención también proporciona un procedimiento de predicción de cambios que se producirán en un parámetro físico o biológico de algún tejido, por ejemplo el tamaño de sus corneocitos, su edad aparente, ..., comprendiendo el procedimiento:

- realizar por lo menos una observación implementando el procedimiento según se definió anteriormente; y
- a partir del resultado de la observación, predecir cambios que se producirán en dicho parámetro.

30 En otro de sus aspectos, la invención también proporciona un procedimiento de prescripción de una sustancia, por ejemplo, una sustancia cosmética, comprendiendo el procedimiento:

- realizar por lo menos una observación implementando el procedimiento según se definió anteriormente; y
- 35 · a partir del resultado de la observación, prescribir por lo menos una sustancia, por ejemplo una sustancia cosmética.

En otro de sus aspectos, la invención también proporciona un procedimiento de observación de tejido biológico, comprendiendo el procedimiento:

- poner un primer extremo de las fibras de un haz de fibras ópticas en contacto con una superficie del tejido, para observar una imagen en un segundo extremo de las fibras del haz.

40 En otro de sus aspectos, la invención también proporciona un procedimiento de observación de corneocitos, que comprende:

- iluminar a una primera longitud de onda piel,
- 45 · observar una imagen de los corneocitos a una segunda longitud de onda diferente de la primera, utilizando un haz de fibras ópticas, observándose la imagen en un segundo extremo del haz mientras que el primer extremo recibe luz de la piel.

La iluminación de la piel puede obtenerse inyectando luz en el interior del segundo extremo del haz o de otro modo.

En otro de sus aspectos, la invención también proporciona un procedimiento de observación de una superficie del tejido a través de un sistema óptico ensamblado en un primer extremo de un haz de

fibras ópticas de modo que se produzca una imagen en un segundo extremo del mismo.

La imagen puede observarse a través de una lente, por ejemplo, una lente de microscopio.

Puede inyectarse luz en el segundo extremo del haz para iluminar la superficie del tejido.

5 En otro de sus aspectos, la invención también proporciona un aparato de obtención de imágenes de la piel definido mediante la reivindicación 48.

El sistema procesador puede disponerse para suministrar información automáticamente.

La resolución de dicho haz puede ser suficiente para permitir que la imagen obtenida muestre los corneocitos presentes en la superficie de la piel.

El primer extremo del haz puede estar configurado para ponerse en contacto con la piel.

10 El primer extremo del haz puede estar configurado para observar la piel mientras está separado de la superficie del tejido en una distancia.

El aparato puede comprender además un sistema óptico que comprende por lo menos una lente.

Dicha por lo menos una lente puede comprender por lo menos una de una lente de aumento y una lente colimadora.

15 El sistema óptico puede comprender una primera lente y una segunda lente.

La primera lente puede ser una lente colimadora y la segunda lente puede ser una lente de aumento, pasando luz procedente de la superficie del tejido a través de la segunda lente y luego la primera lente.

20 La longitud de la primera lente puede estar comprendida entre 4,4 y 6,8 mm y la longitud de la segunda lente puede estar comprendida entre 1,8 y 2,9 mm.

La por lo menos una lente del sistema óptico puede comprender una lente con un gradiente de índice, el valor de g del gradiente de índice a 670 nm puede ser superior a o igual a $0,25 \text{ mm}^{-1}$. La distancia en la que está separado el sistema óptico de la superficie del tejido durante la observación puede estar comprendida entre 100 μm y 1 mm, por ejemplo entre 200 μm y 500 μm .

25 El aparato incluye un espejo dicróico, una fuente luminosa y una cámara, reflejando el espejo dicróico, al interior del haz de fibras, la luz emitida por la fuente luminosa, y observando la cámara la imagen que se refleja de vuelta mediante las fibras, tras pasar a través del espejo dicróico.

El aparato incluye un filtro monocromático o un monocromador asociado con la fuente luminosa. El aparato también incluye un filtro monocromático o un monocromador asociado con la cámara.

30 La invención no se limita a una fuente luminosa particular, y dicha fuente luminosa puede comprender una lámpara incandescente, un diodo emisor de luz (LED), un láser o una lámpara de descarga (xenón, mercurio, ...).

