

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 833**

51 Int. Cl.:

**G01J 3/02** (2006.01)

**G01J 3/10** (2006.01)

**G01J 3/44** (2006.01)

**A61B 5/00** (2006.01)

**G02B 5/22** (2006.01)

**G01N 21/64** (2006.01)

**G01J 3/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2011 E 11710326 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2537009**

54 Título: **Dispositivo de visión portátil**

30 Prioridad:

**16.02.2010 IT RM20100061**

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

**15.09.2016**

73 Titular/es:

**PIERREL PHARMA S.R.L. (100.0%)  
Strada statale Appia 46/48  
81043 Capua (CE), IT**

72 Inventor/es:

**DI NARDO, FRANCESCO;  
MORO, ALESSANDRO y  
PELO, SANDRO**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 582 833 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

Dispositivo de visión portátil.

5 **Estado de la técnica anterior**

El carcinoma oral presenta mundialmente una incidencia de 8,2 casos por cada 100.000 habitantes varones cada año y de 2,8 casos por cada 100.000 habitantes femeninos al año. Sin embargo, en el mundo algunas regiones resultan más afectadas: en el subcontinente indio el carcinoma oral excede el 30% de todos los tumores. Más del 90% de estos tumores se clasifican como "tumor de células escamosas" (Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P., Global Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J. Clin. 55:74-108, 2005).

La edad de incidencia se sitúa entre las sexta y séptima décadas de la vida. Sin embargo, durante las últimas décadas se ha observado un incremento de los casos de carcinoma oral en la edad juvenil con localización prevalente en la lengua.

Los fumadores presentan un riesgo de muerte debido a cáncer en la cavidad oral 5 veces superior que en la población restante. Incluso el consumo excesivo de alcohol fomenta el cáncer de la cavidad oral y la asociación de alcohol y humo del tabaco presenta un efecto sinérgico sobre el incremento del riesgo de desarrollar el tumor.

Desde el punto de vista etiológico aparentemente también presenta cierta importancia una mala higiene oral, prótesis incongruentes, reconstrucciones dentales defectuosas, arcos dentales en oclusión incorrecta, cúspides dentales afiladas, etc. Con frecuencia se ha encontrado ADN vírico (VHP, VHC) en el carcinoma de la cavidad oral. La identificación de todas las lesiones definidas como "precancerosas", tales como la leucoplaquia, la eritroplaquia y el liquen plano, aparentemente resultan particularmente importantes con fines preventivos, ya que constituyen un factor de riesgo específico. Según los datos de la literatura, las lesiones precancerosas pueden transformarse en carcinoma en una cantidad variable, de entre 5% y 18% de los casos.

Hasta el momento no se ha propuesto ningún organismo competente para establecer cribados en poblaciones más amplias. Sin embargo, el estudio de los grupos en riesgo podría resultar útil con fines preventivos.

Actualmente los ensayos de cribado recomendados son el examen clínico y la aplicación de azul de toluidina en la lesión que se sospecha, seguido del diagnóstico definitivo mediante biopsia incisional o excisional.

El azul de toluidina es el ensayo más utilizado. Sin embargo, muestra falsos negativos y el área en el que se fija el colorante no siempre corresponde a la extensión real de la neoplasia; por este motivo, se están desarrollando técnicas prometedoras de prevención secundaria del cáncer de la cavidad oral basadas en aparatos ópticos (W.H. Westra, D. Sidransky, "Fluorescence Visualization in Oral Neoplasia: Shedding Light on an Old Problem", comentario de Poh et al., Clin. Cancer Res. 12(22):6594-7, 15 de noviembre de 2006; Poh C.F., Zhang L., Anderson D.W. et al., "Fluorescence visualization detection of field alterations in margins of oral cancer patient", Clin. Cancer Res. 12:6716-22, 2006).

El diagnóstico realizado mediante la utilización de aparatos ópticos se basa en la evidencia de que algunos tejidos emiten fluorescencia al iluminarlos con luz visible. Este fenómeno se conoce como "autofluorescencia". La autofluorescencia de los tejidos proporciona datos diagnósticamente relevantes para la prevención de tumores en el pulmón, en el cuello uterino, en la piel y en la cavidad oral.

La interacción de la luz con el tejido revela cambios en la estructura y en la actividad metabólica en áreas en las que existe actividad clonal. Más exactamente, la pérdida de autofluorescencia aparentemente refleja complejos remodelados tales como la ruptura del colágeno del tejido, la neoangiogénesis y la reducción del dinucleótido flavín-adenina (concentración de FAD) en la forma oxidada del mismo.

La mucosa oral sana emite una ligera fluorescencia de color verde pálido (515 nm) al iluminarla con luz azul-violeta (450 nm).

En los tejidos displásicos, la autofluorescencia aparentemente se encuentra reducida básicamente debido a alteraciones del metabolismo celular (la concentración de FAD se reduce en las células con metabolismo celular activo) y el efecto de dispersión debido a alteraciones de la estructura celular y la desorganización de la matriz extracelular.

En el caso de que la mucosa oral haya sufrido alteraciones bioquímicas y/o estructurales (hiperplasia escamosa, displasia, carcinoma), puede observarse un área de autofluorescencia reducida.

Una publicación del Journal of Biomedical Optics en 2006 mostró un dispositivo que puede destacar la reducción de fluorescencia, indicando degeneración cancerosa en el área a examen (Lane P.M., Gilhuly T., Whitehead P., Zeng H., Poh C.F., Ng S., Williams P.M., Zhang L., Rosin M.P., MacAulay C.E., "Simple device for the direct visualization

of oral-cavity tissue fluorescence", J. Biomed. Opt. 11(2):024006, marzo-abril de 2006, figura 1). El dispositivo consistía en una fuente de luz conectada mediante un cable de fibra óptica a la parte para asir la herramienta. En ésta, la luz en primer lugar cruza un filtro de excitación, después una lente convergente, seguido de un espejo dicróico y finalmente incide en la mucosa oral. Desde la mucosa oral, la luz viaja posteriormente en una trayectoria de retorno a través del espejo dicróico. Sin embargo, en esta ocasión se dirige hacia el ojo del examinador tras cruzar dos filtros: el primer filtro de emisión y el segundo filtro de contraste.

La misma revista en mayo de 2008 publicó un trabajo sobre un nuevo dispositivo basado en el mismo principio: se proporcionan unas mejoras de transportabilidad, visión binocular y la incorporación de un sistema de videograbación (Rahman M., Chaturvedi P., Gillenwater A.M., Richards-Kortum R., "Low-cost, multimodal, portable screening system for early detection of oral cancer", J. Biomed. Opt. 13(3):030502, mayo-junio de 2008).

El dispositivo disponible en el estado de la técnica, tal como se ha descrito brevemente anteriormente, requiere la utilización de un complejo aparato óptico constituido de varias partes que debe ser sujetado por el operador que lleva a cabo el análisis.

