



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 783**

51 Int. Cl.:
A61B 10/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **99937396 .2**
96 Fecha de presentación : **23.07.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1098595**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2001**

54 Título: **Aparato para obtener especímenes transepiteliales de una superficie corporal utilizando una técnica no lacerante.**

30 Prioridad: **23.07.1998 US 93910 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.05.2011

73 Titular/es: **SHARED MEDICAL RESOURCES, L.L.C.**
190 Newport Center Drive, Suite 100
Newport Beach, California 92660, US
CDX LABORATORIES, Inc.

72 Inventor/es: **Lonky, Neal M. y**
Papadopoulos, Jeremy James Michael

74 Agente: **Martín Santos, Victoria Sofía**

ES 2 358 783 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aparato para obtener especímenes transepiteliales de una superficie corporal utilizando una técnica no lacerante.

Campo de la Invención

- 5 La presente invención se refiere a un aparato para obtener especímenes transepiteliales de superficies corporales utilizando una técnica no lacerante de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1. Un dispositivo de este tipo se conoce a partir del documento US-4 759 376.

Antecedentes de la Invención

- 10 Los cánceres de la cavidad bucal y la faringe son una causa fundamental de muerte por cáncer en los Estados Unidos, excediendo el cáncer cervical, el melanoma maligno y la enfermedad de Hodgkin los índices de mortalidad en Estados Unidos. De acuerdo con la American Cancer Society's Department of Epidemiology and Surveillance, se ha diagnosticado un cálculo de 30.750 nuevos casos de cáncer bucal en Estados Unidos durante 1997, cuyo dato representa del 2% al 4% de todos los cánceres diagnosticados anualmente.

- 15 A pesar de los avances en cirugía, radiación y quimioterapia, el índice de mortalidad del cáncer bucal no ha mejorado en los últimos 20 años. Finalmente, el 50 % de los pacientes murieron por sus tumores malignos, y se predijeron 8.440 muertes en Estados Unidos para 1997. Existen varias razones para el alto índice de mortalidad del cáncer bucal, pero sin duda alguna, el factor más importante es el diagnóstico tardío. Los estudios han demostrado que el índice de supervivencia y de cura aumenta dramáticamente cuando el cáncer bucal se detecta en una fase temprana. Por ejemplo, el índice de supervivencia de 5 años para pacientes con la enfermedad localizada se aproxima al 79% en comparación con el 19% para aquellos con metástasis distante. Desafortunadamente, 20 aproximadamente dos tercios de los pacientes al momento del diagnóstico tienen la enfermedad avanzada, y más del 50% muestra síntomas de propagación a los nódulos linfáticos regionales y metástasis distante.

- 25 El retraso en el diagnóstico del cáncer bucal es a menudo el resultado de las útiles de diagnóstico limitado disponibles en la técnica anterior. El dentista o especialista quien detesta una lesión bucal que no es claramente clínicamente sugerente de un precáncer o cáncer, y quien está limitado a las útiles y métodos de la técnica anterior, se enfrenta con un dilema. Aproximadamente del 5-10% de los pacientes adultos vistos en una práctica dental típica exhiben algún tipo de lesión bucal, sin embargo sólo una pequeña proporción (aproximadamente del 0,5% al 1%) son precancerosas o cancerosas. Estas lesiones bucales se muestran comúnmente como una mancha blanquecina o rojiza, ulceración, placa o nódulo en la cavidad bucal. Una mayoría abrumadora de estas lesiones son relativamente indoloras; no obstante, la multitud de lesiones pobremente definidas en la cavidad bucal pueden ser 30 confusas para el médico. Un diverso grupo de lesiones bucales se pueden confundir fácilmente con tumores malignos, y de forma contraria, el tumor maligno se puede confundir con una lesión benigna. Los tumores benignos, procesos reactivos, lesiones traumáticas, manifestaciones bucales o enfermedades sistémicas, desórdenes orales inflamatorios e infecciones bacteriales, virales y micóticas representan todas características bucales similares impidiendo de esta manera el establecimiento de un diagnóstico clínico preciso.

- 35 El único medio fiable disponible actualmente en la técnica anterior para determinar si una lesión bucal sospechosa es precancerosa o cancerosa, es hacer una incisión o extirpar (es decir, lacerar) la lesión quirúrgicamente bien sea con un bisturí o con un láser de manera que se pueda preparar una sección histológica del tejido retirado para la evaluación microscópica. La histología se puede definir en general como la inspección u otro ensayo microscópico de una sección transversal de tejido. Esta forma de la técnica anterior de la biopsia quirúrgica bucal se realiza en 40 general por un cirujano, y es a menudo inconveniente, dolorosa y costosa. Adicionalmente, puesto que el mayor número de cánceres bucales se desarrollan en la comisura lateral de la lengua y la base de la boca, la dificultad y las complicaciones potenciales de realizarle una biopsia a estas lesiones, incluyendo dolor, hemorragia y formación de escaras, puede ser significativa. Frecuentemente, la biopsia se retrasa ya sea por el paciente debido al miedo al procedimiento, o por el doctor debido a la dificultad técnica en la obtención de un espécimen adecuado.

- 45 Puesto que la mayoría de las anomalías bucales clínicamente detectadas prueban ser benignas cuando se evalúan microscópicamente, y dadas las limitaciones de la biopsia, incluyendo el coste, la inconveniencia, el dolor y el potencial de complicaciones, relativamente pocas lesiones bucales se someten a biopsia. Es principalmente por esta razón que sólo las lesiones bucales con características clínicas fuertemente sugerentes de cáncer o precáncer se someten a biopsia como se ha descrito en la técnica anterior. Como resultado, muchos pacientes con lesiones 50 inquietantes, pero visualmente menos sugerentes permiten dejar que transcurra el cáncer bucal, con su condición sin diagnosticar y sin tratar.

- En muchos sitios corporales, pero no en la cavidad bucal, una técnica conocida como citología se utiliza comúnmente como una alternativa para realizar una biopsia lacerante y una evaluación histológica. En estos sitios corporales, las células o agregados celulares precancerosos y cancerosos tienden a exfoliarse espontáneamente, o 55 "eliminar el tejido necrótico" de la superficie del epitelio. Estas células o agregados celulares se recogen y se examinan después bajo el microscopio para comprobar los indicios de enfermedad.

Puesto que la citología de la técnica anterior se dirige a la examinación microscópica de células espontáneamente exfoliadas, obtener la muestra celular es, en general, un procedimiento simple, no invasivo e indoloro. Las células exfoliadas o eliminadas se pueden obtener a menudo directamente a partir del fluido corporal que está contiguo al

epitelio. La orina se puede por tanto examinar para probar el indicio del cáncer de vejiga, y el esputo para el cáncer de pulmón. Como alternativa, las células exfoliadas o eliminadas se puedan obtener rascando o cepillando suavemente la superficie de un epitelio de membrana mucosa para retirar el moco circundante usando una espátula o cepillo suave. Esta es la base para el procedimiento bastante conocido denominado el Papanicolau usado para detectar el cáncer cervical en la fase temprana.

Debido a la facilidad con la que se puede obtener una muestra celular de estos sitios corporales, la citología de la técnica anterior se utiliza típicamente para visualizar poblaciones asintomáticas para la presencia de una enfermedad en la fase temprana. En el Papanicolau cervical, por ejemplo, toda el área superficial de las regiones cervicales en las que ocurre generalmente el cáncer se rasca o se cepilla suavemente para recoger y someter a ensayo el moco de estas regiones. La abrasión del epitelio cervical subyacente es indeseada, puesto que puede causarle hemorragia e incomodidad al paciente. Este procedimiento se realiza por tanto de forma típica cuando ninguna parte específica del cuello uterino aparece diagnosticada con enfermedad, y cuando no se visualiza ninguna lesión sospechosa.