35 El aparato puede incluir un sistema grabador que permite que se guarden imágenes. A título de ejemplo, éste puede permitir que se comparen las mismas con otras imágenes que proceden de la misma persona o de una población de referencia, por ejemplo.

Las posiciones relativas de las fibras dentro del haz pueden ser las mismas en la entrada y en la salida de dicho haz.

En otro de sus aspectos, la invención también proporciona un kit que comprende:

- un aparato según se definió anteriormente; y
- un recipiente que contiene un marcador fluorescente para la aplicación a la piel antes de observarse.

45 La invención también proporciona un procedimiento que promueve un tratamiento y/o la venta de una sustancia, procedimiento que postula un efecto de la sustancia, según se revela mediante un procedimiento de observación según se definió anteriormente. Esta promoción podría llevarse a cabo utilizando un canal de ventas.

La invención puede entenderse mejor con la lectura de la siguiente descripción detallada de formas de realización no limitativas de la misma, y con el examen de los dibujos adjuntos, en los que:

- la figura 1 es una vista esquemática de un aparato para la obtención de imágenes según una realización a título de ejemplo de la invención;
- la figura 2 es una sección transversal fragmentada y esquemática del haz de fibras ópticas en la figura 1;
- 5 · la figura 3 es una vista esquemática que muestra la disposición de diversos componentes ópticos del aparato de la figura 1;
- la figura 4 muestra la posibilidad de conectar el aparato de la figura 1 aparato a un servidor remoto;
- 10 · la figura 5 es un ejemplo de una imagen que puede observarse utilizando el aparato de la figura 1;
- las figuras 6 a 10 son unos diagramas de bloques que muestran ejemplos de procedimientos de la invención; y
- la figura 11 muestra la posibilidad de añadir al aparato de la figura 3 un sistema óptico.

15 La figura 1 muestra un aparato 1 según la invención y que incluye un haz 2 de fibras ópticas que presenta un primer extremo 3 que puede, por ejemplo, ponerse directamente en contacto con una superficie observada, por ejemplo una superficie de la piel, tal como se muestra, sin ninguna necesidad de óptica intermedia.

El otro extremo 5 del haz 2 está conectado con un dispositivo 4 que se describe con mayor detalle a continuación, haciendo referencia a la figura 3.

20 Las fibras ópticas 7 del haz 2 se extienden en paralelo entre sí, y pueden ser de sección transversal circular, tal como se muestra en la figura 2. Las fibras 7 pueden estar contenidas en una vaina 8 que también pueden ser de sección circular.

25 En la forma de realización en consideración, la disposición de las fibras 7 unas con respecto a otras en la entrada del haz es la misma que su disposición relativa en la salida del haz, constituyendo por tanto cada fibra una especie de píxel en la imagen.

30 En la forma de realización en consideración, las fibras 7 son sustancialmente idénticas, por ejemplo estando compuestas de vidrio, y siendo de un diámetro que es inferior a o igual a 4 μm , siendo el número de fibras 7 superior o igual a 10.000, por ejemplo, y siendo la sección total ocupada por las fibras 7 del haz superior a 0,5 mm^2 , por ejemplo. Con fines de claridad, el dibujo sólo muestra algunas de las fibras, sin cumplir con las proporciones relativas.

El tamaño y el número de fibras pueden seleccionarse en función de la resolución deseada.

35 Tal como puede observarse en la figura 3, el dispositivo 4 comprende una fuente luminosa 10, por ejemplo una lámpara incandescente o una lámpara de descarga y su fuente 12 de alimentación, un primer filtro monocromático 11 que permite que la luz emitida por la fuente 10 se filtre alrededor de una primera longitud de onda λ_1 , y un espejo dicróico 13 que permite que una fracción de la luz procedente del filtro 11 se refleje hacia una lente 14 que está dispuesta para inyectar la luz en el interior del segundo extremo 5 del haz 2. La lente 14 puede ser una lente de microscopio.

40 El aparato 1 puede comprender un microposicionador 22 para facilitar la posición del haz 2 sustancialmente en frente de la lente 14.

