

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 648**

51 Int. Cl.:

| | |
|-------------------|-----------|
| G06T 7/90 | (2007.01) |
| A61B 5/103 | (2006.01) |
| A61B 1/00 | (2006.01) |
| A61B 5/00 | (2006.01) |
| A61B 1/04 | (2006.01) |
| G06T 7/00 | (2007.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2014 PCT/EP2014/055549**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14147149**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2014 E 14710934 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2976013**

54 Título: **Procedimientos de evaluación de un eritema**

30 Prioridad:

19.03.2013 EP 13160048

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

04.12.2018

73 Titular/es:

**SCHNIDAR, HARALD (100.0%)
Würffelgasse 4/66
1150 Wien, AT**

72 Inventor/es:

**NEUBAUER, ANDREAS y
SCHNIDAR, HARALD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 692 648 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

Procedimientos de evaluación de un eritema

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a procedimientos para la documentación y análisis objetivos y cuantitativos del eritema. En particular, la invención se refiere a un procedimiento para evaluar el eritema de un sujeto que comprende las etapas de medición de la reflectancia de la luz de un área cutánea o mucosa del sujeto, obtener el valor L^* y el valor a^* de dicha medición acorde con el espacio de color, y calcular el valor de eritema de acuerdo con la fórmula $(L^*_{máx.} - L^*) \times a^*$. Además, la invención se refiere a un procedimiento para evaluar el riesgo de un sujeto de desarrollar un eritema causado por radiación calculando el valor de eritema de acuerdo con la invención; un procedimiento en consecuencia para la predicción de la intensidad de un eritema que desarrolla un sujeto debido a la radiación; un procedimiento en consecuencia para la predicción del tiempo hasta que el sujeto desarrolla el eritema causado por la radiación; un procedimiento en consecuencia para ensayar una preparación cosmética en cuanto a su capacidad para causar o tratar un eritema en un sujeto, y a un procedimiento en consecuencia para ensayar una preparación farmacéutica o cosmética en cuanto a su capacidad para mejorar la aparición de eritema en un sujeto. La invención se refiere adicionalmente a procedimientos para analizar el color de la piel de un sujeto, procedimientos para la documentación o análisis de heridas o cicatrización en un sujeto basándose en la fórmula $(L^*_{máx.} - L^*) \times a^*$. En otro aspecto, la invención se refiere a procedimientos de análisis de carne basándose en la fórmula $(L^*_{máx.} - L^*) \times a^*$.

Antecedentes de la invención

20 La inflamación cutánea o mucosa a menudo se manifiesta con eritema. El eritema se asocia frecuentemente con sarpullido del pañal, acné, dermatitis, eczema, y otras afecciones cutáneas o mucosas. Otro ejemplo de eritema es la dermatitis por radiación, que es una reacción inflamatoria de la piel asociada con la exposición prolongada a radiación ionizante.

25 La dermatitis por radiación se produce hasta cierto grado en la mayoría de los pacientes que reciben radioterapia, con o sin quimioterapia. En casos graves da lugar a la interrupción de la radioterapia. La dermatitis aguda inducida por radiación es uno de los efectos secundarios más frecuentes de la radioterapia. La causa patoetiológica de la reacción está ligada a la producción masiva de ROS que se induce durante el tratamiento con radiación (Beckmann y Flohé 1981) y en el curso de quimioterapia (Kasapovic y col. 2010). Esta radiación ionizante puede dar lugar a dermatitis aguda en el 95 % de los pacientes, de los cuales en el 87 % de los pacientes se produce una radiodermatitis moderada a grave durante o al final del tratamiento (Mc Question M 2006). La gravedad de la reacción cutánea varía de un eritema moderado a edema o úlceras profundas. La existencia de esta reacción depende de aspectos asociados con la terapia (calidad de la radiación, dosis por fracción, dosis acumulada, esquema fraccionado, tamaño del área de tratamiento, terapia concomitante, pre-radiación, localización del área radiada) y de aspectos asociados con el paciente (tipo de piel, sensibilidad a la radiación, enfermedades concomitantes). El prurito, eritema, distensión cutánea, epiteliolisis y dolor no afectan solo a la calidad de vida, sino que existe el riesgo de infección de las heridas abiertas. En consecuencia, esto puede dar lugar a interrupciones del tratamiento e intermitencia del RTX, y un retraso mayor del sistema de terapia planeado posterior. Por lo tanto, una detección precoz, una documentación precisa y un tratamiento de estas toxicidades dérmicas tienen mucha importancia.

40 Además, hasta ahora no está disponible un parámetro de pronóstico fiable para prever el riesgo de desarrollo de radiodermatitis en la radioterapia. De acuerdo con los datos históricos, el tamaño del tórax, historia de fumador, índice de masa corporal (IMC) y comorbilidades tales como la diabetes, artritis reumatoide e hipertensión son sospechosas de correlacionarse con un aumento del riesgo de desarrollo de radiodermatitis en el curso de una radioterapia del cáncer (Fernando IN y col., Clin Oncol 1996; 8:226-233). Sin embargo, los datos publicados son conflictivo. De acuerdo con un reciente ensayo en fase III aleatorizado de ocultación única en pacientes con cáncer de pulmón, no se observaron asociaciones entre la dermatitis y el IMC o el tamaño del tórax (Pinnix C y col., Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012 Jul 15; 83(4): 1089-94), lo que también se confirmó por los datos de los inventores. Además, el tamaño del campo (cm^2) de radiación y el color básico de la piel según la Escala de Fitzpatrick (1-2 frente a 3-4) no se correlacionaban con el riesgo de desarrollar una dermatitis de grado 2 (basándose en el CTCAE, descrito adicionalmente posteriormente) de acuerdo con los datos de los inventores. Sin embargo, un marcador de pronóstico permitiría evitar o reducir la dermatitis de radiación determinando o adaptando la dosis y duración de la radiación, y también la previsión del tiempo hasta el que es necesario dar la profilaxis y/o tratamiento.

55 Hasta ahora, el eritema se evalúa clínicamente por observación principalmente subjetiva del médico. Por ejemplo, el sistema de clasificación de los criterios comunes de terminología para los efectos adversos (CTCAE v. 4.03), desarrollados por el grupo de radioterapia oncológica (RTOG), y el instituto Nacional del Cáncer (NCI), divide las reacciones cutáneas y otros eventos adversos en 5 grados, según el grado de gravedad. Este sistema de clasificación ya se había utilizado en numerosos ensayos clínicos. Sin embargo, los defectos de dichos sistemas de clasificación clínica actuales se basan principalmente en la evaluación subjetiva de la afección cutánea, que puede variar mucho entre evaluadores y pueden diferenciarse incluso en el mismo evaluador en el transcurso de un día o

entre varios días. Un inconveniente adicional de este procedimiento es la clasificación en solo cinco grados. Por lo tanto, las diferencias menores de la afección cutánea, como las que necesitan una comparación clínica de la eficacia de, por ejemplo, una medicación tópica, no se pueden indicar suficientemente.

5 Para una evaluación más objetiva del eritema se han utilizado varios dispositivos. Por ejemplo, se han utilizado cromómetros para analizar la hemoglobina, ya que el eritema cutáneo o de las mucosas se debe principalmente a la vasodilatación y los aumentos locales de concentración de hemoglobina. Los cromómetros dan valores de parámetros convencionales de la evaluación del color: L^* , a^* , b^* siendo a^* un indicador del contenido en rojo y por lo tanto relacionado con el eritema.

10 También se han utilizado espectrofotómetros para analizar la hemoglobina basándose en la espectroscopia de reflectancia difusa, de acuerdo con la cual la luz reflejada por la piel se recolecta y analiza en sus componentes espectrales. Se han utilizado algoritmos de análisis espectrales para calcular las concentraciones de cromóforos incluyendo oxi y desoxi-hemoglobina (relacionados con el eritema). Se conocen distintos dispositivos de reflectancia de la luz tal como un Mexámetro para dar un índice de eritema.

El análisis de colores de imágenes digitales de la piel también se ha utilizado para analizar el eritema.

15 Dichos procedimientos se describen, por ejemplo, en el documento US 8,150,501 y en Jung y col 2005, *Lasers in Surgery and Medicine* 37:186-191 o US 8.150.501 y Jung y col., 2004, *Lasers in Surgery and Medicine* 34:174-181.

Otra herramienta de análisis de imágenes para la evaluación de eritema es el sistema DermaVision de la compañía OptoBioMed (<http://www.optobiomed.co.kr/>; véase también la solicitud de patente KR2003083623).

20 La herramienta de análisis de cicatrización de heridas (W.H.A.T) es un procedimiento basado en computadoras para evaluar la cicatrización de heridas (véase, por ejemplo, T. Wild, M. Prinz, N. Fortner, W. Krois, K. Sahara, S. Stremitzer y T. Hoelzenbein (2008). "Digital measurement and analysis of wounds based on colour segmentation". *European Surgery* 40(1):5-10; y S. Stremitzer und T. Wild (2007). "Digitale Wundanalyse mit W.H.A.T. (Wound Healing Analyzing Tool): Manual der Wundheilung. 15-22; y <http://what-tool.com>). El sistema W.H.A.T. se basa en ciertos niveles del umbral para los parámetros tales como el color, que permite la categorización y dimensiones de los segmentos de la herida (por ejemplo, centro de la herida, borde de la herida) y, por lo tanto, permite documentar la cicatrización de la herida basándose en la evaluación de la disminución del tamaño del área central de la herida, que se define por ciertos parámetros del umbral.

25 Nischek y col. (*IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol 16, no 6, 1997) analizan el eritema cutáneo utilizando imágenes de color-verdadero. Hirotsugu (*The Journal of Medical Investigation*, vol 44, 1998, páginas 121-126) desvela procedimientos para su uso en la medición del color de la piel. El documento US 2005/030372 A1 (Jung y col.) desvela un procedimiento para evaluar el eritema de un sujeto.

30 Todos los procedimientos descritos anteriormente son capaces de identificar el eritema o enrojecimiento de la piel y de definir áreas de eritema. Sin embargo, estas técnicas muestran deficiencias sustanciales en la evaluación de la intensidad del eritema. En particular, los procedimientos de la técnica anteriores no permiten una medición cuantitativa fiable de distintos grados de inflamación o la diferenciación entre varias intensidades de eritema, especialmente con relación a las intensidades bajas o altas de eritema. Por lo tanto, los procedimientos de la técnica anterior ni proporcionan una medida sólida para el eritema y las alteraciones cutáneas asociadas en un intervalo completo de intensidades ni ofrecen técnicas computacionales novedosas que ligen la evaluación de eritema y la documentación de eritema con la posibilidad del control remoto de sujetos individuales o áreas del sujeto en periodos de observación variables.

35 Además, H. Takiwaki (1998). "Measurement of skin color: practical application and theoretical considerations": *The journal of medical investigation: JMI*, 121-126, desvela un procedimiento similar para el análisis de eritema que no logra desvelar una fórmula de cálculo de eritema similar.

40 Adicionalmente, A. Chardon y col. (1991). "Skin colour typology and suntanning pathways": *INTERNATIONAL JOURNAL OF COSMETIC SCIENCE*, vol. 13, nº 4, 191-208, desvela un procedimiento de evaluación del eritema similar que también no logra desvelar una fórmula de cálculo similar. En consecuencia, los procedimientos de nuevos objetivos y evaluación computacional novedosa y las herramientas de control se necesitan urgente mente para la reducción de esta variabilidad inter e intra observadores, así como la evaluación cuantitativa y sensible del grado de eritema en un intervalo de intensidad completo y tiempos de observación variables.

50 **Breve descripción de la invención**

En un primer aspecto la invención se refiere a un procedimiento para evaluar el eritema de un sujeto que comprende las etapas de

- medición de la reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa del sujeto,
- obtención del valor L^* y el valor a^* de dicha medición acorde con el espacio de color $L^*a^*b^*$, y
- 55 - cálculo del valor de eritema de acuerdo con la fórmula

$$(L^*_{\text{máx.}} - L^*) \times a^*$$

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para evaluar el riesgo de un sujeto de desarrollar un eritema causado por radiación que comprende las etapas de

- 5
- medición de la reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa del sujeto antes de la radiación,
 - obtención del valor L^* y el valor a^* de dicha medición acorde con el espacio de color $L^*a^*b^*$, y
 - cálculo del valor de eritema de acuerdo con la fórmula

$$(L^*_{\text{máx.}} - L^*) \times a^*$$

y

- correlación del valor basal del eritema con el riesgo del sujeto de desarrollar un eritema causado por radiación.

- 10
- En un tercer aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para rever la intensidad de un eritema que desarrolle un sujeto debido a la radiación que comprende las etapas descritas anteriormente, y correlacionar el valor basal del eritema con la intensidad de eritema que desarrolla el sujeto debido a la radiación.

- 15
- En un cuarto aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para prever la intensidad del eritema que desarrolla un sujeto debido a la radiación que comprende las etapas descritas anteriormente, y correlacionar inversamente el valor basal del eritema con el tiempo hasta que el sujeto desarrolla el eritema causado por la radiación.

En un quinto aspecto, la invención se refiere a un procedimiento no terapéutico para ensayar una preparación farmacéutica o cosmética en cuanto a su capacidad para producir o tratar un eritema en un sujeto, que comprende las etapas de

- 20
- medición de la reflectancia de la luz de un área cutánea o mucosa del sujeto antes y después de la administración de la preparación farmacéutica o cosmética,
 - obtención del valor L^* y el valor a^* de dicha medición acorde con el espacio de color $L^*a^*b^*$, y
 - cálculo del valor de eritema de acuerdo con la fórmula

$$(L^*_{\text{máx.}} - L^*) \times a^*$$

- 25
- En un sexto aspecto, la invención se refiere a un procedimiento no terapéutico para el ensayo de una preparación farmacéutica o cosmética en cuanto a su capacidad para mejorar la aparición del eritema en un sujeto, que comprende las etapas descritas anteriormente.

En un ejemplo, un procedimiento se refiere al análisis del color de la piel de un sujeto que comprende las etapas de

- 30
- medición de la reflectancia de la luz de un área cutánea o mucosa del sujeto antes y después de la administración de la preparación farmacéutica o cosmética,
 - obtención del valor L^* y el valor a^* de dicha medición acorde con el espacio de color $L^*a^*b^*$, y
 - cálculo del valor de enrojecimiento cutáneo de acuerdo con la fórmula

$$(L^*_{\text{máx.}} - L^*) \times a^*$$

Breve descripción de los dibujos

- 35
- Figura 1: Representaciones gráficas del espacio de color $L^*a^*b^*$.
 Figura 2: Foto original e imágenes en escala de pseudogrises basándose en el valor de a^* y en el valor de eritema calculado por el nuevo algoritmo para una visualización del eritema mejorada.
 Figura 3: Parámetros $L^*a^*b^*$ y su cambio durante el tiempo de tratamiento.
 Figura 4: Valores de eritema durante el tiempo de tratamiento (A) y la correlación con el grado de radiodermatitis (B) evaluado subjetivamente.
- 40
- Figura 5: Valores de eritema durante el tiempo de tratamiento, separados por la población de pacientes de una radiodermatitis de grado 2 (A) y grado 0-1 (B). Los valores de umbral de eritema para el grado 2 y 3 se determinan basándose en la clasificación subjetiva del eritema.
 Figura 6: Gradiente de color rojo (A9) y variantes de la imagen calculadas basándose en una imagen con 8 bit por canal acorde con el espacio de color $L^*a^*b^*$ (B).
- 45
- Figura 7. Tabla que comprende el gradiente de color, así como todos los valores de espacio de color RGB y $L^*a^*b^*$ subyacente de dicho gradiente de color rojo.
 Figura 8: Gradiente de color amarillo (A) y variantes de imagen calculadas basándose en una imagen de 8 bit por canal acorde con el espacio de color $L^*a^*b^*$.
- 50
- Figura 9: Tabla que comprende el gradiente de color, así como todos los valores de espacio de color RGB y $L^*a^*b^*$ subyacente a dicho gradiente de color amarillo.
 Figura 10: Utilizando una aplicación de software integrada en los procedimientos inventados para analizar los valores analizados de áreas de Nevus lenticular en un ensayo en fase I (A) y los cambios dependientes del

tiempo de los valores de eritema (B) analizados.

Descripción detallada de la invención

5 La invención proporciona procedimientos para analizar el color de la piel y procedimientos para evaluar el eritema basándose en la medición de la reflectancia del área cutánea o mucosa y analizando dicha medición utilizando una nueva fórmula para calcular el valor del eritema. La rojez de la piel o el valor del eritema proporciona una medida objetiva, continua de la rojez o eritema de la piel a lo largo del intervalo de intensidades completo. En consecuencia, cuanto mayor es el valor de la rojez del eritema cutáneo mayor es la intensidad del eritema.

10 El término “eritema” como se utiliza en el presente documento puede comprender cualquier rojez cutánea o mucosa, o irritación cutánea o mucosa, o lesiones cutáneas. Por ejemplo, el eritema puede incluir dermatitis (por ejemplo, radiodermatitis), eczema, epiteliolisis, descamación, rojez, rubor y/o irritación. El eritema puede comprender también cualquier tipo de eritema tal como el eritema ab igne, eritema migrans crónico, eritema induratum, eritema infeccioso, eritema marginatum, eritema migrans, eritema multiforme, eritema nodosum, eritema tóxico, eritema queratolítico de invierno, eritema palmar, síndrome de Stevens-Johnson, y necrolisis epidérmica tóxica (TEN, también conocido como “síndrome de Lyell”) y Nevus flammeus nuchae. El término “eritema” se refiere adicionalmente a lesiones o heridas cutáneas. El término “eritema” también puede incluir heridas en cualquier estadio, es decir, heridas recientes, así como heridas en diferentes estadios de cicatrización.

15 El eritema puede afectar una o más capas de la piel o mucosa, por ejemplo, una o más capas de la epidermis y/o una o más capas de la dermis; o una o más capas de las membranas mucosas, por ejemplo, el epitelio mucoso (Lámina epitelial mucosa) y/o la lámina basal del tejido conjuntivo (por ejemplo, la esclerótica; conjuntiva del ojo).

20 La expresión “utilizando una aplicación de software” como se utiliza en los procedimientos inventados de los inventores pueden reconocerse y entenderse en cualquier contexto intercambiable para utilizar una aplicación de software, o utilizando un aplicación de programa o utilizando una aplicación o usando una aplicación o una herramienta de softwares o un software de internet o en palabras más generales, el uso de cualquier software que permita llevar a cabo tareas útiles que vayan más allá de la ejecución de la propia computadora permitiendo la integración de los procedimientos computacionales inventados por los inventores.

25 En un primer aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para evaluar el eritema de un sujeto que comprende las etapas de

- medición de la reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa del sujeto antes de la radiación,
- obtención del valor L* y el valor a* de dicha medición acorde con el espacio de color L*a*b*, y
- 30 - cálculo del valor de eritema de acuerdo con la fórmula

$$(L^*_{\text{máx.}} - L^*) \times a^*$$

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para evaluar el riesgo de un sujeto para desarrollar un eritema causado por radiación que comprende las etapas de

- medición de la reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa del sujeto antes de la radiación,
- 35 - obtención del valor L* y el valor a* de dicha medición acorde con el espacio de color L*a*b*, y
- cálculo del valor de eritema de acuerdo con la fórmula

$$(L^*_{\text{máx.}} - L^*) \times a^*$$

y

- correlación del valor basal del eritema con el riesgo del sujeto de desarrollar un eritema causado por radiación.

40 En un tercer aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para prever la intensidad del eritema que un individuo desarrolla debido a la radiación que comprende las etapas de

- medición de la reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa del sujeto antes de la radiación,
- obtención del valor L* y el valor a* de dicha medición acorde con el espacio de color L*a*b*, y
- cálculo del valor de eritema de acuerdo con la fórmula

45 $(L^*_{\text{máx.}} - L^*) \times a^*$

y

- correlación del valor basal del eritema con la intensidad del eritema que el sujeto desarrolla debido a la radiación.

En un cuarto aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para prever el tiempo hasta que un sujeto desarrolla eritema causada por la radiación que comprende las etapas de

- medición de la reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa del sujeto antes de la radiación,
- 5 - obtención del valor L^* y el valor a^* de dicha medición acorde con el espacio de color $L^*a^*b^*$, y
- cálculo del valor de eritema de acuerdo con la fórmula

$$(L^*_{\text{máx.}} - L^*) \times a^*$$

y

- 10 - correlación inversa de dicho valor basal con el tiempo hasta que el sujeto desarrolla un eritema causado por radiación.

En una realización del segundo, tercer y cuarto aspecto, la reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa del sujeto se mide antes de la radiación. Con respecto a dichas realizaciones, la expresión "antes de la irradiación" se refiere a un momento antes del inicio de la exposición de la radiación o al principio de la radiación, es decir, antes de la primera radiación, que puede ser una primera radiación de un curso de varias radiaciones posteriores. El valor de eritema acorde se calcula basándose en dicha medición del valor basal y es el valor basal del eritema. La reflectancia del área cutánea o mucosa del sujeto puede medirse en dos o más momentos antes de la radiación, y se puede calcular un valor basal medio del eritema acorde. En una realización del segundo, tercer y cuarto aspecto, la reflectancia de un área cutánea o mucosa del sujeto se mide en uno o más momentos después de la radiación. La expresión después de la radiación con respecto a dichos aspectos se refiere a uno o más momentos del periodo inicial de radiación, en particular, durante la fase de las primeras pocas exposiciones a la radiación, o durante los primeros pocos días de radioterapia. Por ejemplo, la reflectancia de la luz de un área cutánea o mucosa del sujeto se mide en uno o más días durante la primera sesión de radioterapia. El uno o más valores de eritema se calculan basándose en dichas mediciones iniciales y se pueden definir como los valores de eritema iniciales.

El término "correlación" como se utiliza en el presente documento se refiere a una relación directa del valor del eritema con el otro parámetro respectivo. Por ejemplo, cuanto mayor es el valor basal del eritema, mayor es el riesgo de que el sujeto desarrolle eritema causado por radiación, y/o la intensidad del eritema que el sujeto desarrolla debido a la radiación. La expresión "correlación inversa" como se utiliza en el presente documento se refiere a una relación inversa el valor del eritema con el parámetro respectivo. Por ejemplo, cuanto mayor es el valor basal de eritema de un sujeto, menor es el tiempo hasta que el sujeto desarrolla un eritema causado por radiación, o cuanto menor es el valor basal de eritema de un sujeto, mayor es el tiempo hasta que el sujeto desarrolla un eritema causado por radiación.

El gradiente entre dicho valor basal y/o los valores de eritema iniciales pueden calcularse, por ejemplo, entre el valor basal de eritema y uno o más de dichos valores iniciales de eritema, o entre dos o más valores iniciales de eritema. El valor basal de eritema, así como dicho gradiente se puede correlacionar con el riesgo de desarrollar eritema causado por radiación, con la intensidad del eritema causado por radiación, o se puede correlacionar inversamente con el tiempo hasta que el sujeto desarrolla eritema causada por radiación. En consecuencia, tanto el valor basal de eritema, como el gradiente entre dos valores de eritema, o una combinación de ambos se puede utilizar para prever estos parámetros. En una realización, la reflectancia de la luz se mide antes de la radiación y en uno o más momentos después de la radiación, se calcula el gradiente entre dos o más valores de eritema, y dicho gradiente se correlaciona con el riesgo de un sujeto para desarrollar eritema causado por radiación, o con la intensidad de eritema que el individuo desarrolla debido a la radiación, o se correlaciona inversamente con el tiempo hasta que el sujeto desarrolla eritema causado por la radiación. En otra realización, el riesgo de un sujeto para desarrollar eritema causado por radiación, la intensidad del eritema desarrollado debido a la radiación, o el tiempo hasta que el sujeto desarrolla un eritema causado por radiación se valora o prevé basándose en el valor basal de eritema y en el gradiente entre dos o más valores de eritema.

En un ejemplo, se da un pronóstico para el sujeto para los tres parámetros basados en uno o más valores iniciales y/o basales de eritema. En consecuencia, el riesgo del sujeto para desarrollar eritema causado por radiación se evalúa basándose en el cálculo del valor basal y/o inicial de acuerdo con la invención y se correlaciona con dicho riesgo, la intensidad del eritema que el sujeto desarrolla debido a la radiación se prevé basándose en el cálculo del valor basal y/o inicial de eritema de acuerdo con la invención y se correlaciona con dicha intensidad, y el tiempo hasta que el sujeto desarrolla eritema causado por radiación se prevé basándose en el cálculo del valor basal y/o inicial de eritema de acuerdo con la invención y se correlaciona inversamente con dicho tiempo.

En un quinto aspecto, la invención se refiere a un procedimiento no terapéutico para ensayar una preparación farmacéutica o cosmética en cuanto a su capacidad para causar o tratar el eritema en un sujeto que comprende las etapas de

- medición de la reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa del sujeto antes de la radiación,

- obtención del valor L^* y el valor a^* de dicha medición acorde con el espacio de color $L^*a^*b^*$, y
- cálculo del valor de eritema de acuerdo con la fórmula

$$(L^*_{\text{máx.}} - L^*) \times a^*$$

5 En un sexto aspecto, la invención se refiere a un procedimiento no terapéutico para ensayar una preparación farmacéutica o cosmética en cuanto a su capacidad para mejorar la apariencia del eritema en un sujeto que comprende las etapas de

- medición de la reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa del sujeto antes de la radiación,
- obtención del valor L^* y el valor a^* de dicha medición acorde con el espacio de color $L^*a^*b^*$, y
- cálculo del valor de eritema de acuerdo con la fórmula

10 $(L^*_{\text{máx.}} - L^*) \times a^*$

15 En un ejemplo del quinto o el sexto aspecto, la reflectancia de la luz de un área cutánea o mucosa de dicho sujeto se mide al menos una vez antes de la administración o la preparación farmacéutica o cosmética, y en uno o más momentos después de la administración farmacéutica o cosmética, y se calculan los valores del eritema para cada medición. La expresión “después de la administración de dicha preparación farmacéutica o cosmética” con respecto a dichos aspectos se refiere a uno o más momentos en y/o después del periodo de administración de la preparación farmacéutica o cosmética. Por ejemplo, la reflectancia de un área cutánea o mucosa del sujeto se mide en uno o más momentos después de una administración única o repetida de la preparación farmacéutica o cosmética. La reflectancia de la luz de un área cutánea o mucosa del sujeto también se puede medir en uno o más momentos después del periodo de administración farmacéutica o cosmética, es decir, cuando la preparación farmacéutica o cosmética no se administra más. El gradiente entre dos o más de dichos valores de eritema se puede determinar, por ejemplo, entre dos o más medidas posteriores de los valores de eritema, o entre dos o más mediciones o valores de eritema durante el tratamiento o tiempo de observación. Un aumento del valor de eritema entre dos o más valores de eritema durante el tiempo de administración indica una progresión del eritema, es decir, que la preparación farmacéutica o cosmética causa eritema, o no es eficaz en la prevención del eritema. Ningún cambio significativo del valor de eritema entre dos o más valores de eritema durante el tiempo de administración indica un estado cutáneo o de la mucosa estable, es decir, que la preparación farmacéutica o cosmética no produce eritema, es eficaz en la prevención de eritema, no es eficaz en el tratamiento del eritema, o no es eficaz en mejorar la apariencia del eritema. Una disminución del valor de eritema entre dos o más valores de eritema durante el tiempo de administración indica una regresión del eritema, es decir, que la preparación farmacéutica o cosmética es eficaz en el tratamiento del eritema, o en mejorar la apariencia del eritema.