Dicho dispositivo permite visualizar la reducción de autofluorescencia de interés diagnóstico en la mucosa oral de los pacientes examinados y permite, con los últimos cambios introducidos que se publican en 2008 (Rahman et al., 2008, anteriormente) una visión binocular y la grabación de las imágenes visualizadas mediante un dispositivo extremadamente complejo que debe ser llevado por el operador. Son documentos relevantes adicionales, el documento nUS 2003/0173525 y el artículo titulado "Vision enhancement system for detection of oral cavity neoplasia based on autofluorescence", de E. Svistun et al., 2004.

### Sumario de la invención

La presente invención presenta como objetivo simplificar y, por lo tanto, hacer más accesible a los operadores, el diagnóstico precoz de las lesiones precancerosas de la cavidad oral mediante el examen de la autofluorescencia. La complejidad del dispositivo mostrado en la publicación de Rahman et al., 2008, no permite un uso del mismo a amplia escala, que podría resultar útil para el cribado masivo de prevención.

Aunque en comparación con el dispositivo publicado en 2006, el de 2008 permite una visión binocular y portabilidad del mismo, que libera las manos del operador, el dispositivo presenta una apariencia claramente compleja, cara y no adecuada para el uso inmediato. Además, el requisito de espacio de dicho dispositivo y la necesidad de espacios para guardarlo complican adicionalmente la versatilidad del dispositivo. Adicionalmente, dicho dispositivo presenta un peso no irrelevante para el operador, que permite una portabilidad limitada del mismo y que limita el movimiento de la cabeza del operador.

El sistema completo pesa aproximadamente 1,5 kilogramos y consiste en un pequeño dispositivo de casco, con luz LED quirúrgica integrada, binoculares quirúrgicos y una cámara fotográfica/de vídeo CCD integrada y una batería de alimentación integrada.

El principio técnico asociado al dispositivo disponible del estado de la técnica es proporcionar un sistema de iluminación altamente selectivo, en términos de longitud de onda, de la parte que debe analizarse, de manera que excite exactamente los fluoróforos de interés diagnóstico. El dispositivo está equipado con filtros paso bajo para filtrar la emisión.

La presente invención presenta como objetivo proporcionar unos medios alternativos para el diagnóstico precoz de las lesiones precancerosas y cancerosas de la mucosa oral mediante la observación de la autofluorescencia, que resulte fácil de utilizar, simple, ligero y que requiera poca espacio.

Los presentes inventores han pretendido construir un dispositivo que permite también la utilización de medios habitualmente presentes en un laboratorio dental, es decir, una lámpara de fotopolimerización, por lo tanto una lámpara emisora de una luz habitualmente comprendida en un intervalo de longitudes de onda de entre aproximadamente 400 y aproximadamente 500 nm, mediante la adaptación de las características del dispositivo diagnóstico a los medios habitualmente utilizados en odontología, permitiendo simultáneamente la reducción de los costes para los usuarios, la reducción de los requisitos de espacio para almacenar el dispositivo, una mayor portabilidad del mismo que permita al operador moverse mejor y que, sin embargo, permite una visión binocular y, opcionalmente, la posibilidad de grabar y/o fotografiar las imágenes por medio de dispositivos adicionales.

Los dispositivos adicionales son aparatos habituales para grabar imágenes, tales como cámaras digitales y no digitales y cámaras fotográficas o de vídeo en las que puede montarse un filtro constituido por una lente que presenta las mismas características a la montada en las gafas de la presente descripción.

Por lo tanto, la invención proporciona una solución alternativa a la técnica conocida, resolviendo además algunas de las características negativas presentadas anteriormente, al proporcionar una lente altamente selectiva que puede

utilizarse con lámparas fotopolimerizadoras simples que habitualmente se encuentran en los laboratorios y consultas odontológicas.

5 El sistema según la presente invención permite explotar una lámpara fotopolimerizadora como fuente de luz para el análisis de la respuesta de autofluorescencia del tejido tal como se ha indicado anteriormente, ya que proporciona un dispositivo portátil tal como se define en la reivindicación 1.

10 La presente invención se refiere además a un kit que comprende un dispositivo según la presente invención y uno o más dispositivos de escritura que utilizan una tinta que comprende un colorante fluorescente o no fluorescente que puede detectarse mediante dicho dispositivo; un kit que comprende un dispositivo según la presente descripción y uno o más sistemas de filtración óptica según la presente descripción opcionalmente montados en adaptadores para aparatos de grabación de vídeo/fotográficos.

15 Un kit que comprende un dispositivo según la presente descripción y uno o más dispositivos de escritura que utilizan una tinta que comprende un colorante fluorescente o no fluorescente que puede detectarse mediante dicho dispositivo y uno o más sistemas de filtración óptica según la presente invención opcionalmente montados en adaptadores para aparatos de grabación de vídeo/fotográficos.

### 20 Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa una esquematización del principio diagnóstico basado en la detección de autofluorescencia descrito anteriormente en el estado de la técnica.

25 La figura 2 representa un ejemplo de la detección obtenida con el dispositivo de la presente descripción, en la figura 2A la mucosa oral examinada se ha iluminado con luz normal; la caja 2B representa la reducción de la autofluorescencia detectada con el dispositivo de la invención sobre la misma mucosa oral iluminada con una lámpara fotopolimerizadora; la flecha señala la clara reducción de la autofluorescencia asociada al riesgo de neoplasia.

30 La figura 3 es un gráfico que muestra el espectro de radiación de una lámpara halógeno que emite luz para la fotopolimerización (en  $\text{mW}/\text{cm}^2$  - nm); los valores en el eje de abscisas se expresan en nanómetros; 450 nm es la longitud de onda requerida para excitar el FAD oxidado; 515 nm es la longitud de onda emitida por el FAD oxidado excitado.

35 La figura 4 es un gráfico que representa la curva de transmitancia deseada para un filtro según la presente invención; los valores en el eje de abscisas se expresan en nanómetros; 450 nm es la longitud de onda requerida para excitar el FAD oxidado; 515 nm es la longitud de onda emitida por el FAD oxidado excitado.

40 La figura 5 es una esquematización de un filtro según el Ejemplo 2.

La figura 6 es un gráfico que representa la curva de transmitancia de un filtro implementado según la presente invención, en un intervalo de longitudes de onda comprendidas entre 200 y 1.100 nm.

### 45 Glosario

El bálsamo de Canadá (o trementina de Canadá, o bálsamo de abeto) es una trementina obtenida de la resina del abeto balsámico (*Abies balsamea*). La resina, disuelta en aceites esenciales, es un líquido incoloro, viscoso y adhesivo que se seca formando una masa transparente. Debido a su índice de refracción ( $n=1,55$ ) similar al del vidrio crown, el bálsamo de Canadá purificado y filtrado se ha utilizado tradicionalmente como adhesivo totalmente transparente (una vez seco) para gafas, lentes y componentes ópticos.

50 El vidrio óptico es el material utilizado para producir objetivos de calidad, por su transparencia y por sus propiedades refractivas. La adición de elementos tales como el bario, el boro, el fósforo y el lantano permite obtener vidrios de baja o alta refracción y de alta o baja dispersión. El vidrio óptico se produce preparando el material en bruto fundiéndolo y después dejándolo enfriar.