45 Parte de la luz que se refleja de vuelta al interior del haz 2 en el primer extremo 3 pasa a través del espejo dicróico 13, y luego a través de un segundo filtro óptico 15 centrado en una segunda longitud de onda λ_2 que es diferente de la primera, de modo que se observe por un sistema analizador de imágenes que incluye un sensor matricial 16, por ejemplo un sensor CCD y un controlador 19 CCD que envía datos a un sistema procesador de imágenes 20. A modo de ejemplo, el sistema analizador de imágenes es una cámara digital.

En una variante, los filtros 11 y 15 se sustituyen por monocromadores.

50 En la forma de realización en consideración, el espejo dicróico 13 presenta un plano que está a un ángulo de sustancialmente 45° con respecto a la luz incidente emitida por la fuente 10, y la luz que se devuelve por la lente 14 está a lo largo de una dirección que es sustancialmente perpendicular a la luz emitida por la fuente 10.

Naturalmente, pueden aplicarse diversas modificaciones al dispositivo 4 sin ir más allá del ámbito de la presente invención.

Por ejemplo, la fuente 10 que se utiliza puede ser sustancialmente monocromática, por ejemplo utilizando LED o un láser. Cuando sea apropiado, el sensor 16 puede ser selectivo a la longitud de onda, y no se requiere la presencia del segundo filtro 15. Cuando la fuente 10 es monocromática, el primer filtro 11 puede eliminarse.

5 En la realización a modo de ejemplo de la figura 1, el primer extremo del haz puede ponerse directamente en contacto con una superficie que va a observarse.

10 Sin embargo, también es posible, según otra forma de realización a modo de ejemplo, observar la superficie del tejido a una distancia a través de un sistema óptico 24 ensamblado en el primer extremo del haz 2 de fibras, tal como se muestra en la figura 11. El dispositivo 4 puede ser según se describió anteriormente. El sistema óptico 24 puede estar separado de la superficie del tejido 23 durante la observación en una distancia l_3 , por ejemplo de aproximadamente 300 μm .

En la realización de la figura 11, el sistema óptico 24 se fija al haz 2, con una cola transparente a la luz visible, pero el sistema óptico 24 puede fijarse de diferente modo por ejemplo, utilizando un manguito externo.

15 El sistema óptico 24 puede comprender una lente primera o proximal 17 y una lente segunda o distal 18.

La primera lente 17 puede ser una lente colimadora y la segunda lente 18 puede ser una lente de aumento. La primera lente 17 puede colimar el rayo de luz que sale del haz y la segunda lente 18 puede volver a enfocar el rayo de luz hacia la superficie que va a observarse.

20 Las lentes 17 y 18 pueden ser cilíndricas.

En una forma de realización a título de ejemplo, las características de la primera lente pueden ser:

- apertura numérica = 0,2
- paso = 0,25
- 25 - índice de refracción central a 670 nm = 1,5297
- valor de g del gradiente de índice a 670 nm = 0,255 mm^{-1}
- diámetro externo = 1 mm
- longitud $l_1 = 5,5$ mm

Las características de la segunda lente pueden ser:

- 30 - apertura numérica = 0,5
- paso = 0,2
- índice de refracción central a 670 nm = 1,6289
- valor de g del gradiente de índice a 670 nm = 0,654 mm^{-1}
- diámetro externo = 1 mm
- 35 - longitud $l_2 = 2,3$ mm

Con un sistema óptico de este tipo, la resolución espacial puede mejorarse en un factor de 2,7, desde 3 μm hasta 1,1 μm .

El sistema procesador de imágenes 20 puede estar en forma de un microordenador.

40 El microordenador puede programarse para analizar por lo menos una imagen observada por el sensor matricial 16.

Cuando la superficie observada es una superficie de piel humana, la imagen observada por el sensor matricial 16 puede estar en la forma mostrada en la figura 5, por ejemplo, en la que pueden verse los contornos de los corneocitos presentes en la superficie de la piel.

45 El sistema procesador de imágenes 20 puede disponerse para calcular un tamaño medio o una mediana de tamaño de corneocitos o bien a partir de una única imagen o bien a partir de una pluralidad de imágenes y realizando procesamiento estadístico con las mismas, observándose las diversas imágenes tras mover el extremo 3 sobre la piel, por ejemplo.

Tal como se muestra en la figura 6, el aparato 1 puede utilizarse tal como sigue:

En una primera etapa 30, la superficie observada puede prepararse para la observación.