20 En un ejemplo del sexto aspecto, se ensaya la opacidad de un producto cosmético. El producto cosmético puede ser maquillaje, una base de maquillaje, un polvo facial, un camuflaje, una barra correctora, o un corrector. Una disminución del valor de eritema después de la aplicación del producto indica que el producto cosmético es eficaz para cubrir el eritema.

35 En un ejemplo, un procedimiento se refiere al análisis del color de la piel de un sujeto que comprende las etapas de

- medición de la reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa del sujeto antes de la radiación,
- obtención del valor L^* y el valor a^* de dicha medición acorde con el espacio de color $L^*a^*b^*$, y
- cálculo del valor de eritema de acuerdo con la fórmula

$$(L^*_{\text{máx.}} - L^*) \times a^*$$

40 En un aspecto principal de la invención expuesta anteriormente, la expresión “color de la piel” se refiere al color de la piel o de la mucosa o conjuntiva que comprende cualquier sombreado en rojo, especialmente la rojez de la piel o rojez de la mucosa. Dicha rojez cutánea incluye la piel o mucosa o conjuntiva sana y las irritaciones de la piel o la mucosa o conjuntiva, tal como, por ejemplo, el eritema. En consecuencia, la expresión “valor de rojez de la piel” se refiere al valor calculado que se basa en la medición del color de la piel o la mucosa. Por ejemplo, el valor de rojez de la piel se puede definir como valor de eritema y se refiere a dicho aspecto local o diferencias dependientes del tiempo del valor de eritema que se puede utilizar para analizar e interpretar objetivamente los cambios en el contexto del lentigo solar o el lentigo simple o lentigo maligno o lentigo estival de un sujeto.

50 En otro aspecto, la definición “color de la piel” se refiere al color de la piel o la mucosa o conjuntiva que comprende sombreado de eritema y además comprende sombras de pigmentación amarilla, especial mente en la piel o la esclerótica (el blanco de los ojos). Dichos pigmentos amarillentos de la piel están incluidos en los procesos normales de curación de un hematoma cutáneo o se puede observar en el contexto de enfermedades peligrosas para la vida, por ejemplo, ictericia (ictérica). Los niveles ligeramente aumentados de bilirrubina, el producto de amarillo de rotura del catabolismo del grupo hemo, se nota visualmente en la esclerótica a niveles de bilirrubina de aproximadamente 2 a 3 mg/dl (34 a 51 mmol/l) pero son necesarios niveles de bilirrubina mucho mayores para la evaluación fiable de ictericia de la piel debido a los efectos de enmascaramiento de la pigmentación normal de la piel. Sin embargo, la pigmentación normal de la piel se considera en el procedimiento de los inventores obteniendo el valor de L^* y b^* y calculando el valor de amarillamiento de la piel o la mucosa de acuerdo con la fórmula $(L^*_{\text{máx.}} - L^*) \times b^*$ que

proporciona un nuevo procedimiento sensible y no invasivo para la documentación y evaluación objetiva del grado y desarrollo de la ictericia en un sujeto a lo largo del tiempo.

5 En otro aspecto, el procedimiento se puede utilizar para evaluar la capacidad de una preparación cosmética para teñir la piel de un sujeto, es decir, para ensayar una preparación de tinción de la piel. En consecuencia, el valor de rojez de la piel (incluyendo la información de brillo, es decir, considerando también la tinción de la piel) se calcula basándose en una o más mediciones de un área de tratamiento antes de y después de la administración o uso de una preparación de tinción de la piel. En dicha realización, el área de referencia puede ser un área que no es un área de tratamiento, es decir, no cubierta por la preparación cosmética.

En un aspecto más distante el procedimiento se puede utilizar para analizar carne.

10 En una realización de la presente invención, el sujeto es un ser humano. En una realización, el ser humano es de raza blanca. En otra realización, el sujeto es un animal no humano. El animal no humano puede ser un mamífero no humano seleccionado de entre el grupo que consiste en primates no humanos, cerdos, roedores o conejos. En una realización, el sujeto es un cerdo tal como un mini cerdo. En otra realización, el sujeto es un ratón lampiño. En una realización el sujeto es un paciente femenino con cáncer de mama que recibe radioterapia. El paciente de cáncer de
15 mama puede haber sido sometido a cirugía, por ejemplo, cirugía de conservación de pecho. En una realización, el sujeto es un paciente humano de cáncer de cabeza y cuello (HNC) que recibe radioterapia. El paciente de HNC puede haber sido sometido a cirugía. En una realización, el sujeto se trata con quimioterapia.

20 En un ejemplo, el sujeto se trata o se tratará con un tratamiento que puede causar eritema, o está predispuesto a eritema. En otro ejemplo, el sujeto se trata o se tratará con un tratamiento que puede causar eritema, o está predispuesto a eritema, y se trata o se tratará con un tratamiento que evita el eritema. En otra realización más, el sujeto padece eritema y se trata o se tratará con un tratamiento que puede tratar el eritema y/o mejorar la apariencia del eritema.

En un ejemplo, el sujeto está o estará expuesto a una radiación, o padece o esta predispuesto a una dermatitis inducida por radiación o quemaduras solares.

25 En un ejemplo, el sujeto se trata o se tratará con fármacos citotóxicos, tal como, por ejemplo, fluorouracilo, capecitabina, citarabina, sorafenib, o doxorrubicina liposómica pegilada (Doxil), o inhibidores de la tirosina cinasa (por ejemplo, sorafenib y sunitinib). Por ejemplo, el sujeto puede padecer o estar dispuesto a eritrodisestesia palmar-plantar o síndrome de mano pie.

30 En un ejemplo, el sujeto se trata o se tratará con un fármaco que puede causar eritema, tal como, por ejemplo, antibióticos (sulfonamidas, penicilinas, cefixima), barbituratos, lamotrigina, fenitoína (por ejemplo, Dilantina), fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE); o inhibidores del EGFR. Por ejemplo, el sujeto se trata o se tratará con una terapia de anticuerpo anti-EGFR, especialmente con cetuximab (Erbitux®).

35 En un ejemplo, el sujeto está o estará expuesto a uno o más alérgenos, tales como, por ejemplo, distintos alérgenos para el ensayo de alergia, urushiol (una resina producida por la hiedra venenosa y roble venenoso), penicilina, látex, o picaduras de avispas, hormigas de fuego y abejas.

En un ejemplo, el sujeto padece una infección fúngica, tal como, por ejemplo, tiña (hongos), o *Candida*.

En un ejemplo, el sujeto padece una infección bacteriana, por ejemplo, con *Staphylococcus*, *Streptococcus*, o por enfermedad por treponemas, tal como, por ejemplo, sífilis, bejel, pinta y pian.

40 En un ejemplo, el sujeto padece una infección vírica, que se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en herpes zóster, rubeola, herpes, enfermedad de mano-pie-boca, infección por enterovirus, infección por viruela aviar, o infección por eritrovirus (eritema infeccioso o quinta enfermedad).

En un ejemplo, el sujeto padece una enfermedad cutánea, que se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en psoriasis, eczema atópico o dermatitis atópica (neurodermatitis), eczema o acné.

45 En un ejemplo, el sujeto padece una enfermedad que afecta la mucosa interna o externa, por ejemplo, la mucosa oral, nasal o intestinal. Por ejemplo, el sujeto padece enfermedad inflamatoria intestinal, Morbus Crohn (o enfermedad de Crohn), estomatitis aftosa, conjuntivitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, úlceras pépticas, abuso de alcohol, o gastritis.

En un ejemplo, el sujeto padece un trastorno somatoforme, tal como sonrojo.

50 En un ejemplo, el sujeto tendrá o tiene una o más heridas. Dichas heridas pueden ser de cualquier origen (ro ejemplo, cirugía o lesiones), así como en cualquier estado, es decir, heridas recientes o heridas en cualquier estadio de cicatrización. Una herida es un tipo de lesión en el que la piel está desgarrada, cortada o pinchada (una herida abierta), en el que la fuerza de un traumatismo romo produce una contusión (herida cerrada). En particular, una herida es una lesión que daña la epidermis y/o dermis de la piel. sin embargo, la herida también puede ser una lesión o daño en la mucosa. En general, la herida puede afectar a una o más capas de la piel o mucosa, por

ejemplo, una o más capas de la epidermis y/o una o más capas de la dermis; o una o más capas de las membranas mucosas, por ejemplo, el epitelio de la mucosa (lamina epitelial de la mucosa) y/o la lámina basal.

Por lo tanto, en un ejemplo, el procedimiento se puede aplicar para documentar o analizar las heridas o la cicatrización de heridas de un sujeto o para la documentación de la intensidad de un hematoma o el desarrollo de un hematoma de la piel o mucosa o conjuntiva de un sujeto durante el tiempo. Esto se puede hacer con el procedimiento inventivo que comprende las etapas de

- medición de la reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa del sujeto antes de la radiación,
- obtención del valor L^* y el valor a^* de dicha medición acorde con el espacio de color $L^*a^*b^*$, y
- cálculo del valor de eritema de acuerdo con la fórmula

$$(L^*_{\text{máx.}} - L^*) \times a^*.$$

En una realización, el área cutánea o mucosa es un área cutánea. En otra realización, el área cutánea o mucosa es un área mucosa. El área mucosa puede ser una mucosa externa o interna, por ejemplo, nasal, oral, mucosa intestinal. En un ejemplo, el área cutánea o mucosa es un área grade que comprende uno o más segmentos del área. En dicho ejemplo, cada una de las etapas de los procedimientos de la invención se hace por separado para cada uno de los segmentos del área. En consecuencia, el valor de eritema se calcula para cada segmento del área de acuerdo con la invención.

En un ejemplo, el valor de eritema o cualquier otro valor del color de la piel se puede calcular por separado para cada subárea. Una subárea puede ser una subárea como se describe posteriormente o -si la reflectancia de la luz del área cutánea o mucosa se mide por obtención de una imagen, una subárea puede ser también un único píxel de dicha imagen, es decir, el valor de eritema se calcula para uno o más píxeles sencillo de la imagen, el área grande y/o el segmento de área.

El segmento de área puede ser un área de eritema (o una parte representativa de un área de eritema). En una realización, el área de eritema es un área que está predispuesta al eritema, que puede estar causada, por ejemplo, por una enfermedad y/o tratamiento como se describe adicionalmente posteriormente. En otra realización, el área de eritema es un área caracterizado por el eritema. Dicho eritema puede haber sido causado por una enfermedad y/o tratamiento como se describe adicionalmente posteriormente. El término "tratamiento" debe considerarse en este contexto como un tratamiento terapéutico necesario de un sujeto que puede ser un tratamiento local (por ejemplo, del área cutánea o mucosa del sujeto), o un tratamiento sistémico del sujeto (por ejemplo, un tratamiento con anticuerpo anti-EGFR). En consecuencia, en una realización, el segmento del área que está predispuesto al eritema o caracterizado por eritema puede ser el área de tratamiento analizada de un tratamiento local, o el área analizada en el que se produce el eritema al tratar sistémicamente.

El segmento de área analizado también puede ser un área de tratamiento (o una parte representativa de un área de tratamiento), es decir, un área analizado que está o estará tratado física y/o químicamente, por ejemplo, con radiación (incluyendo, pero sin limitarse a rayos x, radiación ultravioleta o solar), y/o con una preparación farmacéutica o cosmética. En un ejemplo, el área de eritema analizado también es un área de tratamiento. En una realización la radiación es radioterapia, especialmente radioterapia fraccionada.

Un segmento del área analizado también puede ser un área de referencia (o una parte representativa de un área de tratamiento). Dicho área de referencia puede ser un área del mismo sujeto. En un ejemplo, el área de referencia puede ser un área de uno o más sujetos distintos del sujeto que se va a evaluar. Dichos sujetos diferentes pueden ser de la misma raza (por ejemplo, de raza blanca), o del mismo color de piel o similar, y/o el mismo tipo de piel (por ejemplo, de acuerdo con la Escala de Piel de Fitzpatrick). En un ejemplo, dichos sujetos diferentes tienen el mismo tipo de afección cutánea, por ejemplo, eritema. En otra realización más, dichos sujetos diferentes padecen la misma enfermedad o una similar y/o se someten al mismo tratamiento o uno similar. En consecuencia, se puede generar una curva de referencia de dos o más valores de eritema de referencia para la comparación de las mediciones del sujeto. En general, para cualquier comparación de valores de eritema (por ejemplo, con valores de referencia), se puede determinar el área bajo la curva entre dos o más valores de eritema y compararlo por ejemplo con el área bajo la curva de dos o más valores de referencia de eritema.

Además, el área de referencia puede ser un área similar al área de eritema y/o de tratamiento, es decir, un área de la misma o un a región similar del cuerpo, y/o de la misma o similar naturaleza (por ejemplo, de color y/o forma similar). En un ejemplo, el área de referencia es adyacente al segmento del área que se va a comparar, por ejemplo, con el área de eritema y/o tratamiento. El valor de eritema calculado para un área de referencia también se puede llamar valor de referencia del eritema. En una realización, el área de referencia no es un área de eritema, por ejemplo, si el procedimiento de la presente invención se utiliza para evaluar un tratamiento que puede causar eritema. En dicho ejemplo, el área de referencia no se caracteriza por eritema, es decir, está libre de eritema. Por ejemplo, el área de referencia puede ser el área de tratamiento antes del tratamiento con una preparación o tratamiento que puede causar eritema, por lo tanto, antes del desarrollo del eritema. En un ejemplo, el área de referencia no es el área de tratamiento. En un ejemplo, el área de referencia se deja completamente sin tratar. En un ejemplo adicional, el área de referencia se trata con un placebo o con un tratamiento de referencia, tal como, por

ejemplo, el tratamiento de oro convencional o un producto competitivo o comparativo. En otro ejemplo, el área de referencia se caracteriza por eritema, por ejemplo, si se utiliza el procedimiento de la presente invención para evaluar un tratamiento que puede mejorar el eritema. En otro ejemplo, el área de referencia es un eritema y/o el área de tratamiento antes del desarrollo del eritema y/o antes del tratamiento. El valor de referencia el eritema para un

5 área de referencia es un eritema y/o un área de tratamiento, pero basado en una medición antes del desarrollo del eritema y/o antes del tratamiento, también se puede llamar valor basal de eritema o valor inicial de eritema.

En una realización, el valor de eritema se compara con un valor de eritema de referencia. Por ejemplo, el valor de eritema de un segmento del área (por ejemplo, un área de tratamiento y/o de eritema) se compara con uno o más valores de eritema de referencia. En un ejemplo, el valor de eritema de referencia se basa en una o más áreas de

10 referencia. En otro ejemplo, el valor de eritema de referencia es el valor de eritema del mismo segmento del área del que se calculó el valor de eritema de seguimiento, por ejemplo, un área de eritema y/o tratamiento, evaluado antes del tratamiento y/o el desarrollo del eritema.

En otro ejemplo, el valor de eritema se puede comparar con uno o más valores de eritema de referencia y/o uno o más gradientes de referencia entre dos o más valores de eritema de áreas de referencia. Dichos valores de eritema de referencia y/o gradientes de referencia pueden incluir valores de eritema de referencia del mismo sujeto o de uno o más sujetos diferentes. Por ejemplo, se puede determinar un gradiente de eritema de referencia, o una clasificación o curva de referencia de sujetos con el mismo o similar tipo y/o grado de eritema, por ejemplo, con la misma enfermedad o tratamiento. En consecuencia, el eritema de un sujeto se puede evaluar calculando uno o más valores de eritema de acuerdo con la invención y comparando dicho uno o más valores de eritema con uno o más

15 valores de eritema de referencia, un gradiente de eritema de referencia entre dos o más valores de eritema de referencia y/o una clasificación o curva de referencia.

La reflectancia de la luz del área cutánea o mucosa se puede medir utilizando un procedimiento de imágenes, tal como una fotografía digital. En consecuencia, en una realización, la reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa se mide obteniendo una imagen de dicho área cutánea o mucosa. La imagen puede ser una imagen de gráficos rasterizados (o mapa de bits). En consecuencia, en un ejemplo, las etapas de obtención del valor L^* y el valor a^* de dicha medición de acuerdo con el espacio de color $L^*a^*b^*$, y calculando el valor de eritema de acuerdo con la fórmula de la invención se hace por píxel, es decir, de manera separada para uno o más píxel del área cutánea o mucosa. Por ejemplo, la imagen puede comprender un área grande que comprende uno más segmentos del área, y se calculan los valores de eritema para uno o más píxeles de dicho área. El valor de eritema se puede calcular para todos los píxeles que son representativos de dicho área cutánea o mucosa. o de cada píxel de dicho área cutánea o mucosa. El valor de eritema se puede calcular para cada píxel de la imagen. Opcionalmente, pueden excluirse uno o más píxeles, por ejemplo, se pueden excluir cualquiera de los píxeles de subáreas no representativas, como se describe adicionalmente posteriormente. Basándose en los valores de eritema de un único píxel, se puede calcular un valor medio de eritema para el área cutánea o mucosa. En un ejemplo, el valor medio de eritema es la media aritmética de valores de eritema de píxel único del área cutánea o mucosa.

20

25

30

35

En una realización, la reflectancia de la luz se mide en el espacio de color $L^*a^*b^*$, y el valor L^* y el valor a^* se obtienen directamente de dicha medición.

En otra realización, la reflectancia de la luz se mide en un espacio de color distinto del espacio de color $L^*a^*b^*$, y el valor L^* y el valor a^* de acuerdo con el espacio de color $L^*a^*b^*$ se obtienen convirtiendo los valores de reflectancia de la luz de dicha medición en los valores correspondientes del espacio de color $L^*a^*b^*$.

40

En un ejemplo, los valores de la reflectancia de la luz de uno o más píxeles de la imagen de acuerdo con el espacio de color de la medición se obtienen directamente del archivo de imagen. En un ejemplo, se obtienen los valores de la reflectancia de la luz de cada píxel único de la imagen. En otra realización, dicho uno o más valores de píxel único se obtienen utilizando un software de gráficos, tales como Adobe Photoshop, Corel Paint Shop, Corel Photo Paint, Irfan View, GIMP, Paint.NET, o similares.

45

En un ejemplo, se calcula un valor medio de eritema basándose en los valores de eritema de píxeles únicos para cada segmento de área. En una realización, se calcula un valor medio de eritema basándose en los valores de eritema de píxeles únicos para cada área de referencia. En otra realización, se calcula un valor medio de eritema basándose en los valores de eritema de píxeles sencillos para cada área grande. Además, se puede calcular un valor medio de eritema para más de un segmento de áreas, áreas de referencia y/o áreas grandes. El valor medio de eritema puede comprender todos los valores de eritema de píxeles únicos del área cutánea o mucosa, por ejemplo, el segmento del área. Sin embargo, en un ejemplo, se pueden excluir uno o más valores de eritema de píxeles únicos del cálculo del valor medio de eritema.

50

En general, cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente para la medición de la reflectancia de la luz de un área cutánea o mucosa se pueden combinar con la exploración con láser, tal como, por ejemplo, exploración con láser 3D, para obtener información adicional del área cutánea o mucosa, tal como la estructura en 3D.

55

En un ejemplo, el área de eritema es un área de tratamiento que se trata o se tratará (localmente) con un tratamiento físico y/o químico que puede causar eritema. Por ejemplo, el tratamiento físico y/o químico se puede seleccionar de

entre el grupo que consiste en radiación, tratamiento sistémico (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, mucosas, intramuscular), o tratamiento tópico (incluyendo la administración mucosa) con una preparación farmacéutica y/o cosmética, pruebas de alergia, tales como el ensayo de Prick, y/o ensayo de parce. En dicho ejemplo, el área del eritema es un área predispuesta al eritema. Además, en dicho ejemplo, el área de eritema también es un área de tratamiento. En dicho ejemplo, el área de referencia respectiva no se caracteriza por eritema. En consecuencia, el área de referencia puede ser el mismo área que el área del eritema, pero antes del tratamiento. Si el área de referencia es un área distinta del área de eritema, el área de referencia no es un área de tratamiento.

En un ejemplo, el área de tratamiento es un área de eritema caracterizada por que el eritema se trata o se tratará con un fármaco o cosmético que puede mejorar el eritema, por ejemplo, una preparación que comprenden uno o más antibióticos, antiinflamatorios, cicatrizantes de heridas, y/o agentes antioxidantes. En dicho ejemplo, el área de referencia es un área de eritema caracterizada por eritema que no es un área de tratamiento, es decir que o se ha tratado con el fármaco o cosmético. En una realización, el agente antioxidante es superóxido dismutasa (SOD), especialmente Cu/Zn SOD recombinante humana, opcionalmente en una formulación liposómica.

En otro ejemplo, el área de tratamiento es un área de eritema caracterizada por eritema que se trata o se tratará tópicamente con una preparación cosmética para cubrir el eritema, por ejemplo, una preparación que comprende uno o más pigmentos, tales como maquillaje, una base de maquillaje, un polvo facial, un camuflaje, una barra correctora, o un corrector. En dicho ejemplo, el procedimiento se puede utilizar para evaluar la opacidad de la preparación cosmética. En dicho ejemplo, el área de referencia es un área de eritema caracterizado por eritema que no es un área de tratamiento, es decir, no se cubre por la preparación cosmética.

En otro ejemplo, el área de tratamiento es un área predispuesta a eritema (por ejemplo, un área que está o estará expuesto al sol) que se trata o se tratará tópicamente con una preparación cosmética para prevenir el eritema, por ejemplo, una preparación de protección solar. En dicho ejemplo, el procedimiento de acuerdo con la presente invención se puede utilizar para evaluar la capacidad de la preparación cosmética para evitar las quemaduras solares. En dicho ejemplo, el área de referencia puede ser un área que está o se expondrá al sol que no es un área de tratamiento, es decir no cubierto por la preparación cosmética. Se puede determinar un segmento del área y/o analizarse basándose en un software, tal como una herramienta de selección manual o des-selección basada en computadora (por ejemplo, una herramienta de selección o des-selección de gráficos, por ejemplo, una herramienta de selección o des-selección lineal, circular, elíptica, rectangular, o poligonal) y/o un software de análisis y/o reconocimiento de un patrón, automático o semi-automático (o software de análisis y/o reconocimiento de imágenes). Por ejemplo, ciertas áreas representativas se pueden seleccionar y/o ciertas áreas no representativas se pueden des-seleccionar. Un ejemplo de un análisis de imágenes semi-automático es el software Herramienta de Análisis de Cicatrización de Heridas (W.H.A.T) referenciado anteriormente.

En general, se pueden excluir ciertas subáreas de un segmento del área y/o el área grande. En consecuencia, dichas subáreas se pueden excluir del cálculo del EV respectivo.

En un ejemplo, una o más subáreas se excluyen manual o automáticamente del segmento y/o el área grande. Dichas subáreas pueden ser cualquier área no representativa (por ejemplo, un área del borde), o un área con una pigmentación, sombra, y/o forma diferente del resto del área que se va a analizar. El subárea se puede caracterizar, por ejemplo, por una cicatriz, un nevus, un lunar, una mancha de edad, un pliegue cutáneo (por ejemplo, el pliegue inframamario (IMF), también llamado cresta inframamaria o línea inframamaria), un acromastium, una sombra, un esparadrapo, un tatuaje una marca de tinta, por ejemplo, una marca de radiación), o partes de la misma. Dichas subáreas pueden excluirse con una herramienta de selección y des-selección basada en computadora (por ejemplo, una herramienta de selección o des-selección de gráficos, por ejemplo, una herramienta de selección o des-selección lineal, circular, elíptica, rectangular o poligonal), y/o utilizando técnicas de reconocimiento de imágenes automáticas o semiautomáticas, tal como un software de reconocimiento de patrón (o un software de reconocimiento de imágenes).

Una parte representativa de un segmento de área puede ser una subárea de dicho segmento del área que muestra las características principales del segmento del área. Una parte representativa de un segmento de área puede ser una subárea central de dicho segmento de área. Dicha parte representativa de un segmento de área puede no incluir cualquier área del borde, por ejemplo, áreas del borde hasta áreas circundantes, por ejemplo, otros segmentos de área. Una parte representativa de un segmento de área también puede ser un segmento de área, del que se han excluido una o más subáreas no representativas. En general, dos o más segmentos de área pueden solaparse con dos o más segmentos de área, y, por lo tanto, pueden excluirse del área grande que comprende dichos dos o más segmentos de área.