60 La lámpara de fotopolimerización, fotopolimerizador o "luz de curado" consiste de una fuente de luz, tal como una lámpara halógena o LED, utilizada por el odontólogo para preparar las resinas, utilizadas comúnmente para rellenar las cavidades o raíces dentales, para que se solidifique. La luz emitida por las lámparas fotopolimerizadoras generalmente comprende un espectro de emisión de entre 380 y 500 nm .

65 La expresión "lesiones displásicas/anaplásicas de la cavidad oral" se refiere a las áreas mucosales de la cavidad oral, caracterizada por la presencia de las alteraciones de la composición celular normal o la proliferación celular normal que afecta a la estructura de tejido y que puede conducir a una enfermedad cancerosa (en el caso de la displasia) o son ellas mismas el signo anatomopatológico de la presencia de un tumor (en el caso de la anaplasia).

La expresión "tejido biológico animal" se refiere a un material complejo y dinámico de origen animal constituido de células que, conjuntamente con sus sustancias básicas (matriz extracelular), actúan conjuntamente de una manera coordinada para llevar a cabo una función particular en respuesta a estímulos específicos, en la que el significado del animal es de organismos complejos (pluricelulares) pertenecientes al reino animal, en particular mamíferos, incluyendo seres humanos.

La expresión "montura de gafas" se refiere a cualquier estructura adecuada para montar lentes, adecuada para ser llevada de manera que las lentes se sitúan delante de los ojos del usuario.

## 10 Descripción detallada de la invención

La figura 1 esquematiza el principio de autofluorescencia subyacente a la presente invención.

En particular, puede observarse que la mucosa oral sana emite una fluorescencia ligera de color verde pálido (515 nm) al ser iluminada por luz azul-violeta (450 nm).

En los tejidos displásicos, la autofluorescencia aparentemente se encuentra reducida sustancialmente debido a alteraciones del metabolismo celular (la concentración de FAD se reduce en las células con un metabolismo celular activo) y el efecto de dispersión debido a alteraciones de la estructura celular y la desorganización de la matriz extracelular.

En el caso de que la mucosa oral haya experimentado alteraciones bioquímicas y/o estructurales (hiperplasia escamosa, displasia, carcinoma), se observa un área de autofluorescencia reducida, tal como se señala en las figuras 2A y 2B, a continuación.

Un dispositivo portátil según la presente invención permite la detección de autofluorescencia de un tejido biológico animal que emite un componente fluorescente con una longitud de onda de aproximadamente 515 nm al iluminarlo con una fuente de luz de una longitud de onda comprendida entre 200 y 1.100 nm, con la condición de que comprenda por lo menos un componente entre 400 y 500 nm, preferentemente de 450 nm.

Dicho tejido biológico animal podría seleccionarse de entre tejidos comúnmente conocidos por el experto en la materia que muestran una reducción de la autofluorescencia a aproximadamente 515 nm al iluminarlos con una fuente de luz tal como se ha indicado anteriormente, en presencia de lesiones displásicas/aplásicas, tales como, por ejemplo, el tejido pulmonar, el cuello uterino y la mucosa de la cavidad oral.

Por ejemplo, el experto en la materia conocerá que el fluoróforo dinucleótido de flavín-adenina (FAD), en su forma oxidada responde a una luz de 450 nm (azul-violeta) mediante la emisión de una fluorescencia que presenta una longitud de onda de 515 nm (verde).

En el tejido tumoral, la fluorescencia del FAD oxidado irradiada por la luz azul-violeta se encuentra reducida. Se desconoce con certeza cuál es la causa de este fenómeno: probablemente debe buscarse en una combinación de varios fenómenos. Los tumores generalmente están asociados a angiogénesis, que podría conducir a un incremento de la absorción de la luz de excitación (la hemoglobina absorbe fuertemente la luz a 420 nm). Incluso la consecuente desorganización de la matriz extracelular y el engrosamiento epitelial causados por el tumor aparentemente reducen la intensidad de la señal. Los enlaces cruzados de la matriz de colágeno aparentemente están sometidos al mismo fenómeno de absorción, excitación y emisión de una señal luminosa.

En consecuencia, cualquier tejido que muestre dichas características podría investigarse con el dispositivo de la presente invención.

El dispositivo según la presente invención aísla la luz a aproximadamente 515 nm (la emitida por el FAD oxidado).

La fuente de luz que puede utilizarse ventajosamente puede ser una lámpara fotopolimerizadora del tipo utilizado comúnmente por los odontólogos, que emite una luz con un pico generalmente comprendido entre 440 y 480 nm, estando la curva de los compuestos utilizados por los odontólogos entre 360 y 520 nm con un pico a 465 nm. En particular, resulta esencial que la fuente de luz emita también a longitudes de onda próximas a la que se excita el FAD oxidado (450 nm). En consecuencia, la luz emitida por la lámpara fotopolimerizadora resulta adecuada para producir autofluorescencia del tejido biológico animal bajo examen.

En la tabla 1 de los ejemplos se muestra una lista no limitativa de fuentes de luz adecuadas para la utilización con la presente invención.

La figura 3 es un gráfico que muestra el espectro de radiación de una lámpara halógena que emite luz para la fotopolimerización (en  $\text{mW/cm}^2$  - nm); los valores en el eje de abscisas se expresan en nanómetros; 450 nm es la longitud de onda requerida para excitar el FAD oxidado; 515 nm es la longitud de onda emitida por el FAC oxidado excitado.

Según la invención, el dispositivo según la presente invención comprende un sistema de filtros ópticos de tipo paso de banda, de manera que se aísla el componente fluorescente (515 nm) y se excluye sustancialmente otros componentes de la luz en el rango visible y de UV.

5 Por lo tanto, el sistema de filtros ópticos según la presente invención garantiza una especificidad para la fluorescencia del FAD oxidado, excluyendo la luz azul, la luz roja y los rayos UV y que presenta un pico de transparencia de aproximadamente 515 nm (correspondiente a la luz emitida por el FAD oxidado).

10 La figura 4 es un gráfico que representa la curva de transmitancia deseada para un filtro según la presente invención; los valores en el eje de abscisas se expresan en nanómetros; 450 nm es la longitud de onda requerida para excitar el FAD oxidado; 515 nm es la longitud de onda emitida por el FAD oxidado excitado.

15 El sistema de filtros ópticos según la presente invención puede llevarse a cabo mediante acoplamiento de varias lentes superpuestas controladas nanométricamente. En particular, el sistema comprende tres lentes de vidrio óptico que presentan las características siguientes:

- 20 1) un filtro paso banda con una curva de transmitancia, tal como un Schott BG39, que muestra un pico en aproximadamente 500 nm y una anchura de banda comprendida entre aproximadamente 300 nm y 700 nm,
- 2) un filtro de paso alto con una curva de transmitancia, tal como un Schott GG495, que muestra una meseta en valores superiores a aproximadamente 540 nm,
- 25 3) filtro paso banda con una curva de transmitancia, tal como un Schott BG23, que muestra un pico en aproximadamente 465 nm y una anchura de banda comprendida entre aproximadamente 300 y 600 nm.