Para piel humana, la preparación puede comprender aplicar un marcador fluorescente a la piel, por ejemplo una disolución de fluoresceína o fluoresceína sódica.

5 La piel que recibe luz a la longitud de onda λ_1 puede reemitir luz a una longitud de onda λ_2 debido a la presencia del marcador fluorescente cuya concentración varía en función de la disposición de las células, y en particular hace que aparezcan los contornos de dichas células. Para la fluoresceína, la longitud de onda que se absorbe es de aproximadamente 493,5 nanómetros (nm), de modo que se fija λ_1 para que sea próxima a ese valor. La longitud de onda que se emite es de aproximadamente 520 nm, y λ_2 se selecciona para que sea próxima a ese valor.

10 A continuación, puede aplicarse el extremo 3 del haz 2 en ausencia del sistema óptico 24 o situarse en las proximidades de la piel en presencia del sistema óptico 24, y se observa la imagen correspondiente en una etapa 31. La imagen puede analizarse en una etapa 32 mediante el microordenador, de modo que se determina el tamaño medio de los corneocitos, según se explicó anteriormente. Con el fin de determinar el tamaño medio, es posible determinar el número de corneocitos presentes en el campo de observación, por ejemplo.

15 Cuando sea apropiado, puede analizarse una pluralidad de imágenes que resultan del movimiento del extremo 3 y/o el microposicionador 22 en sucesión, tal como se muestra mediante la flecha 33.

20 El resultado del análisis, por ejemplo un tamaño medio para los corneocitos, puede visualizarse en una etapa 34, guardándose por lo menos parte de la información correspondiente en una memoria, cuando sea apropiado, por ejemplo el tamaño medio.

25 Naturalmente, no está más allá del ámbito de la presente invención que el dispositivo 4 y el sistema procesador 20 no formen dos entidades separadas, sino más bien una única entidad común, estando equipado entonces el dispositivo 4 con un teclado y una pantalla, por ejemplo.

30 La invención puede hacer posible obtener un tamaño medio para los corneocitos, y esto puede ser útil, por ejemplo con el fin de realizar un diagnóstico, tal como se muestra en la figura 7. En este caso, el procedimiento puede incluir una primera etapa 40 de adquirir una o más imágenes de la superficie de la piel, y una etapa 41 de establecer un diagnóstico a partir de la información suministrada por el aparato de la invención, por ejemplo un tamaño medio o una mediana de tamaño para los corneocitos.

35 Cuando sea apropiado, la información asociada con los corneocitos puede combinarse con otra información relacionada con la persona que es el objeto del estudio.

A título de ejemplo, el diagnóstico puede estar relacionado con el envejecimiento de la piel. A modo de ejemplo, por tanto, es posible informar a la persona de su posición relativa con respecto a una población de referencia, por ejemplo, una población dentro del mismo grupo de edad.

A título de ejemplo, es posible facilitar a la persona una puntuación en función del grado de envejecimiento de esa persona con relación a la población de referencia. También es posible proponer un tratamiento, por ejemplo aplicar una sustancia para retrasar el envejecimiento de la piel.

El diagnóstico también puede estar relacionado con una patología de la piel.

40 La invención también puede utilizarse para revelar el efecto de un tratamiento sobre la piel, tal como se muestra en la figura 8.

45 En este procedimiento, en una primera etapa 50, pueden adquirirse una o más imágenes de una superficie de la piel, de modo que se determina una primera información asociada con el tamaño de los corneocitos que están presentes, entonces en una etapa 51, se trata la piel, y tras el tratamiento, en una etapa 52, se adquieren de nuevo una o más imágenes de la zona ahora tratada.

Las imágenes y/o la información correspondientes a las etapas 50 y 52 pueden compararse en una etapa 53, de modo que se revele, por ejemplo, un cambio que se ha producido en el tamaño medio o la mediana del tamaño de los corneocitos, y el efecto del tratamiento.

50 A título de ejemplo, un procedimiento de este tipo puede hacer posible cuantificar la actividad de un agente, o revelar una acción de un agente durante el tratamiento.

Tal como se muestra en la figura 9, la invención también puede utilizarse en un procedimiento en el que se adquieren una o más imágenes en la primera y segunda etapas 60 y 61 que son sucesivas en el tiempo.

