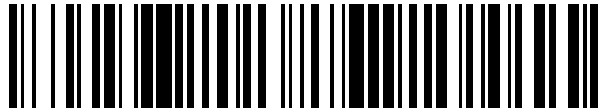


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 078**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2010 E 10752059 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2456354**

54 Título: **Sonda con aguja de fibra cortante para el diagnóstico óptico en profundidad de tumores por fluorescencia endógena**

30 Prioridad:

**20.07.2009 FR 0955033**

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

**20.07.2016**

73 Titular/es:

**UNIVERSITE PARIS-SUD 11 (50.0%)  
15, rue Georges Clémenceau  
91400 Orsay, FR y  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**AL CHAB, LAMA;  
FARCY, RENÉ, ALFRED;  
DUPUIS, GUILLAUME y  
FONTAINE-AUPART, MARIE-PIERRE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 578 078 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

Sonda con aguja de fibra cortante para el diagnóstico óptico en profundidad de tumores por fluorescencia endógena

5 La presente invención se refiere a un dispositivo de observación o de diagnóstico *in vivo* de un tejido biológico compacto o de un órgano vivo, que permite ir a medir la fluorescencia endógena del tejido por medio de una sonda óptica subcutánea. Este dispositivo comprende una sonda que incluye una aguja con punta cortante que rodea una fibra óptica conectada a un dispositivo de inyección y de recogida de luz para medir la retrodifusión de la luz inyectada y la fluorescencia endógena generada por los tejidos bajo el efecto de esta luz inyectada.

10 Campo y estado de la técnica

15 Para el diagnóstico de un tumor, por ejemplo en el caso de la mama, una primera etapa es a menudo el descubrimiento de un bulto sospechoso al palpase o de una mancha anormal en una mamografía rutinaria de detección. Estos métodos iniciales no son muy caros y presentan pocos o ningún riesgo para la salud, y pueden por lo tanto practicarse de forma habitual y fácil en un entorno de medicina ambulatoria. En el caso de dicha alerta, se recurre a pruebas complementarias para obtener más seguridad sobre la naturaleza de la anomalía descubierta, en particular para evaluar las probabilidades de que se trate de un tumor maligno o benigno, e incluso de un simple quiste. Dichas pruebas complementarias permiten tomar una decisión en cuanto a la necesidad y la naturaleza de un tratamiento, ya se trate por ejemplo de una operación quirúrgica de ablación, de un tratamiento por quimioterapia o por radioterapia.

25 Ahora bien las pruebas complementarias actualmente disponibles, aunque menos pesadas que los tratamientos, son a su vez fuente de limitaciones, de costes y de molestias. Se trata, por lo general, de pruebas de diagnóstico mediante imágenes generales a menudo a base de radiaciones irradiantes e incluso con inyección de productos trazadores a su vez irradiantes, por ejemplo una escintigrafía. Puede tratarse también de pruebas invasivas como una biopsia mediante la extracción de los tejidos involucrados para realizar en laboratorio un análisis histológico de la parte sospechosa.

30 Estos tipos de pruebas son a menudo caras y necesitan un desplazamiento a un entorno especializado en lo que se refiere a la obtención de imágenes generales. Las extracciones necesitan, además, a menudo un acto invasivo e incluso quirúrgico, que también es fuente de traumatismos y necesita unas condiciones operativas específicas y limitantes. Las limitaciones relacionadas con estas pruebas complementarias hacen que solo se practiquen a partir de un determinado umbral de sospecha.

35 Es, por lo tanto interesante poder realizar pruebas más simples y menos caras rápidamente tras el descubrimiento de una alerta, permitiendo una primera selección entre los diferentes casos de alerta, y en unas condiciones menos limitantes y más sistemáticas.

40 En el caso de órganos internos, se practican pruebas ópticas por endoscopia, por las vías naturales o mediante un catéter introducido en los vasos sanguíneos o las arterias, que permiten analizar por espectroscopia la naturaleza de las células externas del órgano considerado. Esto sistemas, denominados a veces de biopsia óptica, utilizan unas sondas que comprenden un haz de fibras ópticas para transportar la luz desde el interior del cuerpo hasta el operario o a un aparato de registro, y de este modo obtener una imagen en dos dimensiones de la superficie del órgano observado, como por ejemplo en el documento WO/2006/000704.

45 Estos sistemas de múltiples fibras utilizan a veces unas técnicas de medición de la fluorescencia de las células bajo una excitación luminosa, como por ejemplo en el documento US 5 562 100 o bien US 5 303 026. Otros aparatos utilizan unas sondas de obtención de imágenes que entran en contacto con la superficie externa de los órganos, o que se mantienen ligeramente alejados de esta superficie como en el documento WO/2008/020130 que describe una fibra que sale de la sonda para penetrar parcialmente en un alveolo pulmonar para visualizar las paredes interiores de este.

55 Sin embargo, tanto desde el exterior del cuerpo como en endoscopia, existen pocas soluciones simples que permitan un análisis de los tejidos situados en el interior, es decir detrás de la mucosa de un órgano compacto como un ganglio, o en el interior de la pared es decir entre las mucosas de un órgano hueco como el corazón o los pulmones, o simplemente detrás de la epidermis como un músculo o una mama.

60 Se han desarrollado algunos instrumentos ópticos, que están previstos para clavarse dentro de los tejidos y realizar diferentes análisis. Se pueden citar para ello el documento EP 0 483 618 que describe una aguja que contiene un plástico transparente que permite visualizar el color de la sangre en el lado proximal cuando penetra dentro de una vena.

65 Algunos documentos como US 4566438, US 4269192, WO 9214399A1 describen una aguja cortante que integra varias fibras ópticas para analizar un tejido. La patente EP 0635238 integra una fibra monomodo en una sonda puntiaguda parcialmente transparente para realizar una Tomografía Óptica Coherente (OCT), o la patente

US 20050027199 que inserta unas fibras dentro de unas herramientas que cortan siempre para realizar unas mediciones de OCT. La patente WO 2008068685 describe un dispositivo constituido por una sonda de múltiples fibras integrada en una aguja de biopsia para la espectroscopia, la patente EP 0513986 propone un dispositivo con fibra integrada dentro de una sonda cortante para medir la fluorescencia exógena inducida por unos fotosensibilizadores (photofrin) en un tumor. La patente WO 03/020119 A2 describe un dispositivo subcutáneo con aguja, múltiples sensores y múltiples fibras colocado en profundidad destinado a hacer unas mediciones de difusión, de pO<sub>2</sub>, de espectrometría de absorción, de impedancia eléctrica, de temperatura.

Todos estos dispositivos utilizan medios de análisis complejos y caros, lo que limita las posibilidades de difusión del sistema.

Ninguno de los dispositivos subcutáneos con aguja descritos con anterioridad prevé ni permite detectar la muy débil señal de fluorescencia endógena del tumor de forma satisfactoria, en particular en un dispositivo con un diámetro muy pequeño como el de las agujas más finas (calibre 23G y 25G). Su uso es, por lo tanto, tan invasivo como una biopsia y presenta, por lo tanto, poco interés en una utilización previa a una biopsia, por ejemplo como detección o como confirmación en caso de duda en la interpretación de una radiología de detección.

Además, estos aparatos presentan una estructura de sonda que es a menudo demasiado compleja para esterilizarse fácilmente en un autoclave. Ahora bien, la complejidad de estas sondas hace que sean demasiado caras de producir para considerarlas como desechables, en particular en el contexto de una prueba de detección o preoperatoria utilizada en una población muy numerosa.