Preferentemente, los filtros se utilizan en planos paralelos, se pulen ópticamente las dos superficies y se encolan entre sí con un agente encolante adecuado, por ejemplo bálsamo de Canadá sintético o cualquier otro agente encolante con características técnicas similares, conocido por el experto en la materia.

30 Evidentemente se pretende decir que el orden según el que se superponen las lentes y se acoplan no modificará el resultado final.

35 La tabla 2 de la que se informa en el capítulo Ejemplos muestra las características técnicas de un sistema de filtros ópticos según una forma de realización preferente de la presente invención.

El sistema de filtros ópticos, en particular las lentes de las que se constituye, puede modelarse ventajosamente y alojarse en cualquier montura para gafas o visor.

40 La montura de las gafas puede comprender cualquier sistema de portabilidad (pinza en la nariz, lazos, pequeñas barras, etc.) preferentemente ajustable para una buena adhesión a la cara del operador.

45 La montura puede comprender además unos elementos de apantallado, por ejemplo pequeñas pestañas laterales o en torno a las lentes con el fin de permitir el aislamiento con respecto a la luz ambiental.

Ventajosamente, el dispositivo según la presente invención podría fabricarse incluso en forma de lentes adicionales (de tipo enganchable) aptas para aplicarse por ejemplo a un par de vidrios para la corrección de la visión.

50 El dispositivo puede comprender además medios de grabación de vídeo, dispuestos de manera que capturen imágenes filtradas por el sistema de filtros ópticos.

Por ejemplo, dichos medios de grabación podrían comprender una microcámara para grabar las mismas imágenes que ve el operador a través de las lentes de filtro.

55 Según la presente invención, también resulta posible proporcionar un kit diagnóstico que comprende un dispositivo tal como se indica en la presente memoria y un dispositivo de escritura que utiliza una tinta que comprende un colorante fluorescente o no fluorescente, que puede detectarse mediante dicho dispositivo.

60 El dispositivo de escritura preferentemente es un lápiz dermatológico que puede proporcionarse en embalajes estériles, ventajosamente de tipo desechable. Evidentemente la tinta y el colorante seleccionado serán del tipo adecuado para la cirugía en general. El lápiz podría esterilizarse, por ejemplo con rayos gamma. Evidentemente la tinta no resultará tóxica y será resistente al tratamiento prequirúrgico, del tipo conocido por el experto en la materia e incluirá, apartes de un colorante convencional, visible a ojo desnudo, un colorante fluorescente que emita fluorescencia a una longitud de onda comprendida entre aproximadamente 500 nm y aproximadamente 550 nm.

65

Lo anterior permitirá que el operador defina las áreas de interés durante la visualización con el dispositivo de la invención y permitirá visualizar la delimitación realizada incluso bajo condiciones de iluminación ambiental, a ojo desnudo.

- 5 En una forma de realización, dicho colorante emitirá la fluorescencia deseada al iluminarlo con luz que contienen componentes de entre aproximadamente 400 y aproximadamente 500 nm. El experto en la materia podrá seleccionar fácilmente el colorante adecuado mediante la evaluación de los colorantes conocidos en la literatura.

- 10 Un ejemplo no limitativo de los colorantes comerciales conocidos que emiten a una longitud de onda deseada al excitarlos con una luz que contienen componentes entre aproximadamente 400 nm y aproximadamente 500 nm se proporciona en la Tabla 3, a continuación.

Tabla 3

→ DiO	487 nm	501 nm
→ LysoSensor verde, pH 5,0	447 nm	502 nm
→ Cy 2	489 nm	503 nm
→ LysoSensor verde	447 nm	504 nm
→ Fura-2, Ca elevado	336 nm	504 nm
→ Fura-2 Ca <sup>2+</sup>	336 nm	505 nm
→ SYTO 13-ADN	488 nm	506 nm
→ YO-PRO-1-ADN	491 nm	507 nm
→ YOYO-1-ADN	491 nm	509 nm
→ eGFP (proteína fluorescente verde mejorada)	488 nm	509 nm
→ LysoTracker verde	503 nm	509 nm
→ GFP (S65T)	489 nm	509 nm
→ BODIPY FL, MeOH	502 nm	511 nm
→ Sapphire	396 nm	511 nm
→ conjugado BODIPY FL	503 nm	512 nm
→ MitoTracker verde	490 nm	512 nm
→ MitoTracker verde FM, MeOH	490 nm	512 nm
→ Fluoresceína NaOH 0,1 M	493 nm	513 nm
→ Calceína, pH 9,0	494 nm	514 nm
→ Fluoresceína, pH 9,0	490 nm	514 nm
→ Calceína	493 nm	514 nm
→ Fura-2, no Ca	367 nm	515 nm
→ Fluo-4	494 nm	516 nm
→ FDA	495 nm	517 nm
→ DTAF	495 nm	517 nm
→ Fluoresceína	495 nm	517 nm
→ Conjugado de anticuerpo-fluoresceína, pH 8,0	493 nm	517 nm
→ CFDA	495 nm	517 nm
→ FITC	495 nm	517 nm
→ Alexa Fluor 488 hidrazida-agua	493 nm	518 nm
→ DyLight 488	493 nm	518 nm
→ 5-FAM, pH 9,0	492 nm	518 nm
→ conjugado de anticuerpo-FITC, pH 8,0	495 nm	519 nm
→ Alexa 488	493 nm	520 nm
→ Rodamina 110	497 nm	520 nm
→ Rodamina 110, pH 7,0	497 nm	520 nm
→ conjugado de anticuerpo-Alexa Fluor 488, pH 8,0	499 nm	520 nm
→ BCECF, pH 5,5	485 nm	521 nm
→ reactivo de cuantificación de ADNdc PicoGreen	502 nm	522 nm
→ SYBR verde I	498 nm	522 nm
→ Rodamina verde pH 7,0	497 nm	523 nm
→ CyQUANT GR-ADN	502 nm	523 nm
→ NeuroTrace 500/525, tinción Nissl fluorescente verde-ARN	497 nm	524 nm
→ Cadaverina-dansilo	335 nm	524 nm
→ conjugado de anticuerpo-verde Rhodol, pH 8,0	499 nm	524 nm
→ Fluoro-Emerald	495 nm	524 nm
→ Nissl	497 nm	524 nm
→ Fluoresceína dextrano, pH 8,0	501 nm	524 nm
→ verde rodamina	497 nm	524 nm