Si se mide la reflectancia de la luz obteniendo una imagen del área cutánea o mucosa, la selección o des-selección de subáreas descritas anteriormente se pueden aplicar a los píxeles de la imagen, es decir, se puede des-seleccionar uno o más o todos los píxeles de una subárea no representativa, o se pueden seleccionar uno o más o todos los píxeles de una subárea representativa. En consecuencia, dicho uno o más píxeles de la subárea no representativa se pueden excluir del cálculo del valor de eritema, por ejemplo, del cálculo del valor de eritema de un único píxel y/o el valor medio de eritema del segmento de área. Además, dicho uno o más píxeles de la subárea representativa pueden incluirse en el cálculo del valor de eritema o cualquier otro valor de color, por ejemplo, el valor

de eritema de píxel único y/o el valor medio de eritema del segmento del área.

En un ejemplo, el área grande comprende al menos un área de eritema y/o tratamiento. En una realización, el área grande comprende al menos un área de referencia. En un ejemplo, el área grande comprende al menos un área de eritema y/o tratamiento, y al menos un área de referencia.

- 5 El área grande y/o el segmento de área puede ser un área predeterminada. El área grande y/o el segmento de área pueden estar marcados, por ejemplo, mediante uno o más esparadrapos, tatuajes y/o marcas de tinta.

La reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa se puede medir o representar en cualquier espacio de color, es decir, el procedimiento de medición o procedimiento de creación de imágenes (y por lo tanto, la representación de la medición o imagen) se puede basar en cualquier espacio de color (o modelo de color), tal como por ejemplo, el espacio de color CIE-Lab (o $L^*a^*b^*$), el espacio de color XYZ, el espacio de color Yxy, el espacio de color Luv (por ejemplo, el espacio de color CIE-Luv, también denominado $L^*u^*v^*$), el espacio de color RGB, el espacio de color RYB, el espacio de color CMYK, HSL, HSV y/o CIECAM02. Los espacios de color XYZ, y Luv son independientes del dispositivo, con el que se mide la reflectancia de la luz. En una realización, la reflectancia de la luz de un área cutánea o mucosa se mide en el espacio de color $L^*a^*b^*$. La medición o imagen se representa en el espacio de color $L^*a^*b^*$ y los parámetros o valores son L^* (brillo), a^* (rojo/verde) y b^* (azul/amarillo). En dicha realización, el valor de eritema se puede calcular directamente basándose en los valores medidos actualmente de brillo (valores L^*) y rojez (valores a^*). Si la reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa se mide en un espacio de color distinto del espacio de color $L^*a^*b^*$, y la medición o imagen se representa en un espacio de color distinto del espacio de color $L^*a^*b^*$, los valores (o parámetros) medidos actualmente se convierten en los valores respectivos del espacio de color $L^*a^*b^*$. Por ejemplo, una medición o imagen del espacio de color RGB o CMYK se pueden convertir en el espacio de color $L^*a^*b^*$. Los valores con RGB o CMYK necesitan convertirse primero a un espacio de color absoluto, tal como sRGB o Adobe RGB. Este ajuste puede ser dependiente del dispositivo, pero los datos resultantes de la transformación pueden ser independientes del dispositivo, permitiendo que los datos se conviertan en el espacio de color CIE 1931 y luego convertirse en $L^*a^*b^*$. Los procedimientos y herramientas para la conversión de valores entre diferentes espacios de color se proporcionan por ejemplo por el programa de servicio ColorSync de Apple, el "diálogo de conversión de perfil" en Adobe Photoshop (<http://www.photoshop.com/>), y la calculadora de color RGB fácil (<http://www.easyrqb.com/>).

El espacio de color puede ser el espacio de color $L^*a^*b^*$, según se aprueba por la French Commission Internationale de l'Éclairage (CIE) (también denominada CIE 1976 $L^*a^*b^*$ o CIELAB; véase, por ejemplo, ONORM EN ISO 11664-4:2008, edición 2012-05-15). Describe todos los colores visibles por el ojo humano y se creó para servir como un modelo independiente del dispositivo para utilizarse como una referencia. Las tres coordenadas del espacio de color representan la luminosidad del color ($L^* = 0$ da lugar al negro y $L^* = 100$ indica un blanco difuso), su valor entre el rojo y el verde (a^* , los valores negativos indican verde mientras que los valores positivos indican el rojo), y su valor entre el amarillo y el azul (b^* , los valores negativos indican el azul y los valores positivos indican el amarillo). La saturación de color aumenta según aumenta la distancia al centro. En consecuencia, cada color se puede representar en dicho sistema de color tridimensional por un único punto, es decir, cada color se puede representar por los tres parámetros (o coordenadas). La Figura 1 muestra las representaciones gráficas del espacio de color $L^*a^*b^*$.

Con referencia al espacio de color CIELAB la escala a^* varía desde la saturación verde máxima (a_{\min}) a la saturación roja máxima (a_{\max}) mientras que la escala b^* varía desde la saturación azul máxima (b_{\min}) hasta la saturación amarilla máxima (b_{\max}). En el presente procedimiento los valores máximos (es decir, L_{\max} , a_{\max} , y b_{\max}) y los valores mínimos (a_{\min} y b_{\min}) se determina por una parte por el procedimiento de medición o procedimiento de creación de imágenes y por otra parte por el espacio de color respectivo y su profundidad de color. La profundidad de color (o profundidad de bit) es el número de bits utilizados para indicar el color de un único píxel de un mapa de bits, búfer de fotograma de video, o imagen. Este concepto se cualifica habitualmente como bits por píxel (bpp), que especifica el número de bits utilizados. La profundidad del color solamente es un aspecto de la representación del color, que expresa cómo se pueden expresar los niveles de color finamente (también conocido como precisión de color); el otro aspecto es cómo de amplio es un intervalo de colores que se puede expresar (la gama). La definición de la precisión de color y la gama se consigue con una especificación de codificación de color que asigna un valor de código digital a una localización en el espacio de color.

En un ejemplo, la reflectancia de luz se mide en una medición puntual única. De dicha medición puntual única, se obtienen un único valor L^* y un único valor a^* , y se calcula el valor de eritema basándose en dichos valores puntuales únicos. En otro ejemplo, la reflectancia de la luz se mide obteniendo una imagen del área cutánea o mucosa. Dicha imagen comprende múltiples píxeles y cada píxel se define por los parámetros de color del espacio de color en el que se toma la medición. Por lo tanto, cada medición puntual única de cada píxel de una medición o de una imagen se puede definir por los parámetros o valores del espacio de color respectivo, por ejemplo, el espacio de color $L^*a^*b^*$. Si la medición puntual única o único píxel se define por los parámetros o valores de un espacio de color distinto del espacio de color $L^*a^*b^*$, los parámetros o valores se convierten al espacio de color $L^*a^*b^*$, como se ha descrito anteriormente.

60

- Por ejemplo, el procedimiento de medición es espectrometría. La espectrometría es una medición puntual única, es decir, el área cutánea o mucosa se mide en un punto. El área que se mide en dicho punto está predefinida por la máscara diana del espectrofotómetro. En una realización, el espectrofotómetro tiene 32 diodos que miden el espectro de aproximadamente 400 a 700 nm en etapas de 10 nm. La espectrometría se puede basar en el espacio de color $L^*a^*b^*$. En consecuencia, esta medición espectrofotométrica puntual única da como resultado un único valor de L^* , a^* y b^* de acorde con el espacio de color $L^*a^*b^*$. En un ejemplo, los datos obtenidos del espectrofotómetro se proporcionan directamente en el espacio de color $L^*a^*b^*$. En un ejemplo, el espectrofotómetro tiene un valor máximo de brillo, es decir, $L_{\text{máx}}$ de 100. En dicho ejemplo, el valor máximo de rojez, es decir, $a_{\text{máx}}$, es 127 (véase la Figura 1B).
- En otro ejemplo, el procedimiento de medición o procedimiento de imagen es la fotografía digital. La profundidad de color puede ser, por ejemplo 8, 12, 15, o 16 bit por canal (o por parámetro de color). En una realización, la profundidad de color es de 8 bit por canal, es decir, 24 bit en total. Si la profundidad del color es 8 bit por canal, hay 256 valores posibles para cada parámetro (L^* , a^* y b^*). En consecuencia, en dicho ejemplo el valor de L^* máximo es 255 (mientras que el menor valor es 0). El valor a^* que representa los dos colores rojo y verde comprende también 256 valores posibles (es decir, de 0-255). Por lo tanto, el valor mínimo para el rojo es 128 y el valor máximo para el rojo es 255. El valor máximo de brillo y rojez puede calcularse de acuerdo con una profundidad de color determinada Y/o espacio de color. Basándose en dichos valores máximos de L^* y a^* , los valores de eritema calculados se pueden normalizar.
- La medición o imagen puede obtenerse por cualquier procedimiento de medición adecuado o procedimiento de creación de imágenes, tal como espectrometría, video, búfer de fotograma de video, y/o fotografía. Por ejemplo, la medición o imagen se puede obtener por un procedimiento que no necesita ningún contacto directo con el área grande y/o los segmentos de área, por ejemplo, una fotografía. En una realización, la medición o imagen se obtiene por espectrometría y/o fotografía. En un ejemplo, la medición o imagen se obtiene por fotografía digital.
- En un ejemplo, la imagen se obtiene utilizando el espectrofotómetro CM-700d de Konica Minolta. En una realización, la imagen se obtiene utilizando la cámara digital Canon poweshot G12 de Canon. En un ejemplo, la imagen se obtiene utilizando una cámara digital y el flash anular SOLIGOR de Canon.
- Por ejemplo, a espectrometría puede ser espectrometría puntual única. La medición espectrométrica puede hacerse en condiciones convencionalizadas. Por ejemplo, el personal que lleva a cabo la medición se coloca y entrena en consecuencia, el área grande que se va a medir se puede convencionalizar (por ejemplo, predefinida), el área de iluminación (es decir, la medición del área) se predefine (por ejemplo, por una máscara diana de 8 mm), y el espectrofotómetro se calibra antes de cada medición (por ejemplo, se hace un balance de blanco automático antes de cada medición).
- En otro ejemplo, la fotografía es una fotografía digital. La medición o imagen se puede obtener utilizando uno o más dispositivos seleccionados de entre el grupo que consiste en una cámara digital, un flash (por ejemplo, un flash anular), y un espectrofotómetro.
- La medición o imagen puede obtenerse también utilizando dispositivos endoscópicos. En otra realización, el área cutánea o mucosa es un área mucosa interna y la reflectancia de luz se mide por procedimientos endoscópicos. Por ejemplo, los procedimientos de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar para diagnosticar y controlar enfermedades que afectan la mucosa interna y su tratamiento, tales como, por ejemplo, la enfermedad de Crohn.
- La imagen se puede obtener en condiciones convencionalizadas, tales como el procedimiento y equipo de creación de imágenes, los ajustes de los dispositivos de creación de imagen, el posicionamiento del objeto y el dispositivo de creación de imágenes (es decir, la perspectiva de la imagen), y la exposición a la luz. Por ejemplo, se puede utilizar un flash para la convencionalización para mejorar el contraste de color y reducir los efectos de sombra. En un ejemplo en el que se comparan varias imágenes (por ejemplo, varias imágenes del mismo área en diferentes momentos, y/o varias imágenes de diferentes áreas, en el mismo o diferentes momento), las imágenes se pueden obtener en la misma sala, en la que las lámparas están encendidas (sea todas las lámparas o ciertas lámparas predefinidas), y en el que las cortinas de las ventanas y/o las persianas están cerradas (sean todas las cortinas y/o persianas disponibles o ciertas cortinas y/o persianas de ventanas predefinidas). En un ejemplo, el flash interno de la cámara se desactiva y el flash externo convencionalizado se activa. Esto es especialmente importante si se utilizan diferentes cámaras para varias imágenes. Los ajustes del dispositivo de creación de imágenes se pueden convencionalizar, tal como, por ejemplo, el tamaño de imagen, formato de imagen, esquema de color de la imagen, flash, modos auto y/o de escena, balance de blancos, zoom, imagen del foco, sensibilidad ISO, velocidad del obturador, parámetros de color de la imagen, etc. Además, la sección de imagen, así como la distancia y orientación entre la cámara y el objeto o el área se puede convencionalizar. Por ejemplo, el tamaño de imagen puede ser 4:2 o 3648 x 2736 pixeles; el formato de imagen puede ser raw, el esquema de color de imagen puede ser neutro, el flash interno se puede desactivar, el flash externo se puede activar, el modo se puede fijar en auto, el balance de blancos se puede fijar en auto, el zoom se puede desactivar, el foco de imágenes se puede fijar en autofocus TTL, la sensibilidad ISO se puede fijar en un valor definido (por ejemplo, un valor entre 200 y 400), la elucidad del obturador se puede fijar en auto, y/o el parámetro de color de imagen se fija en neutro. En un ejemplo, la sensibilidad ISO es 200. En general, la sensibilidad ISO puede ser lo más baja posible. En un ejemplo, la distancia entre la cámara y el

objeto o área es al menos 2 m. En general, la distancia entre la cámara y el objeto o área debería seleccionarse basándose en la potencia del flash, es decir, para asegurar que el flash (por ejemplo, el flash interno de la cámara o el flash externo) es capaz de iluminar adecuadamente el objeto o el área.

5 También, la preparación del dispositivo de medición o dispositivo de creación de imágenes se puede convencionalizar, por ejemplo, el procedimiento de desinfección del diafragma de medición de un espectrofotómetro. También, el pretratamiento del área grande y/o uno o más segmentos de área antes de obtener la imagen puede convencionalizarse, por ejemplo, cubriendo, descubriendo, limpiando, secando y/o desinfectando el área grande y/o uno o más segmentos de área. Las condiciones de medición o de creación de imágenes se puede convencionalizar
10 adicionalmente seleccionando el mismo personal para la obtención de las mediciones o imágenes, y entrenando apropiadamente dicho personal en todas las condiciones de convencionalización.

En un ejemplo, la imagen representa el área grande.

La imagen puede comprender también un objeto de identificación, tal como una tarjeta de identificación del paciente, un código de barras del hospital, un código QR o similares.

15 En un ejemplo, la imagen se graba en un formato que está descomprimido, o comprimido sin pérdidas o casi sin pérdidas, es decir, comprende datos procesados mínimamente el sensor de imágenes del dispositivo creador de imágenes (por ejemplo, la cámara, un escáner, etc.). En un ejemplo, la imagen se guarda en un formato Raw. En otra realización, la imagen se guarda en formato Tif. La imagen se puede exportar, por ejemplo, para el análisis o visualización posterior, en un formato distinto del formato Raw. Por ejemplo, la imagen se puede convertir en un formato seleccionado de entre el grupo que consiste en Tif, Png, u otros formatos de imagen comprimidos sin
20 pérdidas. En un ejemplo, la imagen se guarda en un formato Raw, convertido primero en un formato Tif, y el formato Tif se convierte entonces en un formato Png. En un ejemplo, la conversión del formato Raw en un formato para la exploración es una comprensión sin pérdida o casi sin pérdidas. Esto se puede conseguir, por ejemplo, utilizando un convertidor de Raw o software de gráficos adecuado, tal como Adobe Photoshop, Corel Paint Shop, Corel Photo Paint, Irfan View, GIMP, Paint.NET, o similares. Para la visualización, la imagen también se convierte en cualquier
25 otro formato, tal como, por ejemplo, Jpeg.

Con el fin de ajustar cualquier diferencia potencial en los dispositivos creadores de imágenes, exposición a la luz, u otras condiciones de creación de imágenes variable, la imagen puede comprender un objeto de referencia convencional, tal como una herramienta de calibración del color (por ejemplo, una carta de grises y/o una carta de color). En una realización, la herramienta de calibración del color es una carta de calibración QP, como se describe,
30 por ejemplo, en los documentos EP 1240549, WO2004/028144, y/o PCT/SE2011/050367.

En consecuencia, los datos subyacentes del valor de eritema, por ejemplo, los valores L^* y a^* , se pueden normalizar con respecto a una referencia, tal como una herramienta de calibración del color.

En una realización, el valor del eritema se normaliza basándose en los valores máximos para a^* y L^* .

35 Por ejemplo, el valor de eritema se puede convertir en un valor relativo en comparación con el valor máximo respectivo, que se fija como el 100 %, con el fin de comparar varios valores de eritema basándose en diferentes procedimientos de medición o procedimientos de creación de imágenes, y/o basándose en diferentes profundidades de color.

40 Opcionalmente, la imagen se puede convertir en una imagen con color falso con el fin de visualizar y/o analizar la rojez cutánea o eritema o los valores de color evaluados secundariamente. Por ejemplo, la imagen se puede convertir en una imagen con un pseudo-color (similar al color de la imagen proporcionada por una cámara de infrarrojos), por ejemplo, una imagen en una escala pseudo-gris o una escala pseudo-roja, en la que el valor de eritema se representa en una escala de grises o una escala de rojos (véase la Figura 2). En dicha imagen de color falso, cualquier valor a^* "no rojo" (o valor a^* negativo; por ejemplo, que representa un color verde en el espacio de color $L^*a^*b^*$) se puede fijar a un valor predefinido. En una realización, cualquier valor a^* negativo se fija al valor de rojo mínimo. Por ejemplo, si el espacio es el espacio de color $L^*a^*b^*$ y la profundidad del color es de 8 bit por canal, entonces cualquier valor a^* de 127 o menor se puede fijar en 128. Dicha imagen de color falso también se puede utilizar para detectar una sobre-exposición. Dichas imágenes sobre-impuestas se pueden excluir entonces del análisis.
45

50 En un ejemplo, el valor L^* disminuye con el aumento de la intensidad del eritema. En una realización adicional, el valor a^* aumenta con el aumento de la intensidad del eritema. En otro ejemplo, el valor de L^* disminuye y el valor a^* aumenta con el aumento de la intensidad del eritema.

55 En un ejemplo, solamente se consideran los valores L^* y a^* . En dicha realización, el eritema o color de la piel se evalúan solamente utilizando el valor L^* y a^* , y, en consecuencia, el valor de eritema o valor de rojez de la piel se calcula solamente basándose en el valor de L^* y a^* . Sin embargo, aunque el valor a^* del espacio de color $L^*a^*b^*$ puede incluir valores de a^* negativos que representan el color verde, el color verde se puede considerar también en los procedimientos de la presente invención. Aunque en la piel o la mucosa habitualmente los valores positivos de a^* (o valores de rojo) prevalecen sobre los valores de a^* negativos (o valores de verde), no es necesario excluir

- cualquier valor negativo de a^* debido a su influencia insignificante en el valor medio de eritema del área cutánea o mucosa. En una realización, se consideran todos los valores de a^* , es decir los valores negativos, así como los positivos de a^* . Por lo tanto, en un ejemplo, cualquier píxel de una imagen que tenga un valor de a^* negativo se incluyen en el cálculo del valor medio de eritema. No se considera ningún otro parámetro, tal como, por ejemplo, los valores de amarillo, azul o cualquier otro color. De acuerdo con dicha realización el valor de eritema se calcula basándose exclusivamente en los valores de brillo (de negro a blanco) y rojez (que puede incluir los valores para el verde), por ejemplo, el valor L^* y el valor a^* .
- 5 En un ejemplo, el valor de eritema proporciona una medición de la intensidad de eritema continua sin ninguna clasificación o etapas, es decir, no dependiente de cualquier grado predefinido.
- 10 En un ejemplo, los procedimientos se repiten en varios momentos, por ejemplo, en uno o más momentos antes, durante, y/o después del tratamiento, desarrollo y/o mejora del eritema.
- En particular, la reflectancia de la luz de un área cutánea o mucosa de un sujeto se mide en uno o más momentos antes, durante, y/o después del desarrollo o progresión del eritema, o antes, durante y/o después de la mejora o regresión del eritema, o antes, durante y/o después del periodo de administración de una preparación farmacéutica o cosmética, o antes, durante y/o después del periodo de tratamiento (por ejemplo, un tratamiento local del área cutánea o mucosa, o un tratamiento sistémico del sujeto). Se puede determinar el gradiente entre dos o más de dichos valores de eritema, por ejemplo, entre dos o más mediciones posteriores o valores de eritema, o entre dos o más mediciones o valores de eritema durante el tiempo de tratamiento u observación. En consecuencia, el valor de eritema que se calcula basándose en una medición tomada antes de cualquier tratamiento (por ejemplo, radiación) y/o la manifestación del eritema puede ser el valor basal de eritema. Cualquier valor de eritema que se calcula basándose en una medición tomada durante o después de cualquier tratamiento (por ejemplo, radiación) y/o manifestación de eritema puede ser un valor de seguimiento del eritema.
- 15 Se puede determinar el gradiente entre dos o más valores de eritema, por ejemplo, entre dos o más mediciones o valores de eritema posteriores, o entre dos o más mediciones o valores de eritema a lo largo del tiempo de tratamiento u observación. Un aumento del valor de eritema entre dos o más valores de eritema indica una progresión del eritema. Ningún cambio significativo del valor de eritema (o sin gradiente entre dos o más valores de eritema) indica un estado estable de la piel o mucosa. Una disminución del valor de eritema entre dos o más valores de eritema indica la regresión del eritema.
- 20 En un ejemplo, el eritema esta producido por radiación y se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en dermatitis inducida por radiación (también llamada dermatitis por radiación, o radiodermatitis) y quemaduras.
- 25 En un ejemplo, el eritema está causado por quimioterapia con fármacos citotóxicos, tal como, por ejemplo, fluorouracilo, capecitabina, citarabina, sorafenib, o doxorubicina liposómica pegilada (Doxil), o inhibidores de la tirosina cinasa (por ejemplo, sorafenib y sunitinib). Dicho eritema se puede llamar también eritrodisestesia palmar-plantar o síndrome mano pie.
- 30 En un ejemplo, el eritema está causado por captación de fármacos, tales como, por ejemplo, antibióticos (sulfonamidas, penicilinas, cefixima), barbitatos, lamotrigina, fenitoína (por ejemplo, Dilantin), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); o inhibidores del EGFR, por ejemplo, una terapia con anticuerpos anti-EGFR, especialmente con la administración de cetuximab (Erbix®).
- 35 En un ejemplo, el eritema esta causado por exposición a alérgenos, tal como, por ejemplo, distintos alérgenos de la prueba de alergia, urushiol (una resina producida por la hiedra venenosa y el roble venenoso), penicilina, látex, o picaduras de avispa, antena de fuego y abeja.
- 40 En un ejemplo, el eritema está causado por una infección fúngica, tal como, por ejemplo, tiña (hongos), o *Candida*.
- En un ejemplo, el eritema está causado por una infección bacteriana, por ejemplo, con *Staphylococcus*, *Streptococcus*, o por enfermedad por treponemas, tal como, por ejemplo, sífilis, bejel, pinta y pian.
- 45 En un ejemplo, el eritema está causado por una infección vírica, que se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en herpes zóster, rubeola, herpes, enfermedad de mano-pie-boca, infección por enterovirus, infección por viruela aviar, o infección por eritrovirus (eritema infeccioso o quinta enfermedad).
- En un ejemplo, el eritema está causado por una enfermedad cutánea, que se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en psoriasis, eczema atópico o dermatitis atópica (neurodermatitis), eczema o acné.
- 50 En un ejemplo, el eritema está causado por una enfermedad que afecta la mucosa interna o externa, por ejemplo, la mucosa oral, nasal o intestinal. Por ejemplo, el eritema está causado por enfermedad inflamatoria intestinal, Morbus Crohn (o enfermedad de Crohn), estomatitis aftosa, conjuntivitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, úlceras pépticas, abuso de alcohol, o gastritis.
- En un ejemplo, el eritema está causado por un trastorno somatoforme, tal como sonrojo.

Como se ha descrito anteriormente, para una evaluación subjetiva del eritema, por ejemplo, de radiodermatitis, están disponibles herramientas de evaluación validadas, tales como el sistema de clasificación de “Criterios Comunes de Terminología para los Efectos Adversos” (CTCAE, por ejemplo, CTCAE versión 4.03), que se han desarrollado por el grupo de radioterapia oncológica (RTOG), y el instituto Nacional del Cáncer (NCI).

5 De acuerdo con dicha clasificación del CTCAE, la radiodermatitis de grado 1 incluye un eritema leve o descamación seca, que puede acompañarse por prurito, distensión cutánea, pérdida de pelo, y alteración pigmentaria. Estas irritaciones cutáneas se producen normalmente un par de días o hasta un par de semanas después del inicio del tratamiento con radiación. Las irritaciones cutáneas de la radiodermatitis de grado 2 incluyen eritema moderado a activo o una descamación húmeda dispersa, sobre todo confinada a los pliegues cutáneos y arrugas, y un edema moderado. Las irritaciones cutáneas a menudo son dolorosas y conllevan un aumento del riesgo de infección (Hymes, Strom, & Fife, 2006). En la radiodermatitis de grado 3 de acuerdo con dicha clasificación del CTCAE el área de descamación húmeda se disemina a áreas fuera de los pliegues cutáneos. A menudo está presente una hemorragia por traumatismos menores y abrasión. La radiodermatitis de grado 4 es una afección peligrosa para la vida caracterizada por necrosis y ulceración cutánea del grosor completo de la dermis. Hay un riesgo particularmente alto de sangrado espontáneo. Estos cambios son muy dolorosos y se caracterizan por mala cicatrización. Son necesarios injertos de piel. La radiodermatitis de grado 5 de acuerdo con dicho CTCAE da lugar a la muerte del paciente.

En un ejemplo, el eritema es una dermatitis por radiación de grado 0, 1, 2, 3, o 4. En una realización, el eritema es una dermatitis por radiación de grado 0 o superior, 1 o superior, 2 o superior, 3 o superior o 4 o superior. En una realización, el eritema es una dermatitis por radiación de acuerdo con un grado 0 a 1. En una realización, el eritema es una dermatitis por radiación de acuerdo con el grado 0 a 2. En una realización, el eritema es una dermatitis por radiación de acuerdo con un grado 0 a 3. En una realización, el eritema es una dermatitis por radiación de acuerdo con un grado 0 a 4.

En una realización, el sujeto es un ser humano. En una realización, el sujeto es un animal no humano. El animal no humano puede ser un mamífero seleccionado de entre el grupo que consiste en primates (primates no humanos), cerdos, roedores, o conejos. En un ejemplo, el sujeto es un paciente de cáncer que se trata o se tratará con radiación. En un ejemplo, el sujeto es un paciente de cáncer de mama, que se trata o se tratará con radiación. El paciente de cáncer de mama puede haber sido sometido a cirugía, por ejemplo, cirugía de conservación del pecho. En una realización, el sujeto es un paciente de cáncer de cabeza y cuello (HNC) que se trata o se tratará con radiación. El paciente de HNC puede haber sido sometido a cirugía. Los sujetos también pueden haber sido tratados con quimioterapia.