- 5 En una etapa 62, se procesan entonces datos en función de los cambios que se han producido en por lo menos un parámetro asociado con las imágenes, de modo que se establece un pronóstico en una etapa 63. El pronóstico puede determinar la velocidad a la que está cambiando el tamaño medio de los corneocitos, de modo que se predice un posterior estado de envejecimiento de la piel. A título de ejemplo, puede informarse al usuario del estado esperado de la piel a diferentes edades. En función del pronóstico llevado a cabo, pueden recomendarse una o más sustancias o tratamientos, cuando sea apropiado.
- 10 Tal como se muestra en la figura 10, la invención también puede ser útil en un procedimiento en el que se llevan a cabo dos adquisiciones en las etapas 70 y 71 en diferentes zonas Z_1 y Z_2 de la piel, por ejemplo zonas expuestas de diferentes maneras a un tratamiento o a un entorno, y en una etapa 72, se compara por lo menos parte de la información asociada con las imágenes correspondientes.
- 15 A título de ejemplo, un procedimiento de este tipo hace posible revelar el efecto de un entorno particular sobre la piel, por ejemplo el efecto de la exposición a radiación ultravioleta con el fotoenvejecimiento de la piel.
- Naturalmente, la invención no se limita a las formas de realización descritas anteriormente.
- Por ejemplo, la invención puede aplicarse a piel reconstruida, por ejemplo.
- 20 La superficie observada utilizando el extremo 3 del haz 2 de fibra óptica puede ser la superficie exterior de la dermis, o incluso la superficie interior de un folículo piloso, por ejemplo cuando el tamaño del haz 2 lo hace posible.
- 25 Cuando sea apropiado, el sistema procesador de imágenes puede ser remoto, tal como se muestra en la figura 4. A título de ejemplo, el microordenador mostrado en la figura 3 puede conectarse mediante una red telefónica y/o informática a un servidor 25 en un centro de procesamiento, servidor que envía de vuelta información relacionada, por ejemplo, con el tamaño de los corneocitos y/o con un diagnóstico, y cuando sea apropiado, consejos relacionados con la adquisición de un cosmético. A título de ejemplo, el servidor 25 puede disponerse para enviar información a un centro de envío de artículos, con el fin de enviar un diagnóstico acompañado por un cosmético directamente a un consumidor. El servidor 25 también puede enviar información relacionada con el resultado de un tratamiento.
- 30 El sistema procesador 20 también puede integrarse en el dispositivo 4.
- La invención puede encontrar aplicaciones distintas al campo de los cosméticos, dado que determinadas patologías de la epidermis afectan al tamaño de los corneocitos, por ejemplo reduciendo su tamaño en el caso de la psoriasis.
- La invención también puede aplicarse a la observación de fibras queratinosas tales como cabello, por ejemplo.
- 35 En toda la descripción, incluyendo en las reivindicaciones, la expresión “que comprende un” debe entenderse que es sinónima de “que comprende por lo menos uno” a menos que se especifique lo contrario.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de observación de tejido biológico, que es piel o fibra queratinosa, comprendiendo el procedimiento:

- 5
- captar luz a través de un primer extremo (3) de un haz (2) de fibras ópticas (7) desde una superficie del tejido;
 - observar por lo menos una imagen del tejido en un segundo extremo (5) del haz, mientras se inyecta luz en el segundo extremo (5) del haz para iluminar la superficie del tejido (23)

en el que se inyecta luz centrada en una primera longitud de onda (λ_1) en las fibras y se realiza la observación a una segunda longitud de onda (λ_2) que es distinta de la primera, y

- 10
- en el que dicha por lo menos una imagen se procesa de modo que se determine la información asociada con corneocitos, y en el que cada fibra corresponde a un píxel de la imagen.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el primer extremo (3) del haz (2) se pone en contacto con la superficie del tejido (23).

- 15
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el primer extremo (3) del haz (2) está separado de la superficie del tejido (23) en una distancia.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que se capta luz por el primer extremo (3) del haz (2) a través de un sistema óptico (24) que comprende por lo menos una lente (17; 18).

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la distancia entre el sistema óptico (24) y la superficie del tejido (23) está comprendida entre 100 μm y 1 mm.

- 20
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la distancia entre el sistema óptico (24) y la superficie del tejido (23) está comprendida entre 200 μm y 500 μm .