Un objetivo de la invención es proporcionar medios y métodos que permitan realizar pruebas más simples, más rápidas y menos costosas, por ejemplo, en detección complementaria de la ecografía después de la radiología, limitando las restricciones de entorno, de desplazamiento, de tiempo, pero también de competencias del operario. De este modo, se busca proporcionar medios de pruebas complementarias accesibles en un consultorio de médico especialista o en un centro de radiología no hospitalario.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un medio para explorar la fluorescencia endógena, señal muy débil en el interior de los órganos macizos mediante una aguja de diámetro mínimo.

Otro objeto de la presente invención es la realización de una sonda óptica de fibra para el diagnóstico óptico de fluorescencia endógena en profundidad de los tumores.

#### Descripción de la invención

La invención propone un dispositivo de observación o de diagnóstico *in vivo* por fluorescencia endógena de un tejido biológico compacto o de un órgano vivo, que comprende una sonda provista de un extremo proximal en el lado del operador y un extremo distal en el lado del tejido que hay que observar. Este dispositivo se define en la reivindicación 1.

De acuerdo con la invención, esta sonda comprende:

- una aguja hueca que acaba en el extremo distal en una punta cortante adaptada para penetrar en la superficie del tejido que hay que observar y para clavarse en el interior de dicho tejido;
- rodeando de forma solidaria una fibra óptica única cuyo extremo proximal está conectado o está preparado para conectarse con medios de inyección y de recogida de luz, y cuyo extremo distal presenta un perfil transversal en la continuidad de la punta de la aguja.

El dispositivo comprende, además:

- medios de inyección y de recogida de luz preparados para inyectar una señal luminosa, denominada de ida, en el extremo proximal de la fibra óptica, y recibir del extremo distal de la fibra óptica única una señal luminosa denominada de retorno de retro difusión y de fluorescencia endógena generada por la excitación causada por dicha luz inyectada;
- un dispositivo de análisis para medir dicha señal de retorno; y
- medios de telemetría óptica fijados en la parte exterior de dicha sonda y preparados para medir en tiempo real y transmitir la profundidad de penetración de dicha sonda en el interior del tejido a partir de una medición de la distancia hasta la superficie exterior de dicho tejido.

De preferencia, la fibra óptica es del tipo multimodo, lo que aporta mejores rendimientos, por ejemplo, para una mayor sensibilidad y facilidad de ajuste.

De acuerdo con las formas de realización, el dispositivo de análisis puede ser, por ejemplo, de espectrofotometría como se conoce en el estado de la técnica.

También se puede realizar mediante un dispositivo que solo mide la intensidad de la señal de fluorescencia endógena, por ejemplo, para compararla con la intensidad de la parte retrodifundida de la luz de excitación.

5 Al pinchar la aguja en el órgano en cuestión, por ejemplo, en la mama, a través de la piel, la invención permite evaluar la naturaleza de las células situadas en la punta de la aguja.

Esta aguja presenta unas dimensiones y unas características similares a las de las agujas de tipo estándar, de preferencia las más finas, utilizadas para inyecciones o punciones habituales, como las de las vacunas o las de extracciones sanguíneas.

10 De este modo, se puede realizar en un contexto médico simple y de proximidad un primer análisis de las células sospechosas incluso en el interior de un órgano o detrás de la piel.

15 En una forma de realización, los medios de inyección y de recogida de luz están preparados para conectarse a un espectrofotómetro preparado para observar la parte del tejido situada en contacto con el extremo distal de la fibra óptica, midiendo en el extremo proximal de esta fibra la retrodifusión de la luz inyectada y la fluorescencia endógena generada por la excitación causada por dicha luz inyectada.

20 De acuerdo con una particularidad, el dispositivo de análisis está preparado para conectarse con medios digitales de cálculo preparados para realizar un análisis de la intensidad, o de la duración, o de la longitud de onda de la luz retrodifundida y de la fluorescencia generada, o de una combinación de estas tres magnitudes.

25 En una forma de realización, los medios de inyección de luz inyectan una luz con una longitud de onda comprendida entre el infrarrojo cercano, por ejemplo un micrómetro e incluso 1,6 o 2  $\mu\text{m}$ , y el ultravioleta cercano, por ejemplo 370 e incluso 300 o 250 nanómetros.

Por ejemplo, los medios de inyección de luz comprenden al menos una fuente de luz láser, como un diodo láser de 405 nm, para generar la luz inyectada.

30 De acuerdo con otra particularidad, el dispositivo de análisis está preparado para conectarse con medios digitales de cálculo preparados para realizar un análisis de la intensidad, y posiblemente de la longitud de onda de la fluorescencia generada.

35 En una forma preferente de realización, los medios de inyección de luz inyectan una luz con una longitud de onda comprendida entre 370 y 420 nanómetros. La potencia del diodo láser se selecciona tal que la potencia en la salida de fibra se sitúe en el límite permitido en función de las normas de seguridad láser sobre la piel.

40 Por ejemplo, los medios de inyección de luz comprenden una única fuente de luz láser, como un diodo láser de 405 nm, para generar la luz inyectada. Esta luz se focaliza mediante un objetivo hacia la entrada de la fibra después de haber pasado a través de un elemento separador, por ejemplo un cubo o una lámina.

45 La señal de retorno que proviene de la misma fibra única se recoge mediante el mismo objetivo que se ha utilizado para la inyección, y a continuación se vuelve a dirigir hacia el elemento separador que lo devuelve hacia el dispositivo de análisis.

En una primera variante, el dispositivo de análisis comprende un filtro interferencial que corta la longitud de onda de excitación y que deja que pasen las longitudes de onda superiores, y un objetivo que focaliza la luz en la entrada de un espectrofotómetro enfriado.

50 En una segunda variante, el dispositivo de análisis comprende una lámina dicróica, con una longitud de onda de separación ligeramente superior a la de la luz inyectada, que separa la señal en dos canales. La luz del canal que corresponde a la longitud de la luz inyectada se focaliza en un fotodiodo, y la luz del canal que corresponde a las longitudes de onda de la fluorescencia se focaliza en un fotodiodo de avalancha. Las dos señales se tratan a continuación electrónicamente.

#### 55 Configuración de la aguja

60 La utilización como señal de fluorescencia endógena, o autofluorescencia, permite evitar el empleo de productos específicos para reforzar esta fluorescencia, que son a menudo productos complicados de manejar ya que son fuente de efectos secundarios indeseables para el paciente.

Ahora bien esta fluorescencia endógena produce por naturaleza una señal muy débil, que es por lo tanto difícil de detectar y de medir.

65 Muchas agujas médicas existentes para diferentes tipos de inyecciones presentan un bisel de 15° o de 30°. El ángulo de 90° corresponde de este modo a un extremo plano y perpendicular al eje de la aguja.

De manera preferente, el extremo distal de la aguja y de la fibra óptica presenta un perfil transversal en un bisel simple que forma con el eje de la aguja un ángulo comprendido entre 10° y 25°, e incluso 20°, y en particular de 15°. Hay que señalar que la noción de bisel "simple" corresponde a un bisel con una única superficie principal, pero no excluye ligeras afiladuras laterales de la parte metálica alrededor de la punta.

5 Además de la afiladura, la utilización de un ángulo más bien agudo permite en efecto reducir la resistencia a la penetración y limitar el dolor causado. También permite recoger una señal suficiente en una aguja con un diámetro mínimo ya que es necesario presentar la mayor superficie posible de interacción.

10 De acuerdo con otra particularidad, la sonda consta, además, de una resina que une en una misma superficie continua y estanca el extremo distal de la fibra óptica con la punta de la aguja.

De este modo, se evitan los riesgos de disgregación de la punta de la fibra que podría entonces dejar partículas en el interior del cuerpo del paciente en el momento de la retirada de la aguja.