En un ejemplo, el valor de eritema se calcula basándose en una medición o imagen obtenida antes y/o en el inicio de la radiación. En dicho ejemplo, el valor de eritema es un valor basal de eritema (es decir, el valor de eritema inicial o de referencia). La radiación se puede tratar con o la exposición a rayos x, radiación IV, y/o radiación solar. En un ejemplo, el eritema causado por radiación es una dermatitis por radiación de grado 2 o mayor de acuerdo con el CTCAE descritos anteriormente. En un ejemplo, el eritema causado por radiación se caracteriza por epiteliolisis, descamación, y/o irritación. En un ejemplo, el eritema causado por radiación se caracteriza por epiteliolisis inicial o menor, descamación y/o irritación.

El cálculo del valor de eritema antes o al inicio de la radiación (valor basal de eritema, o valor inicial de eritema), así como el gradiente entre los valores de eritema medidos durante la fase inicial de la radiación de acuerdo con la presente invención permite prever el riesgo de desarrollo de eritema, la intensidad de eritema y/o el tiempo de existencia del eritema. Por lo tanto, el valor de eritema proporciona un factor pronóstico en la terapia de radiación y se puede utilizar para evaluar y/o adaptar la dosis y/o duración de la radiación. Además, el valor basal de eritema y/o cualquiera de los valores de seguimiento del eritema se pueden utilizar para evaluar y/o adaptar la dosis y/o duración de la radiación. Además, el valor basal de eritema y/o los valores de seguimiento de eritema se pueden utilizar para evaluar y/o adaptar la dosis y/o duración de un tratamiento y/o profilaxis, tal como el tratamiento y/o profilaxis de uno o más eventos adversos de la radiación o reacciones adversas farmacológicas de un tratamiento. con dichos procedimientos, es posible proporcionar un pronóstico de la gravedad esperada de la dermatitis por radiación, así como el tiempo hasta que se va a dar la profilaxis y/o el tratamiento.

Como se puede ver en los ejemplos de la presente invención, el valor basal de eritema se correlaciona con el grado, así como con la duración hasta que se desarrolla una dermatitis por radiación de un cierto grado (por ejemplo, de grado 2).

En consecuencia, los procedimientos se pueden utilizar para prever objetivamente el grado de eritema, el tiempo de existencia de un cierto grado de eritema, así como el riesgo individual de un sujeto de desarrollar un cierto grado de eritema.

Al contrario del valor de eritema, la escala de Fitzpatrick (Tabla 2) no se correlaciona con el grado de desarrollo de la dermatitis por radiación en los estudios en que se basa la presente invención. La escala de Fitzpatrick (también llamada ensayo de tipos de piel de Fitzpatrick o escala de fototipos de Fitzpatrick) es un esquema de clasificación numérica del color de la piel. Se desarrolló en 1975 por Thomas B. Fitzpatrick, un dermatólogo de Harvard, como

una manera de clasificación de la respuesta de diferentes tipos de piel a la luz UV. Sigue siendo una herramienta reconocida para la investigación dermatológica del color de la piel. Mide varios componentes: disposición genética, reacción a la exposición de la luz y hábitos de bronceado.

Tabla 2: Escala de color de la piel de Fitzpatrick

| |
|---|
| Escala Fitzpatrick: |
| Tipo I (valores 0-7) Ligera, blanca pálida. Siempre se quema, nunca se broncea. |
| Tipo II (valores 8-16) Blanca; leve. Habitualmente se quema, se broncea con dificultad. |
| Tipo III (valores 17-24) Media, blanca a oliva. A veces quemaduras leves, se broncea gradualmente a oliva. |
| Tipo IV (valores 25-30) Oliva, marrón moderado. Raramente se quema, se broncea con facilidad a marrón moderado. |
| Tipo V (valores mayores 30) Marrón, marrón oscuro. Muy raramente se quema, se broncea muy fácilmente. |
| Tipo VI Negra, marrón muy oscuro a negro. Nunca se quema, se broncea muy fácilmente, pigmentada profundamente. |

5 En el ejemplo, los procedimientos se pueden utilizar independientemente del tipo de piel, e incluso independientemente del color básico de la piel. Por ejemplo, el eritema o el color de la piel se puede evaluar en sujetos con colores básicos de piel similares y/o diferentes. Para la comparación de sujetos con diferentes colores de piel (por ejemplo, de diferentes razas), se pueden generar valores de eritema de referencia o gradientes de referencia entre dos o más valores de eritema de áreas de referencia o sujetos de referencia y los valores de eritema medidos se pueden comparar con dichas referencias.

10 Además, con estos procedimientos, es posible evaluar el eritema o irritaciones de la piel que se caracterizan por colores distintas del rojo o además del rojo, especialmente blanco o negro. Por ejemplo, la psoriasis se caracteriza a menudo por una escala de blancos o plata con eritema subyacente. En otro ejemplo, el eritema se puede caracterizar también por irritaciones de piel muy oscuras, especialmente si se produce la necrosis de queratinocitos, tal como, por ejemplo, en el síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, también conocido como "síndrome de Lyell"). Además, los procedimientos de la presente invención se pueden utilizar para documentar y/o evaluar las heridas y la cicatrización de heridas. En general, los procedimientos de la presente invención permiten la evaluación de los cambios de color de la piel o mucosa (o eritema) entre dos o más mediciones.

15 20 Una descripción de radioterapia en el cáncer de mama, las reacciones cutáneas causadas por la radioterapia, la evaluación visual de eritema por la clasificación CTCAE a la que se hace referencia anteriormente, los procedimientos y análisis espectrofotométricos se pueden encontrar, por ejemplo, en Haigis 2005 (Kristine Haigis, Inaugural-Dissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau).

25 30 En otro aspecto, se proporciona una herramienta de software para el control y análisis del eritema utilizando los procedimientos. Se utiliza una herramienta de software basada en computadora. Por lo tanto, el procedimiento está implementado en general por computadora. En consecuencia, los procedimientos descritos anteriormente se pueden integrar en una plataforma de software que se ejecuta en una computadora o un dispositivo tipo computadora. Dicha plataforma de software puede estar basada en la red de internet (o basarse en una nube), y puede incluir herramientas para la generación de imágenes y entrada de datos (por ejemplo, creación de imágenes móviles y/o creación de imágenes en computadora, identificación del paciente y/o información del paciente), el manejo de datos y la salida de datos (por ejemplo, de bases de datos o estadísticas), así como la seguridad de datos (por ejemplo, por encriptación). Por ejemplo, se pueden utilizar dispositivos móviles tales como teléfonos inteligentes o tabletas, iPhone, iPad, etc. para los procedimientos de la presente invención.

35 40 La herramienta de software de acuerdo con la invención puede ser una aplicación de teléfono móvil o en otra realización puede integrarse en una plataforma de softwares de un dispositivo fijo (por ejemplo, una máquina de radiación). En cualquier punto durante el procedimiento de la invención, se pueden transmitir los datos relevantes del procedimiento sobre las redes basadas en computadora tal como el internet o redes de área local o redes inalámbricas, y el procedimiento se puede continuar en otra localización física o localizaciones tal como un servidor o computadora basada en la red o en la nube.

45 Ejemplos de herramientas de software médicas para la documentación y análisis de datos clínicos son, por ejemplo, los sistemas de Plataforma Segura para la Integración de Servicios Clínicos (SPICS) proporcionados por la compañía RISE (Research Industrial Systems Engineering GmbH), y desarrollado por RISE y la Universidad Técnica de Viena, por ejemplo el SPICS SOUL (<http://soul-doc.com/>) and SPICS VASC (<http://vasc-world.com/>), así como el sistema W.H.A.T. basado en SPICS (al que se hace referencia anteriormente). Las herramientas de software de la técnica anterior pueden mejorarse por los procedimientos que se utilizan en la presente invención, en particular, el cálculo del valor de eritema o el valor de amarillamiento derivado metódicamente.

Además de los procedimientos de la presente invención, se puede hacer una evaluación subjetiva del eritema. En consecuencia, el grado de eritema puede evaluarse clínicamente por un procedimiento, por ejemplo, de acuerdo con el CTCAE. El valor de eritema calculado con los procedimientos de la invención se puede comparar con la evaluación subjetiva del grado de eritema.

5 Los procedimientos de acuerdo con la invención, especialmente el cálculo del valor de eritema, se pueden utilizar para evaluar el eritema causado por un tratamiento o enfermedad, para evaluar la eficacia de un tratamiento que puede mejorar el eritema, y/o para evaluar la opacidad de una preparación cosmética. Por ejemplo, los procedimientos no terapéuticos de la invención se pueden utilizar para la demostración de la eficacia de un producto farmacéutico y/o cosmético. Dicho producto farmacéutico puede tener la intención de prevención y/o mejora del eritema. Dicho producto cosmético puede ser un producto no terapéutico, por ejemplo, para la prevención o mejora de la apariencia del eritema, y/o para cubrir el eritema. Además, los procedimientos de la presente invención se pueden utilizar para identificar un sujeto predisuesto a eritema causado por radiación. Los procedimientos permiten una mejora en el cuidado diario del eritema. Además, el cálculo del valor de eritema, especialmente el valor basal de eritema (es decir, el valor inicial de eritema antes de cualquier tratamiento, o valor de referencia de eritema), se puede utilizar para seleccionar y/o des-seleccionar sujetos, por ejemplo, para un tratamiento o profilaxis, o para la participación en un ensayo clínico. Por ejemplo, el valor basal de eritema, así como cualquier valor de seguimiento del eritema, o el gradiente entre dos o más de dichos valores de eritema, se pueden utilizar en la planificación y ejecución de ensayos clínicos, por ejemplo, un parámetro de exploración prospectivo para impedir la dilución de los datos del estudio por pacientes con bajo riesgo de desarrollar radiodermatitis. Además, el valor de eritema se puede utilizar para generar curvas de eritema de referencia, dosis de eritema de referencia y/o un espectro de acción de referencia para el eritema, por ejemplo, de acuerdo con el ISO 17166 CIE S 007/E.

Además, los procedimientos se pueden utilizar para evaluar el eritema, por ejemplo, toxicidades cutáneas, en modelos animales, por ejemplo, en investigación y desarrollo preclínica o de una preparación farmacéutica, o en el desarrollo de una preparación cosmética. Por ejemplo, los procedimientos de acuerdo con la invención se pueden utilizar en un estudio de toxicidad de dosis aguda y/o en un estudio de toxicidad de dosis repetidas. Los procedimientos de la invención se pueden utilizar también para medir la irritación de la piel potencial de una preparación farmacéutica o cosmética.

Además, el valor basal de eritema o uno o más valores de eritema calculados basándose en las mediciones durante la fase inicial del tratamiento con radiación (por ejemplo, durante la primera semana de radioterapia con una fracción de radiación por día), o el gradiente entre dichos dos o más valores de eritema se pueden utilizar para evaluar prospectivamente el riesgo de desarrollar dermatitis por radiación, el tiempo hasta el desarrollo de la dermatitis por radiación, y/o la gravedad esperada de la dermatitis por radiación, así como el tiempo hasta que se tenga que tomar una intervención profiláctica.

Con estos procedimientos, es posible reanalizar cualquier dato obtenido de las mediciones, ya que las mediciones o imágenes se pueden analizar varias veces, con varios procedimientos, y/o en cualquier momento. Otra aplicación más de los procedimientos es el análisis de carne. Como la carne se caracteriza por diferentes sombras de color rojo, así como color blanco y colores oscuros, los procedimientos de la invención, especialmente el cálculo del valor de rojez de acuerdo con la fórmula de la invención se puede utilizar para identificar la especie animal de la que se origina la carne, la parte del animal del que se origina la carne, el grado de frescura de la carne, así como su contenido en grasa.

El presente procedimiento también se refiere a un procedimiento para evaluar el eritema de un sujeto que comprende las etapas de utilización de una aplicación de software integrada en una plataforma de software o un dispositivo móvil que hace posible la asignación automática de una medición de un área del sujeto y el valor de eritema obtenido a dicho sujeto. El procedimiento también proporciona una nueva tecnología con ahorro de tiempo y barata capaz de unirse con cualquier sistema de control y servicio clínico electrónico.

En particular, la invención también se refiere a un procedimiento para evaluar el eritema de un individuo que comprende las etapas de utilización de una aplicación de software integrada en una plataforma de software de un dispositivo móvil para la medición de la reflectancia de la luz de un área cutánea o mucosa del sujeto, la obtención del valor L^* y el valor a^* de dicha medición de acuerdo con el espacio de color $L^*a^*b^*$, y el cálculo del valor de eritema de acuerdo con la fórmula $(L^*_{m\acute{a}x} - L^*) \times a^*$. Además, la invención se refiere a un procedimiento para evaluar el riesgo de un sujeto de desarrollar eritema causado por radiación calculando el valor de eritema de acuerdo con la invención; un procedimiento acorde para la predicción de la intensidad de eritema que desarrolla un sujeto debido a la radiación; un procedimiento acorde para la predicción del tiempo hasta que el sujeto desarrolla un eritema causado por radiación; un procedimiento acorde para analizar una preparación farmacéutica o cosmética o un alérgeno en cuanto a su capacidad para causar eritema en un sujeto; y un procedimiento acorde para analizar una preparación farmacéutica o cosmética en cuanto a su capacidad para mejorar la apariencia del eritema en un sujeto. La invención se refiere a adicionalmente a procedimientos para analizar el color de piel de un sujeto, en un ejemplo para la documentación o análisis de las heridas y cicatrización de heridas de un sujeto, para la documentación de grado de hematoma y desarrollo de un hematoma en un sujeto y para la documentación de evaluación objetiva de lunares, lentigos o pecas de un sujeto, basándose en la fórmula $(L^*_{m\acute{a}x} - L^*) \times a^*$. En otro aspecto, el procedimiento se refiere al análisis de carne basándose en la fórmula $(L^*_{m\acute{a}x} - L^*) \times a^*$. En otra realización, el procedimiento se

refiere a un procedimiento derivado de manera equivalente para calcular el amarillamiento de un sujeto que comprende las etapas de utilización de una aplicación de software integrada en una plataforma software de un dispositivo móvil, para la medición de la reflectancia de la luz de un área cutánea o mucosa o de conjuntiva de un sujeto, obteniendo el valor L^* y el valor b^* de dicha medición de acuerdo con el espacio de color $L^*a^*b^*$, y calculando el valor de amarillamiento de acuerdo con la fórmula $(L^*_{\text{máx.}} - L^*) \times b^*$; un procedimiento acorde combinado con el valor de eritema que se puede utilizar para documentar y analizar la ictericia o cianosis en un sujeto.

La presente invención también proporciona procedimientos de computación para el análisis y control del eritema y cualquier otro color de piel que comprende el uso de una aplicación de software integrada en una plataforma de software de un dispositivo móvil, medición de la reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa, análisis de dicha medición y aplicación de una nueva fórmula para calcular el valor de eritema. La rojez cutánea o eritema proporciona una medida objetiva, continua para la rojez de la piel o eritema durante un intervalo completo de intensidades. En consecuencia, cuanto mayor es el valor de eritema de rojez de la piel mayor es la intensidad del eritema. La detección adicional de un código de respuesta rápida o un código de barras del procedimiento desarrollado permite automatizar el proceso de asignación entre un sujeto y los valores de color obtenidos de dicho sujeto. El procedimiento de computación inventado suministra en consecuencia una nueva tecnología de ahorro de tiempo y barata capaz de unirse con cualquier sistema de control y servicios clínicos electrónicos.

En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento en el que la aplicación de software integrada en una plataforma de software de un dispositivo móvil se utiliza para analizar una preparación farmacéutica o cosmética o un alérgeno para su capacidad para causar eritema. En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento en el que la aplicación de software integrada en una plataforma de software de un dispositivo móvil se utiliza para analizar una preparación farmacéutica o cosmética en cuanto a su capacidad para mejorar la apariencia del eritema.

En otro ejemplo, la reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa de dicho sujeto se mide al menos una vez antes del uso terapéutico de un uso tópico o farmacéutico de una preparación cosmética, y uno o más momentos durante el uso terapéutico de un uso farmacéutico o tópico de un cosmético, y los valores de eritema se calculan para cada medición. La expresión "uso terapéutico de dicho uso farmacéutico o tópico de una preparación cosmética" con respecto a dichos aspectos se refiere a uno o más momentos en y/o después del periodo de uso terapéutico del uso farmacéutico o tópico de una preparación cosmética. Por ejemplo, la reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa del sujeto se mide en uno o más momentos después del uso terapéutico único o repetido del uso farmacéutico o tópico de una preparación cosmética. La reflectancia de luz de un área cutánea o mucosa del sujeto también se puede medir en uno o más momentos después del periodo de uso terapéutico del uso farmacéutico o tópico de la preparación cosmética, es decir, cuando la preparación farmacéutica o cosmética no se aplica más. El gradiente entre dos o más dichos valores de eritema se pueden determinar, por ejemplo, entre dos o más mediciones o valores de eritema, o entre dos o más mediciones o valores de eritema durante el tratamiento o el tiempo de observación. Un aumento del valor de eritema entre dos o más valores de eritema durante el tiempo de aplicación indica la progresión del eritema, es decir, que la preparación farmacéutica o cosmética causa eritema, o no es eficaz para prevenir el eritema. Ningún cambio significativo del valor de eritema entre dos o más valores de eritema durante el tiempo de aplicación indica un estado de la cutáneo o mucoso estable, es decir, que la preparación farmacéutica o cosmética no causa eritema, es eficaz en la prevención del eritema, no es eficaz en el tratamiento del eritema, o no es eficaz en la mejora de la apariencia del eritema. Una disminución del valor de eritema entre dos o más valores de eritema durante el tiempo de aplicación indica regresión del eritema, es decir, la preparación farmacéutica o cosmética es eficaz en el tratamiento del eritema, o en la mejora de la apariencia del eritema.

En otro ejemplo del sexto aspecto, se analiza la opacidad de un producto cosmético. El producto cosmético puede ser maquillaje, un polvo facial, un camuflaje, una barra correctora, o un corrector. Una disminución del valor de eritema después de la aplicación del producto indica que el producto cosmético es eficaz para cubrir el eritema.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de computación que comprende el uso de una aplicación de software integrada en una plataforma de software de un dispositivo móvil, que implica que la medición o imagen se puede obtener por cualquier procedimiento de medición móvil o procedimiento de creación de imágenes adecuado, tal como, por ejemplo, espectrometría, video, búfer de fotograma de video, y/o fotografía digital.

En una realización preferida de la presente invención la medición se obtiene utilizando una aplicación de software que se integra en la plataforma de software de un teléfono inteligente (por ejemplo, iPhone 4, iPhone 4S, iPhone 5 o superior) o en una computadora tableta (por ejemplo, iPad, iPad Air, iPad Retina o superior).

En un ejemplo ventajoso, la medición se puede obtener utilizando una aplicación de software integrada en una plataforma de software de un teléfono inteligente con sensores de imagen 3D tipo Kinect o una computadora que puede integrar una pantalla óptica montada en la cabeza (por ejemplo, unas gafas google).

La medición o imagen también se puede obtener integrando la aplicación de software utilizada en la plataforma de software de dispositivos de creación de imágenes endoscópicos. Por lo tanto, en un ejemplo, el área cutánea o mucosa es un área mucosa interna y la reflectancia de la luz se mide por procedimientos endoscópicos. Por ejemplo, los procedimientos pueden utilizarse para diagnosticar y controlar enfermedades que afectan la mucosa

interna y su tratamiento, tal como, por ejemplo, la enfermedad de Crohn.

En una realización preferida el procedimiento incluye adicionalmente una etapa de computación en el que la aplicación de software integrada en una plataforma de software móvil detecta automáticamente un código de barras o un código de respuesta rápida o una etiqueta de campo cercano que permita la asignación automática de una ID del sujeto y los valores de color obtenidos de un área analizada de este sujeto.

En otro ejemplo, el valor de eritema se puede convertir en un valor relativo comparándolo con el valor máximo respectivo, que se fija en el 100 %, con el fin de comparar varios valores de eritema basados en diferentes procedimientos de medición o procedimientos de creación de imágenes, y/o basándose en diferentes profundidades de color. En una realización preferida de la invención, se normaliza un valor de rojez calculado (a^* positivo) basándose en los valores máximos de L^* y a^* de acuerdo con la fórmula $(L^*_{m\acute{a}x} - L^*) \times a^* / (a^*_{m\acute{a}x} \times L^*_{m\acute{a}x})$.

En otra realización se normaliza un valor de amarillamiento calculado adicionalmente (b^* positivo) basándose en los valores máximos para L^* y b^* de acuerdo con la fórmula $(L^*_{m\acute{a}x} - L^*) \times b^* / (b^*_{m\acute{a}x} \times L^*_{m\acute{a}x})$ y en una realización más ventajosa un valor de azul calculado adicionalmente (b^* negativo) se normaliza basándose en el valor máximo para L^* y el mínimo valor para b^* de acuerdo con la fórmula $(L^*_{m\acute{a}x} - L^*) \times b^* / (b^*_{m\acute{i}n} \times L^*_{m\acute{a}x})$.

En el caso de unos valores medidos a^* negativo (verde) se puede derivar una técnica similar de acuerdo con la fórmula $(L^*_{m\acute{a}x} - L^*) \times b^* / (b^*_{m\acute{i}n} \times L^*_{m\acute{a}x})$. El conjunto proporcionado de procedimientos de normalización se puede utilizar para el análisis dependiente del tiempo del eritema en el contexto de cualquier otro color de piel observado que se fea durante el desarrollo y terapia de ictericia o hematomas o cianosis de un sujeto.

Como se ha descrito anteriormente, la invención también se refiere en particular a un procedimiento de computación que utiliza una aplicación de software integrada en una plataforma de software de un dispositivo móvil para la evaluación y control del eritema que aplica los procedimientos derivados de acuerdo con la invención. En consecuencia, en este contexto debe considerarse adicionalmente que cualquiera de los procedimientos descritos de acuerdo con la presente invención se puede integrar en una plataforma de software basada en internet o la nube, por ejemplo, en un paquete de software. Dicha aplicación de software, en una realización preferida de la invención se integra en una plataforma de software de un dispositivo móvil que se une directamente a una plataforma de control y análisis de imágenes basada en internet (o basado en una nube) que permite adicionalmente la evaluación y control remotos de un área medida de un sujeto, y en una realización dicha aplicación de software tiene mayor acceso o puede incluir herramientas para la generación de imágenes y entrada de datos (por ejemplo, creación de imágenes móvil y/o creación de imágenes por computadora, identificación automática del paciente y/o asignación de la información del paciente), manejo de datos y salida de datos (por ejemplo, bases de datos y/o estadísticas), así como seguridad de los datos (por ejemplo, encriptación). Por ejemplo, los dispositivos móviles tales como los teléfonos inteligentes, computadoras en tabletas, iPhones (por ejemplo, iPhone 4, iPhone 4S, iPhone 5 o superior), iPad (por ejemplo, iPad, iPad Air, iPad Retina y superiores), etc. se pueden utilizar para los procedimientos de la presente invención.

En un ejemplo ventajoso, la medición se puede obtener utilizando una aplicación de software integrada en una plataforma de software de un teléfono inteligente con sensores de imagen 3D tipo Kinect o una computadora provista con una pantalla óptica montada en la cabeza (por ejemplo, unas gafas google). Las realizaciones anteriores se han desvelado como el mejor modo que se contempla en el presente por el inventor. Se tiene que señalar, que cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente conectados con el análisis del valor de eritema se puede combinar con un procedimiento de computación derivada directamente aplicable para analizar el valor de amarillamiento de la piel o la mucosa o conjuntiva de un sujeto, por ejemplo, para el análisis objetivo y cuantitativo resuelto en el momento del grado de ictericia y el desarrollo del color de una piel. La invención se define en las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1: Estudio clínico en fase 1b utilizando los procedimientos de la invención

Un ensayo clínico en fase 1b con superóxido dismutasa humana recombinante (APN201) suministraba resultados positivos en todos los puntos finales analizados. El estudio piloto se llevó a cabo de una manera controlada por placebo con ocultación doble e incluía 20 pacientes femeninos de cáncer de mama que recibieron radioterapia (25-28 fracciones de Rx; dosis total 50,0 Gy -50,4 Gy) después de la cirugía conservadora de pecho. En este estudio, se puede probar que la aplicación tópica diaria de APN201 (rhSOD; 1,6 mg/ml) que era segura y bien tolerada sin informarse de eventos adversos graves relacionados con el fármaco. Además, el APN201 presentaba los primeros signos de eficacia con respecto al dolor, intensidad del eritema y tiempo de existencia de una dermatitis grado 2 (epiteliolisis).

POBLACIÓN DE PACIENTES

Se incluyeron 20 pacientes con cáncer de mama en estadio temprano confirmado histológicamente, que se sometieron antes a cirugía conservadora del pecho. Los requisitos adicionales de elegibilidad eran: edad de 18 años

o más, estado de actuación de Karnofsky ≥ 80 % y tamaño de copa del sujetador $\leq D$. Los pacientes se excluyeron si tenían cáncer de mama inflamatorio o bilateral, linfangiosis carcinomatosa, afecciones dermatológicas médicamente significativas que afecten el área radiada, si se había planeado el uso de otros agentes con el fin de prevenir y/o tratar la dermatitis por radiación, si tomaban medicaciones concomitantes que pudieran exacerbar la dermatitis por radiación, y si tenían una historia de radioterapia de mama previa. Todos los pacientes recibieron la radiación de mama completa utilizando campos tangentes lateral y medial opuestos convencionales hasta una dosis total de 50,0- 50,4 Gy en 25-28 fracciones (Rx). 19 pacientes completaron el estudio y se analizaron los signos de eficacia.