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que dicha por lo menos una lente comprende una lente de aumento.

- 25
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que dicha por lo menos una lente comprende una lente colimadora.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en el que el sistema óptico comprende una primera lente (17) y una segunda lente (18), pasando luz procedente de la superficie del tejido a través de la segunda lente (18) y a continuación la primera lente (17).

- 30
10. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que la primera lente (17) es una lente colimadora y la segunda lente (18) es una lente de aumento.

11. Procedimiento según la reivindicación 9 ó 10, en el que la longitud de la primera lente (17) está comprendida entre 4,4 y 6,8 mm.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que la longitud de la segunda lente (18) está comprendida entre 1,8 y 2,9 mm.

- 35
13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 12, en el que dicha por lo menos una lente comprende una lente con un gradiente de índice.

14. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que la por lo menos una lente con un gradiente de índice presenta un valor de g del gradiente de índice a 670 nm superior o igual a $0,25 \text{ mm}^{-1}$.

- 40
15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14, en el que dicha por lo menos una lente es cilíndrica.

16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que dicha por lo menos una lente presenta un diámetro externo inferior o igual a 2 mm.

17. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la resolución espacial del haz (2) es mejor que 5 μm .

- 45
18. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que la resolución espacial es mejor que 4 μm .

19. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que la resolución espacial es mejor que 3 μm .

20. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que la resolución espacial es mejor que 1,5 μm .
- 5 21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las fibras ópticas (7) presentan un diámetro que es inferior o igual a 4 μm .
22. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que el diámetro se encuentra en el intervalo comprendido entre aproximadamente 2 μm y aproximadamente 3 μm .
23. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el haz (2) comprende no menos de 2.500 fibras ópticas.
- 10 24. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que el haz (2) comprende no menos de 10.000 fibras ópticas (7).
25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una sección ocupada por el haz (2) de fibras ópticas (7) es superior o igual a 0,01 mm^2 .
26. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que la sección es superior o igual a 0,1 mm^2 .
- 15 27. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que la observación es una observación realizada *in vivo*.
28. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el que la observación es una observación realizada *in vitro*.
- 20 29. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la información está relacionada con el número de corneocitos presentes en dicha por lo menos una imagen.
30. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la información está relacionada con el tamaño medio o la mediana del tamaño de los corneocitos.
31. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que antes de realizar la observación, un marcador fluorescente se pone en contacto con el tejido.
- 25 32. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que las longitudes de onda se seleccionan en función del marcador fluorescente, de modo que se maximice el contraste en la imagen obtenida.
33. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se adquiere dicha por lo menos una imagen con un sensor matricial (16).
- 30 34. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que el sensor matricial (16) es un sensor CCD.
35. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se realizan por lo menos dos observaciones en dos ubicaciones diferentes del tejido.
- 35 36. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que se realizan dos observaciones en dos zonas respectivas del tejido que se han expuesto de diferentes maneras a un entorno dado.
37. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que las dos zonas se han expuesto de diferentes maneras a luz ultravioleta.
38. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 35 a 36, en el que las dos zonas se han tratado de diferente modo con una sustancia.
- 40 39. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se suministra información relacionada con el envejecimiento de la piel.
40. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la superficie del tejido está situada en el interior de un folículo piloso.
- 45 41. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el resultado de una observación se compara con los datos de referencia.
42. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se realiza una pluralidad de observaciones en ubicaciones diferentes, y en el que los resultados de las diversas observaciones se procesan estadísticamente para obtener un valor que es representativo de un parámetro observado.

43. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que el valor es un valor de media o mediana.
44. Procedimiento de revelación del efecto de un tratamiento, comprendiendo el procedimiento:
- 5
- antes del tratamiento, realizar una primera observación por medio del procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores;
 - después del tratamiento, realizar una segunda observación por medio del procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y
 - comparar los resultados de la primera y segunda observaciones.
- 10
45. Procedimiento según la reivindicación anterior, en el que se determina la información relacionada con por lo menos un efecto del tratamiento en función de la comparación de los resultados de la primera y segunda observaciones.
46. Procedimiento de predicción de cambios que se producirán en por lo menos un parámetro físico y/o biológico de algún tejido, comprendiendo el procedimiento:
- 15
- realizar por lo menos una observación poniendo en práctica el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43; y
 - a partir del resultado de la observación, predecir cambios que se producirán en dicho parámetro.
47. Procedimiento de prescripción de un cosmético, comprendiendo el procedimiento:
- realizar por lo menos una observación poniendo en práctica el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43; y
- 20
- a partir del resultado de la observación, prescribir por lo menos un cosmético.
48. Aparato de obtención de imágenes de la piel, que comprende:
- 25
- un sistema procesador de imágenes (20) configurado para suministrar por lo menos una información asociada con corneocitos observados, y caracterizado porque comprende un haz (2) de fibras ópticas (7) que presenta un primer extremo (3) para captar la luz desde una superficie de un tejido (23); un sistema inyector para inyectar luz al interior del haz en un segundo extremo (5) del mismo; un sistema analizador para analizar una imagen formada en el segundo extremo (5) del haz (2),
 - un espejo dicroico (13),
 - una fuente luminosa (10),
- 30
- una cámara,
 - un filtro monocromático o un monocromador asociado con la fuente luminosa,
 - un filtro monocromático o un monocromador asociado con la cámara,
- 35
- reflejando el espejo dicroico (13), al interior del haz (2) de fibras (7), una fracción de la luz emitida por la fuente luminosa (10), y observando la cámara la imagen que se refleja de vuelta mediante las fibras, tras pasar a través del espejo dicroico, y
- correspondiendo cada fibra a un píxel de la imagen.
49. Aparato (1) según la reivindicación anterior, en el que la resolución de dicho haz (2) es suficiente para permitir la observación de corneocitos en la superficie de la piel.
50. Aparato (1) según cualquiera de las reivindicaciones 48 a 49, en el que el primer extremo (3) del haz (2) está configurado para entrar en contacto con la piel.
- 40
51. Aparato (1) según cualquiera de las reivindicaciones 48 a 50, en el que el primer extremo (3) del haz (2) está configurado para observar la piel mientras está separado de la superficie del tejido en una distancia.
- 45
52. Aparato (1) según cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51, que comprende además un sistema óptico (24) que comprende por lo menos una lente.
53. Aparato según las reivindicaciones 51 y 52, en el que la distancia entre los sistemas ópticos

(24) y la superficie del tejido (23) está comprendida entre 100 μm y 1 mm.

54. Aparato según la reivindicación 52 ó 53, en el que dicha por lo menos una lente comprende una lente de aumento.

5 Aparato según la reivindicación 52, en el que dicha por lo menos una lente comprende una lente colimadora.

56. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 52 a 55, en el que el sistema óptico (24) comprende una primera lente (17) y una segunda lente (18), pasando luz procedente de la superficie del tejido a través de la segunda lente (18) y a continuación la primera lente (17).

10 57. Aparato (1) según la reivindicación anterior, en el que la primera lente (17) es una lente colimadora y la segunda lente es una lente de aumento.

58. Aparato (1) según cualquiera de las reivindicaciones 56 a 57, en el que la longitud de la primera lente (17) está comprendida entre 4,4 y 6,8 mm.

59. Aparato (1) según cualquiera de las reivindicaciones 56 a 58, en el que la longitud de la segunda lente (18) está comprendida entre 1,8 y 2,9 mm.

15 60. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 57 a 59, en el que dicha por lo menos una lente comprende una lente con un gradiente de índice.

61. Aparato según la reivindicación anterior, en el que dicha por lo menos una lente con un gradiente de índice presenta un valor de g del gradiente de índice a 670 nm superior o igual a $0,25 \text{ mm}^{-1}$.

20 62. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 56 a 61, en el que dicha por lo menos una lente es cilíndrica.

63. Aparato según la reivindicación anterior, en el que dicha por lo menos una lente presenta un diámetro externo inferior o igual a 2 mm.

64. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 48 a 63, que incluye además un sistema grabador que permite que se guarden imágenes.

25 65. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 48 a 64, en el que las fibras en la entrada y en la salida del haz presentan posiciones idénticas una con respecto a la otra.

66. Kit que comprende:

- un aparato según cualquiera de las reivindicaciones 48 a 65; y
- un recipiente que contiene un marcador fluorescente para la aplicación a la piel antes de observarse.

30