15 De manera preferente, se utilizarán las agujas más finas para reducir el dolor, esto es de 23G o 25G.

La fibra en el interior de la aguja será de preferencia una fibra de sílice, de preferencia un sílice optimizado para la transmisión en el azul y el verde, por ejemplo en la banda 400-600 nm, y con una dimensión de núcleo del orden de 200 µm para una aguja de 25G.

De este modo el conjunto de la aguja y de la fibra son lo suficientemente simples y baratos de fabricar como para poder diseñarse como dispositivo de un solo uso, lo que permite evitar que el filo se desafilé con los múltiples usos.

#### 25 Mediciones múltiples

Otro objetivo de la invención es proporcionar un dispositivo que permite un análisis preciso y en una determinada zona en el interior de los tejidos involucrados, limitando al mismo tiempo el número de perforaciones, y por lo tanto los traumatismos y el dolor.

30 Para ello, la invención propone realizar varias mediciones a lo largo de una misma operación de perforación, punto por punto en toda la profundidad explorada por la aguja.

35 Un objeto de la presente invención es por tanto permitir proporcionar una señal de diagnóstico de forma precisa en varias profundidades diferentes en la misma trayectoria.

Para ello, el dispositivo de acuerdo con la invención comprende, además, medios de telemetría óptica fijados en la parte exterior de la sonda y preparados para medir y transmitir la profundidad de penetración de dicha sonda en el interior del tejido a partir de una medición de la distancia hasta la superficie exterior de dicho tejido.

40 Además, los medios digitales de cálculo pueden prepararse para desencadenar y grabar una multitud de mediciones a una multitud de profundidades diferentes a lo largo de un desplazamiento de la sonda en el eje longitudinal de la aguja, y para correlacionar el análisis de esta multitud de mediciones con dicha multitud de profundidades.

45 De este modo, la sonda se puede utilizar para realizar de manera más fácil una multitud de mediciones a una multitud de profundidades diferentes en una misma introducción de la sonda a través de la piel o la superficie del órgano considerado, de preferencia durante la extracción. Al realizar de forma automática una medición para cada paso de profundidad durante un desplazamiento, o una media de varias sucesivas para cada profundidad, se obtiene una cartografía lineal de análisis de los tejidos en toda la profundidad de penetración. La correlación automática de los medios de telemetría con el registro de las mediciones permite retirar la aguja sin ninguna limitación particular en cuanto a la regularidad o la velocidad del movimiento de retirada.

50 De acuerdo con una particularidad, los medios de telemetría óptica comprenden al menos un par de fibras ópticas yuxtapuestas, entre las cuales una primera fibra de telemetría envía en paralelo al eje de la aguja un haz de luz hacia la superficie exterior del tejido que hay que observar, y una segunda fibra de telemetría recoge la luz retrodifundida por dicha superficie, y se conecta a un fototransistor o un fotodiodo que mide la fracción retrodifundida por la superficie en el interior del flujo de luz emitida por la primera fibra de telemetría, proporcionando de este modo una medición de la distancia hasta dicha superficie exterior.

60 De manera más particular, los medios de telemetría pueden comprender un telémetro óptico de triangulación, por ejemplo láser.

Las diferentes características expuestas más arriba se pueden combinar entre sí de diferentes formas, y se mencionan aquí de forma explícita sus diferentes combinaciones y se especifican.

65

Aplicaciones

5 En las aplicaciones típicas, como el análisis de anomalías mamarias, la invención se puede implementar en unas formas de realización en las que la sonda está conformada para una utilización por el exterior del cuerpo para la observación o el diagnóstico *in vivo* de los tejidos u órganos mediante su penetración a través de la epidermis.

10 La sonda puede por tanto presentar unas dimensiones para el diámetro exterior de la aguja 3 y respectivamente para el diámetro exterior de la fibra 2 inferiores a 2,10 mm y respectivamente 1,50 mm, siendo compatibles con una aguja estándar de tipo calibre 14. De manera más particular, las dimensiones de la aguja y de la fibra podrán ser inferiores a 1,30 mm y respectivamente 0,80 mm, es decir compatibles con una aguja estándar de tipo calibre 18 o superior.

Las dimensiones que corresponden a las agujas de 23 o 25G constituyen una solución interesante.

15 El dispositivo permite llevar a cabo un diagnóstico óptico en profundidad de los tumores en el campo de la oncología, con la ventaja de limitar el aspecto invasivo del procedimiento, de una buena biocompatibilidad, al limitar el tiempo de implementación y las competencias por parte del operario, así como por un coste limitado. Es posible, por ejemplo, considerar una sonda que utiliza unas agujas desechables, o una sonda desechable en sí misma.

20 De este modo, la invención permite un procedimiento de examen y de análisis de una zona sospechosa de ser un tumor, por ejemplo un tumor mamario.

25 Se explorará el tumor, por ejemplo, con una aguja de calibre 18 o 23 o superior, que contiene una fibra con un diámetro de 200 µm de núcleo, e incluso 730 µm o inferior. La aguja tendrá una longitud del orden de 10 cm al menos para satisfacer las necesidades de la exploración mamaria. El tumor se localizará con la ecografía de forma similar a los procedimientos de biopsia mediante aguja fina y se utilizará la aguja y la señal óptica para explorar la zona tumoral y una zona sana para su comparación.

30 Un procedimiento podrá ser insertar la aguja a través del tumor de forma rápida para limitar el dolor, y controlar la posición de la aguja en la ecografía. A continuación, se retira lentamente la aguja. Las mediciones se toman de forma permanente y se organizan por medio del dispositivo telemétrico, por ejemplo, a una velocidad de aproximadamente 5 segundos por centímetro para un tiempo de adquisición de entre 100 ms y 500 ms. De este modo, se obtendrá una resolución espacial comprendida entre 0,2 mm y 1 mm. Se visualizarán los datos y se registrarán en tiempo real, al mismo tiempo que las imágenes de vídeo de la ecografía.

35 En otras aplicaciones, también se puede considerar implementar la invención en unas formas de realización en las que la sonda está conformada para una utilización endoscópica para la observación o el diagnóstico *in vivo* del interior de tejidos o de órganos compactos, mediante su penetración a través de la envoltura de estos tejidos u órganos desde una vía accesible por endoscopia. Puede tratarse, por ejemplo, de una forma de realización en la que la sonda presenta unas dimensiones que le permiten introducirse dentro del canal operador de un endoscopio con sus medios de telemetría situados en la salida del canal operador. Para ello, el modo telemétrico de medición de la distancia descrito con dos fibras es especialmente adecuado.

45 Se prevén unas formas variadas de realización de la invención, que integran según el conjunto de sus combinaciones posibles las diferentes características opcionales aquí expuestas.