El diseño de los útiles de toma de muestras para citología de la técnica anterior refleja su uso para barrer las células que han sido exfoliadas espontáneamente y que se presentan sobre la superficie epitelial superficial. Puesto que los cepillos para citología de la técnica anterior sólo necesitan retirar suavemente el material superficial, se diseñan de diversos materiales suaves que pueden recoger el moco cervical con abrasión mínima al epitelio subyacente. Por lo tanto, estos útiles de toma de muestras para citología tienen ya sea cerdas suaves, extremos fimbriados o con flecos flexibles suaves, o incluso, como en el caso del hisopo o espátula de algodón, ninguna cerda en lo absoluto.

Ejemplo de las útiles de toma muestras para citología de la técnica anterior incluyen la espátula de madera, de metal o de plástico. De acuerdo con el método tradicional de la toma de muestra para el Papanicolau, la espátula se coloca sobre la superficie del cuello uterino y se presiona ligeramente o raspa a través de la superficie del cuello uterino para recoger las células expoliadas.

Ejemplos adicionales de útiles de toma de muestras para citología de la técnica anterior incluyen el aparato de para toma de muestra por laparoscopia descrito en el Documento WO-A-97/05826, así como el Cytobrush[®]; un dispositivo que utiliza cerdas suaves y ahusadas para tomar muestra de las células eliminadas del canal cervical. La Patente de Estados Unidos N° 4.769.376, que presuntamente cubre este producto, describe de forma similar un cepillo con cerdas suaves ahusadas cónicas (con forma de cepillo de rímel) que se coloca dentro del canal cervical y se hace girar para el muestreo endocervical. La Patente de Estados Unidos N° 4.759.376 enseña que las cerdas "tienen que ser relativamente suaves tal como aquellas de un cepillo de dientes suave para flexionarse más fácilmente y evitar el daño de los tejidos". A modo de ejemplo adicional, los especialistas han usado durante mucho tiempo en hisopo común, comercialmente conocido, como Q-Tip[®], para realizar el muestreo endocervical.

Otros útiles de toma de muestras para citología de la técnica anterior diseñados para obtener una muestra citológica del canal cervical pueden combinar ambas regiones de muestreo endocervical y exocervical en un dispositivo. Estos dispositivos realizan un frotis en la superficie del tejido cubierto con moco cepillando suavemente la capa mucosa de la endocervix y de la exocervix al mismo tiempo, recogiendo esta manera las células contenidas en el tejido de capa mucosa de esas superficies. Estos dispositivos incluyen el Unimar[®]-Cervex Brush[™], un cepillo que tiene un cabezal similar a un peine plano contornado con una única capa de cerdas plásticas flexibles (similar a una brocha plana que tiene sólo una fila de cerdas) en el que las cerdas centrales son más largas que las otras cerdas en los extremos. Durante el uso del dispositivo, las cerdas centrales se insertan del canal cervical hasta que las cerdas laterales se flexionen contra la exocervix. El dispositivo se retira después y las células frotan a través de un portaobjeto de microscopio de forma similar a pintar con una brocha.

De forma similar, el Bayne Pap Brush[™], que Medical Dynamics, Inc. representa está cubierto por la Patente de Estados Unidos N° 4.762.133, contiene un brazo central, fabricado de cerdas DuPont suaves, que recorren de forma horizontal el canal cervical y un segundo brazo de cerdas suaves a noventa grados del primer brazo, creando una forma en L. El brazo central se coloca dentro del canal cervical y después se hace girar. Después del giro, las cerdas suaves del segundo brazo barren automáticamente la superficie de la exocervix en un movimiento circular tomando muestras de esta manera de la exocervix junto con la endocervix.

Aunque la citología se ha adoptado para usarse en varios otros sitios corporales, no ha demostrado ser exitosa para muestrear lesiones cuestionables de la cavidad bucal. Esto se debe en gran parte al hecho de que los dispositivos y los métodos de la técnica anterior usados para obtener una muestra celular para la citología son insatisfactorios cuando se utilizan para tomar muestras de lesiones en la cavidad bucal y en epitelios similares. A diferencia del cuello uterino, las lesiones cuestionables de la cavidad bucal y epitelios similares se pueden recubrir típicamente con múltiples capas de células queratinizadas. Esta "capa de queratina" forma un recubrimiento "similar a la piel" relativamente rígido sobre la superficie de la lesión y puede por tanto ocultar las células anormales que yacen por debajo de la misma y evita su exfoliación de la superficie.

Como se ha mencionado anteriormente, el diseño de los útiles de toma de muestra para citología de la técnica anterior refleja su uso en tejidos en los que se presentan comúnmente células anormales espontáneamente exfoliadas sobre la superficie de un área del epitelio que alberga la enfermedad. Por lo tanto, estos útiles de toma de muestras para citología tienen bien sea cerdas suaves, extremos fimbriados flexibles suaves, o incluso ninguna cerda en lo absoluto. Puesto que los cepillos para citología de la técnica anterior sólo necesitan retirar suavemente

el material superficial, se diseñan de diversos materiales suaves que puedan recoger el moco cervical con mínima abrasión del epitelio subyacente.

- 5 Aunque las células anormales se pueden exfoliar espontáneamente de la superficie epitelial y se puedan retirar suavemente con los útiles de la técnica anterior en el cuello uterino y otros tejidos similares, en muchas lesiones de la cavidad bucal las células anormales nunca alcanzan la superficie debido a que se bloquean por la capa de queratina. Esta limitación es una causa fundamental del alto índice negativo falso del muestreo citológico de la técnica anterior para detectar lesiones en la cavidad bucal. Es decir, una gran proporción de las lesiones bucales que se han diagnosticado positivas utilizando biopsia e histología lacerantes se descubren que son negativas utilizando la citología. En un estudio principal, este índice negativo falso se descubrió que era tan alto como el 30%.
- 10 Mayormente, esto se debe a la falta de correlación entre la histología y la citología bucal de la técnica anterior que no hace uso importante en la actualidad de la citología bucal en Estados Unidos o en cualquier otra parte para someter a ensayo lesiones bucales cuestionables. Puesto que es bastante conocido que las lesiones bucales dañinas, verdaderamente cancerosas se pueden diagnosticar comúnmente como "negativas" utilizando las técnicas de muestreo citológico de la técnica anterior, las técnicas citológicas de la técnica anterior ofrecen poco como una alternativa de diagnóstico fiable a la biopsia lacerante e histología.
- 15

Sumario de la Invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un aparato para tomar muestras de células epiteliales de la anatomía sin el dolor o herida de las biopsias por laceración.

- 20 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un aparato para tomar muestras del tejido epitelial en la cavidad bucal, la vulva y epitelios queratinizados similares.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un aparato no lacerante para tomar muestras fácilmente de células en todos los niveles de la lesión epitelial superficial, incluyendo las capas basal, intermedia y superficial de la lesión.

- 25 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un aparato para tomar muestras de células en toda la superficie de la lesión, para tomar muestras completamente de una lesión sospechosa que puede ser multifocal.

Objetos adicionales de la invención serán aparentes en conjunto con la descripción de la presente memoria.

La presente invención proporciona un aparato para obtener células en el tejido epitelial del cuerpo como se ha definido en la reivindicación 1, comprendiendo el aparato:

- 30 aparato de toma de muestras no lacerante transepiteliales para recoger células de al menos dos capas de dicho tejido epitelial, comprendiendo dicho aparato de toma de muestras no lacerante transepitelial un cepillo, comprendiendo dicho cepillo cerdas que tienen suficiente rigidez para penetrar al menos dichas dos capas de dicho tejido epitelial, teniendo dichas cerdas una punta voladiza con una rigidez entre 714,17 g/m (0,04 lb/pulgada) y 3.571,65 g/m (0,2 lb/pulgada).