PLAN DE TRATAMIENTO Y EVALUACIONES CLÍNICAS

Para la aplicación tópica diaria farmacológica del APN201/placebo se diseñó una división corporal dividiendo la región radiada verticalmente en dos áreas simétricas. Esto se llevó a cabo de una manera con doble ocultación, comenzando con la fracción uno hasta el final de la radiación de mama completa (fracción Rx 25-28). Se aplicó el gel en una película fina sobre la mama ≥ 10 minutos antes de la terapia de radiación (1 ml/ 100 cm² del tamaño del campo de radiación). Además, cada día después de la radioterapia, se cubrieron ambas partes del área de radiación consecutivamente con un pulverizador en espuma hidratante Bepanthen®. Se evaluó la dermatitis por radiación diariamente, basándose en el sistema de clasificación CTCAE v4.03 comenzando en la línea base antes del inicio de la radioterapia. Con el fin de explorar si la medición objetiva reflejaba las evaluaciones clínicas de radiodermatitis, se tomaron mediciones espectrofotométricas e imágenes digitales de los campos de tratamiento inicialmente en la exploración y diariamente de la fracción 6 a la fracción 25 o 28. Las mediciones espectrofotométricas y las imágenes digitales se tomaron en dichos días antes de la aplicación de la medicación de estudio. Se tomaron fotografías digitales con la Cámara Canon Digital Canon Poweshot G12 en condiciones de luz estables y ajustes de dispositivo convencionalizados. Se usó una carta de calibración de color que comprendía el negro, blanco, tres sombras de gris diferentes, rojo, verde, azul y amarillo para la calibración de la imagen para mejorar la comparación de diferentes imágenes. Sin embargo, la carta de calibración de color no estaba presente en todas las imágenes. El software que se había utilizado seleccionaba el valor de rojo más intenso de la imagen como el valor máximo de rojo y cualquier otro valor se normalizaba con dicho valor máximo de rojo. En consecuencia, si la carta estaba presente en la imagen, el color rojo de la carta se seleccionaría, si no, el rojo más intenso de la imagen se utilizaría como el valor máximo de rojo (por ejemplo, la piel del paciente, ropa, etc.) para las mediciones espectrofotométricas se utilizó el espectrómetro CM 700d (Konica Minolta) aplicando un diafragma de medición (\varnothing 8 mm (MAV)), con autocalibración activada. Se llevó a cabo la medición puntual única en tres regiones convencionalizadas en el área medial y lateral de acuerdo con el diseño de división corporal. El conjunto de datos obtenidos comprendía 2862 mediciones puntuales únicas. Cada medición comprende el espacio de color L*a*b*, según está aprobado por la French Commission Internationale de l'Eclairage (CIE). Para el análisis objetivo de la eficacia los inventores separaron los parámetros L*, a* y b* para cada paciente individual (01-20) y se calcularon los valores medios de cada una de las fracciones (01-28) y las regiones de medición (placebo/verum).

FORMULACIÓN Y COMPOSICIÓN

El APN201 se produjo y se registró de acuerdo con el cGMP. La sustancia del fármaco (rhSOD) se encapsuló en una formulación liposómica de propiedad y se mezcló en un gel hidrófilo (1,6 mg de rhSOD por ml) que consistía en un 1 % de una matriz de Carbopol 981NF (pH 7,4). Se añadió Na-metil-parabeno como conservante en línea con el uso de envases multidosis. El placebo consistía en la misma concentración de la matriz formadora de gel (Carbopol 981NF) como APN201, pero contenía liposomas vacíos.

BIOESTADÍSTICAS Y RESULTADOS

Para todas las variables evaluadas, se llevaron los ensayos estadísticos como se describe. Los datos presentados se resumieron con respecto a las características basales, las mediciones/observaciones de seguridad y eficacia. La espectrometría puntual única suministraba valores de L*a*b* consecutivos para cada paciente (n = 19) de acuerdo con las fracciones (01-25). Los parámetros L*, a* y b* se analizaron por separado y se compararon entre las áreas de piel tratadas con placebo y verum (Figura 3). Mientras que las medias de L* y a* se correlacionaban bien con la evaluación subjetiva de radiodermatitis durante el tiempo del estudio, no se encontró una correlación con respecto al valor b* (Figura 3). Los inventores combinaron L* y a* por el algoritmo $(100-L^*) \times a^*$ que adquiere un nuevo parámetro objetivo, el "valor de eritema" (EV) (Figura 4). El análisis final del tiempo hasta el desarrollo del grado ≥ 2 en las áreas de piel tratadas con APN201/placebo suministraban los primeros signos para la eficacia de APN201 (Figura 5).

RESULTADOS

Se inscribieron 20 pacientes y se asignaron aleatoriamente para recibir APN201 y placebo en el curso de radioterapia fraccionada. 50,0-50,4 Gy en 25-28 fracciones (5 x 1,8 -2 Gy/semana).

Todos los pacientes eran mujeres de raza blanca con una edad media de 58 años (intervalo, 40-72). En 10 pacientes el carcinoma se localizaba en la mama derecha, en 10 pacientes en la izquierda. El tipo de piel más común de acuerdo con la escala de Fitzpatrick era el tipo de piel tipo 3 en el 65 %, seguido por tipo de piel 2 en el 20 % de la población. Una paciente tenía diabetes mellitus tipo 2 y otra tenía una dermatitis de contacto a las tiritas.

Una paciente interrumpió el tratamiento debido a su petición, por lo tanto, la intención para tratamiento (ITT) de la población incluía 19 pacientes.

5 Se evaluaron todas las variables de eficacia en el grupo de datos ITT. Este conjunto de datos incluía todos los pacientes que habían recibido al menos una aplicación de la medicación de estudio y proporcionaba los datos de eficacia. Solo un paciente se excluyó del análisis de eficacia debido a un incumplimiento después de la visita para la fracción 5. Por lo tanto, la ITT incluía 19 pacientes.

10 Los análisis iniciales de espectrometría de la ITT (n = 19) suministraba valores medios comparables para ambas áreas de división corporal con respecto a los parámetros investigados, L*, a*, y b*. Los inventores observaron una tendencia de disminución del valor medio de L* y aumento del valor medio de a* durante el tiempo de tratamiento, revelando una correlación negativa entre ambos parámetros objetivos. Esto significa que cuanto mayor es el valor de a*, más intensa es la rojez de la piel y cuanto menor es el valor de L* más oscura se vuelve la piel con el tratamiento de radiación. Ambos factores se correlacionan con la evaluación subjetiva de la clasificación CTC de grado de dermatitis 0-2. Por el contrario, para el valor de b*, no se pudo identificar ni un cambio significativo con el tiempo, ni una correlación con las reacciones cutáneas observadas (Figura 3).

15 Basándose en este resultado los inventores decidieron combinar los parámetros relevantes L* y a* desarrollando el algoritmo $(100-L^*) \times a^*$ que dio como resultado una coincidencia incluso más distinta. El análisis Box-Blot correspondiente de este nuevo parámetro en correlación con el grado de dermatitis por radiación evaluado clínicamente (grado 0-2) muestra un aumento significativo del valor medio de eritema (EV) con un grado mayor. Para la población ITT se calculó un EV medio de 435,9 en el momento del diagnóstico inicial de dermatitis de grado 2 que no se pudo alcanzar hasta el final de la terapia para las investigaciones de la población completa debido a la baja incidencia de la tasa de grado 2 observada (5 de 19 pacientes, un 26,3 %). No se pudo observar diferencia en la tendencia entre las áreas tratadas con placebo o verum durante el tiempo de tratamiento en este contexto. Por lo tanto, el procedimiento aplicado de los inventores proporciona un nuevo parámetro objetivo, el valor de eritema, que permite la evaluación objetiva del eritema y por lo tanto las toxicidades cutáneas conectadas (Figura 4).

25 Además, el análisis del tiempo hasta el desarrollo de un grado ≥ 2 en las áreas de piel tratadas con APN210/placebo suministraba los primeros signos de la eficacia de APN210. El tiempo medio (número de fracciones de radiación) hasta la irritación de grado 2 era de 20,5 fracciones (intervalo de 18-24) con el placebo y de 23 fracciones (intervalo 22-24) con APN201.

30 Sorprendentemente, la estratificación entre los pacientes de grado 0-1 y grado 2 revelaba una clara diferencia en el EV medio y la curva observada tiene entre estos subgrupos (Figura 5). Se podía observar un valor de inicio más alto de casi 2 veces en el EV en pacientes que desarrollaban el grado 2 (EV 290) cuando se comparaban con los que desarrollaban el grado 0-1 (EV 150). En la Figura 5, los valores de eritema se han normalizado al valor máximo teórico posible. Dicho valor máximo se determinó basándose en la asunción de que, en este ejemplo, el valor L* máximo es 100 y el valor a* máximo es 127, por tanto, el producto de ambos se fija como el valor máximo teórico posible. Todos los valores de eritema medidos se normalizaron a dicho valor.

35 El valor umbral de eritema para el eritema de grado 3 es un valor ejemplar que se había determinado subjetivamente de otro paciente no incluido en el estudio. El valor se midió el día que el paciente se diagnosticó por primera vez con el grado 3 subjetivamente por un médico, que era el día de la fracción 26. El paciente tenía la misma enfermedad y tratamiento que los pacientes del estudio.

40 En el estudio de los inventores no se observó correlación entre el tamaño del campo de radiación (en cm^2), o la escala de Fitzpatrick (1-2 vs 3-4) y se observó un grado 2 de CTX. El valor de EV en la línea base reveló ser el único parámetro estadísticamente significativo ($p = 0,015$) asociándose al desarrollo del grado 2 de CTC. Además, se pudo observar una correlación directa del valor de EV antes de la radiación y el riesgo estimado ($\geq 75\%$ a un $\text{EV} \geq 300$) para el desarrollo del grado 2 de CTC.

45 CONCLUSIÓN

Basándose en sus observaciones los inventores suponen que la introducción del nuevo parámetro Valor de Eritema (EV) que potencialmente permite identificar pacientes con un mayor riesgo para el desarrollo toxicidad cutánea inducida por la radiación de grado ≥ 2 del CTC. La medición del EV individual del paciente al inicio de la radiación puede ser de alta relevancia clínica con el fin de considerar un tratamiento profiláctico potencial con un antioxidante, tal como la aplicación tópica de APN201 llevada a cabo en el estudio de los inventores. En segundo lugar, el EV debería considerarse un para metro de exploración posible para impedir la dilución de los datos de estudios por pacientes con un riesgo menor de desarrollar radiodermatitis.

Ejemplo 2: Solapamiento de gradientes de color desde el negro al blanco y rojo

55 Para probar la aplicabilidad del valor de eritema propuesta por los inventores para el análisis remoto de imágenes obtenidas de un sujeto, los inventores generaron un gradiente de rojez comenzando desde el color rojo más oscuro al color rojo brillante por un procedimiento *in silico* utilizando una profundidad de color de 8 bit por canal de color (R/G/B). Esto se puede conseguir aumentando el valor del R primario en el espacio de color RGB de 0 a 255 (8 bit) y

entonces se mantiene constante. Al aumentar el lado de R, los G y B primarios tienen siempre el valor 0, en el lado constante de R, G y B tienen valores crecientes que comienzan desde 0 a 255 de 1 en 1, véase la Figura 6B. Los valores resultantes se convirtieron al espacio de color $L^*a^*b^*$ y se representaron en la Figura 6A. La cuarta serie de la Figura 6 muestra los correspondientes valores de eritema calculados por la fórmula $((255-L^*) \times a^*)$, dividido por 255 para obtener valores comparables en el intervalo de 0-255. La Figura 7 muestra el gradiente de rojez descrito anteriormente incluyendo todos los valores del espacio de color RGB y $L^*a^*b^*$.

Además, se utilizó una técnica derivada equivalentemente del procedimiento para ensayar la aplicabilidad de la invención de los inventores para evaluar un valor de amarillamiento de un área cutánea, mucosa o de la conjuntiva de un sujeto, por ejemplo, para una evaluación resuelta en el tiempo de enfermedad icterica. Los inventores generaron un gradiente de amarillamiento comenzando desde el amarillo oscuro (que refleja el procedimiento utilizando una profundidad de color de 8 bit por canal de color (R/G/B)). Esto se consiguió aumentando el valor del R primario en el espacio de color de 0 a 255 (8 bit) y entonces se mantuvo constante. Al aumentar el lado de R, el B primario tiene siempre el valor 0. En el lado constante de R, B tiene valores crecientes que comienzan desde 0 a 255 de 1 en 1. El G primario aumenta uniformemente desde 0-255 comenzando de 0 en el lado creciente de R; véase la Figura 8B. Los valores resultantes se convirtieron al espacio de color $L^*a^*b^*$ y se representa en la Figura 8A. La cuarta serie de la Figura 8 muestra los valores de eritema correspondientes calculados por la fórmula $((255-L^*) \times b^*)$, dividida por 255 para obtener valores comparables en el intervalo de 0 a 255. La Figura 9 muestra el gradiente del valor de amarillamiento incluyendo todos los valores del espacio de color RGB y $L^*a^*b^*$.

CONCLUSIÓN

De acuerdo con la percepción visual del enrojecimiento cutáneo a simple vista el procedimiento de los inventores suministra un intervalo amplio casi lineal del valor de eritema calculado, proporcionando la viabilidad técnica del procedimiento desarrollado por los inventores. En consecuencia, las etapas del procedimiento correspondientes comprenden la obtención del valor L^* y el valor a^* de una medición de acuerdo con el espacio de color $L^*a^*b^*$, y calculando el valor de rojez de la piel de acuerdo con la fórmula $(L^*_{m\acute{a}x} - L^*) \times a^*$ se convirtieron por generación de una herramienta de software integrada en una plataforma de documentación y evaluación del eritema basada en la nube. La herramienta de software es capaz adicionalmente de unir cualquier aplicación de software móvil para medir la reflectancia de la luz de un área cutánea o mucosa o de la conjuntiva del sujeto.

Además, como resultado se reivindica un procedimiento de computación derivado del mismo para obtener el valor de L^* y el valor de b^* y calculando el valor de amarillamiento de un sujeto de acuerdo con la fórmula $(L^*_{m\acute{a}x} - L^*) \times a^*$ que permite extender adicionalmente la invención a cualquier otro valor de color observado de un sujeto, por ejemplo, la pigmentación amarillenta en caso de ictericia o la pigmentación azulada en caso de cianosis o hematoma del área cutánea, mucosa o de la conjuntiva de un sujeto.

Ejemplo 3: Utilización una aplicación de software que integra los procedimientos inventados para analizar los valores de eritema de áreas de Nevus lenticular en un ensayo clínico en fase I (A) y los cambios dependientes del tiempo de los valores de eritema analizados (B)

Para ensayar la capacidad de la aplicación de software de los inventores que integra los procedimientos proporcionados de su invención, los inventores obtuvieron imágenes de áreas cutáneas de 14 sujetos diferentes (m/f) que se generaron por los procedimientos de creación de imágenes convencionalizados descritos anteriormente que acompañan a un ensayo clínico en fase I. El ensayo tiene el objetivo de evaluar objetivamente la eficacia de una sustancia farmacéutica en cuanto a su capacidad asumida para atenuar la intensidad del lentigo solar debido al blanqueamiento de áreas de nevus lenticular. Por lo tanto, se evaluó un conjunto de 20 nevus únicos en 12 sujetos individuales durante un periodo de tratamiento total de 4 semanas. El análisis de eritema comenzó a partir de la toma de imágenes antes de la aparición de tratamiento tópico de la piel (visita 1) y terminaron el último día (visita 4) 4 semanas después del inicio del tratamiento tópico. La aplicación de software utilizada comprende varias herramientas que permiten convencionalizar la generación de imágenes y la asignación automática de los datos de imagen generados a un sujeto reconociendo un código QR específico que se puede asignar a un sujeto o para un área analizada (Nevus) de un sujeto. Utilizando la aplicación de los inventores en una plataforma de software de un dispositivo móvil (iPhone) las imágenes adquiridas se encriptaron y cargaron en una plataforma en línea basada en una nube. Dicha aplicación de software puede unirse directamente a la plataforma de control y análisis de imágenes (basada en la red (basada en la nube) permitiendo adicionalmente la evaluación y control remotos del eritema de un área medida de un sujeto. Las áreas de interés (Nevus o piel de referencia) se marcaron utilizando una herramienta de selección integrada en la plataforma de los inventores de evaluación y documentación de imágenes. Finalmente, se calcularon los valores de eritema sencillos de diferentes áreas de interés mediante el procedimiento de computación inventado de acuerdo con la fórmula $(L^*_{m\acute{a}x} - L^*) \times a^*$ y los valores calculados se normalizaron automáticamente de acuerdo con la fórmula $(L^*_{m\acute{a}x} - L^*) \times a^* / (a^*_{m\acute{a}x} \times L^*_{m\acute{a}x})$ que obtiene valores de eritema relativos. Dichos valores de eritema relativos pueden variar desde 0 para el mínimo a 1 para el máximo.

CONCLUSIÓN

Como se determina por el resultado ejemplar de la Fig. 10A la aplicación del procedimiento desarrollado por los inventores integrado en una aplicación de software móvil hace posible la evaluación objetiva y remota de los valores

5 de eritema en áreas cutáneas de apariencia normal (referencia) frente a áreas cutáneas marcadas por lentigo solar. De acuerdo con la percepción visual subjetiva de expertos dermatólogos consultados para interpretar las imágenes tomadas sorprendentemente el procedimiento inventado por los inventores podía confirmar adicionalmente que el tratamiento farmacéutico tópico de lentigo solar con nevus no daba lugar a una disminución en la intensidad media del lentigo solar en los sujetos, lo que se podría probar aquí mediante análisis dependiente del tiempo del valor de enrojecimiento de la piel (eritema); véase la Figura 10B.

10 Aunque las realizaciones anteriores y los resultados de análisis ejemplares se han desvelado como el mejor modo completado actualmente por el inventor se tiene que señalar, que estos ejemplos proporcionados y los resultados de análisis ejemplares que se aportan no se deberían interpretar como limitantes, debido a la razón de que expertos profesionales en el campo, una vez que se les proporciona el presente procedimiento, se puede extender sustancialmente el ámbito de las aplicaciones potenciales que se han aportado ejemplarmente en las realizaciones específicas anteriores.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento basado en computadora de evaluación de un eritema de un sujeto que comprende las etapas de

- 5 - medición de la reflectancia de la luz de un área cutánea o mucosa o de la conjuntiva del sujeto; y
- obtención del valor L^* y el valor a^* de dicha medición de acuerdo con el espacio de color $L^*a^*b^*$; y
- cálculo del valor del eritema de acuerdo con la fórmula

$$(L^*_{\text{máx.}} - L^*) \times a^*.$$

2. El procedimiento de la reivindicación 1, para su uso en el análisis de una preparación farmacéutica o cosmética o un alérgeno en cuanto a su capacidad para causar eritema o para su uso en el análisis de una preparación farmacéutica o cosmética en cuanto a su capacidad para mejorar la apariencia del eritema, con la condición de que el procedimiento no comprenda un tratamiento por terapia.

3. Un procedimiento basado en computadora de la reivindicación 1, para el análisis del color de la piel de un sujeto que comprende adicionalmente.

- 15 - la obtención del valor L^* y el valor b^* de dicha medición de acuerdo con el espacio de color $L^*a^*b^*$; y
- el cálculo del valor de amarillamiento de acuerdo con la fórmula

$$(L^*_{\text{máx.}} - L^*) \times b^*.$$

4. El procedimiento de la reivindicación 1 o 3, para su uso en la documentación o análisis de heridas o cicatrización de heridas de un sujeto.

5. El procedimiento de la reivindicación 1,

- 20 - para la evaluación del riesgo de un sujeto de desarrollar eritema causado por radiación, en el que dicha reflectancia de luz se mide antes de la radiación y en el que dicho valor del eritema calculado es un valor basal de eritema, que comprende adicionalmente la etapa de correlacionar el valor basal de eritema con el riesgo del sujeto de desarrollar eritema causado por radiación;
- 25 - para la previsión de la intensidad del eritema que desarrolla un sujeto debido a la radiación, en el que dicha reflectancia de luz se mide antes de la radiación y en el que dicho valor de eritema calculado es un valor basal de eritema, que comprende adicionalmente la etapa de correlacionar el valor basal de eritema con la intensidad del eritema que el sujeto desarrolla debido a la radiación;
- 30 - para la previsión del tiempo hasta que el sujeto desarrolle el eritema causado por radiación, en el que dicha reflectancia de luz se mide antes de la radiación y en el que dicho valor de eritema calculado es un valor basal de eritema, que comprende adicionalmente la etapa de correlacionar inversamente el valor basal de eritema con el tiempo hasta que el sujeto desarrolla eritema causado por radiación.

6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el valor del eritema se correlaciona con la intensidad del eritema y/o el gradiente entre dos o más valores del eritema se correlaciona con el desarrollo de eritema.

7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la reflectancia de la luz se mide en un espacio de color distinto del espacio de color $L^*a^*b^*$, y el valor L^* y el valor a^* y el valor b^* de acuerdo con el espacio de color $L^*a^*b^*$ se obtienen convirtiendo los valores de la reflectancia de la luz de dicha medición en los valores correspondientes del espacio de color $L^*a^*b^*$.

8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el valor de eritema se compara con un valor de eritema de referencia.

9. El procedimiento de la reivindicación 1, para su uso en el análisis de lentigo solar o lentigo simple o lentigo maligno o lentigo estival de un sujeto.

10. El procedimiento de la reivindicación 1 o 3, para su uso en la documentación y análisis de la clasificación del hematoma y desarrollo de un hematoma de la piel o la mucosa o la conjuntiva de un sujeto a lo largo del tiempo; o para su uso en la documentación y análisis de la clasificación de la ictericia y el desarrollo de la ictericia de la piel o la mucosa o la conjuntiva de un sujeto a lo largo del tiempo; o para el uso en la documentación y análisis del grado de cianosis y desarrollo de la cianosis de la piel o la mucosa de un sujeto a lo largo del tiempo.

11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la(s) etapa(s) de medición y/o la(s) etapa(s) de obtención y/o la(s) etapa(s) de cálculo o cualquier combinación de las mismas, especialmente todas las etapas, se llevan a cabo utilizando un dispositivo móvil; preferentemente en el que el dispositivo móvil es una computadora que se lleva encima con una pantalla óptica montada en la cabeza, o una tableta o un teléfono inteligente; y/o preferentemente en el que el dispositivo móvil está unido a un sistema de servicio clínico y/o máquina de radiación del cáncer.

12. El procedimiento de la reivindicación 1 o 3, que comprende adicionalmente la medición simultánea de un marcador de normalización que contiene elementos del código cromático para el reconocimiento automático y corrección de luminosidad de valores de color calculados, preferentemente en el que el marcador de normalización se diseña como una pegatina o esparadrapo o un cartel.

5 13. El procedimiento de la reivindicación 1 o 3 o 12, en el que la normalización de un valor de eritema medido se lleva a cabo de acuerdo con la fórmula

$$(L^*_{\text{máx}} - L^*) \times a^* / (a^*_{\text{máx}} \times L^*_{\text{máx}});$$

o

en el que la normalización de un valor de amarillamiento medido se lleva a cabo de acuerdo con la fórmula

10

$$(L^*_{\text{máx}} - L^*) \times b^* / (b^*_{\text{máx}} \times L^*_{\text{máx}}).$$

14. El procedimiento de la reivindicación 1 o 3, que comprende adicionalmente la etapa de detección de un código de barras o un código de respuesta rápida o una etiqueta del campo cercano del sujeto para automatizar la asignación del procedimiento entre un sujeto y los valores de color obtenidos del sujeto.

15 15. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente la obtención de la reflectancia de la luz medida, preferentemente por transmisión a través de una red; preferentemente en el que la reflectancia de la luz no se mide, pero se obtiene de otra manera; y/o preferentemente en el que la(s) etapa(s) de obtención y/o la(s) etapa(s) de cálculo, especialmente todas dichas etapas, se llevan a cabo utilizando procedimientos basados en la red o basados en la nube.