Se mostrarán otras particularidades y ventajas de la invención en la descripción detallada de una forma de implementación en modo alguna limitativa, y de los dibujos adjuntos, en los que:

- 50 - la FIGURA 1 es una vista esquemática en sección que ilustra una forma de realización de la invención en la posición de análisis en una supuesta zona tumoral situada bajo la piel;
- la FIGURA 2A es un esquema que ilustra la arquitectura de los medios de inyección y recogida de luz, en una forma de realización de la invención;
- 55 - la FIGURA 2B es un esquema que ilustra una variante de la arquitectura del dispositivo de análisis en una forma de realización de la FIGURA 2A;
- la FIGURA 3 es un gráfico experimental de intensidad normalizada en función del espectro, que ilustra la validez de los resultados obtenidos con la arquitectura de fluoroscopia endógena por fibra óptica de la invención con respecto a los obtenidos con un microscopio confocal;
- 60 - la FIGURA 4 es un gráfico experimental de intensidad en función del espectro, que ilustra la validez de la detección por diferencia de intensidad realizada mediante la arquitectura de fluoroscopia endógena por fibra óptica de la invención mediante la comparación entre los resultados obtenidos para un tejido tumoral y un tejido sano;
- 65 - la FIGURA 5 es un gráfico experimental de intensidad normalizada en función del espectro, que ilustra la validez de la detección por desplazamiento espectral realizada mediante la arquitectura de fluoroscopia endógena por fibra óptica de la invención mediante la comparación entre los resultados obtenidos para un tejido tumoral y un tejido sano;

- la FIGURA 6 es un gráfico experimental de intensidad en función del espectro, que ilustra los ruidos de fondo obtenidos en un tejido sano con la arquitectura con aguja y fibra afilada comparados con los obtenidos con la arquitectura con solo fibra de extremo recto;
- la FIGURA 7 es un gráfico experimental de intensidad en función del espectro, que ilustra los resultados obtenidos en un tejido tumoral con la arquitectura con aguja y fibra afilada comparados con los obtenidos con la arquitectura con solo fibra de extremo recto.

Descripción de las figuras

En la forma de realización ilustrada en la FIGURA 1 y FIGURA 2A y 2B, la sonda 10 del dispositivo de acuerdo con la invención comprende en su extremo distal 11 una fibra óptica 2 incluida dentro de una aguja 3 hueca que acaba en una punta cortante 4. La fibra se pega dentro del hueco de la aguja y se pule en su extremo distal 21 de forma que encaje con la forma cortante de la punta 4 de la aguja. El ángulo de pulido del extremo distal 21 de la fibra óptica 2 corresponde al del filo 4 de la aguja.

Un dispositivo 6 de inyección y de recogida de la luz colocado en la entrada proximal 22 de la fibra inyecta una señal luminosa de ida 601, el tejido 91 situado en el extremo distal de la aguja y de la fibra devuelve una señal de retorno luminosa 602 de retrodifusión y de fluorescencia (endógena) a la fibra 2. Esta señal de retorno 602 se transmite mediante la fibra 2 al dispositivo de inyección y recogida de luz 6 que la analiza, en particular en intensidad y longitud de onda. Un telémetro óptico 7 colocado en el exterior de la boquilla proximal 1 de la aguja mide la distancia D7 a la piel y permite deducir la profundidad P10 de la zona explorada 91.

En la forma de realización ilustrada en la FIGURA 2A, el dispositivo de inyección y recogida de luz 6 comprende una fuente de luz 61 focalizada en la entrada 22 de la fibra 2 a través de una lámina separadora 62, que recoge la señal de retorno 602 y la devuelve hacia un espectrofotómetro 66 que analiza la señal de retorno en intensidad y longitud de onda, e incluso en duración.

La luz 601 inyectada en la fibra 2 se sitúa en el campo de longitud de onda comprendido entre el infrarrojo cercano y el ultravioleta cercano, y puede comprender una o varias fuentes láser, continuas o por impulsos.

En particular, para la observación mediante la fluorescencia endógena, la luz inyectada se sitúa de preferencia entre 370 y 420 nanómetros.

En una variante ilustrada en la FIGURA 2B, el dispositivo de análisis 60 comprende medios de separación de acuerdo con la longitud de onda (aquí una lámina dicróica) 67, con una longitud de onda de separación de entre 5 y 30 nm superior a la de la luz inyectada (esto es, por ejemplo, una longitud de onda de separación de 420 nm), dispuesta para separar toda o parte de la señal de retorno 602 en dos canales:

- se forma un primer canal 6021 en cual comprende la luz que corresponde a las longitudes de onda de la fluorescencia endógena de los tejidos observados 91 (aquí la luz que ha atravesado la lámina dicróica 67), y a continuación se focaliza mediante un objetivo (aquí una lente 651) en un primer fotodetector 661, aquí un fotodiodo de avalancha 661; y
- un segundo canal (6022) en el que la luz corresponde a la longitud de la luz inyectada 601 (aquí la luz reflejada por la lámina dicróica), y se focaliza mediante un objetivo (652) en un segundo fotodetector, por ejemplo un fotodiodo 662.

Después, las dos señales se tratan electrónicamente y se comparan mediante medios de cálculo y/o de representación.

Al filtrar de este modo la señal de retorno 602 según su longitud de onda, se puede medir la fluorescencia endógena simplemente midiendo solo su intensidad, aquí en el diodo de avalancha 661, que se puede comparar a continuación con la intensidad de excitación medida por el fotodiodo 662 del segundo canal. Se obtiene en particular un dispositivo de análisis 60 simple, compacto y robusto, realizable con unos componentes poco numerosos y baratos; y bien adaptado a las rápidas fluctuaciones de señales durante la penetración de la aguja en la piel.

Con el fin de identificar la profundidad de la aguja el telémetro óptico 7 situado en la base 1 de la aguja 3 comprende un par de fibras ópticas de telemetría yuxtapuestas (no representadas). Una primera fibra de telemetría envía un haz 71 de luz en el eje E3 de la aguja 3. Una segunda fibra de telemetría recoge la luz retrodifundida por la piel o la superficie 90 del órgano 9. En el extremo proximal de la segunda fibra de telemetría, un detector como, por ejemplo, un fototransistor mide la fracción del flujo 71 retrodifundida por la piel 90, lo que permite evaluar la distancia D7 entre la piel 90 y el telémetro 7, y/o la variación de esta distancia D7. La variación de esta distancia D7 permite que el dispositivo mida y registre la profundidad P10 de penetración de la sonda en el interior del tejido 9 explorado.

De acuerdo con una variante del telémetro, no representado aquí, el telémetro óptico situado en la base de la aguja comprende un telémetro óptico de triangulación, que se puede realizar según diferentes tecnologías como, por ejemplo, con LED clásico o con láser.

De acuerdo con una forma de realización, el dispositivo sonda 1 comprende una única fibra óptica 2 con un diámetro exterior de 736  $\mu\text{m}$  (aproximadamente), con un diámetro de núcleo de 300  $\mu\text{m}$  y con una apertura digital de 0,22. Esta fibra se inserta dentro del hueco de una aguja 3 de tipo 18G ("calibre 18"), con una punta cortante 4 que tiene un filo inclinado a 15°.

5 De preferencia, de acuerdo con otra forma de realización, la fibra óptica 2 tiene un diámetro exterior de 250  $\mu\text{m}$ , con un diámetro de núcleo de 200  $\mu\text{m}$  y con una apertura digital de 0,22. Esta se inserta dentro del hueco de una aguja 3 de tipo "calibre 25", con una punta cortante 4 que tiene un filo inclinado a 15°.

10 La fibra 2 se inserta y se pega dentro del hueco de la aguja 3 con cola epoxi. Esta se pule a continuación de forma que encaje con la forma cortante del extremo de la aguja. Se conserva una fina capa de cola epoxi, por ejemplo transparente, en la superficie, posiblemente solo en el contorno de la fibra, que rellena los espacios y prevendrá la disgregación de los ángulos del final de la fibra.

15 El tejido o el órgano 9 que hay que explorar, se pincha con la aguja 3, hasta que se atraviesa el tumor 5 que hay que analizar.

20 El dispositivo de inyección y de recogida de luz 6 colocado en la entrada de la fibra 2 está constituido por una fuente de luz 61 que envía un haz colimado 601 que atraviesa la lámina separadora 62 y que después converge en la cara de entrada del extremo proximal 22 de la fibra 2, después de atravesar el primer objetivo 63. La luz de retorno 602 que devuelve el tumor vuelve a pasar por el primer objetivo 63 y a continuación se desvía por el separador 62 hacia un filtro 64 que atenúa la longitud de onda que emite la fuente 61, y a continuación se inyecta por medio de un segundo objetivo 65 hacia el espectrómetro 66.