- 35 Con propósitos de esta solicitud de patente, el procedimiento con bisturí de la técnica anterior se define como lacerante, mientras que la invención novedosa de la presente memoria es no lacerante y por lo tanto mínimamente invasiva. Hasta la medida que un cepillo abrasivo tiene las características que pueden causar incomodidad y/o hemorragia menor, existe una diferencia sustancial entre el trauma del bisturí de la técnica anterior y el trauma mínimo asociado con el uso de la presente invención.

- 40 El muestreo focal de las lesiones cuestionables de la cavidad bucal y de epitelios similares se proporciona utilizando un dispositivo de cepillo especializado, con cerdas rígidas descrito en la presente memoria. Frotando más fuerte que el muestreo citológico normal, y utilizando un dispositivo que penetre el epitelio pero no muy profundamente en cada pasada, se puede alcanzar la membrana de basal sin lacerarla. En oposición a la técnica anterior, el uso del dispositivo permite tomar muestras de células que puede producir fácilmente y consistentemente una muestra psicológica transepitelial. Es decir, utilizando la invención descrita en la presente memoria, se pueden obtener células fácilmente y consistentemente de todos los niveles del epitelio (basal, intermedio y superficial) de una lesión sospechosa, superando por tanto la limitación de la técnica anterior de no tener acceso a las células epiteliales anormales para la citología por una diversidad de razones, incluyendo debido a que se cubren por una capa de queratina. La muestra celular resultante se aproxima de forma funcional a la muestra celular de un dispositivo de biopsia lacerante, pero se obtiene con la facilidad de una aplicación con frotis, y sin causarle incomodidad al paciente. La intención objeto hace por tanto uso práctico del ensayo rutinario de lesiones cuestionables de la cavidad bucal, permitiendo de esta manera la detección y el tratamiento temprano del cáncer y del precáncer bucal. Adicionalmente, la invención se puede utilizar en el ensayo de neoplasmas benignos, un diverso grupo de enfermedades bucales inflamatorias tales como pénfigo y liquen plano, lesiones bucales que representan manifestaciones de enfermedades sistémicas tales como deficiencias nutricionales y anemia, infecciones virales, bacteriales y micóticas, procesos reactivos y traumáticos y determinación sexual de los cromosomas.
- 50
- 55

Aunque la realización preferida se ha descrito con respecto un cepillo, la presente invención describe, en general, un aparato para obtener especímenes transepiteliales de una superficie corporal. La invención se refiere a un

aparato no lacerante para obtener un espécimen de este tipo. La razón por la que se desea obtener una muestra transepitelial es debido a que las células sospechosas que aparecen en la capa superficial del epitelio se originan en la capa basal dentro del tejido. Con respecto a la cavidad bucal, las células basales se originan en el área general de la membrana basal que separa el tejido epitelial del tejido que está por debajo de la membrana conocido como submucosa. En la determinación de si un paciente tiene o no una condición precancerosas o cancerosa, es importante llegar por debajo de la membrana basal y ligeramente por debajo de la misma debido a que la metástasis se puede sospechar dependiendo de la arquitectura celular que existe justo debajo o en la membrana basal a través de la capa superficial.

Modos alternativos para obtener un espécimen transepitelial de este tipo sin laceración incluyen los electromagnéticos, los ópticos, por microondas, por ultrasonido, mecánicos y químicos. Con respecto a los químicos, es posible que la enzima hialuronidasa se podría usar puesto este químico podría separar el epitelio de la parte intermedia de la membrana basal. Si alguien pudiese obtener en realidad la totalidad de una capa transepitelial, la arquitectura celular sería fácilmente aparente, pero un enfoque de este tipo dañaría también materialmente al paciente. Por lo tanto, obtener un espécimen y recogida más limitado de células es lo que se desea, y se identifica la realización preferida de usar el cepillo.

La presente invención puede comprender un cepillo con forma toroidal o de rosquilla, que se proporciona para el muestreo celular, como se describe a continuación. El cepillo proporciona una toma de muestras más completa del epitelio que los cepillos de la técnica anterior. Un método se describe también para tomar muestras de células epiteliales. De acuerdo con el método, el cepillo de la presente invención se puede hacer girar contra o cepillarse paralelo, una superficie epitelial, para excavar y muestrear profundamente las células epiteliales. Un movimiento de giro u otro movimiento de fricción se activa esencialmente para hacer fricción a través de la lesión causando de esta forma que las células se eleven de los tejidos circundantes y se adhieran a las cerdas del cepillo.

La estructura del cepillo y las cerdas incluyendo la rigidez de las mismas así como las formas de las puntas de cerdas contribuyen a la eficacia de la acción de cepillado o frotamiento en las células de recolección de las capas transepiteliales. La forma de las puntas de cerdas se determina por el proceso de corte de las cerdas. Las puntas de cerdas, tienen preferiblemente, bordes raspantes.

Las puntas del cepillo y el propio cepillo se pueden considerar como un ensamble de bordes penetrantes.

Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 es una vista en perspectiva de un aparato para tomar muestras del tejido epitelial.

La Figura 2 es una vista lateral del aparato para tomar muestras del tejido epitelial mostrado en la Figura 1.

La Figura 3 es una vista en perspectiva del uso del cepillo para tomar muestras en una lesión.

La Figura 4 es una vista en perspectiva alargada del cepillo.

La Figura 5 es una vista lateral de la vista alargada del cepillo mostrado en la Figura 4; y

La Figura 6 es una vista final que muestra las cerdas del cepillo mostrado la Figura 4.

Las Figuras 7 y 8 son vistas laterales de la estructura alterna para las cerdas mostrando las puntas de cerdas.

La Figura 9 es una vista lateral de una estructura alterna para excoriar,

Las Figuras 10A y 10B son estructuras del cepillo alternas.

La Figura 11 es una vista en sección del tejido en la cavidad bucal que muestra el cepillo penetrando la membrana basal y alcanzando la submucosa.

Descripción Detallada de la Invención y las Realizaciones Preferidas

Las Figuras 1-3 se han propuesto con la solicitud de patente provisional original. Las Figuras 4-6 son representaciones más detalladas y más precisas de la estructura del cepillo y de cerdas incluyendo su construcción específica. Las fotografías tomadas por el microscopio de electrones de los extremos de las cerdas iluminando además los aspectos estructurales de la cerda que contribuyen a la eficacia del cepillo en la obtención de muestras transepiteliales se ha propuesto en esta descripción detallada.

Una realización preferida de la invención se proporciona en la Figura 1. De acuerdo con la invención, se proporciona un dispositivo que comprende un asa o miembro alargado 20, que tiene tanto un extremo proximal 22 como un extremo distal 24. En la realización preferida, la longitud total del dispositivo es de aproximadamente 15,24 cm (seis pulgadas).

El asa 20 se diseña para ser agarrada por un usuario, y tiene una longitud suficiente para permitirle al usuario manipular el dispositivo dentro de una cavidad corporal desde una ubicación justo fuera del cuerpo. En la

realización preferida, el asa 20 es semirrígida con el fin de asistir durante el alcance del tejido diana soportando ángulos difíciles y pasos reducidos. En la realización preferida, el asa tiene aproximadamente 12,70 cm (5 pulgadas de longitud).

5 El asa del cepillo se puede construir a partir de un material plástico, tal como polipropileno, o cualquier otro material semirrígido adecuado. El asa puede ser sólida, pero es hueca en la realización preferida. Se prefiere además que el asa 20 tenga también un área cuya sección transversal sea sustancialmente circular de tal manera que el miembro alargado se pueda girar fácilmente entre el pulgar y el dedo índice en tanto se presiona contra una lesión. Otra forma de alcanzar estas áreas que son algo difíciles en la cavidad bucal sería mantener el asa corta y girarla y hacer fricción con el lado del cepillo, en lugar de con su extremo, contra el área de lesión. Esto será también eficaz en las cerdas de cepillo que pasan a través de las capas transepiteliales hasta las células de recolección en el área de lesión.