El espacio de color $L^*a^*b^*$

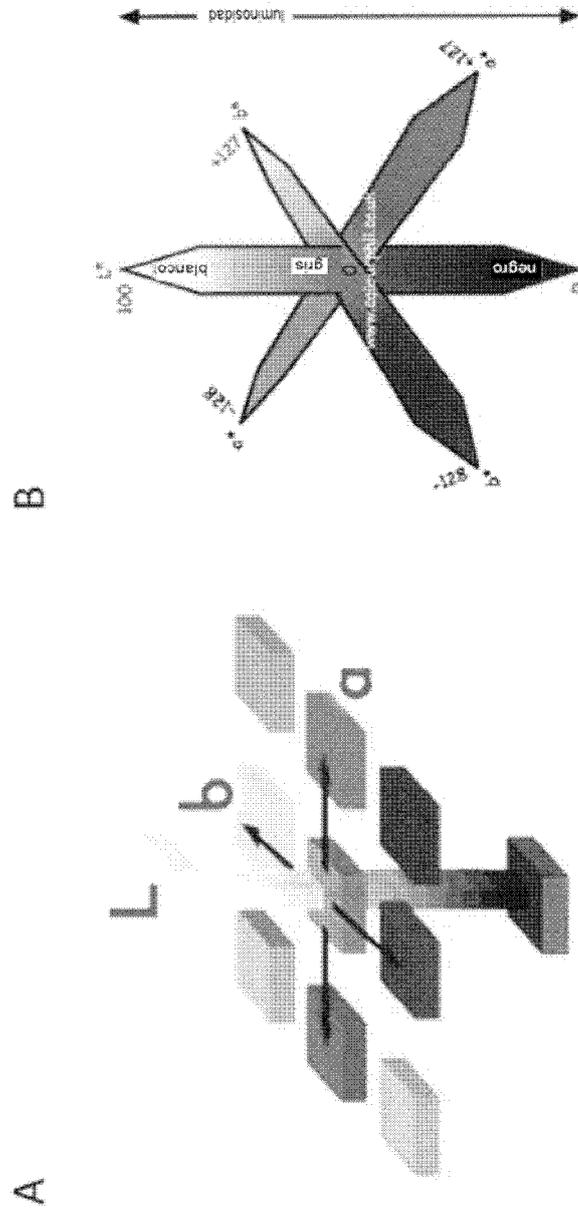


Figura 1



(100-L)*a

a*

Original

Figura 2

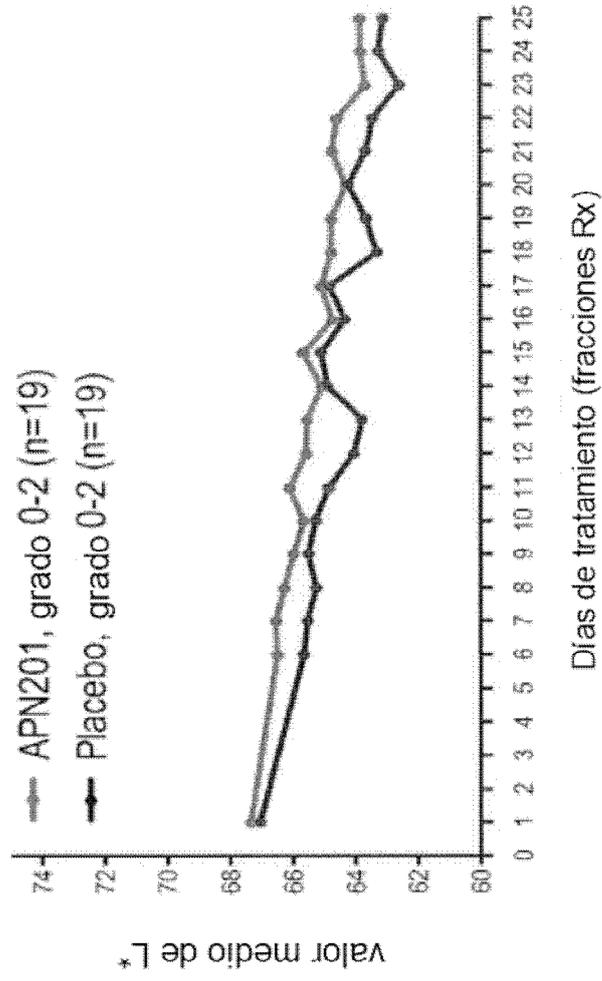


Figura 3 A

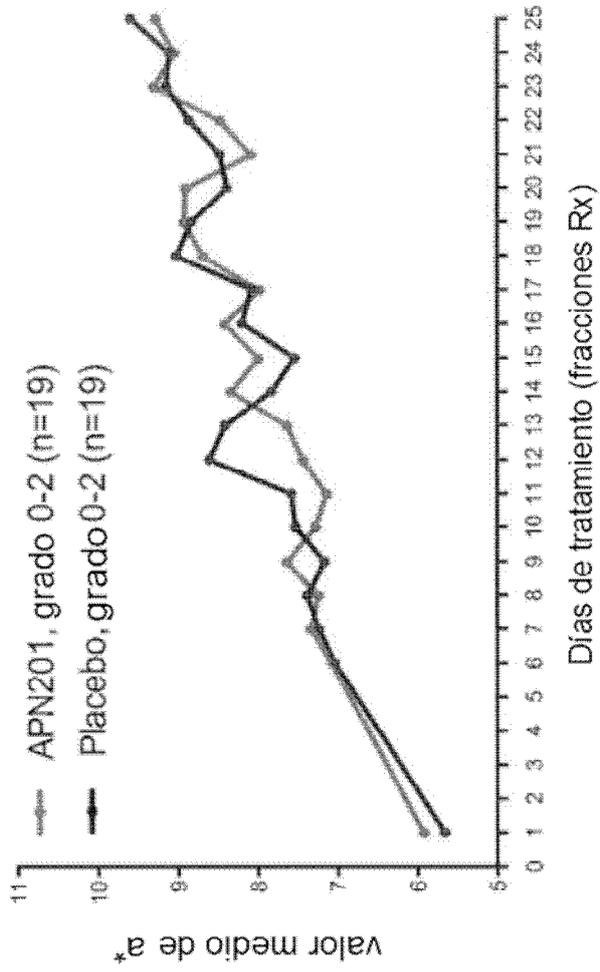


Figura 3 B

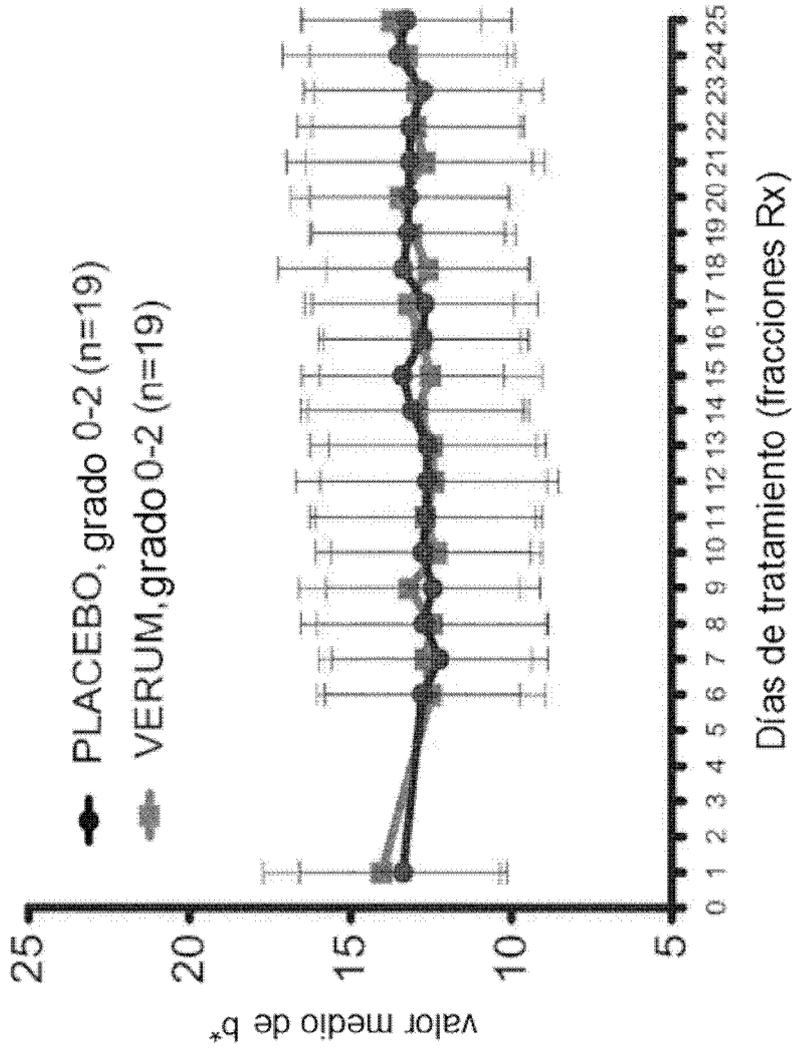


Figura 3 C

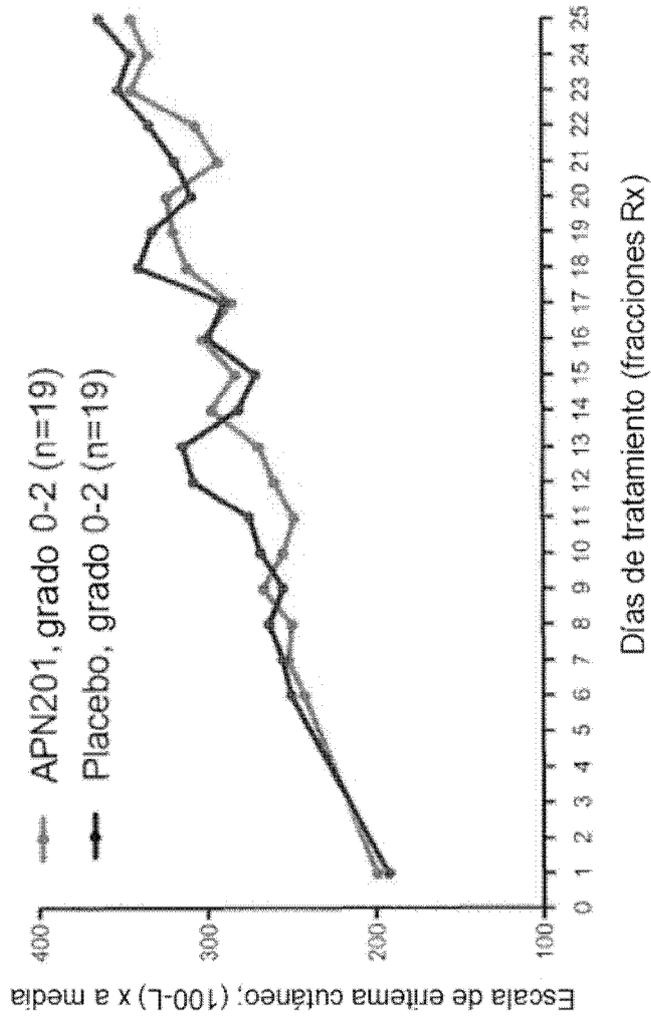


Figura 4 A

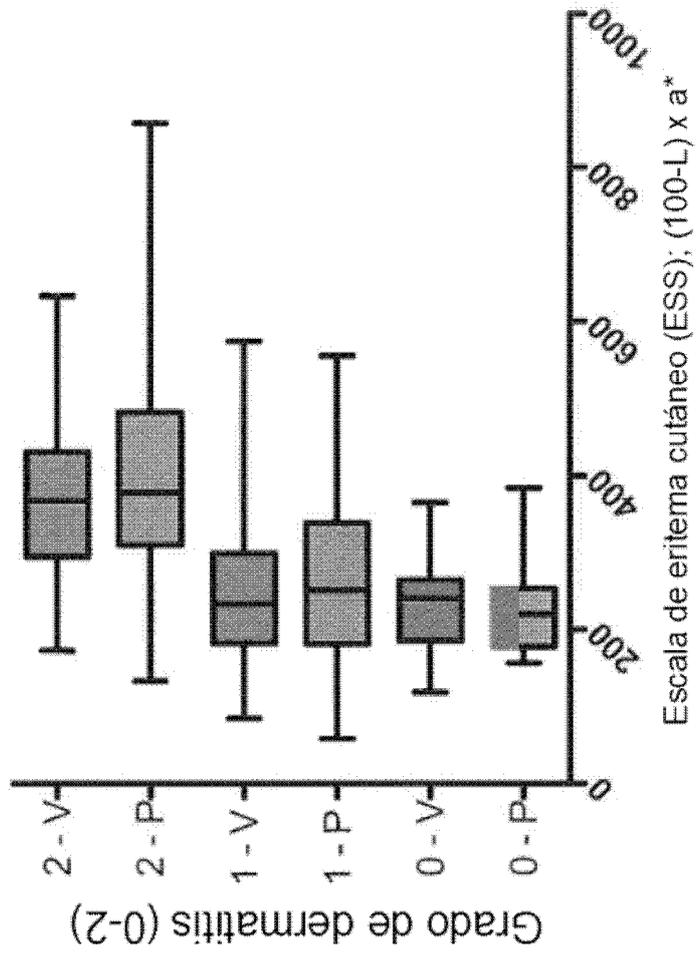


Figura 4 B

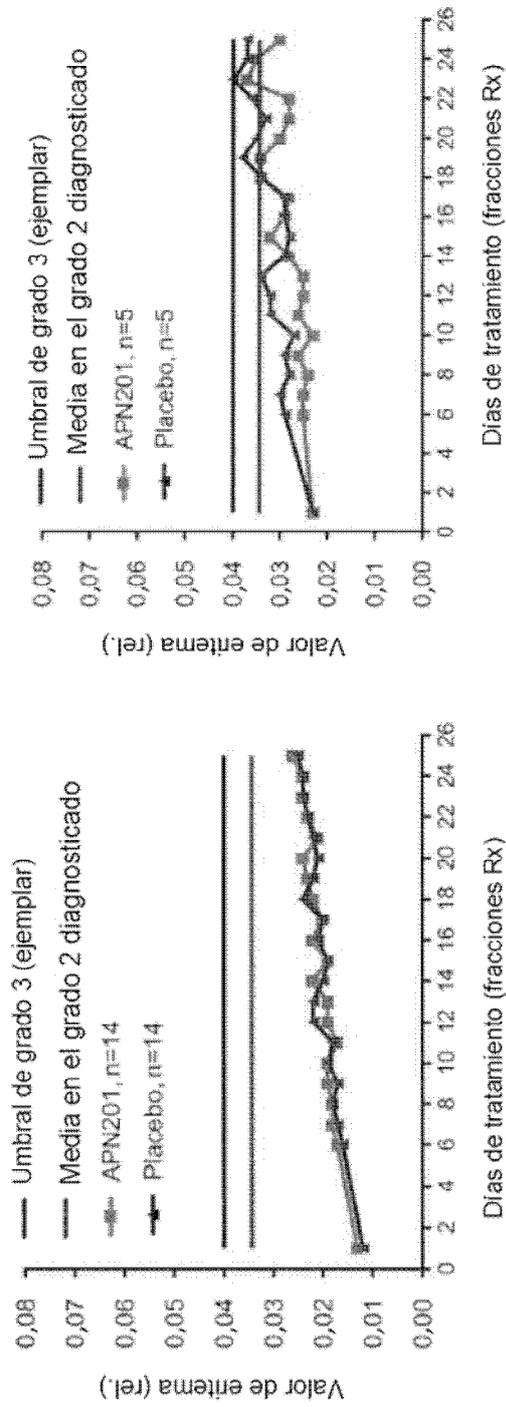


Figura 5

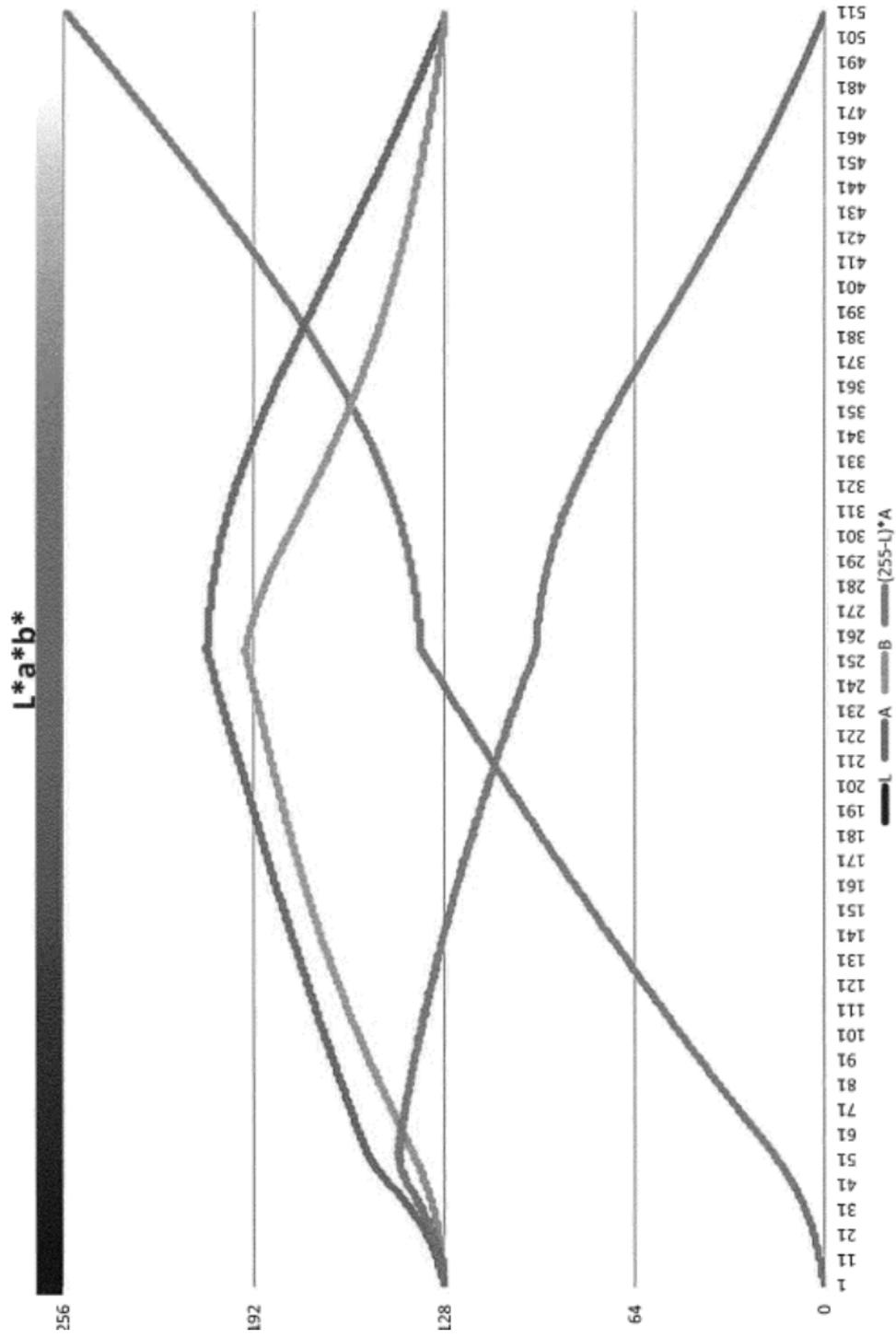


Figure 6 A

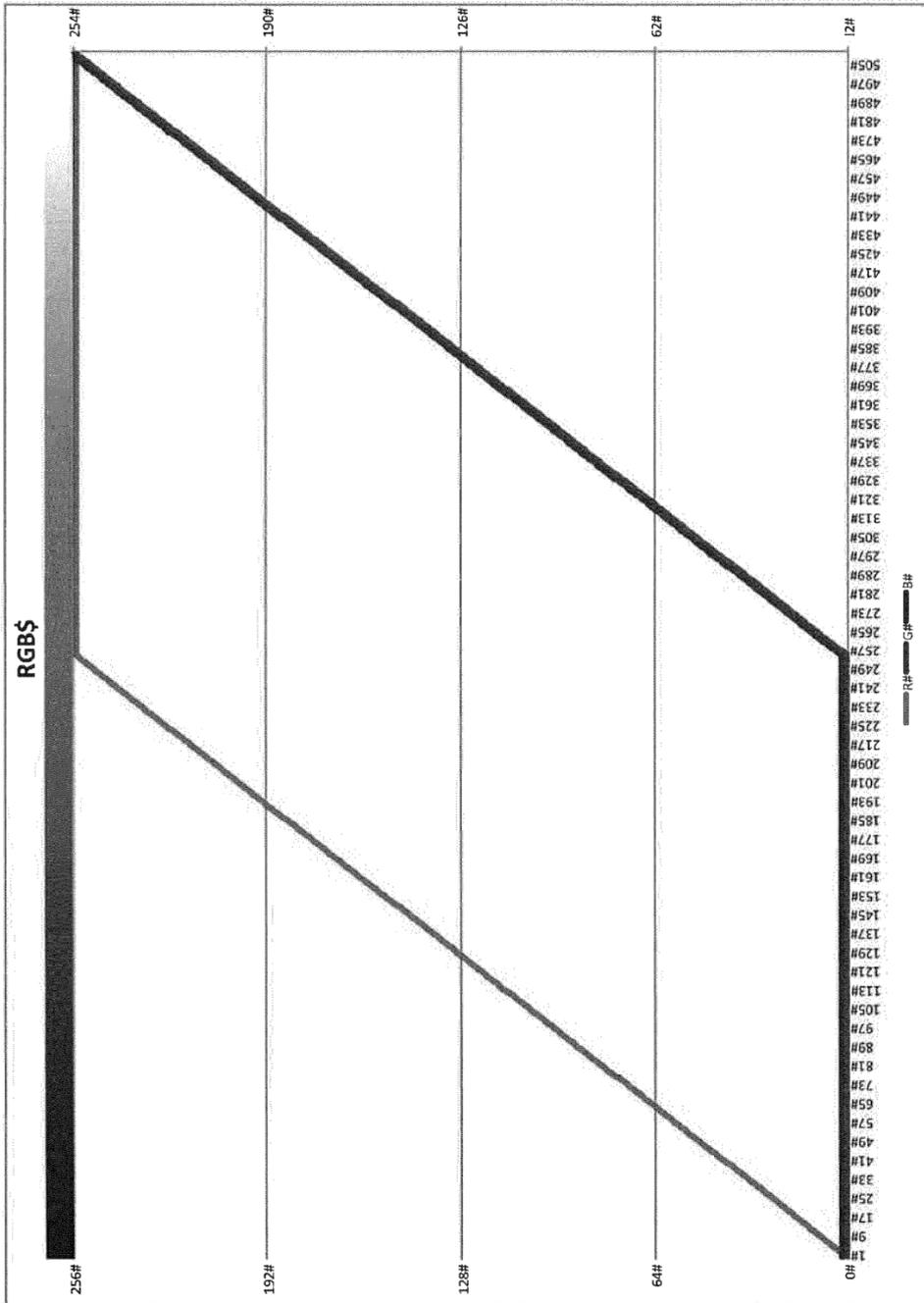


Figura 6 B

| R | G | B | L | A | B | (255-L)*A |
|----|---|---|----|-----|-----|------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 128 | 128 | 128 |
| 1 | 0 | 0 | 0 | 128 | 128 | 128 |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 128 | 128 | 128 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 128 | 128 | 128 |
| 4 | 0 | 0 | 1 | 129 | 128 | 128,494118 |
| 5 | 0 | 0 | 1 | 129 | 128 | 128,494118 |
| 6 | 0 | 0 | 1 | 129 | 128 | 128,494118 |
| 7 | 0 | 0 | 1 | 129 | 128 | 128,494118 |
| 8 | 0 | 0 | 1 | 130 | 128 | 129,490196 |
| 9 | 0 | 0 | 1 | 130 | 128 | 129,490196 |
| 10 | 0 | 0 | 1 | 130 | 128 | 129,490196 |
| 11 | 0 | 0 | 2 | 130 | 129 | 128,980392 |
| 12 | 0 | 0 | 2 | 131 | 129 | 129,972549 |
| 13 | 0 | 0 | 2 | 131 | 129 | 129,972549 |
| 14 | 0 | 0 | 2 | 131 | 129 | 129,972549 |
| 15 | 0 | 0 | 2 | 132 | 129 | 130,964706 |
| 16 | 0 | 0 | 3 | 132 | 129 | 130,447059 |
| 17 | 0 | 0 | 3 | 132 | 129 | 130,447059 |
| 18 | 0 | 0 | 3 | 133 | 129 | 131,435294 |
| 19 | 0 | 0 | 3 | 133 | 129 | 131,435294 |
| 20 | 0 | 0 | 3 | 134 | 130 | 132,423529 |
| 21 | 0 | 0 | 4 | 134 | 130 | 131,898039 |
| 22 | 0 | 0 | 4 | 134 | 130 | 131,898039 |
| 23 | 0 | 0 | 4 | 135 | 130 | 132,882353 |
| 24 | 0 | 0 | 4 | 135 | 130 | 132,882353 |
| 25 | 0 | 0 | 5 | 136 | 130 | 133,333333 |
| 26 | 0 | 0 | 5 | 136 | 131 | 133,333333 |
| 27 | 0 | 0 | 5 | 137 | 131 | 134,313725 |
| 28 | 0 | 0 | 6 | 138 | 131 | 134,752941 |
| 29 | 0 | 0 | 6 | 138 | 131 | 134,752941 |
| 30 | 0 | 0 | 6 | 139 | 131 | 135,729412 |
| 31 | 0 | 0 | 7 | 139 | 132 | 135,184314 |
| 32 | 0 | 0 | 7 | 140 | 132 | 136,156863 |
| 33 | 0 | 0 | 7 | 141 | 132 | 137,129412 |
| 34 | 0 | 0 | 8 | 141 | 132 | 136,576471 |
| 35 | 0 | 0 | 8 | 142 | 133 | 137,545098 |
| 36 | 0 | 0 | 9 | 143 | 133 | 137,952941 |
| 37 | 0 | 0 | 9 | 143 | 133 | 137,952941 |
| 38 | 0 | 0 | 9 | 144 | 133 | 138,917647 |
| 39 | 0 | 0 | 10 | 145 | 134 | 139,313725 |
| 40 | 0 | 0 | 10 | 146 | 134 | 140,27451 |
| 41 | 0 | 0 | 11 | 147 | 134 | 140,658824 |
| 42 | 0 | 0 | 11 | 147 | 135 | 140,658824 |
| 43 | 0 | 0 | 12 | 148 | 135 | 141,035294 |
| 44 | 0 | 0 | 12 | 149 | 135 | 141,988235 |