25 A título de ejemplo no limitativo la fuente de luz 61 puede comprender o estar constituida por un diodo láser colimado de 405 nm de potencia 20 mW, la lámina separadora 62 de un cubo separador, los objetivos 63 y 65 de objetivos de microscopio X10, el filtro 64 de un filtro de paso alto con una longitud de onda de corte 420 nm, el espectrofotómetro 66 de un espectrofotómetro de fibra con módulo CCD enfriado por efecto Peltier.

30 La parte 91 del tejido 5 o 9 situada en el extremo distal 21 y 4 de la fibra 2 y de la aguja 3 retrodifunde la luz incidente 601 dentro de la fibra. Esta se excita por otra parte con esta misma luz incidente 601, lo que genera además una señal de fluorescencia de la que una parte del flujo la recoge el extremo distal 21 de la fibra 2. Se analiza la luz 602 devuelta hacia el dispositivo de inyección y recogida 6, en particular en intensidad, duración y longitud de onda mediante el espectrofotómetro 66. El resultado de este análisis, o de los cálculos realizados a partir de todas o parte de estas magnitudes, permite un diagnóstico del material explorado en profundidad, sin extracción.

35 Este diagnóstico se basa en las especificidades de intensidad, espectro y duración de la señal tumoral que forma una firma denominada firma tumoral, cuyas características han estudiado y evaluado los inventores, como se describe a continuación.

40 Se coloca un telémetro óptico 7 sobre la boquilla exterior, es decir la parte proximal de la aguja 3, y mide la distancia D7 desde la boquilla de la aguja hasta la piel 90. Al conocerse la longitud D3 de la aguja 3, esto permite que unos medios de cálculo (no representados) conozcan la profundidad P10 de la zona explorada, y que proporcionen y registren las señales identificadas cada una en función de su profundidad.

45 La aguja se clava rápidamente para reducir el dolor, y a continuación se retira suavemente, cuanto más lentamente se retire mejor será la resolución espacial de la medición. En cada punto se conoce la profundidad de la zona explorada por medio del telémetro. A título de ejemplos no limitativos la señal de diagnóstico puede estar constituida por la intensidad global de fluorescencia generada por una excitación de 405 nm, por la forma del espectro, y/o por la intensidad retrodifundida a 405 nm.

#### Resultados de firma espectral

55 Los inventores han probado un prototipo que corresponde a la forma de realización aquí descrita, para validar los resultados obtenidos con este tipo de arquitectura y a 405 nm.

60 El gráfico de la FIGURA 3 representa la intensidad normalizada con la arquitectura de fluoroscopia endógena por fibra óptica de la invención, en un rango espectral que va de 480 nm a 750 nm, comparada con los resultados de un microscopio confocal, que constituye de ordinario una referencia en la materia. La conformidad de estas dos curvas muestra que la arquitectura del dispositivo de acuerdo con la invención da unos resultados muy cercanos al microscopio confocal, signo favorable en cuanto a la validez de los análisis que se podrían extraer.

65 El gráfico de la FIGURA 4 representa la intensidad de fluorescencia obtenida por el dispositivo de acuerdo con la invención en un rango espectral entre 430 nm y 700 nm, de media para diez mediciones en una muestra tumoral demostrada (curva gruesa en la parte superior) mediante su comparación con una muestra sana (curva fina en la parte inferior). La intensidad alrededor del pico 510 nm es aproximadamente cinco veces más alta para la muestra



tumoral, y constituye de este modo un criterio serio de diferenciación que se puede utilizar para establecer un análisis e incluso un diagnóstico por medio del dispositivo de acuerdo con la invención.

5 El gráfico de la FIGURA 5 representa las intensidades de la FIGURA 4 tras la normalización de la intensidad. Esta normalización permite constatar entre otras cosas un desplazamiento espectral hacia el rojo que va de 10 nm a 25 nm. Este desplazamiento espectral constituye otro criterio de diferenciación que se puede utilizar para establecer un análisis e incluso un diagnóstico por medio del dispositivo de acuerdo con la invención.

10 De este modo, estos dos criterios resultan especialmente interesantes, juntos o por separado, combinados con la arquitectura aquí descrita.

15 De este modo el dispositivo de acuerdo con la invención puede comprender medios digitales de cálculo programados o preparados para calcular uno u otro de estos criterios o una combinación de estos criterios. El aparato puede por tanto extraer un análisis, por ejemplo, cuantitativo o en una representación gráfica lineal, e incluso compararlo con una tabla de diagnósticos para emitir un diagnóstico o una ayuda al diagnóstico.

#### Rendimiento de la sonda biselada

20 A partir de la validación de la firma espectral, los inventores han estudiado de manera más precisa los resultados obtenidos con una sonda afilada integrada dentro de una aguja de acuerdo con la invención, comparándola con la configuración de una fibra óptica sin aguja y cuyo extremo distal presenta una superficie recta, es decir a 90° esto es perpendicular al eje de esta fibra.

25 El gráfico de la FIGURA 6 representa la intensidad obtenida dentro del agua por el dispositivo de acuerdo con la invención en un rango espectral de 430 nm a 750 nm, comparada con un montaje con una fibra desnuda con un extremo distal a 90°.

30 El gráfico de la FIGURA 7 representa la intensidad obtenida por el dispositivo de acuerdo con la invención en el mismo rango espectral tras la sustracción del ruido de fondo, para una muestra tumoral, comparada con un montaje con una sola fibra con un extremo distal a 90°. Esta figura muestra que la forma de las señales medidas en una muestra de tejido humano permanece sin cambios sea cual sea la sonda utilizada, con un factor de atenuación de aproximadamente dos.

35 La experimentación muestra que la señal de la fibra pulida a 15° bajo la aguja es lo suficientemente fuerte para detectarse, y por lo tanto se puede utilizar para la aplicación considerada.

40 Estos resultados se han obtenido con una potencia calculada para cumplir con los criterios de seguridad de empleo del laser *in vivo*. Estos criterios que dependen de la superficie de contacto del extremo distal de la fibra con los tejidos que hay que explorar, sin embargo el hecho de utilizar un bisel aumenta esta superficie. De este modo, se puede aumentar la potencia del láser, y compensar en parte la disminución de la señal constatada con la fibra biselada bajo la aguja.

45 La relación señal ruido (amplitud de señal /amplitud de ruido) para unas mediciones individuales está comprendida entre 6 y 9 para un tiempo de adquisición de un segundo, lo que proporciona unos resultados lo suficientemente significativos para considerar la posibilidad de una medición por punto.

50 La experimentación parece de este modo confirmar la eficacia de la arquitectura de medición con una fibra afilada y bajo la aguja como se describe aquí, de manera más particular en combinación con el dispositivo de inyección y recogida de luz, por ejemplo utilizando uno u otro de los criterios de intensidad o de desplazamiento espectral o los dos.