15 En o alrededor del extremo distal 24 del asa o miembro alargado 20, el dispositivo está provisto de un cabezal de cepillo 26. El cabezal de cepillo 26 tiene sustancialmente una forma toroidal o de "rosquilla" cuyo cepillo presenta cerdas tanto hacia su extremo como en su costado, y se puede formar a partir del uno o más alambres, estructura o cables 30 roscados o trenzados. Los alambres o cables 30 se aseguran preferiblemente al asa 20 mediante fijación a la estructura principal o cable 30 en un rebaje 36 ubicado en el extremo proximal 24 del asa. El cepillo se puede formar a partir de una construcción de cepillo de alambre roscado convencional. En una realización preferida, la longitud total del alambre roscado es aproximadamente 2,79 cm (1,1 pulgadas), con aproximadamente 0,51 cm (0,2 pulgadas) introducidas en el asa, y aproximadamente 2,29 cm (0,9 pulgadas) expuesta como parte del toroide.

20 Los alambres o cables 30 se flexionan preferiblemente para formar un toroide incompleto 34 que es perpendicular al eje longitudinal del asa 20. En otras palabras, el toroide 34 define preferiblemente un plano circular, proporcionándose el plano perpendicular al eje longitudinal del asa 20 del cabezal del cepillo 26. Como alternativa, una sección transversal del cepillo forma un nautilus o forma de espiral a noventa grados del asa o del miembro alargado 20. El cepillo podría virarse en un espiral hacia fuera en el mismo plano. La columna metálica de los espirales del cepillo fuera en un plano que es perpendicular al asa. Esto se observa más claramente en las Figuras 4-6.

30 El cabezal del cepillo 26 puede ser solidario al asa 20, o se puede separar. Puede ser un detentor esterilizable reutilizable o quirúrgico. Como alternativa, el extremo proximal 22 del asa 20 se puede separar del extremo distal 24. La porción separable del cepillo se puede puntuar, para romperse fácilmente, puede estar provista de roscas atornilladas para desatornillar el resto del dispositivo, y así sucesivamente. En cualquier realización, la separación bien sea del cabezal del cepillo o de una porción del asa conectada al cabezal del cepillo, puede permitir que el extremo distal del cepillo, que tiene células muestreadas recogidas en su interior, se pueda separar del extremo proximal. Esto permite que el asa o el extremo proximal de la misma se descarte mientras el extremo distal del aparato se envía al laboratorio para el análisis. Las cerdas se usan también para recoger células así como para realizar la actividad transepitelial. Por ejemplo, la porción distal del dispositivo se puede dejar caer en una solución de transferencia, mientras la porción proximal se desecha.

40 El cabezal del cepillo 26 está provisto además de una pluralidad de cerdas 40. En la realización preferida, las cerdas 40 tienen aproximadamente 6,35 mm (0,25 pulgadas) de punta a punta, sobresalen de 1,27-5,08 mm (0,05-0,2 pulgadas) del alambre toroidal y como se requiere con la presente invención, tienen una rigidez voladiza entre 0,3-1,4 kPa (0,04-0,2 lb/pulgada). La rigidez voladiza se refiere de otra forma como la rigidez de deflexión de la punta lateral. Cada extremo de la cerda sobresale una distancia de aproximadamente 2,54 mm (0,10 pulgadas) desde la columna de alambre. Las cerdas tienen aproximadamente 0,15 mm (0,006 pulgadas) de espesor.

45 Aunque en la técnica anterior, los cepillos de toma de muestras proporcionados han sido cepillos suaves con cerdas suaves, en la presente invención las cerdas 40 se fabrican específicamente rígidas o semirrígidas, yendo contra las enseñanzas de la técnica. Como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 4.759.376 enseña que las cerdas del cepillo deben de ser relativamente suaves y fácilmente flexibles. De forma similar, el cepillo descrito en la Patente de Estados Unidos N° 4.762.133, también se refiere siendo suave, ya que se proporciona para tomar muestras en la exocervix junto con la endocervix. Esta preferencia anteriormente en la técnica para usar un cepillo suave evita el daño del tejido. Aunque es deseable en general en el cuello uterino, no es útil cuando las lesiones se queratinizan, como en la cavidad bucal.

55 Por otro lado, no se conoce que se haya conseguido el muestreo por debajo de la capa superficial del epitelio con los cepillos de la técnica anterior. En contraste, en la presente invención, se desea específicamente desestabilizar el tejido de una lesión y penetrar por debajo de la capa superficial del epitelio para tomar muestras de todas las tres capas epiteliales. Mientras que los cepillos de la técnica anterior se diseñan en general para el cuello uterino en el que no se presenta queratina, el presente cepillo puede penetrar a través de las lesiones cubiertas con queratina para proporcionar una muestra de tejido adecuada. Puede ser preferible tener una pluralidad de rasguños o surcos en el tejido del cepillo, uno de los cuales penetrará la membrana basal sobre un área sustancial de la lesión. En la presente invención, cada pasada penetra un poco de manera que la profundidad de penetración se puede controlar mediante la apariencia de la hemorragia puntual.

60 Por consiguiente, en la presente invención, las cerdas 40 del cabezal del cepillo 26 son cada una rígida o semirrígida. Las cerdas se fabrican preferentemente de nailon de marca Tynex® colocado en una doble capa y que