Figura 7 / 1

ES 2 692 648 T3

| | | | | | | | |
|----|---|---|--|----|-----|-----|------------|
| 45 | 0 | 0 | | 13 | 149 | 135 | 141,403922 |
| 46 | 0 | 0 | | 13 | 150 | 136 | 142,352941 |
| 47 | 0 | 0 | | 14 | 151 | 136 | 142,709804 |
| 48 | 0 | 0 | | 14 | 151 | 136 | 142,709804 |
| 49 | 0 | 0 | | 15 | 152 | 137 | 143,058824 |
| 50 | 0 | 0 | | 16 | 152 | 137 | 142,462745 |
| 51 | 0 | 0 | | 16 | 153 | 138 | 143,4 |
| 52 | 0 | 0 | | 17 | 153 | 138 | 142,8 |
| 53 | 0 | 0 | | 17 | 154 | 138 | 143,733333 |
| 54 | 0 | 0 | | 18 | 154 | 139 | 143,129412 |
| 55 | 0 | 0 | | 19 | 154 | 139 | 142,52549 |
| 56 | 0 | 0 | | 19 | 155 | 140 | 143,45098 |
| 57 | 0 | 0 | | 20 | 155 | 140 | 142,843137 |
| 58 | 0 | 0 | | 21 | 155 | 140 | 142,235294 |
| 59 | 0 | 0 | | 21 | 156 | 141 | 143,152941 |
| 60 | 0 | 0 | | 22 | 156 | 141 | 142,541176 |
| 61 | 0 | 0 | | 23 | 156 | 142 | 141,929412 |
| 62 | 0 | 0 | | 23 | 157 | 142 | 142,839216 |
| 63 | 0 | 0 | | 24 | 157 | 142 | 142,223529 |
| 64 | 0 | 0 | | 25 | 157 | 143 | 141,607843 |
| 65 | 0 | 0 | | 25 | 158 | 143 | 142,509804 |
| 66 | 0 | 0 | | 26 | 158 | 144 | 141,890196 |
| 67 | 0 | 0 | | 27 | 158 | 144 | 141,270588 |
| 68 | 0 | 0 | | 27 | 158 | 144 | 141,270588 |
| 69 | 0 | 0 | | 28 | 159 | 145 | 141,541176 |
| 70 | 0 | 0 | | 29 | 159 | 145 | 140,917647 |
| 71 | 0 | 0 | | 29 | 159 | 146 | 140,917647 |
| 72 | 0 | 0 | | 30 | 160 | 146 | 141,176471 |
| 73 | 0 | 0 | | 31 | 160 | 146 | 140,54902 |
| 74 | 0 | 0 | | 31 | 160 | 147 | 140,54902 |
| 75 | 0 | 0 | | 32 | 161 | 147 | 140,796078 |
| 76 | 0 | 0 | | 33 | 161 | 148 | 140,164706 |
| 77 | 0 | 0 | | 33 | 161 | 148 | 140,164706 |
| 78 | 0 | 0 | | 34 | 161 | 148 | 139,533333 |
| 79 | 0 | 0 | | 35 | 162 | 149 | 139,764706 |
| 80 | 0 | 0 | | 35 | 162 | 149 | 139,764706 |
| 81 | 0 | 0 | | 36 | 162 | 150 | 139,129412 |
| 82 | 0 | 0 | | 37 | 163 | 150 | 139,34902 |
| 83 | 0 | 0 | | 37 | 163 | 150 | 139,34902 |
| 84 | 0 | 0 | | 38 | 163 | 151 | 138,709804 |
| 85 | 0 | 0 | | 39 | 164 | 151 | 138,917647 |
| 86 | 0 | 0 | | 39 | 164 | 151 | 138,917647 |
| 87 | 0 | 0 | | 40 | 164 | 152 | 138,27451 |
| 88 | 0 | 0 | | 40 | 164 | 152 | 138,27451 |
| 89 | 0 | 0 | | 41 | 165 | 153 | 138,470588 |
| 90 | 0 | 0 | | 42 | 165 | 153 | 137,823529 |

Figura 7 / 2

ES 2 692 648 T3

| | | | | | | | |
|-----|---|---|--|----|-----|-----|------------|
| 91 | 0 | 0 | | 42 | 165 | 153 | 137,823529 |
| 92 | 0 | 0 | | 43 | 166 | 154 | 138,007843 |
| 93 | 0 | 0 | | 44 | 166 | 154 | 137,356863 |
| 94 | 0 | 0 | | 44 | 166 | 154 | 137,356863 |
| 95 | 0 | 0 | | 45 | 166 | 155 | 136,705882 |
| 96 | 0 | 0 | | 46 | 167 | 155 | 136,87451 |
| 97 | 0 | 0 | | 46 | 167 | 155 | 136,87451 |
| 98 | 0 | 0 | | 47 | 167 | 156 | 136,219608 |
| 99 | 0 | 0 | | 47 | 168 | 156 | 137,035294 |
| 100 | 0 | 0 | | 48 | 168 | 156 | 136,376471 |
| 101 | 0 | 0 | | 49 | 168 | 157 | 135,717647 |
| 102 | 0 | 0 | | 49 | 168 | 157 | 135,717647 |
| 103 | 0 | 0 | | 50 | 169 | 157 | 135,862745 |
| 104 | 0 | 0 | | 51 | 169 | 158 | 135,2 |
| 105 | 0 | 0 | | 51 | 169 | 158 | 135,2 |
| 106 | 0 | 0 | | 52 | 170 | 159 | 135,333333 |
| 107 | 0 | 0 | | 52 | 170 | 159 | 135,333333 |
| 108 | 0 | 0 | | 53 | 170 | 159 | 134,666667 |
| 109 | 0 | 0 | | 54 | 170 | 160 | 134 |
| 110 | 0 | 0 | | 54 | 171 | 160 | 134,788235 |
| 111 | 0 | 0 | | 55 | 171 | 160 | 134,117647 |
| 112 | 0 | 0 | | 55 | 171 | 161 | 134,117647 |
| 113 | 0 | 0 | | 56 | 171 | 161 | 133,447059 |
| 114 | 0 | 0 | | 57 | 172 | 161 | 133,552941 |
| 115 | 0 | 0 | | 57 | 172 | 161 | 133,552941 |
| 116 | 0 | 0 | | 58 | 172 | 162 | 132,878431 |
| 117 | 0 | 0 | | 58 | 173 | 162 | 133,65098 |
| 118 | 0 | 0 | | 59 | 173 | 162 | 132,972549 |
| 119 | 0 | 0 | | 60 | 173 | 163 | 132,294118 |
| 120 | 0 | 0 | | 60 | 173 | 163 | 132,294118 |
| 121 | 0 | 0 | | 61 | 174 | 163 | 132,376471 |
| 122 | 0 | 0 | | 62 | 174 | 164 | 131,694118 |
| 123 | 0 | 0 | | 62 | 174 | 164 | 131,694118 |
| 124 | 0 | 0 | | 63 | 174 | 164 | 131,011765 |
| 125 | 0 | 0 | | 63 | 175 | 165 | 131,764706 |
| 126 | 0 | 0 | | 64 | 175 | 165 | 131,078431 |
| 127 | 0 | 0 | | 65 | 175 | 165 | 130,392157 |
| 128 | 0 | 0 | | 65 | 176 | 166 | 131,137255 |
| 129 | 0 | 0 | | 66 | 176 | 166 | 130,447059 |
| 130 | 0 | 0 | | 66 | 176 | 166 | 130,447059 |
| 131 | 0 | 0 | | 67 | 176 | 166 | 129,756863 |
| 132 | 0 | 0 | | 67 | 177 | 167 | 130,494118 |
| 133 | 0 | 0 | | 68 | 177 | 167 | 129,8 |
| 134 | 0 | 0 | | 69 | 177 | 167 | 129,105882 |
| 135 | 0 | 0 | | 69 | 177 | 168 | 129,105882 |
| 136 | 0 | 0 | | 70 | 178 | 168 | 129,137255 |

Figura 7 / 3

| | | | | | | | |
|-----|---|---|--|----|-----|-----|------------|
| 137 | 0 | 0 | | 70 | 178 | 168 | 129,137255 |
| 138 | 0 | 0 | | 71 | 178 | 169 | 128,439216 |
| 139 | 0 | 0 | | 72 | 179 | 169 | 128,458824 |
| 140 | 0 | 0 | | 72 | 179 | 169 | 128,458824 |
| 141 | 0 | 0 | | 73 | 179 | 169 | 127,756863 |
| 142 | 0 | 0 | | 73 | 179 | 170 | 127,756863 |
| 143 | 0 | 0 | | 74 | 180 | 170 | 127,764706 |
| 144 | 0 | 0 | | 75 | 180 | 170 | 127,058824 |
| 145 | 0 | 0 | | 75 | 180 | 170 | 127,058824 |
| 146 | 0 | 0 | | 76 | 180 | 171 | 126,352941 |
| 147 | 0 | 0 | | 76 | 181 | 171 | 127,054902 |
| 148 | 0 | 0 | | 77 | 181 | 171 | 126,345098 |
| 149 | 0 | 0 | | 77 | 181 | 172 | 126,345098 |
| 150 | 0 | 0 | | 78 | 181 | 172 | 125,635294 |
| 151 | 0 | 0 | | 79 | 182 | 172 | 125,615686 |
| 152 | 0 | 0 | | 79 | 182 | 172 | 125,615686 |
| 153 | 0 | 0 | | 80 | 182 | 173 | 124,901961 |
| 154 | 0 | 0 | | 80 | 182 | 173 | 124,901961 |
| 155 | 0 | 0 | | 81 | 183 | 173 | 124,870588 |
| 156 | 0 | 0 | | 81 | 183 | 173 | 124,870588 |
| 157 | 0 | 0 | | 82 | 183 | 174 | 124,152941 |
| 158 | 0 | 0 | | 83 | 184 | 174 | 124,109804 |
| 159 | 0 | 0 | | 83 | 184 | 174 | 124,109804 |
| 160 | 0 | 0 | | 84 | 184 | 174 | 123,388235 |
| 161 | 0 | 0 | | 84 | 184 | 175 | 123,388235 |
| 162 | 0 | 0 | | 85 | 185 | 175 | 123,333333 |
| 163 | 0 | 0 | | 86 | 185 | 175 | 122,607843 |
| 164 | 0 | 0 | | 86 | 185 | 175 | 122,607843 |
| 165 | 0 | 0 | | 87 | 185 | 176 | 121,882353 |
| 166 | 0 | 0 | | 87 | 186 | 176 | 122,541176 |
| 167 | 0 | 0 | | 88 | 186 | 176 | 121,811765 |
| 168 | 0 | 0 | | 88 | 186 | 176 | 121,811765 |
| 169 | 0 | 0 | | 89 | 186 | 177 | 121,082353 |
| 170 | 0 | 0 | | 89 | 187 | 177 | 121,733333 |
| 171 | 0 | 0 | | 90 | 187 | 177 | 121 |
| 172 | 0 | 0 | | 91 | 187 | 177 | 120,266667 |
| 173 | 0 | 0 | | 91 | 187 | 178 | 120,266667 |
| 174 | 0 | 0 | | 92 | 188 | 178 | 120,172549 |
| 175 | 0 | 0 | | 92 | 188 | 178 | 120,172549 |
| 176 | 0 | 0 | | 93 | 188 | 178 | 119,435294 |
| 177 | 0 | 0 | | 93 | 188 | 179 | 119,435294 |
| 178 | 0 | 0 | | 94 | 189 | 179 | 119,329412 |
| 179 | 0 | 0 | | 95 | 189 | 179 | 118,588235 |
| 180 | 0 | 0 | | 95 | 189 | 179 | 118,588235 |
| 181 | 0 | 0 | | 96 | 189 | 179 | 117,847059 |
| 182 | 0 | 0 | | 96 | 190 | 180 | 118,470588 |

Figura 7 / 4

ES 2 692 648 T3

| | | | | | | | |
|-----|---|---|--|-----|-----|-----|------------|
| 183 | 0 | 0 | | 97 | 190 | 180 | 117,72549 |
| 184 | 0 | 0 | | 97 | 190 | 180 | 117,72549 |
| 185 | 0 | 0 | | 98 | 190 | 180 | 116,980392 |
| 186 | 0 | 0 | | 98 | 191 | 181 | 117,596078 |
| 187 | 0 | 0 | | 99 | 191 | 181 | 116,847059 |
| 188 | 0 | 0 | | 100 | 191 | 181 | 116,098039 |
| 189 | 0 | 0 | | 100 | 191 | 181 | 116,098039 |
| 190 | 0 | 0 | | 101 | 192 | 181 | 115,952941 |
| 191 | 0 | 0 | | 101 | 192 | 182 | 115,952941 |
| 192 | 0 | 0 | | 102 | 192 | 182 | 115,2 |
| 193 | 0 | 0 | | 102 | 192 | 182 | 115,2 |
| 194 | 0 | 0 | | 103 | 193 | 182 | 115,043137 |
| 195 | 0 | 0 | | 103 | 193 | 182 | 115,043137 |
| 196 | 0 | 0 | | 104 | 193 | 183 | 114,286275 |
| 197 | 0 | 0 | | 105 | 193 | 183 | 113,529412 |
| 198 | 0 | 0 | | 105 | 194 | 183 | 114,117647 |
| 199 | 0 | 0 | | 106 | 194 | 183 | 113,356863 |
| 200 | 0 | 0 | | 106 | 194 | 183 | 113,356863 |
| 201 | 0 | 0 | | 107 | 194 | 184 | 112,596078 |
| 202 | 0 | 0 | | 107 | 195 | 184 | 113,176471 |
| 203 | 0 | 0 | | 108 | 195 | 184 | 112,411765 |
| 204 | 0 | 0 | | 108 | 195 | 184 | 112,411765 |
| 205 | 0 | 0 | | 109 | 195 | 185 | 111,647059 |
| 206 | 0 | 0 | | 110 | 196 | 185 | 111,45098 |
| 207 | 0 | 0 | | 110 | 196 | 185 | 111,45098 |
| 208 | 0 | 0 | | 111 | 196 | 185 | 110,682353 |
| 209 | 0 | 0 | | 111 | 196 | 185 | 110,682353 |
| 210 | 0 | 0 | | 112 | 197 | 186 | 110,47451 |
| 211 | 0 | 0 | | 112 | 197 | 186 | 110,47451 |
| 212 | 0 | 0 | | 113 | 197 | 186 | 109,701961 |
| 213 | 0 | 0 | | 113 | 197 | 186 | 109,701961 |
| 214 | 0 | 0 | | 114 | 198 | 186 | 109,482353 |
| 215 | 0 | 0 | | 114 | 198 | 187 | 109,482353 |
| 216 | 0 | 0 | | 115 | 198 | 187 | 108,705882 |
| 217 | 0 | 0 | | 115 | 198 | 187 | 108,705882 |
| 218 | 0 | 0 | | 116 | 199 | 187 | 108,47451 |
| 219 | 0 | 0 | | 117 | 199 | 187 | 107,694118 |
| 220 | 0 | 0 | | 117 | 199 | 188 | 107,694118 |
| 221 | 0 | 0 | | 118 | 199 | 188 | 106,913725 |
| 222 | 0 | 0 | | 118 | 200 | 188 | 107,45098 |
| 223 | 0 | 0 | | 119 | 200 | 188 | 106,666667 |
| 224 | 0 | 0 | | 119 | 200 | 188 | 106,666667 |
| 225 | 0 | 0 | | 120 | 200 | 189 | 105,882353 |
| 226 | 0 | 0 | | 120 | 201 | 189 | 106,411765 |
| 227 | 0 | 0 | | 121 | 201 | 189 | 105,623529 |
| 228 | 0 | 0 | | 121 | 201 | 189 | 105,623529 |

Figura 7 / 5

ES 2 692 648 T3

| | | | | | | | |
|-----|----|----|--|-----|-----|-----|------------|
| 229 | 0 | 0 | | 122 | 201 | 189 | 104,835294 |
| 230 | 0 | 0 | | 122 | 202 | 190 | 105,356863 |
| 231 | 0 | 0 | | 123 | 202 | 190 | 104,564706 |
| 232 | 0 | 0 | | 124 | 202 | 190 | 103,772549 |
| 233 | 0 | 0 | | 124 | 202 | 190 | 103,772549 |
| 234 | 0 | 0 | | 125 | 203 | 190 | 103,490196 |
| 235 | 0 | 0 | | 125 | 203 | 191 | 103,490196 |
| 236 | 0 | 0 | | 126 | 203 | 191 | 102,694118 |
| 237 | 0 | 0 | | 126 | 203 | 191 | 102,694118 |
| 238 | 0 | 0 | | 127 | 204 | 191 | 102,4 |
| 239 | 0 | 0 | | 127 | 204 | 192 | 102,4 |
| 240 | 0 | 0 | | 128 | 204 | 192 | 101,6 |
| 241 | 0 | 0 | | 128 | 204 | 192 | 101,6 |
| 242 | 0 | 0 | | 129 | 205 | 192 | 101,294118 |
| 243 | 0 | 0 | | 129 | 205 | 192 | 101,294118 |
| 244 | 0 | 0 | | 130 | 205 | 193 | 100,490196 |
| 245 | 0 | 0 | | 130 | 205 | 193 | 100,490196 |
| 246 | 0 | 0 | | 131 | 205 | 193 | 99,6862745 |
| 247 | 0 | 0 | | 132 | 206 | 193 | 99,3647059 |
| 248 | 0 | 0 | | 132 | 206 | 193 | 99,3647059 |
| 249 | 0 | 0 | | 133 | 206 | 194 | 98,5568627 |
| 250 | 0 | 0 | | 133 | 206 | 194 | 98,5568627 |
| 251 | 0 | 0 | | 134 | 207 | 194 | 98,2235294 |
| 252 | 0 | 0 | | 134 | 207 | 194 | 98,2235294 |
| 253 | 0 | 0 | | 135 | 207 | 194 | 97,4117647 |
| 254 | 0 | 0 | | 135 | 207 | 195 | 97,4117647 |
| 255 | 0 | 0 | | 136 | 208 | 195 | 97,0666667 |
| 255 | 1 | 1 | | 136 | 208 | 194 | 97,0666667 |
| 255 | 2 | 2 | | 136 | 207 | 194 | 96,6 |
| 255 | 3 | 3 | | 136 | 207 | 194 | 96,6 |
| 255 | 4 | 4 | | 136 | 207 | 194 | 96,6 |
| 255 | 5 | 5 | | 136 | 207 | 194 | 96,6 |
| 255 | 6 | 6 | | 136 | 207 | 193 | 96,6 |
| 255 | 7 | 7 | | 136 | 207 | 193 | 96,6 |
| 255 | 8 | 8 | | 136 | 207 | 193 | 96,6 |
| 255 | 9 | 9 | | 136 | 207 | 193 | 96,6 |
| 255 | 10 | 10 | | 136 | 207 | 192 | 96,6 |
| 255 | 11 | 11 | | 136 | 207 | 192 | 96,6 |
| 255 | 12 | 12 | | 137 | 207 | 192 | 95,7882353 |
| 255 | 13 | 13 | | 137 | 207 | 192 | 95,7882353 |
| 255 | 14 | 14 | | 137 | 207 | 191 | 95,7882353 |
| 255 | 15 | 15 | | 137 | 207 | 191 | 95,7882353 |
| 255 | 16 | 16 | | 137 | 207 | 191 | 95,7882353 |
| 255 | 17 | 17 | | 137 | 206 | 191 | 95,3254902 |
| 255 | 18 | 18 | | 137 | 206 | 190 | 95,3254902 |
| 255 | 19 | 19 | | 137 | 206 | 190 | 95,3254902 |

Figura 7 / 6

ES 2 692 648 T3

| | | | | | | |
|-----|----|----|-----|-----|-----|------------|
| 255 | 20 | 20 | 137 | 206 | 190 | 95,3254902 |
| 255 | 21 | 21 | 137 | 206 | 189 | 95,3254902 |
| 255 | 22 | 22 | 137 | 206 | 189 | 95,3254902 |
| 255 | 23 | 23 | 138 | 206 | 189 | 94,5176471 |
| 255 | 24 | 24 | 138 | 206 | 188 | 94,5176471 |
| 255 | 25 | 25 | 138 | 206 | 188 | 94,5176471 |
| 255 | 26 | 26 | 138 | 206 | 188 | 94,5176471 |
| 255 | 27 | 27 | 138 | 205 | 187 | 94,0588235 |
| 255 | 28 | 28 | 138 | 205 | 187 | 94,0588235 |
| 255 | 29 | 29 | 138 | 205 | 187 | 94,0588235 |
| 255 | 30 | 30 | 139 | 205 | 186 | 93,254902 |
| 255 | 31 | 31 | 139 | 205 | 186 | 93,254902 |
| 255 | 32 | 32 | 139 | 205 | 186 | 93,254902 |
| 255 | 33 | 33 | 139 | 205 | 185 | 93,254902 |
| 255 | 34 | 34 | 139 | 204 | 185 | 92,8 |
| 255 | 35 | 35 | 139 | 204 | 184 | 92,8 |
| 255 | 36 | 36 | 140 | 204 | 184 | 92 |
| 255 | 37 | 37 | 140 | 204 | 184 | 92 |
| 255 | 38 | 38 | 140 | 204 | 183 | 92 |
| 255 | 39 | 39 | 140 | 204 | 183 | 92 |
| 255 | 40 | 40 | 140 | 203 | 182 | 91,5490196 |
| 255 | 41 | 41 | 140 | 203 | 182 | 91,5490196 |
| 255 | 42 | 42 | 141 | 203 | 182 | 90,7529412 |
| 255 | 43 | 43 | 141 | 203 | 181 | 90,7529412 |
| 255 | 44 | 44 | 141 | 203 | 181 | 90,7529412 |
| 255 | 45 | 45 | 141 | 203 | 180 | 90,7529412 |
| 255 | 46 | 46 | 142 | 202 | 180 | 89,5137255 |
| 255 | 47 | 47 | 142 | 202 | 179 | 89,5137255 |
| 255 | 48 | 48 | 142 | 202 | 179 | 89,5137255 |
| 255 | 49 | 49 | 142 | 202 | 179 | 89,5137255 |
| 255 | 50 | 50 | 142 | 201 | 178 | 89,0705882 |
| 255 | 51 | 51 | 143 | 201 | 178 | 88,2823529 |
| 255 | 52 | 52 | 143 | 201 | 177 | 88,2823529 |
| 255 | 53 | 53 | 143 | 201 | 177 | 88,2823529 |
| 255 | 54 | 54 | 143 | 201 | 176 | 88,2823529 |
| 255 | 55 | 55 | 144 | 200 | 176 | 87,0588235 |
| 255 | 56 | 56 | 144 | 200 | 176 | 87,0588235 |
| 255 | 57 | 57 | 144 | 200 | 175 | 87,0588235 |
| 255 | 58 | 58 | 145 | 200 | 175 | 86,2745098 |
| 255 | 59 | 59 | 145 | 199 | 174 | 85,8431373 |
| 255 | 60 | 60 | 145 | 199 | 174 | 85,8431373 |
| 255 | 61 | 61 | 145 | 199 | 174 | 85,8431373 |
| 255 | 62 | 62 | 146 | 199 | 173 | 85,0627451 |
| 255 | 63 | 63 | 146 | 198 | 173 | 84,6352941 |
| 255 | 64 | 64 | 146 | 198 | 172 | 84,6352941 |
| 255 | 65 | 65 | 147 | 198 | 172 | 83,8588235 |

Figura 7 / 7

ES 2 692 648 T3

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|--|-----|-----|-----|------------|
| 255 | 66 | 66 | | 147 | 198 | 171 | 83,8588235 |
| 255 | 67 | 67 | | 147 | 197 | 171 | 83,4352941 |
| 255 | 68 | 68 | | 148 | 197 | 171 | 82,6627451 |
| 255 | 69 | 69 | | 148 | 197 | 170 | 82,6627451 |
| 255 | 70 | 70 | | 148 | 196 | 170 | 82,2431373 |
| 255 | 71 | 71 | | 149 | 196 | 169 | 81,4745098 |
| 255 | 72 | 72 | | 149 | 196 | 169 | 81,4745098 |
| 255 | 73 | 73 | | 149 | 196 | 169 | 81,4745098 |
| 255 | 74 | 74 | | 150 | 195 | 168 | 80,2941176 |
| 255 | 75 | 75 | | 150 | 195 | 168 | 80,2941176 |
| 255 | 76 | 76 | | 150 | 195 | 167 | 80,2941176 |
| 255 | 77 | 77 | | 151 | 194 | 167 | 79,1215686 |
| 255 | 78 | 78 | | 151 | 194 | 167 | 79,1215686 |
| 255 | 79 | 79 | | 151 | 194 | 166 | 79,1215686 |
| 255 | 80 | 80 | | 152 | 193 | 166 | 77,9568627 |
| 255 | 81 | 81 | | 152 | 193 | 166 | 77,9568627 |
| 255 | 82 | 82 | | 152 | 193 | 165 | 77,9568627 |
| 255 | 83 | 83 | | 153 | 192 | 165 | 76,8 |
| 255 | 84 | 84 | | 153 | 192 | 164 | 76,8 |
| 255 | 85 | 85 | | 154 | 192 | 164 | 76,0470588 |
| 255 | 86 | 86 | | 154 | 191 | 164 | 75,6509804 |
| 255 | 87 | 87 | | 154 | 191 | 163 | 75,6509804 |
| 255 | 88 | 88 | | 155 | 191 | 163 | 74,9019608 |
| 255 | 89 | 89 | | 155 | 190 | 163 | 74,5098039 |
| 255 | 90 | 90 | | 156 | 190 | 162 | 73,7647059 |
| 255 | 91 | 91 | | 156 | 190 | 162 | 73,7647059 |
| 255 | 92 | 92 | | 157 | 189 | 161 | 72,6352941 |
| 255 | 93 | 93 | | 157 | 189 | 161 | 72,6352941 |
| 255 | 94 | 94 | | 157 | 189 | 161 | 72,6352941 |
| 255 | 95 | 95 | | 158 | 188 | 160 | 71,5137255 |
| 255 | 96 | 96 | | 158 | 188 | 160 | 71,5137255 |
| 255 | 97 | 97 | | 159 | 188 | 160 | 70,7764706 |
| 255 | 98 | 98 | | 159 | 187 | 159 | 70,4 |
| 255 | 99 | 99 | | 160 | 187 | 159 | 69,6666667 |
| 255 | 100 | 100 | | 160 | 186 | 159 | 69,2941176 |
| 255 | 101 | 101 | | 160 | 186 | 158 | 69,2941176 |
| 255 | 102 | 102 | | 161 | 186 | 158 | 68,5647059 |
| 255 | 103 | 103 | | 161 | 185 | 158 | 68,1960784 |
| 255 | 104 | 104 | | 162 | 185 | 157 | 67,4705882 |
| 255 | 105 | 105 | | 162 | 185 | 157 | 67,4705882 |
| 255 | 106 | 106 | | 163 | 184 | 157 | 66,3843137 |
| 255 | 107 | 107 | | 163 | 184 | 156 | 66,3843137 |
| 255 | 108 | 108 | | 164 | 184 | 156 | 65,6627451 |
| 255 | 109 | 109 | | 164 | 183 | 156 | 65,3058824 |
| 255 | 110 | 110 | | 165 | 183 | 155 | 64,5882353 |
| 255 | 111 | 111 | | 165 | 182 | 155 | 64,2352941 |