55 Por supuesto, la invención no está limitada a los ejemplos que se acaban de describir y se pueden aportar numerosas modificaciones a estos ejemplos sin salirse del marco de la invención tal como se define en las reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de observación o de diagnóstico *in vivo* en profundidad de un tejido biológico compacto o de un órgano vivo, en particular de un tumor, que comprende una sonda (10) provista de un extremo proximal en el lado del operario y de un extremo distal (11) en el lado del tejido que hay que observar, y que comprende una aguja hueca (3) que acaba en el extremo distal en una punta cortante (4) adaptada para penetrar en la superficie del tejido que hay que observar y para clavarse en el interior de dicho tejido, y que comprende medios de inyección y de recogida de luz (6), caracterizado por que
- 5
- 10 - la aguja rodea de forma solidaria una fibra óptica única (2), de preferencia multimodo, cuyo extremo proximal (22) está conectado o está preparado para conectarse con dichos medios de inyección y de recogida de luz (6);  
 - el extremo distal (21) de dicha fibra óptica única (2) presenta un perfil transversal en la continuidad de la punta (4) de la aguja (3) en un bisel simple que forma, con el eje (E3) de la aguja, un ángulo comprendido entre 10° y 25°;
- 15 - los medios de inyección y de recogida de luz (6) están preparados para inyectar una señal luminosa, denominada de ida (601), en el extremo proximal de la fibra óptica (2), y para recibir del extremo proximal de dicha fibra óptica (2) al menos una señal luminosa denominada de retorno (602) de fluorescencia endógena generada por la excitación causada por dicha luz inyectada; y  
 - dichos medios de inyección y de recogida (6) comprenden un dispositivo de análisis (60) preparado para medir dicha señal de retorno (602).
- 20
2. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación anterior, caracterizado por que los medios de inyección de luz inyectan una luz con una longitud de onda comprendida entre 370 y 420 nanómetros.
- 25
3. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que los medios de inyección de luz comprenden una fuente (61) de luz láser, como un diodo láser a 405 nm, para generar la luz inyectada (601) que se focaliza mediante un objetivo (63) en la fibra óptica (2) después de haber pasado a través de un elemento separador (62); y por que la señal de retorno (602) que proviene de la misma fibra única (2) la recoge el mismo objetivo (63) que se ha utilizado para la inyección, y a continuación se redirige hacia el mismo elemento separador (62) que la devuelve hacia el dispositivo de análisis (60).
- 30
4. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el dispositivo de análisis (60) comprende un filtro interferencial (64) que corta la longitud de onda de la luz de excitación (601) y que deja que pasen las longitudes de onda superiores, y un objetivo (65) que focaliza toda o parte de la luz de retorno (602) en la entrada de un espectrofotómetro (66).
- 35
5. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el dispositivo de análisis (60) comprende medios de separación de acuerdo con la longitud de onda (67), con una longitud de onda de separación de entre 5 y 30 nm superior a la de la luz inyectada (601), dispuesta para separar toda o parte de la señal de retorno (602) en
- 40
- un primer canal (6021) en el que la luz corresponde a las longitudes de onda de la fluorescencia endógena de los tejidos observados (91) y se focaliza mediante un objetivo (651) en un primer detector (661); y  
 - un segundo canal (6022) en el que la luz corresponde a la longitud de la luz inyectada (601) y se focaliza mediante un objetivo (652) en un segundo fotodetector (662).
- 45
6. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la sonda (10) consta de una resina transparente que une en una misma superficie continua y estanca el extremo distal (21) de la fibra óptica (2) con la punta (4) de la aguja (3).
- 50
7. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la sonda comprende una aguja que presenta dimensiones inferiores o iguales a las de las agujas de tamaño 23G.
- 55
8. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la fibra (2) en el interior de la aguja (3) es una fibra de sílice, optimizada para la transmisión en el espectro azul-verde y con un núcleo del orden de 200 µm.
- 60
9. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende medios de telemetría óptica (7) que están fijados en la parte exterior de la sonda (10) y están preparados para medir y transmitir la profundidad de penetración (P10) de dicha sonda en el interior del tejido (9), a partir de una medición de la distancia (D7) hasta la superficie exterior (90) de dicho tejido.
- 65
10. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación anterior, caracterizado por que los medios de telemetría óptica (7) comprenden al menos un par de fibras ópticas yuxtapuestas, entre las cuales una primera fibra de telemetría envía en paralelo al eje (E3) de la aguja (3) un haz de luz hacia la superficie exterior (90) del tejido (9) que hay que observar, y una segunda fibra de telemetría recoge la luz retrodifundida por dicha superficie (90) y se conecta a un

fototransistor o un fotodiodo que mide la fracción retrodifundida por la superficie (90) en el interior del flujo de luz emitida por la primera fibra de telemetría, proporcionando de este modo una medición de la distancia (D7) hasta dicha superficie exterior (90).

- 5 11. Procedimiento de fabricación de una sonda (10) de un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende las siguientes etapas:
- inserción y pegado de una fibra óptica (2) dentro del hueco de una aguja hueca (3) que acaba en una punta cortante (4); y
- 10 - pulido de dicha fibra óptica (2) en su extremo distal (11) de forma que encaje con la forma cortante de la punta de la aguja (3).