→ 5-(y -6)-Carboxi-2',7'-diclorofluoresceína, pH 9,0	504 nm	525 nm
→ Dansilo-Cadaverina, MeOH	335 nm	526 nm
→ eYFP (proteína fluorescente amarilla mejorada)	514 nm	526 nm
→ verde Oregon 488	498 nm	526 nm
→ conjugado de anticuerpo-verde Oregon 488, pH 8,0	498 nm	526 nm
→ Fluo-3	506 nm	527 nm
→ BCECF, pH 9,0	501 nm	527 nm
→ SBFI-Na <sup>+</sup>	336 nm	527 nm
→ Fluo-3 Ca <sup>2+</sup>	506 nm	527 nm
→ Rodamina 123, MeOH	507 nm	529 nm
→ FIAsh	509 nm	529 nm
→ verde calcio-1 Ca <sup>2+</sup>	506 nm	529 nm
→ verde magnesio	507 nm	530 nm
→ DM-NERF, pH 4,0	493 nm	530 nm
→ verde calcio	506 nm	530 nm
→ Citrina	515 nm	530 nm
→ LysoSensor amarillo, pH 9,0	335 nm	530 nm
→ TO-PRO-1-ADN	515 nm	531 nm
→ verde magnesio, Mg <sup>2+</sup>	507 nm	531 nm
→ verde sodio Na <sup>+</sup>	507 nm	531 nm
→ TOTO-1-ADN	514 nm	531 nm
→ verde Oregon 514	512 nm	532 nm
→ conjugado de anticuerpo-verde Oregon 514, pH 8,0	513 nm	533 nm
→ NBD-X	466 nm	534 nm

La ventaja conferida por el dispositivo de escritura del kit descrito en la presente memoria es proporcionada por el hecho de que permite al operador circunscribir las áreas con autofluorescencia reducida y, por lo tanto, las áreas potencialmente displásicas/neoplásicas, con el fin de permitir la eliminación de las mismas, al mantenerse sobre el dispositivo de detección y, de esta manera, visualizando de una manera precisa las áreas anteriormente indicadas.

5

Los dispositivos de escritura quirúrgica normales utilizados generalmente están constituidos por colorantes, la visualización de los cuales no resulta sencilla, si no imposible, con el dispositivo de la invención. Por lo tanto, el lápiz dermatológico descrito en la presente memoria añade una ventaja práctica para el operador en el diagnóstico de la autofluorescencia indicado anteriormente.

10

Alternativamente, o adicionalmente, el kit de la presente invención podría contener, aparte del dispositivo, un sistema de filtros ópticos de la invención, que el operador podría modelar según las necesidades del mismo para adaptarse, por ejemplo, a los sistemas de grabación de imágenes deseados. El operador podría entonces modelar el sistema de filtros ópticos descrito en la presente memoria para sus propios dispositivos de grabación de imágenes (aparatos fotográficos o videocámaras, por ejemplo).

15

Alternativamente, el kit puede comprender uno o más sistemas de filtros ópticos ya montados en un soporte adaptable en sistema de grabación de imágenes.

20

El kit tal como se ha descrito anteriormente podría comprender incluso una o más fuentes de luz con una longitud de onda comprendida entre 200 y 1.100 nm, en una forma de realización particular, dicha fuente de luz podría ser una lámpara fotopolimerizadora.

25

## Ejemplos

### Ejemplo 1

#### Ensayo para la determinación de fuentes de luz compatibles con el dispositivo portátil de la invención

30

Se analizaron las mucosas orales de pacientes mediante la utilización del dispositivo portátil de la invención mediante la iluminación del área de la boca que debía examinarse con diferentes fuentes de luz. En particular, se han utilizado lámparas fotopolimerizadoras diferentes comercializadas, utilizadas comúnmente en la cirugía dental.

35

En la Tabla 1, de la que se informa a continuación, se señala cómo prácticamente todas las lámparas conocidas por los inventores han revelado ser adecuadas al uso deseado.

Tabla 1

LÁMPARA	FABRICANTE	COMPATIBILIDAD
Allegro	Den-Mat	OK
Blueight s	Mectron	OK
Bluephase	Ivodar-Vivadent srl	OK
B-Max	Tecno-Gaz industries	OK
Coltolux 3	3M	OK
Cybird	DXM	OK
Degulux soft star	Dentsply Degusta	OK
Deltalight	Elettronica Trasimeno	X
Demetron A.1	KerrHawe	OK
Demetron A.2	KerrHawe	OK
Demetron LC	KerrHawe	OK
Demi	KerrHawe	OK
Eliolux DLX	3M	OK
Elipar 2500	3M	OK
Led demetron 1	KerrHawe	OK
Mini led	SATELEC Acteongroup	OK
Optilux 501	KerrHawe	OK
PenCure	Morita	OK
Poliled	Faro spa	OK
Poliled compact	Faro spa	OK
Radii	Southern Dental Industries Ltd.	OK
Smartlite IQ	Dentsply Caulk	OK
Smartlite PS	Dentsply DeTrey	OK
Spectrum	3M	OK
Spectrum 800	Dentsply Caulk	OK
Starlight p	Mectron	OK
Starlight pro	Mectron	OK
Starlight s	Mectron	OK
Swiss Master Light	EMS SA	X
T LED	ELCA Technologies	OK
Translux power blue	Heraeus Kulzer	OK
U.V.LUX F.A.6 D	Nuova Alba srl	X
Ultra +	Orion	OK
VIP	Carbon Denit spa	OK
XL3000	3M	OK

OK: compatible; X: no compatible.

## 5 Ejemplo 2

Medición de la curva de transmitancia y verificación de las características técnicas del sistema de filtros ópticos preparado según la descripción

10 Se produjeron los sistemas de filtros ópticos según la descripción anteriormente proporcionada, que comprendía tres lentes controladas nanométricamente en vidrio óptico superpuestas entre sí y unidas mediante encolado con bálamo de Canadá sintético; los vidrios ópticos utilizados eran filtros comerciales, en particular los filtros en vidrio óptico Schott BG39, GG495 y BG23.

15 La figura 5 esquematiza la forma de realización del sistema de filtros ópticos según el ejemplo.

La detección de los datos informados posteriormente se llevó a cabo con un instrumento Shimadzu modelo UV1601.

20 La curva de transmitancia de un filtro realizada según la presente invención, en un intervalo de longitudes de onda de entre 200 y 1.100 nm se muestra en la figura 6.

La Tabla 2, a continuación, informa los datos en bruto muestreados entre 200 y 1.100 nm en pasos de 5 nm.

Tabla 2

Longitud de onda (nm)	Datos brutos	Longitud de onda (nm)	Datos brutos	Longitud de onda (nm)	Datos brutos
200.00	0.000	370.00	0.000	540.00	52.588
205.00	0.000	375.00	0.000	545.00	47.888
210.00	0.000	380.00	0.000	550.00	42.834
215.00	0.000	385.00	0.000	555.00	37.549
220.00	0.000	390.00	0.000	560.00	32.227
225.00	0.000	395.00	0.000	565.00	27.063
230.00	0.000	400.00	0.000	570.00	22.266
235.00	0.000	405.00	0.000	575.00	17.834
240.00	0.000	410.00	0.000	580.00	13.892
245.00	0.000	415.00	0.000	585.00	10.461
250.00	0.000	420.00	0.000	590.00	7.617
255.00	0.000	425.00	0.000	595.00	5.347
260.00	0.000	430.00	0.012	600.00	3.650
265.00	0.000	435.00	0.000	605.00	2.417
270.00	0.000	440.00	0.000	610.00	1.526
275.00	0.000	445.00	0.000	615.00	0.928
280.00	0.000	450.00	0.000	620.00	0.537
285.00	0.000	455.00	0.012	625.00	0.305
290.00	0.000	460.00	0.037	630.00	0.159
295.00	0.000	465.00	0.085	635.00	0.073
300.00	0.000	470.00	0.171	640.00	0.037
305.00	0.000	475.00	0.403	645.00	0.012
310.00	0.000	480.00	1.465	650.00	0.000
315.00	0.000	485.00	6.104	655.00	0.000
320.00	0.000	490.00	18.567	660.00	0.000
325.00	0.012	495.00	36.243	665.00	0.000
330.00	0.000	500.00	51.794	670.00	0.000
335.00	0.000	505.00	60.791	675.00	0.000
340.00	0.012	510.00	65.112	680.00	0.000
345.00	0.000	515.00	66.333	685.00	0.000
350.00	0.000	520.00	65.637	690.00	0.000
355.00	0.000	525.00	63.623	695.00	0.000
360.00	0.000	530.00	60.718	700.00	0.000
365.00	0.000	535.00	56.970	705.00	0.000