- tiene un diámetro entre 0,010 cm y 0,022 cm. Las cerdas de marca Tynex® tienen su propia rigidez voladiza que puede tener un módulo de 3.447,4 MPa (500.000 psi). Preferiblemente, las cerdas tienen un diámetro de aproximadamente 0,016 cm y sobresalen 2,54 mm (0,10 pulgadas) de la columna de alambre. Aunque se pueden usar densidades de triple fila e individual, se prefieren cerdas con densidad de doble fila. Un intervalo de longitudes sobresalientes de 2,03 a 4,06 (0,08 a 0,16 pulgadas) podría usarse.
- Las cerdas 40 se proporcionan preferiblemente en una serie de matrices 42. Como se muestra en la Figura 1, cada matriz 42 se compone de una serie de cerdas 40, extendiéndose las cerdas de forma radial desde un centro 44, para formar cada una de las matrices 42. En el centro 44, el extremo de cada cerda 40 se asegura dentro de la columna de alambres roscados 30.
- Las matrices 42 se extienden preferiblemente alrededor de todo el perímetro del toroide 34. En una realización, observando el aparato de frente, desde una perspectiva "A" en las Figuras 1 ó 2, las crestas de las cerdas se disponen uniformemente alrededor del perímetro del toroide. Por tanto, las matrices se disponen a espaciamientos de 30 grados a lo largo del alambre roscado del cabezal del cepillo.
- Las cerdas no forman un plano, sino que se tienen preferiblemente hacia arriba desde el centro 44 en un ángulo agudo hasta el alambre 30. Como resultado de esta orientación de cerdas, el giro dará como resultado un ángulo de abrasión de cerda que se efectúa por las cerdas que se extienden bajo carga. El giro en la dirección opuesta dará como resultado la abrasión que se acentúa en gran medida maximizando la perforación directa de la piel con los extremos de las cerdas rígidas. Aunque la combinación de perforación única de la presión de cerdas, la forma de punta, la rigidez, el cepillado y el giro da como resultado la provisión de la muestra citológica transepitelial de la lesión como se ha mencionado anteriormente, el giro en la dirección que modera la perforación de superficie directa por los extremos de cerda (en sentido horario, en el caso de la realización preferida) permite que se obtenga esta muestra citológica transepitelial con una incomodidad mínima para el paciente.
- Además, una ventaja y característica de esta invención conseguida con el cepillo es que a diferencia una gran área alrededor del área de lesión se somete a la acción del cepillo que potencia el proceso de recogida de células para proporcionar una toma de muestras más eficaz.
- Las fotografías anteriores son vistas alargadas del microscopio de electrones del borde delantero o puntas de las cerdas de esta invención. Las puntas de las cerdas proporcionan buenas superficies de raspadura o de corte. Estas superficies de raspadura o de corte ayudan a desplazar las células del tejido circundante que tienen que recogerse en las cerdas. Los bordes afilados no penetran muy profundamente dentro del tejido epitelial y evitan heridas severas.
- Las Figuras 7 y 8 son vistas en sección transversal de estructuras de cepillo alternas siendo los bordes delanteros de las cerdas 70 cuadrados como la Figura 7 o "bordes del tipo de cepillo con alambres de ficha" 80 que se alinean como en la Figura 8. Las cerdas cuadradas de la Figura 7 forman bordes de raspadura no penetrantes e incluso generan ángulos de raspadura negativos cuando se flexionan las cerdas. Ambos cepillos se fijan a las asas 72 y 82, respectivamente. Es preferible tener un gran número de tales cerdas para propagar la presión a medida que se utiliza la estructura del cepillo. Una estructura alternativa en la Figura 9 ilustra una pluralidad de espátulas rígidas pequeñas 90 que se podrían utilizar en el borde del cepillo y fijarse al asa 92. Tales espátulas se extenderían desde el asa 92.
- Las Figuras 10A ó 10B ilustran disposiciones de cepillos convencionales 94 y 96 fijados a un asa permitiendo presión extrema o lateral. Estos cepillos se pueden frotar en vaivén para desplazar y retirar las células para su recogida. Una pluralidad de diferentes materiales abrasivos tales como materiales finamente estriados o en relieve podrían utilizarse, en los que se podrían formar las proyecciones con bordes para aplicar presión altamente localizada, y atrapar contra los aglomerados celulares en lugar de deslizar sobre los mismos. Las Figuras 4 a 6 son vistas lateral y final en perspectiva, respectivamente, de una vista alargada del cepillo de esta invención. Las cerdas 40 se observan recogidas y capturadas en el alambre metálico 30 para formar una superficie relativamente irregular aunque la vista lateral de la Figura 5 ilustra que el plano delantero 52 del cabezal del cepillo 26 presenta una superficie plana relativamente lisa. Durante su uso sólo el plano delantero externo 52 o los planos periféricos 54 del cabezal del cepillo se usarán para recoger las células desde la estructura de tejido epitelial. Lo siguiente una lista de modelos alternativos para materiales que podrían tomar muestras de células. Tales materiales no se introducirían en general dentro de la boca de un paciente.

Materiales/Útiles Abrasivos

estropajo de alambre, estropajo de lana de acero fino
 gaza, estropajos estériles,
 lima, piedra pómez,
 esponjas, esponjas de loofah
 velcro, gancho y bucle
 hisopo de algodón con sal, lana de acero o
 fibra de vidrio
 lengua de gato, piel de tiburón
 polvo/abrasivo
 otros tipos de abrasivos de colocación
 un revestimiento flexible

Cepillos

cepillo Dremel radial
 cepillo de cerdas
 cerdas que sobresalen ligeramente, similar a la sombra de las 5 en punto, (ligera barba)

Espátula o Útiles Filosos

hojilla de metal o plástico, el filo moldeado de plástico
 palillo
 dos útiles bidimensionales, uno para romper la capa,
 uno con estropajo para absorber,
 bucle de alambre con forma triangular,
 espátula dental
 hilo dental, hilo regular
 útil similar al lente fresnel
 (orillas moldeadas finas)
 hélice de plástico
 filo fabricado de espina de jibia
 vidrio sinterizado, piedra aeradora

Otros

métodos de ensayo diferentes a la abrasión, muestreo por desgarre
 balón de caucho para apretar el material sobre el portaobjeto
 estropajos pequeños que tienen adhesivo sobre los mismos
 que se pueden obtener de procesos químicos (ácidos débiles)

5 La presente invención permite el espacio limitado entre los puntos de contacto abrasivo tras el giro del cepillo, mientras que mantiene una separación suficiente entre las cerdas para atrapar una cantidad clínicamente eficaz de células. La longitud de las cerdas rígidas del cepillo puede variar también pero se equilibra de forma similar entre: 1) el requisito de mantener las cerdas lo suficientemente rígidas para moler el tejido en sus componentes celulares durante el giro; 2) el requisito de que las cerdas tengan que ser lo suficientemente largas para atrapar las células retiradas con las mismas extendiéndose 0,25 cm (0,1 pulgada) del toroide de alambre; y 3) lo suficientemente suave para flexionarse.

10 Como se muestra en la Figura 3, el extremo distal plano del asa del cepillo se coloca directamente sobre el sitio de la lesión sospechosa 37. Las cerdas densas rígidas se empujan después firmemente contra el sitio de la lesión mientras el asa se hace girar simultáneamente el sentido horario al menos una vez, y preferiblemente varias veces alrededor de su eje. El alambre de metal o roscado del cabezal del cepillo asiste en la aplicación de la presión a la superficie epitelial. El usuario entrenado continuará ejerciendo fricción hasta que se observe hemorragia puntual.

El giro de las cerdas contra la lesión da como resultado la separación de las células por raspadura de las múltiples capas del epitelio. Las células separadas se recogen entre las cerdas rígidas y se atrapan allí. Estas células se pueden después inspeccionar por un laboratorio adecuado.

5 La presente invención es particularmente ventajosa debido al hecho de que, como no se requiere laceración del epitelio, la incomodidad experimentada por el paciente es considerablemente menor que aquella de una biopsia quirúrgica, y es, en general, mínima. Además, esta invención toma muestras en una gran área.

10 Por otro lado, además de evitar la incomodidad y dejarle una cicatriz al paciente, la presente invención posee aún una ventaja adicional sobre la técnica lacerante de la técnica anterior. En la presente invención, se puede obtener una muestra de toda la superficie de una lesión multifocal para proporcionar una muestra amplia de células de toda la lesión para el ensayo adicional. En contraste, en la biopsia quirúrgica por incisión de la técnica anterior sólo se recoge un núcleo de tejido de una sección de una lesión para someter la lesión a ensayos para tumores malignos. Por consiguiente, debido al hecho de que la porción particular de la lesión muestreada por la técnica quirúrgica puede ser benigna, aunque una porción no muestreada de la lesión pueda tener tumores malignos, pueden ocurrir potencialmente resultados negativos falsos. La amplia toma de muestras de la presente invención de una lesión evita este problema potencial. De esta forma, la invención evita entonces las desventajas de la técnica anterior.

15 La Figura 11 es una sesión transversal de la membrana basal 110 y de la submucosa 112 por debajo de la misma con la unidad de raspadura o de excoriación 26 mostrada penetrando ligeramente por debajo de la membrana basal. Tal penetración se prefiere para obtener y recoger células para el análisis.

20 En un estudio clínico, a un grupo de pacientes con lesiones bucales visibles se sometieron a ensayo utilizando muestras citológicas obtenidas con la realización preferida de la invención objeto. En el 93% de los casos la invención objeto dio como resultado una muestra transepidérmica de la lesión sospechosa. Es decir, en el 93% de las muestras recogidas se obtuvieron células de las capas basal, intermedia y superficial de la epidermis oral. En un subconjunto de estos especímenes transepiteliales obtenidos con la invención objeto se realizó también una biopsia lacerante coincidente de la misma lesión. Toda la histología confirmó casos positivos en que el subconjunto, la correlación entre el diagnóstico por frotis citológico obtenido con la invención objeto y el diagnóstico histológico obtenido con una biopsia lacerante fue perfecto para la detección del precáncer y del cáncer. Estos resultados se consiguieron utilizando la invención objeto sin un solo indicio de incomodidad en el paciente, requisito de cualquier forma de anestesia local, o cicatrices como se esperaría con la técnica biopsia lacerante.