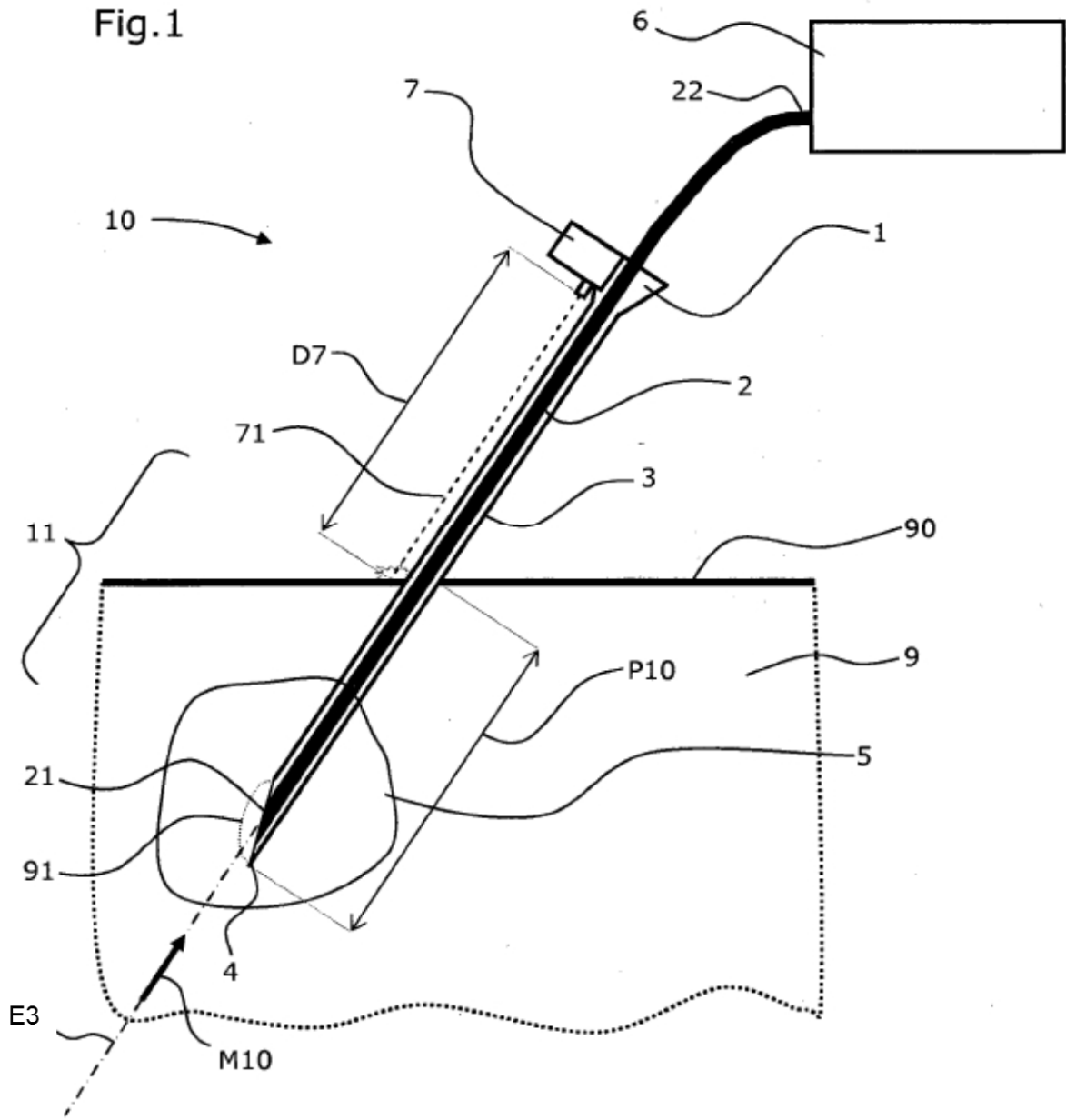


Fig.2A

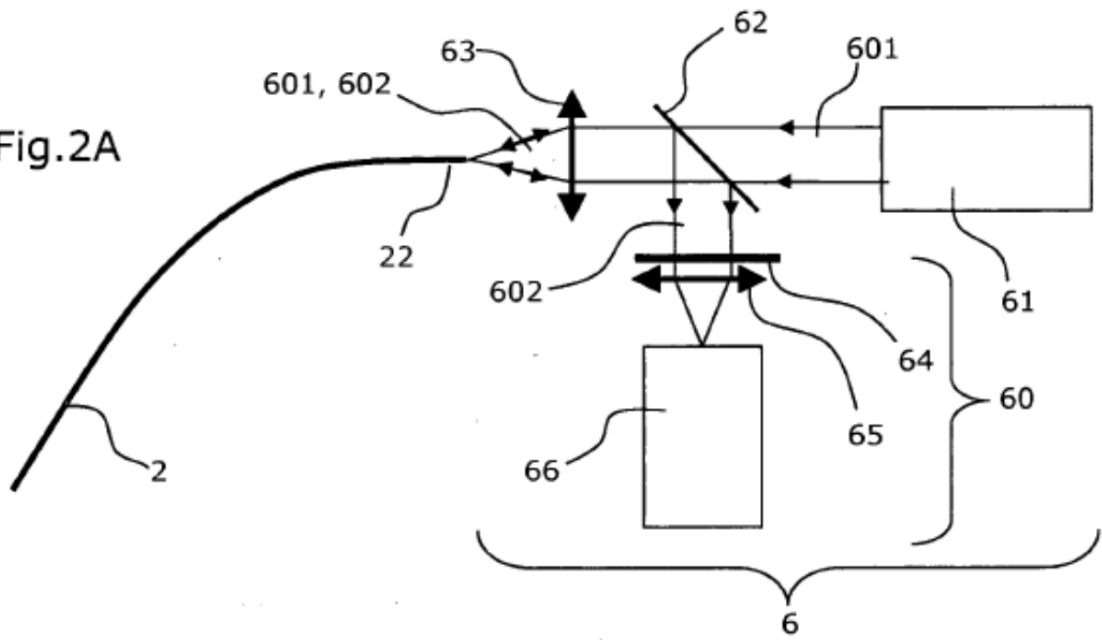


Fig.2B

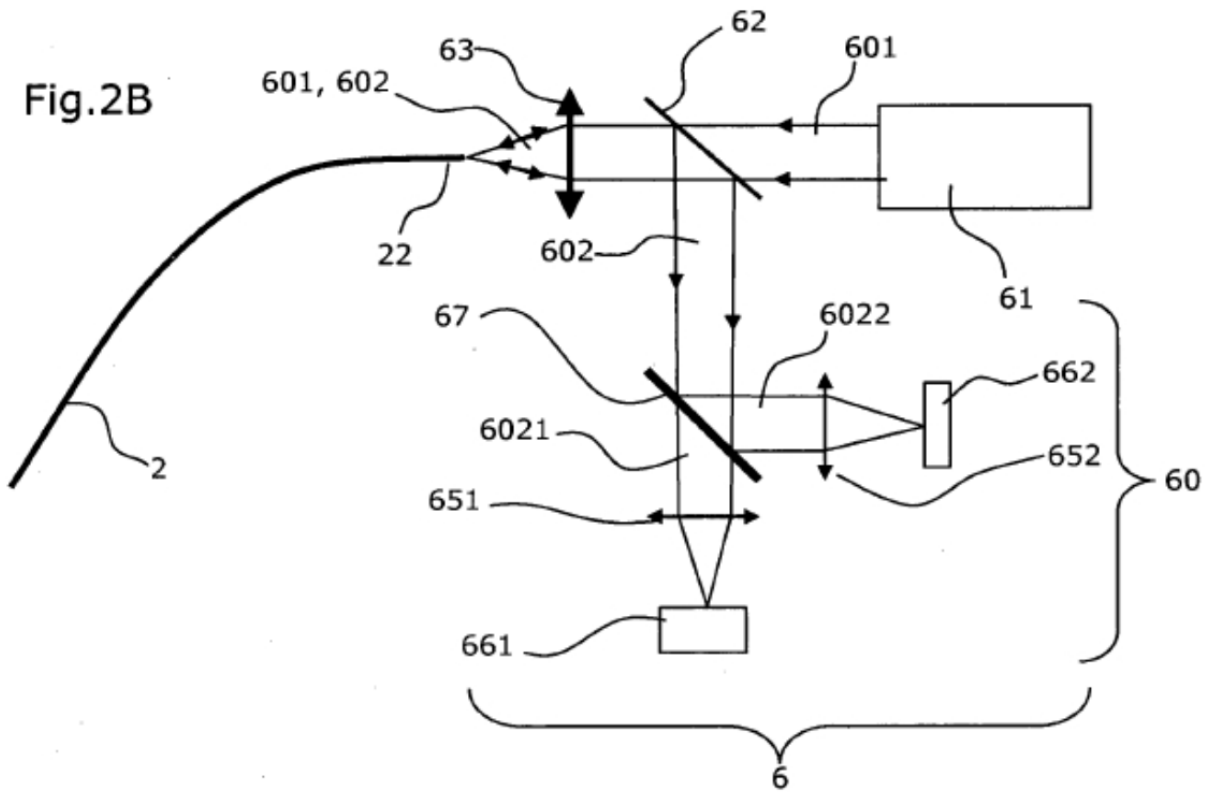


Fig.3

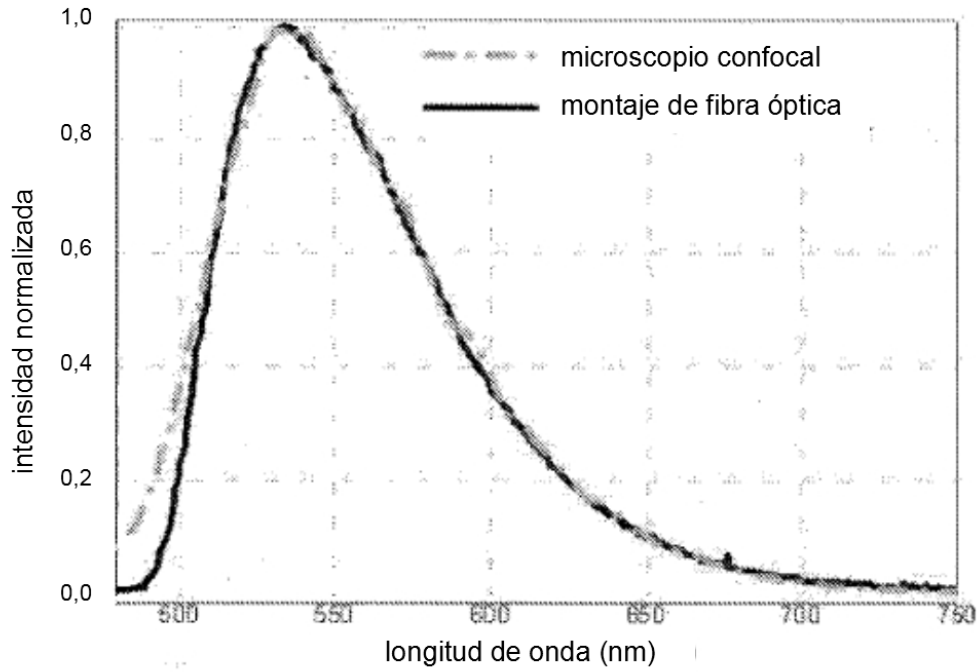