Longitud de onda (nm)	Datos brutos	Longitud de onda (nm)	Datos brutos	Longitud de onda (nm)	Datos brutos
710.00	0.000	880.00	0.000	1,050.00	0.000
715.00	0.000	885.00	0.000	1,055.00	0.000
720.00	0.000	890.00	0.000	1,060.00	0.000
725.00	0.000	895.00	0.000	1,065.00	0.000
730.00	0.000	900.00	0.000	1,070.00	0.000
735.00	0.000	905.00	0.000	1,075.00	0.000
740.00	0.000	910.00	0.000	1,080.00	0.000
745.00	0.000	915.00	0.000	1,085.00	0.000
750.00	0.000	920.00	0.000	1,090.00	0.000
755.00	0.000	925.00	0.000	1,095.00	0.000
760.00	0.000	930.00	0.000	1,100.00	0.000
765.00	0.000	935.00	0.000		
770.00	0.000	940.00	0.000		
775.00	0.000	945.00	0.000		
780.00	0.000	950.00	0.000		
785.00	0.000	955.00	0.000		
790.00	0.000	960.00	0.000		
795.00	0.000	965.00	0.000		
800.00	0.000	970.00	0.000		
805.00	0.000	975.00	0.000		
810.00	0.000	980.00	0.000		
815.00	0.000	985.00	0.000		
820.00	0.000	990.00	0.000		
825.00	0.000	995.00	0.000		
830.00	0.000	1,000.00	0.000		
835.00	0.000	1,005.00	0.000		
840.00	0.000	1,010.00	0.000		
845.00	0.000	1,015.00	0.000		
850.00	0.000	1,020.00	0.000		
855.00	0.000	1,025.00	0.000		
860.00	0.000	1,030.00	0.000		
865.00	0.000	1,035.00	0.000		
870.00	0.000	1,040.00	0.000		
875.00	0.000	1,045.00	0.000		

Tal como resulta evidente a partir de la tabla, el sistema de filtros ópticos producido es altamente selectivo para longitudes de onda de aproximadamente 515 nm.

**Ejemplo 3**

Realización del kit de la invención

- 5 Con el fin de verificar la idoneidad del sistema de filtros ópticos de la invención para la grabación de imágenes, dicho sistema se montó en un soporte para un filtro Nikon y se llevaron a cabo tomas fotográficas (ej. figura 2B) con una cámara fotográfica Nikon D70 dotado de una lente Nikkor AF Micro 60 mm. Tal como resulta evidente a partir de la fotografía en 2B (numerosos datos fotográficos no se informan en la presente memoria), el sistema de filtros ópticos según la presente descripción resulta adecuado para la utilización en aparatos para la grabación de imágenes y
- 10 permite al operador grabar y almacenar los datos observados.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Dispositivo portátil para la detección de autofluorescencia de un tejido biológico animal que emite un componente fluorescente a una longitud de onda de aproximadamente 515 nm cuando es iluminado por una fuente de luz a una longitud de onda comprendida entre 200 y 1.100 nm, que comprende por lo menos un componente a aproximadamente 450 nm, comprendiendo dicho dispositivo un sistema de filtro óptico del tipo paso de banda, de manera que aísla la luz alrededor de dicho componente fluorescente y excluye los componentes en el visible y el UV, estando colocado dicho sistema de filtro óptico en una montura para gafas o en un visor y que comprende tres lentes controladas nanométricamente superpuestas en vidrio óptico que presentan las características siguientes:
- 10 - un filtro de paso de banda que presenta una curva de transmitancia, tal como un Schott® BG39, que presenta un pico a aproximadamente 500 nm y un ancho de banda comprendido entre aproximadamente 300 y 700 nm;
- 15 - un filtro de paso alto que presenta una curva de transmitancia, tal como un Schott® GG495, que presenta una meseta por encima de aproximadamente 540 nm y sustancialmente ninguna transmitancia por debajo de aproximadamente 480 nm;
- 20 - un filtro de paso de banda que presenta una curva de transmitancia, tal como un Schott® BG23, que presenta un pico a aproximadamente 465 nm y un ancho de banda comprendido entre aproximadamente 300 y 600 nm.
- 25 2. Dispositivo portátil según la reivindicación 1, en el que dichas lentes controladas nanométricamente se unen mediante encolado.
- 30 3. Dispositivo según la reivindicación 1 o 2, que comprende unos elementos de filtrado con respecto a la luz ambiente.
- 35 4. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que resulta adecuado para una aplicabilidad en vidrios para la corrección de la vista.
- 40 5. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además unos medios para la grabación de vídeo, colocados de manera que capturen unas imágenes filtradas.
- 45 6. Kit diagnóstico que comprende un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y uno o más dispositivos de escritura que utilizan una tinta que comprende un colorante fluorescente o no fluorescente detectable a través de dicho dispositivo.
- 50 7. Kit diagnóstico que comprende un dispositivo según la reivindicación 6, que comprende además una fuente de luz a una longitud de onda de 200 y 1.100 nm, que comprende por lo menos un componente a aproximadamente 450 nm.
- 55 8. Kit diagnóstico según la reivindicación 7, en el que dicha fuente de luz es una lámpara fotopolimerizadora.