30 El uso de la invención objeto no se limita a la cavidad bucal, sino que se extiende a otros epitelios en los que se puede observar una lesión que requiere diagnóstico, en los que la exfoliación de las células se limita por la presencia de queratina u otros factores, y en los que se desea una alternativa de una biopsia lacerante. Los muestreos citológicos de lesiones observadas de la vulva es uno de tales ejemplos de un uso potencial alternativo de la invención objeto.

35 Habiendo descrito esta invención con respecto a las realizaciones específicas, tiene que entenderse que la descripción no significa una limitación puesto que modificaciones y variaciones adicionales pueden ser aparentes o pueden ser por sí mismas sugerente para aquellos expertos en la materia. Se tiene por objeto de la presente aplicación cubra todas y cada una de tales modificaciones y variaciones en tanto estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato adaptado para obtener células en el tejido epitelial del cuerpo que comprende:

5 aparato de toma de muestras no lacerante transepiteliales para recoger células de al menos dos capas de dicho tejido epitelial, comprendiendo dicho aparato de toma de muestras no lacerante transepiteliales un cepillo, comprendiendo dicho cepillo cerdas (40) que tienen suficiente rigidez para penetrar al menos dichas dos capas de dicho tejido epitelial, **caracterizado por que** dichas cerdas (40) tienen una rigidez de punta volatiza entre 714,17 g/m y 3.571,65 g/m.
2. Aparato para obtener células en el tejido epitelial del cuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichas cerdas (40) se adaptan para recoger células de tres capa de dicho tejido epitelial, comprendiendo dicha tres

10 capas las capas superficial, intermedia y basal, dicha capa basal separada de la submucosa mediante una membrana basal.
3. Aparato para obtener células en el tejido epitelial del cuerpo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dichas cerdas (40) de dicho cepillo tienen suficiente liquidez para penetrar dicha membrana basal y llegar a dicha submucosa.
4. Aparato para obtener células en el tejido epitelial del cuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho tejido epitelial comprende las capas superficial, intermedia y basal, y una membrana basal ubicada entre la

15 capa basal y la submucosa, comprendiendo dicho aparato de toma de muestras no lacerante medios para atravesar dichas capas superficial, intermedia y basal y recoger las células de dichas tres capas.
5. Aparato para obtener células en el tejido epitelial del cuerpo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho medio para atravesar dicha tres capas comprende suficiente rigidez para atravesar dicha membrana basal y

20 llegar a dicha submucosa.
6. Aparato para obtener células en el tejido epitelial del cuerpo de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichas cerdas (40) comprenden puntas, en el que dichas puntas comprenden bordes de raspadura.
7. Aparato para obtener células en el tejido epitelial del cuerpo de acuerdo con una cualquiera de las

25 reivindicaciones anteriores, que comprende una porción de cabezal (26) que comprende cerdas que se dirigen hacia fuera de dicha porción de cabezal
8. Aparato para obtener células en el tejido epitelial del cuerpo de acuerdo con una cualquiera de las

30 obligaciones anteriores, en el que dicho cepillo comprende un asa y una porción de cabezal, comprendiendo dicha porción de cabezal las cerdas (40), comprendiendo dicha asa un extremo distal y un extremo proximal, y comprendiendo además alambres conectados a y extendiéndose desde dicho extremo distal, sujetándose dichas cerdas (40) mediante dichos alambres para formar superficies de cepillado en las puntas de dichas cerdas (40), adaptándose dichas superficies de cepillado para excoriar dicho tejido epitelial, sobresaliendo dichas cerdas (40) entre 0,00127 m y 0,00508 m de los alambres en los que se sujetan dichas cerdas (40).
9. Aparato para obtener células en el tejido epitelial del cuerpo de acuerdo con una cualquiera de las

35 reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho cepillo comprende un asa (20), dicha asa comprende un extremo distal (24) y un extremo proximal (22), dicho cepillo se conecta a dicho extremo distal, formando dichas cerdas de dicho cepillo una superficie abrasiva.
10. Aparato para obtener células en el tejido epitelial del cuerpo de acuerdo con la reivindicación 9,

40 comprendiendo además alambres (30) conectado a y extendiéndose desde dicho extremo distal (24), manteniéndose dichas cerdas mediante dichos alambres (30) para formar superficies de cepillado en las puntas de dichas cerdas, excoriando dichas superficies de cepillado dicho tejido epitelial.
11. Aparato para obtener células en el tejido epitelial del cuerpo de acuerdo con la reivindicación 8 o

45 reivindicación 10, en el que dichos alambres (30) forman un toroide o forma en espiral que es sustancialmente perpendicular al eje de dicha asa.
12. Aparato para obtener células en el tejido epitelial del cuerpo de acuerdo una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 10, en el que dicho cepillo tiene un cabezal redondeado.
13. Aparato para obtener células en el tejido epitelial del cuerpo de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 8 a 11, en el que el extremo proximal (22) del asa (20) se puede separar del extremo distal (24).
14. Aparato para obtener células en el tejido epitelial del cuerpo de acuerdo con una cualquiera de las

50 reivindicaciones 8 a 11, en el que un cabezal del cepillo (26) del aparato se puede separar del asa (20).
15. Aparato para obtener células en el tejido epitelial del cuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un ensamble de los bordes penetrantes para penetrar al menos dichas dos capas de dicho tejido epitelial.

16. Aparato para detectar células en el tejido epitelial del cuerpo de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho ensamble de los bordes penetrantes se adapta para recoger células de las tres capas de dicho tejido epitelial, comprendiendo dicha tres capas las capas superficial, intermedia y basal, dicha capa basal separada de la submucosa mediante una membrana basal.
- 5 17. Aparato para detectar células en el tejido epitelial del cuerpo de acuerdo con la reivindicación 16, en el que dicho ensamble de los bordes penetrantes se adapta para penetrar dicha membrana basal y llegar a dicha submucosa.