Fig.4

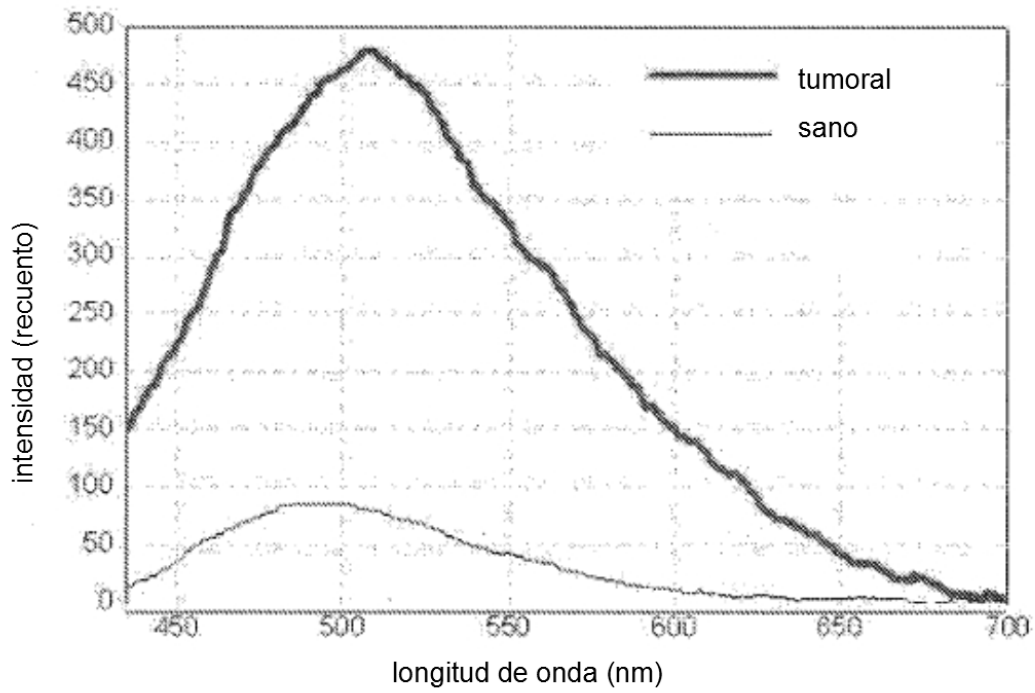


Fig.5

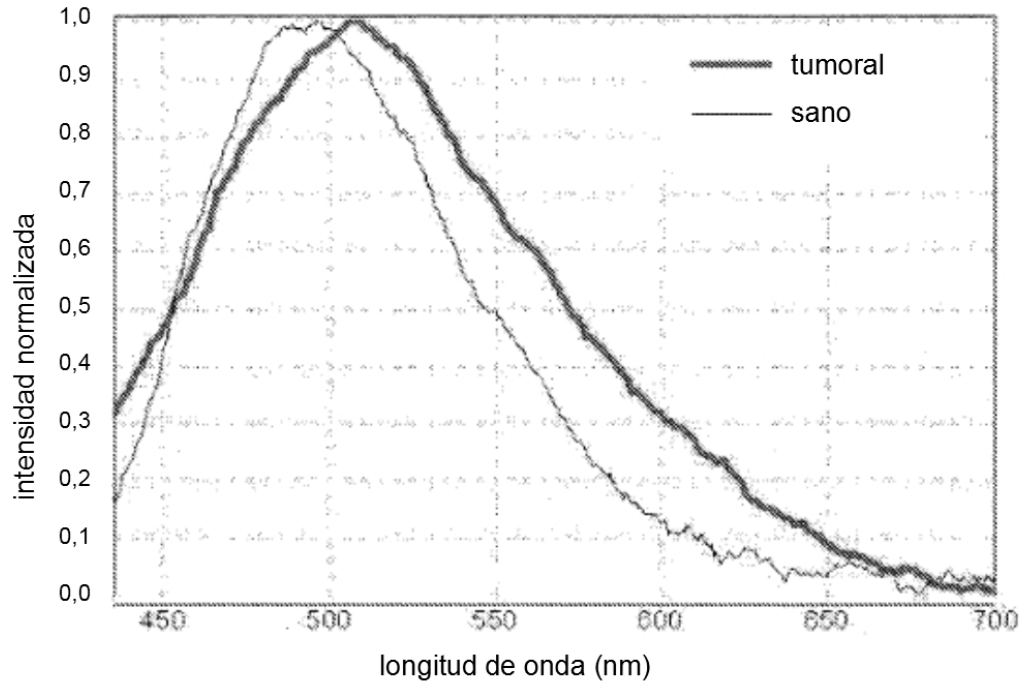


Fig.6

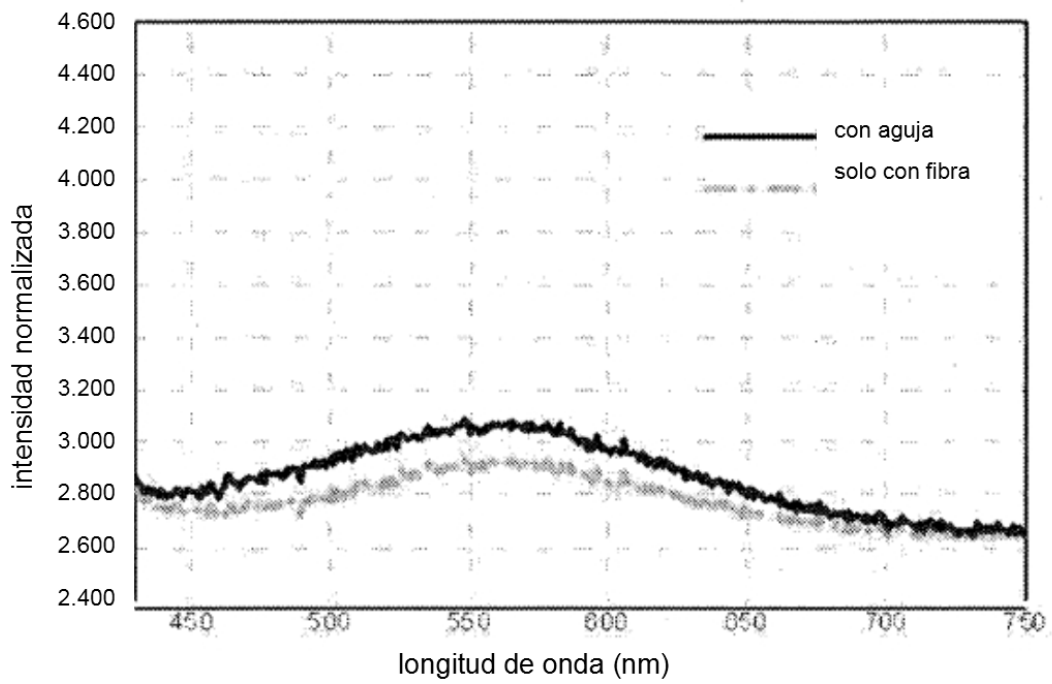


Fig.7