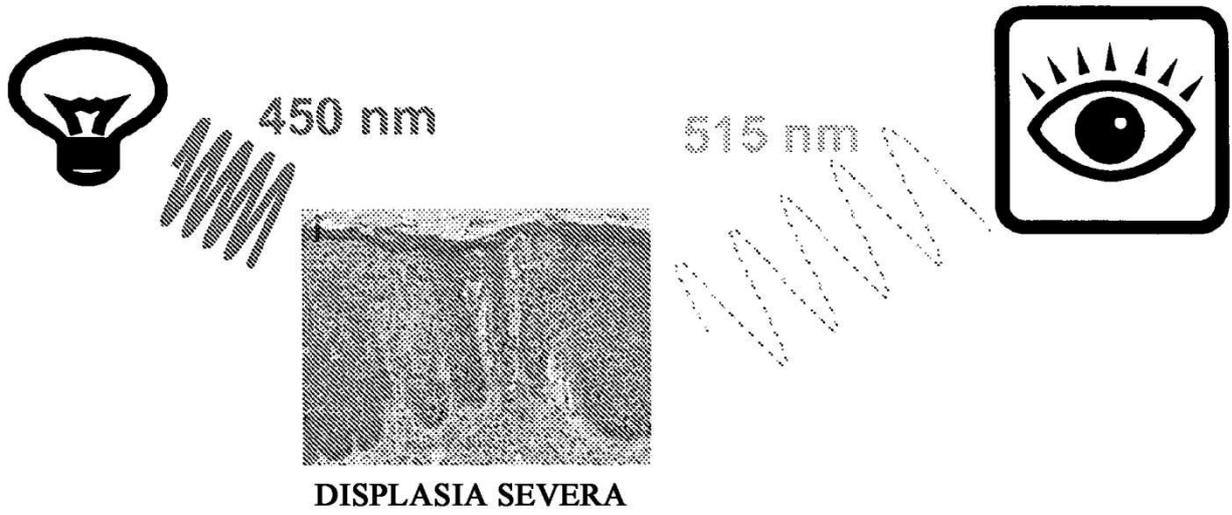


Fig. 1



Fig. 2A

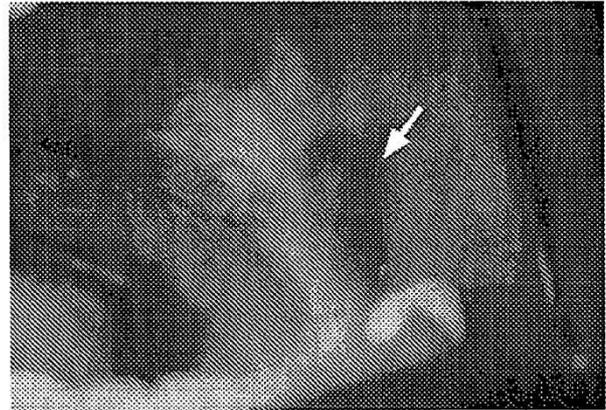


Fig. 2B

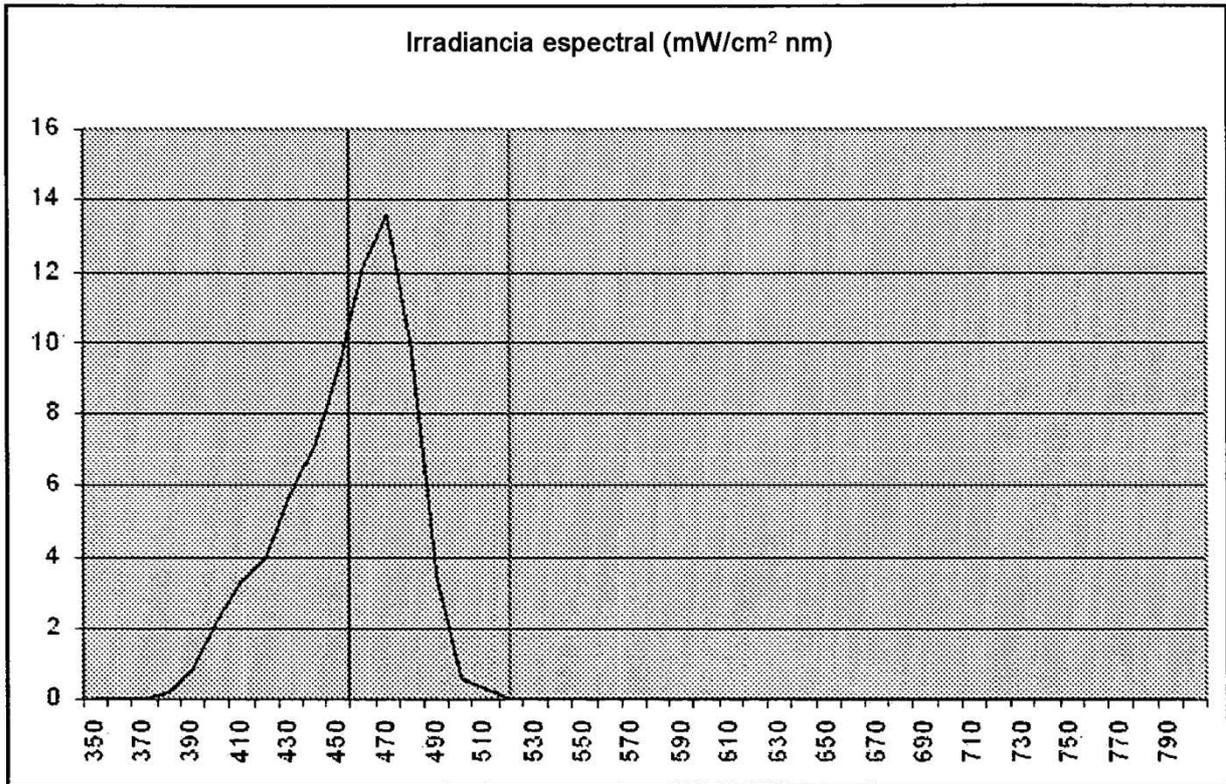