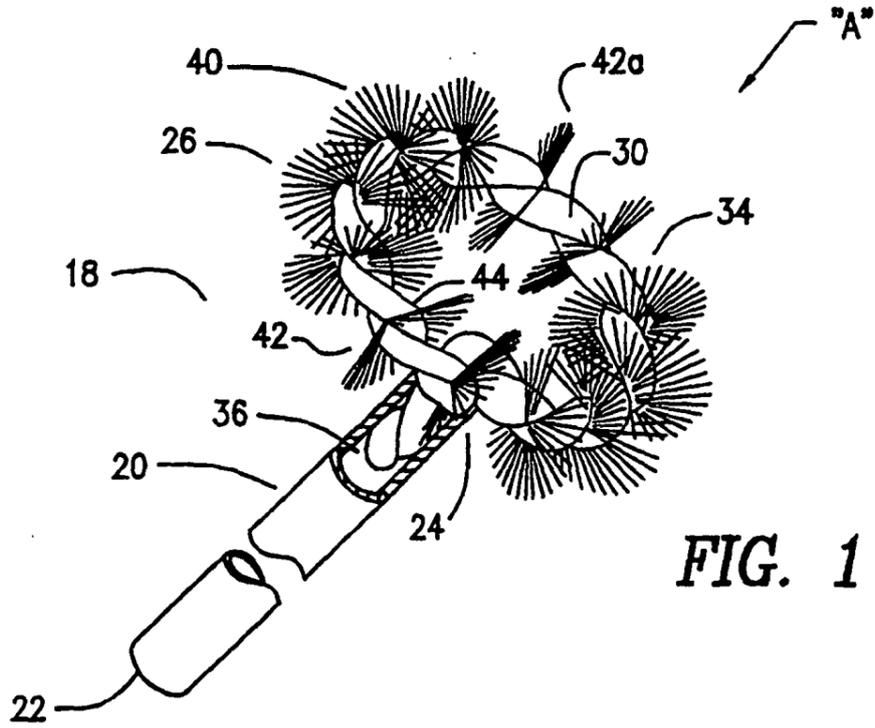


FIG. 1

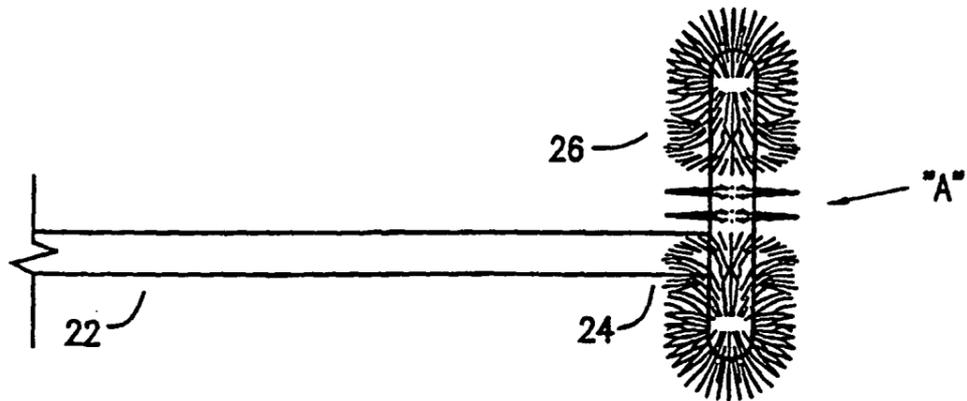


FIG. 2

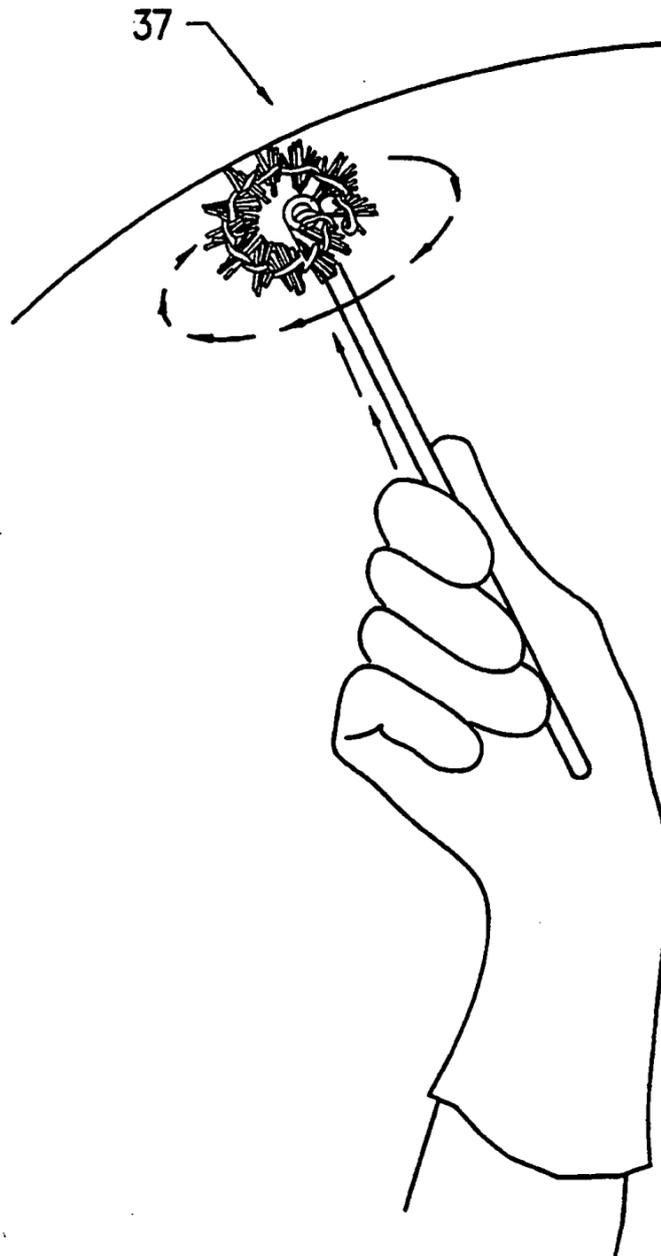


FIG. 3

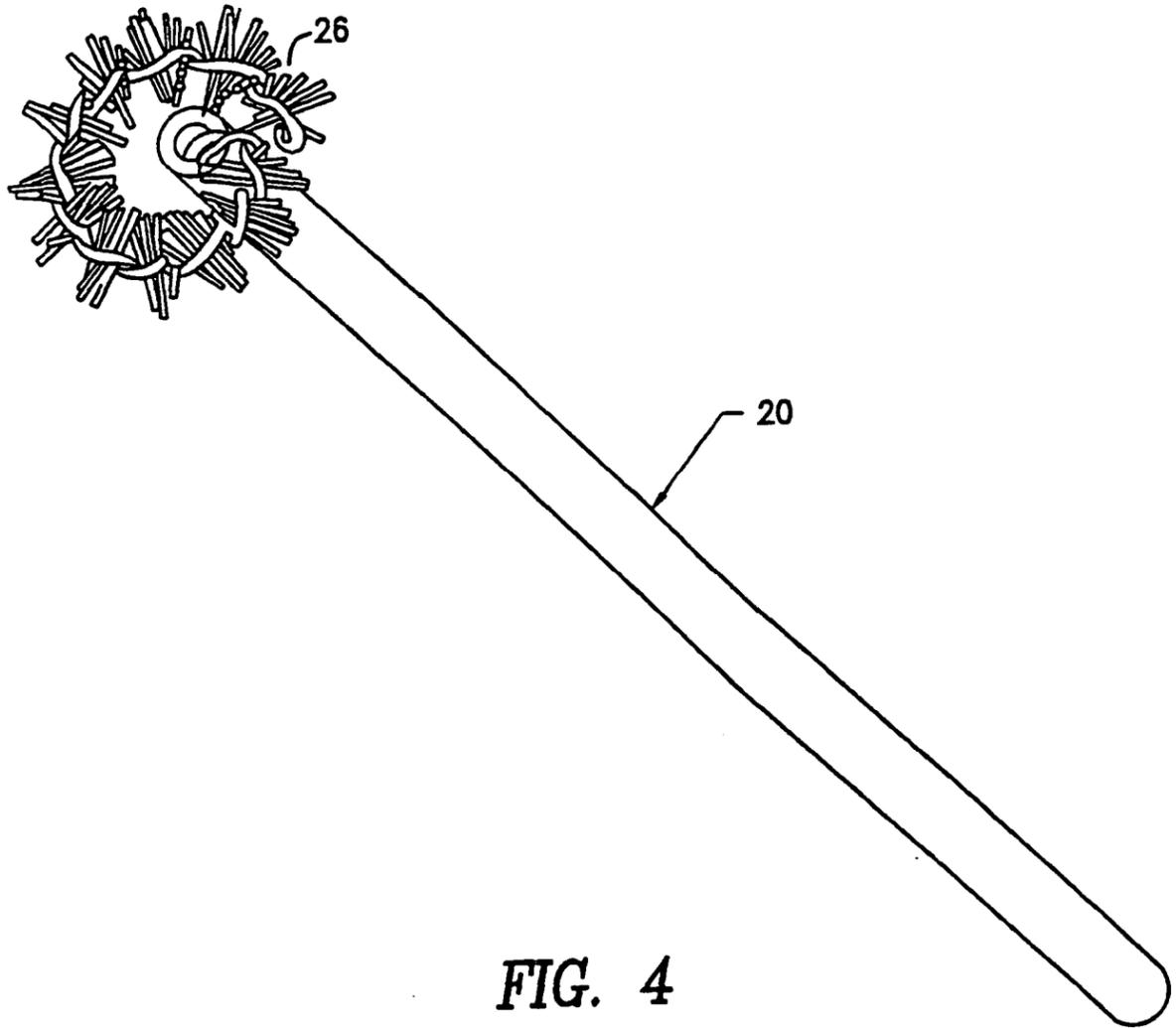


FIG. 4

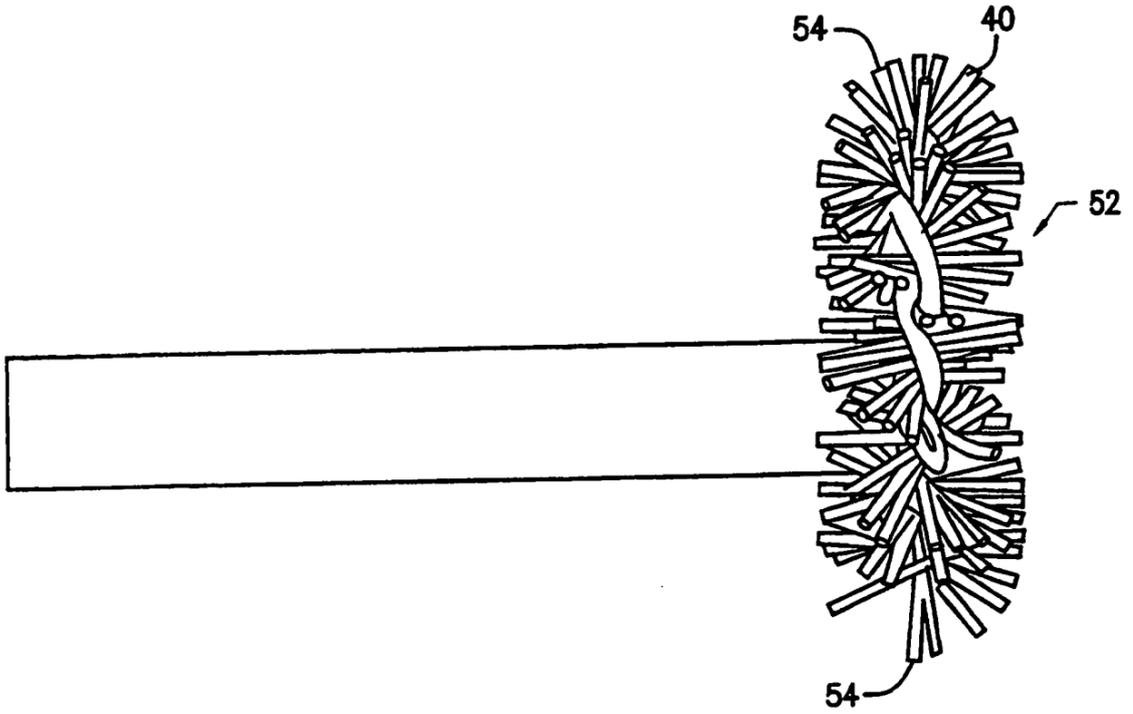


FIG. 5

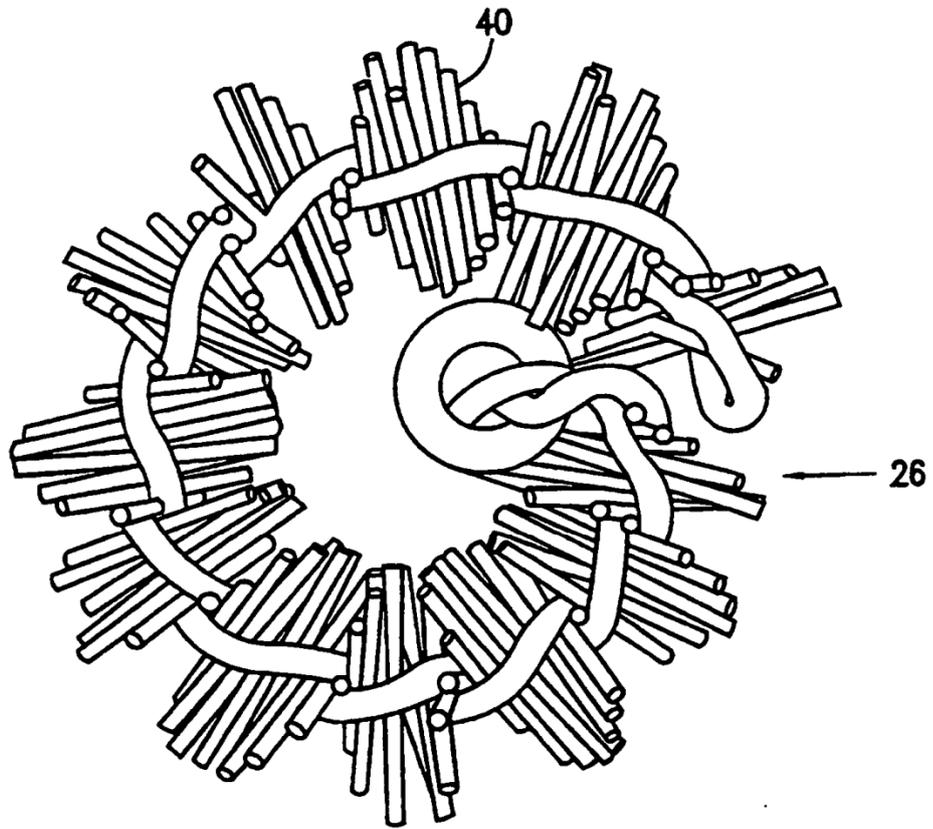


FIG. 6