Fig. 3

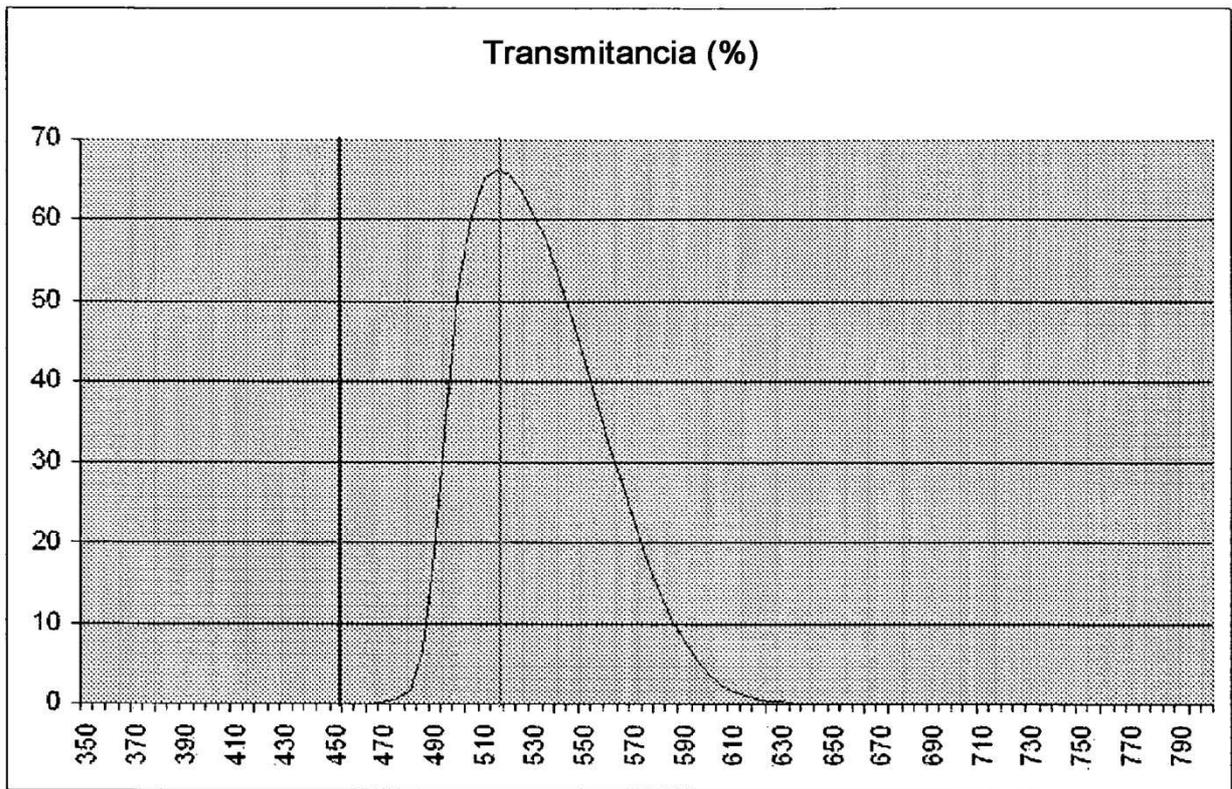


Fig. 4

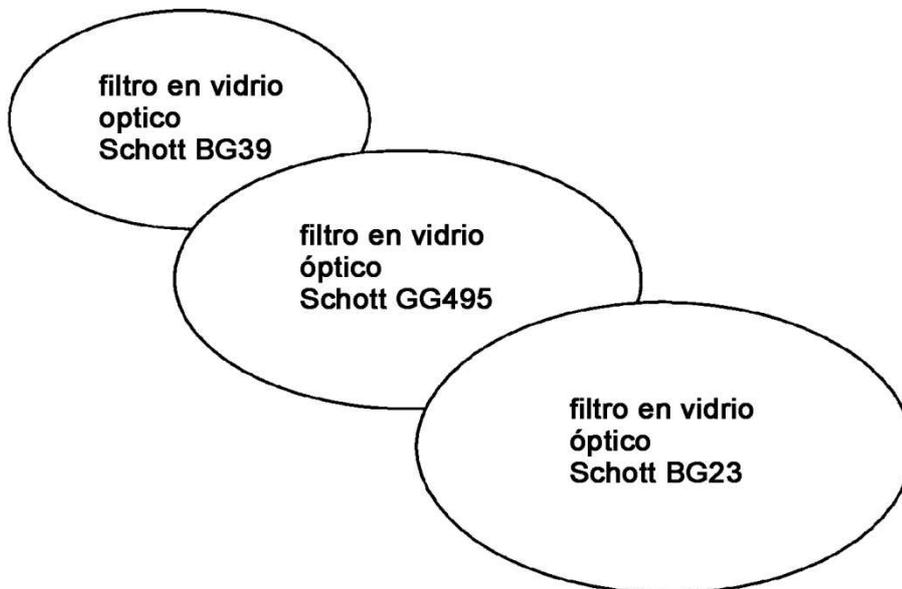


Fig. 5

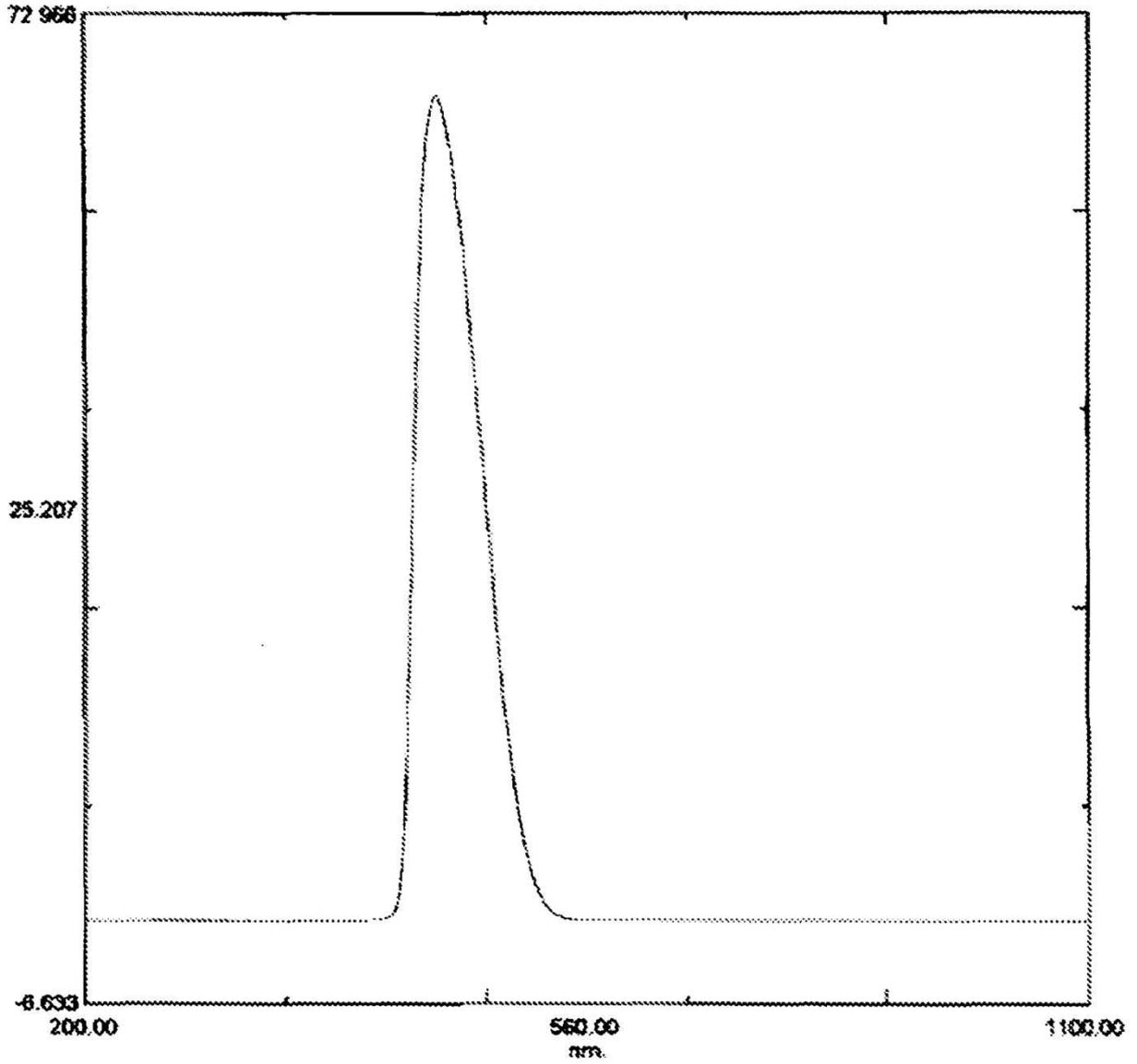


Fig. 6