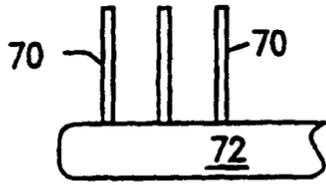


FIG. 7

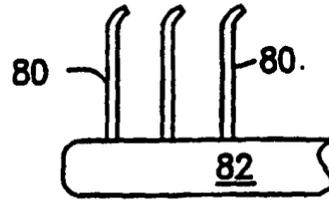


FIG. 8

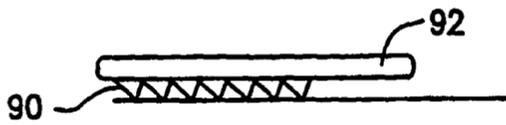


FIG. 9

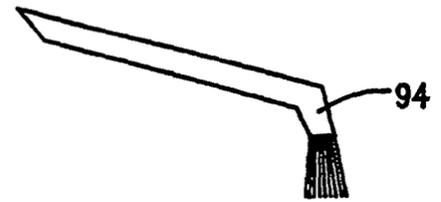


FIG. 10(A)

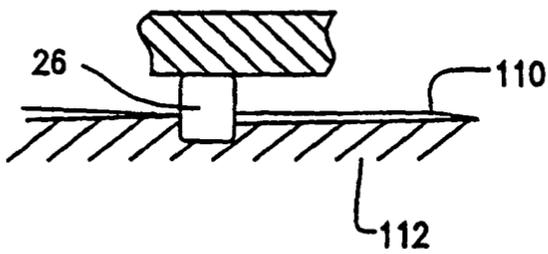


FIG. 11

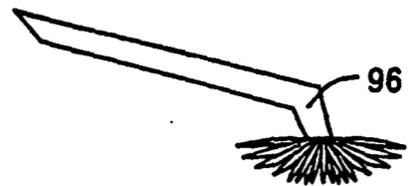


FIG. 10(B)