Figura 7 / 8

| | |
|-------------|------------------------|
| 255 112 112 | 166 182 155 63,5215686 |
| 255 113 113 | 166 182 155 63,5215686 |
| 255 114 114 | 167 181 154 62,4627451 |
| 255 115 115 | 167 181 154 62,4627451 |
| 255 116 116 | 168 180 154 61,4117647 |
| 255 117 117 | 168 180 153 61,4117647 |
| 255 118 118 | 169 180 153 60,7058824 |
| 255 119 119 | 169 179 153 60,3686275 |
| 255 120 120 | 170 179 152 59,6666667 |
| 255 121 121 | 170 178 152 59,3333333 |
| 255 122 122 | 171 178 152 58,6352941 |
| 255 123 123 | 171 178 152 58,6352941 |
| 255 124 124 | 172 177 151 57,6117647 |
| 255 125 125 | 172 177 151 57,6117647 |
| 255 126 126 | 173 176 151 56,5960784 |
| 255 127 127 | 173 176 150 56,5960784 |
| 255 128 128 | 174 176 150 55,9058824 |
| 255 129 129 | 174 175 150 55,5882353 |
| 255 130 130 | 175 175 150 54,9019608 |
| 255 131 131 | 176 175 149 54,2156863 |
| 255 132 132 | 176 174 149 53,9058824 |
| 255 133 133 | 177 174 149 53,2235294 |
| 255 134 134 | 177 173 149 52,9176471 |
| 255 135 135 | 178 173 148 52,2392157 |
| 255 136 136 | 178 172 148 51,9372549 |
| 255 137 137 | 179 172 148 51,2627451 |
| 255 138 138 | 179 172 148 51,2627451 |
| 255 139 139 | 180 171 147 50,2941176 |
| 255 140 140 | 181 171 147 49,6235294 |
| 255 141 141 | 181 170 147 49,3333333 |
| 255 142 142 | 182 170 147 48,6666667 |
| 255 143 143 | 182 170 146 48,6666667 |
| 255 144 144 | 183 169 146 47,7176471 |
| 255 145 145 | 183 169 146 47,7176471 |
| 255 146 146 | 184 168 146 46,7764706 |
| 255 147 147 | 185 168 145 46,1176471 |
| 255 148 148 | 185 168 145 46,1176471 |
| 255 149 149 | 186 167 145 45,1882353 |
| 255 150 150 | 186 167 145 45,1882353 |
| 255 151 151 | 187 166 144 44,2666667 |
| 255 152 152 | 188 166 144 43,6156863 |
| 255 153 153 | 188 166 144 43,6156863 |
| 255 154 154 | 189 165 144 42,7058824 |
| 255 155 155 | 189 165 144 42,7058824 |
| 255 156 156 | 190 164 143 41,8039216 |
| 255 157 157 | 190 164 143 41,8039216 |

Figura 7 / 9

| | | |
|-------------|-------------|------------|
| 255 158 158 | 191 164 143 | 41,1607843 |
| 255 159 159 | 192 163 143 | 40,2705882 |
| 255 160 160 | 192 163 142 | 40,2705882 |
| 255 161 161 | 193 162 142 | 39,3882353 |
| 255 162 162 | 194 162 142 | 38,7529412 |
| 255 163 163 | 194 162 142 | 38,7529412 |
| 255 164 164 | 195 161 142 | 37,8823529 |
| 255 165 165 | 195 161 141 | 37,8823529 |
| 255 166 166 | 196 160 141 | 37,0196078 |
| 255 167 167 | 197 160 141 | 36,3921569 |
| 255 168 168 | 197 160 141 | 36,3921569 |
| 255 169 169 | 198 159 141 | 35,5411765 |
| 255 170 170 | 198 159 140 | 35,5411765 |
| 255 171 171 | 199 158 140 | 34,6980392 |
| 255 172 172 | 200 158 140 | 34,0784314 |
| 255 173 173 | 200 158 140 | 34,0784314 |
| 255 174 174 | 201 157 140 | 33,2470588 |
| 255 175 175 | 202 157 139 | 32,6313725 |
| 255 176 176 | 202 156 139 | 32,4235294 |
| 255 177 177 | 203 156 139 | 31,8117647 |
| 255 178 178 | 203 156 139 | 31,8117647 |
| 255 179 179 | 204 155 139 | 31 |
| 255 180 180 | 205 155 138 | 30,3921569 |
| 255 181 181 | 205 154 138 | 30,1960784 |
| 255 182 182 | 206 154 138 | 29,5921569 |
| 255 183 183 | 207 154 138 | 28,9882353 |
| 255 184 184 | 207 153 138 | 28,8 |
| 255 185 185 | 208 153 138 | 28,2 |
| 255 186 186 | 209 152 137 | 27,4196078 |
| 255 187 187 | 209 152 137 | 27,4196078 |
| 255 188 188 | 210 152 137 | 26,8235294 |
| 255 189 189 | 211 151 137 | 26,054902 |
| 255 190 190 | 211 151 137 | 26,054902 |
| 255 191 191 | 212 150 136 | 25,2941176 |
| 255 192 192 | 212 150 136 | 25,2941176 |
| 255 193 193 | 213 150 136 | 24,7058824 |
| 255 194 194 | 214 149 136 | 23,9568627 |
| 255 195 195 | 214 149 136 | 23,9568627 |
| 255 196 196 | 215 149 136 | 23,372549 |
| 255 197 197 | 216 148 135 | 22,6352941 |
| 255 198 198 | 216 148 135 | 22,6352941 |
| 255 199 199 | 217 147 135 | 21,9058824 |
| 255 200 200 | 218 147 135 | 21,3294118 |
| 255 201 201 | 218 147 135 | 21,3294118 |
| 255 202 202 | 219 146 135 | 20,6117647 |
| 255 203 203 | 220 146 135 | 20,0392157 |

Figura 7 / 10

| | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------------|
| 255 | 204 | 204 | 220 | 146 | 134 | 20,0392157 |
| 255 | 205 | 205 | 221 | 145 | 134 | 19,3333333 |
| 255 | 206 | 206 | 222 | 145 | 134 | 18,7647059 |
| 255 | 207 | 207 | 222 | 144 | 134 | 18,6352941 |
| 255 | 208 | 208 | 223 | 144 | 134 | 18,0705882 |
| 255 | 209 | 209 | 224 | 144 | 134 | 17,5058824 |
| 255 | 210 | 210 | 224 | 143 | 133 | 17,3843137 |
| 255 | 211 | 211 | 225 | 143 | 133 | 16,8235294 |
| 255 | 212 | 212 | 226 | 143 | 133 | 16,2627451 |
| 255 | 213 | 213 | 226 | 142 | 133 | 16,1490196 |
| 255 | 214 | 214 | 227 | 142 | 133 | 15,5921569 |
| 255 | 215 | 215 | 228 | 141 | 133 | 14,9294118 |
| 255 | 216 | 216 | 228 | 141 | 133 | 14,9294118 |
| 255 | 217 | 217 | 229 | 141 | 132 | 14,3764706 |
| 255 | 218 | 218 | 230 | 140 | 132 | 13,7254902 |
| 255 | 219 | 219 | 230 | 140 | 132 | 13,7254902 |
| 255 | 220 | 220 | 231 | 140 | 132 | 13,1764706 |
| 255 | 221 | 221 | 232 | 139 | 132 | 12,5372549 |
| 255 | 222 | 222 | 232 | 139 | 132 | 12,5372549 |
| 255 | 223 | 223 | 233 | 139 | 132 | 11,9921569 |
| 255 | 224 | 224 | 234 | 138 | 131 | 11,3647059 |
| 255 | 225 | 225 | 234 | 138 | 131 | 11,3647059 |
| 255 | 226 | 226 | 235 | 137 | 131 | 10,745098 |
| 255 | 227 | 227 | 236 | 137 | 131 | 10,2078431 |
| 255 | 228 | 228 | 236 | 137 | 131 | 10,2078431 |
| 255 | 229 | 229 | 237 | 136 | 131 | 9,6 |
| 255 | 230 | 230 | 238 | 136 | 131 | 9,06666667 |
| 255 | 231 | 231 | 238 | 136 | 130 | 9,06666667 |
| 255 | 232 | 232 | 239 | 135 | 130 | 8,47058824 |
| 255 | 233 | 233 | 240 | 135 | 130 | 7,94117647 |
| 255 | 234 | 234 | 241 | 135 | 130 | 7,41176471 |
| 255 | 235 | 235 | 241 | 134 | 130 | 7,35686275 |
| 255 | 236 | 236 | 242 | 134 | 130 | 6,83137255 |
| 255 | 237 | 237 | 243 | 134 | 130 | 6,30588235 |
| 255 | 238 | 238 | 243 | 133 | 130 | 6,25882353 |
| 255 | 239 | 239 | 244 | 133 | 129 | 5,7372549 |
| 255 | 240 | 240 | 245 | 133 | 129 | 5,21568627 |
| 255 | 241 | 241 | 245 | 132 | 129 | 5,17647059 |
| 255 | 242 | 242 | 246 | 132 | 129 | 4,65882353 |
| 255 | 243 | 243 | 247 | 132 | 129 | 4,14117647 |
| 255 | 244 | 244 | 247 | 131 | 129 | 4,10980392 |
| 255 | 245 | 245 | 248 | 131 | 129 | 3,59607843 |
| 255 | 246 | 246 | 249 | 131 | 129 | 3,08235294 |
| 255 | 247 | 247 | 249 | 130 | 128 | 3,05882353 |
| 255 | 248 | 248 | 250 | 130 | 128 | 2,54901961 |
| 255 | 249 | 249 | 251 | 129 | 128 | 2,02352941 |

Figura 7 / 11

ES 2 692 648 T3

| | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------------|
| 255 | 250 | 250 | 252 | 129 | 128 | 1,51764706 |
| 255 | 251 | 251 | 252 | 129 | 128 | 1,51764706 |
| 255 | 252 | 252 | 253 | 128 | 128 | 1,00392157 |
| 255 | 253 | 253 | 254 | 128 | 128 | 0,50196078 |
| 255 | 254 | 254 | 254 | 128 | 128 | 0,50196078 |
| 255 | 255 | 255 | 255 | 128 | 128 | 0 |

Figura 7 / 12

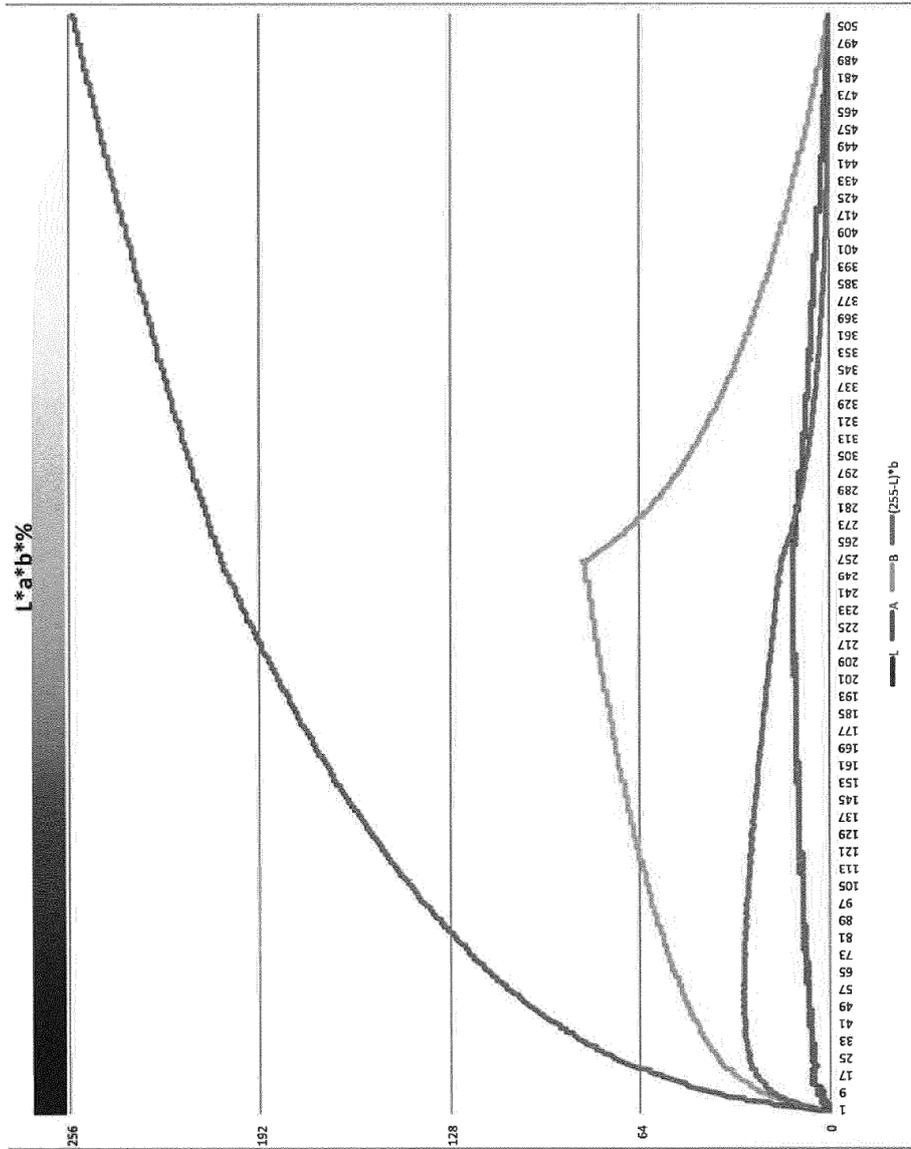


Figura 8 A

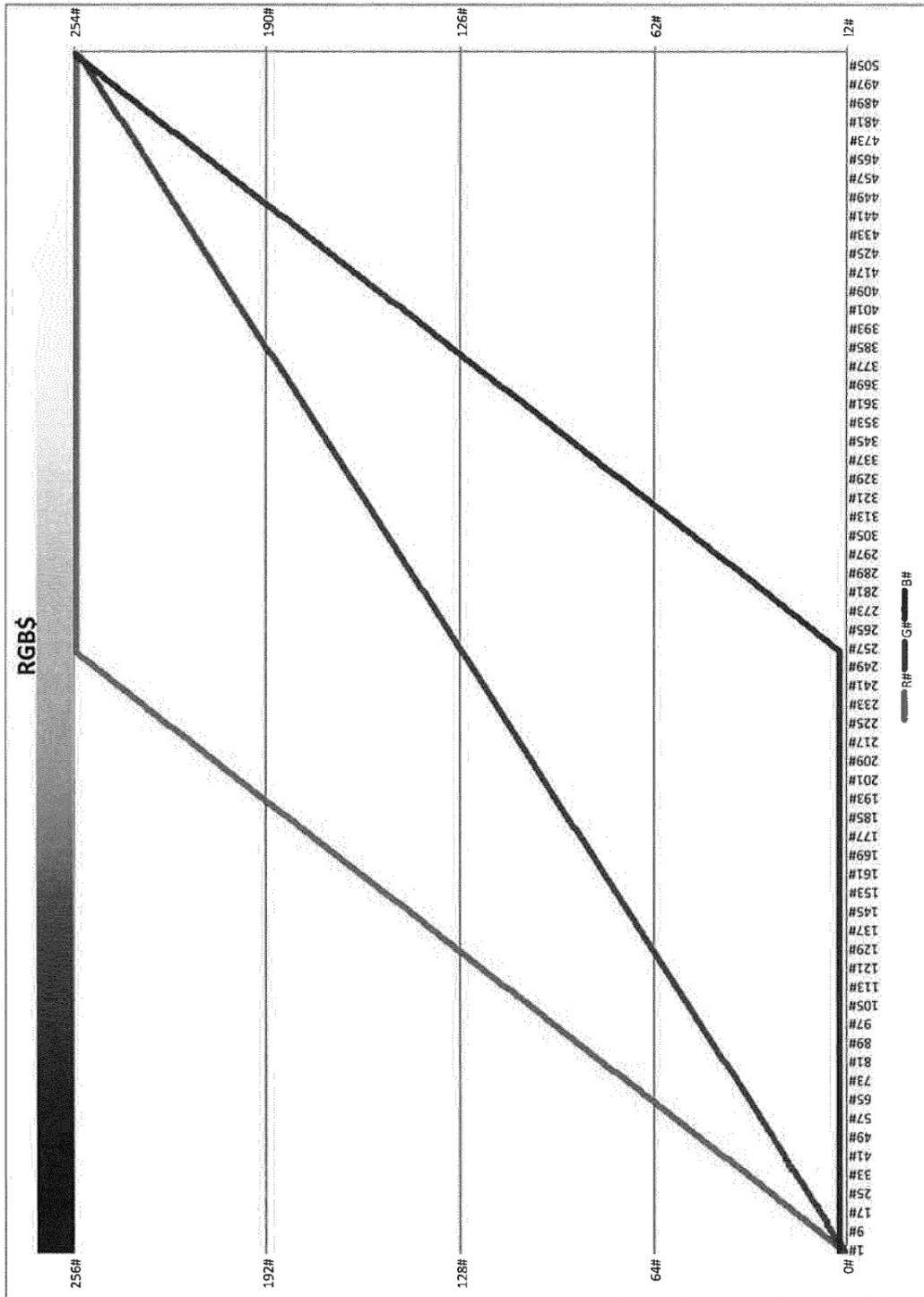


Figura 8 B

ES 2 692 648 T3

| R | G | B | L | A | B | (255-L)*b |
|----|----|---|-----|---|----|-------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 1 | 0 | 8 | 0 | 5 | 4,843137255 |
| 2 | 1 | 0 | 10 | 2 | 6 | 5,764705882 |
| 3 | 2 | 0 | 19 | 0 | 11 | 10,18039216 |
| 4 | 2 | 0 | 21 | 3 | 12 | 11,01176471 |
| 5 | 3 | 0 | 28 | 1 | 16 | 14,24313725 |
| 6 | 3 | 0 | 29 | 3 | 17 | 15,06666667 |
| 7 | 4 | 0 | 35 | 2 | 20 | 17,25490196 |
| 8 | 4 | 0 | 37 | 4 | 21 | 17,95294118 |
| 9 | 5 | 0 | 41 | 2 | 24 | 20,14117647 |
| 10 | 5 | 0 | 43 | 4 | 24 | 19,95294118 |
| 11 | 6 | 0 | 47 | 3 | 26 | 21,20784314 |
| 12 | 6 | 0 | 48 | 4 | 27 | 21,91764706 |
| 13 | 6 | 0 | 49 | 6 | 27 | 21,81176471 |
| 14 | 7 | 0 | 52 | 5 | 29 | 23,08627451 |
| 15 | 7 | 0 | 53 | 6 | 30 | 23,76470588 |
| 16 | 8 | 0 | 57 | 5 | 31 | 24,07058824 |
| 17 | 8 | 0 | 57 | 6 | 32 | 24,84705882 |
| 18 | 9 | 0 | 61 | 5 | 33 | 25,10588235 |
| 19 | 9 | 0 | 61 | 6 | 33 | 25,10588235 |
| 20 | 10 | 0 | 64 | 5 | 35 | 26,21568627 |
| 21 | 11 | 0 | 67 | 4 | 36 | 26,54117647 |
| 22 | 11 | 0 | 68 | 5 | 36 | 26,4 |
| 23 | 12 | 0 | 70 | 5 | 37 | 26,84313725 |
| 24 | 12 | 0 | 71 | 6 | 37 | 26,69803922 |
| 25 | 13 | 0 | 73 | 5 | 38 | 27,12156863 |
| 26 | 13 | 0 | 74 | 6 | 38 | 26,97254902 |
| 27 | 14 | 0 | 76 | 5 | 39 | 27,37647059 |
| 28 | 14 | 0 | 77 | 6 | 39 | 27,22352941 |
| 29 | 15 | 0 | 79 | 5 | 40 | 27,60784314 |
| 30 | 15 | 0 | 79 | 6 | 40 | 27,60784314 |
| 31 | 16 | 0 | 82 | 5 | 41 | 27,81568627 |
| 32 | 16 | 0 | 82 | 6 | 41 | 27,81568627 |
| 33 | 17 | 0 | 84 | 6 | 42 | 28,16470588 |
| 34 | 17 | 0 | 85 | 6 | 42 | 28 |
| 35 | 18 | 0 | 86 | 6 | 43 | 28,49803922 |
| 36 | 18 | 0 | 87 | 6 | 43 | 28,32941176 |
| 37 | 19 | 0 | 89 | 6 | 44 | 28,64313725 |
| 38 | 19 | 0 | 89 | 6 | 44 | 28,64313725 |
| 39 | 20 | 0 | 91 | 6 | 44 | 28,29803922 |
| 40 | 20 | 0 | 91 | 7 | 44 | 28,29803922 |
| 41 | 21 | 0 | 93 | 6 | 45 | 28,58823529 |
| 42 | 21 | 0 | 94 | 7 | 45 | 28,41176471 |
| 43 | 22 | 0 | 95 | 6 | 46 | 28,8627451 |
| 44 | 22 | 0 | 96 | 7 | 46 | 28,68235294 |
| 45 | 23 | 0 | 97 | 6 | 46 | 28,50196078 |
| 46 | 23 | 0 | 98 | 7 | 47 | 28,9372549 |
| 47 | 24 | 0 | 99 | 6 | 47 | 28,75294118 |
| 48 | 24 | 0 | 100 | 7 | 47 | 28,56862745 |
| 49 | 25 | 0 | 101 | 7 | 48 | 28,98823529 |

Figura 9/1

ES 2 692 648 T3

| | | | | | | | |
|-----|----|---|--|-----|---|----|-------------|
| 50 | 25 | 0 | | 102 | 7 | 48 | 28,8 |
| 51 | 26 | 0 | | 103 | 7 | 48 | 28,61176471 |
| 52 | 26 | 0 | | 104 | 7 | 49 | 29,01568627 |
| 53 | 27 | 0 | | 105 | 7 | 49 | 28,82352941 |
| 54 | 27 | 0 | | 105 | 7 | 49 | 28,82352941 |
| 55 | 28 | 0 | | 107 | 7 | 50 | 29,01960784 |
| 56 | 28 | 0 | | 107 | 7 | 50 | 29,01960784 |
| 57 | 29 | 0 | | 109 | 7 | 50 | 28,62745098 |
| 58 | 29 | 0 | | 109 | 7 | 50 | 28,62745098 |
| 59 | 30 | 0 | | 110 | 7 | 51 | 29 |
| 60 | 30 | 0 | | 111 | 8 | 51 | 28,8 |
| 61 | 31 | 0 | | 112 | 7 | 51 | 28,6 |
| 62 | 31 | 0 | | 112 | 8 | 51 | 28,6 |
| 63 | 32 | 0 | | 114 | 7 | 52 | 28,75294118 |
| 64 | 32 | 0 | | 114 | 8 | 52 | 28,75294118 |
| 65 | 33 | 0 | | 115 | 7 | 52 | 28,54901961 |
| 66 | 33 | 0 | | 116 | 8 | 53 | 28,89019608 |
| 67 | 34 | 0 | | 117 | 7 | 53 | 28,68235294 |
| 68 | 34 | 0 | | 117 | 8 | 53 | 28,68235294 |
| 69 | 35 | 0 | | 118 | 7 | 53 | 28,4745098 |
| 70 | 35 | 0 | | 119 | 8 | 54 | 28,8 |
| 71 | 36 | 0 | | 120 | 8 | 54 | 28,58823529 |
| 72 | 36 | 0 | | 120 | 8 | 54 | 28,58823529 |
| 73 | 37 | 0 | | 121 | 8 | 54 | 28,37647059 |
| 74 | 37 | 0 | | 122 | 8 | 55 | 28,68627451 |
| 75 | 37 | 0 | | 122 | 9 | 55 | 28,68627451 |
| 76 | 38 | 0 | | 123 | 8 | 55 | 28,47058824 |
| 77 | 38 | 0 | | 123 | 9 | 55 | 28,47058824 |
| 78 | 39 | 0 | | 124 | 8 | 56 | 28,76862745 |
| 79 | 39 | 0 | | 125 | 9 | 56 | 28,54901961 |
| 80 | 40 | 0 | | 126 | 8 | 56 | 28,32941176 |
| 81 | 40 | 0 | | 126 | 9 | 56 | 28,32941176 |
| 82 | 41 | 0 | | 127 | 8 | 56 | 28,10980392 |
| 83 | 41 | 0 | | 127 | 9 | 57 | 28,61176471 |
| 84 | 42 | 0 | | 129 | 8 | 57 | 28,16470588 |
| 85 | 42 | 0 | | 129 | 9 | 57 | 28,16470588 |
| 86 | 43 | 0 | | 130 | 8 | 57 | 27,94117647 |
| 87 | 43 | 0 | | 130 | 9 | 58 | 28,43137255 |
| 88 | 44 | 0 | | 131 | 9 | 58 | 28,20392157 |
| 89 | 44 | 0 | | 131 | 9 | 58 | 28,20392157 |
| 90 | 45 | 0 | | 133 | 9 | 58 | 27,74901961 |
| 91 | 45 | 0 | | 133 | 9 | 58 | 27,74901961 |
| 92 | 46 | 0 | | 134 | 9 | 59 | 27,99607843 |
| 93 | 46 | 0 | | 134 | 9 | 59 | 27,99607843 |
| 94 | 47 | 0 | | 135 | 9 | 59 | 27,76470588 |
| 95 | 47 | 0 | | 135 | 9 | 59 | 27,76470588 |
| 96 | 48 | 0 | | 136 | 9 | 60 | 28 |
| 97 | 48 | 0 | | 137 | 9 | 60 | 27,76470588 |
| 98 | 49 | 0 | | 138 | 9 | 60 | 27,52941176 |
| 99 | 49 | 0 | | 138 | 9 | 60 | 27,52941176 |
| 100 | 50 | 0 | | 139 | 9 | 60 | 27,29411765 |

Figura 9/2

| | | | | | | | |
|-----|----|---|--|-----|----|----|-------------|
| 101 | 50 | 0 | | 139 | 9 | 60 | 27,29411765 |
| 102 | 51 | 0 | | 140 | 9 | 61 | 27,50980392 |
| 103 | 51 | 0 | | 140 | 9 | 61 | 27,50980392 |
| 104 | 52 | 0 | | 141 | 9 | 61 | 27,27058824 |
| 105 | 52 | 0 | | 141 | 9 | 61 | 27,27058824 |
| 106 | 53 | 0 | | 142 | 9 | 62 | 27,4745098 |
| 107 | 53 | 0 | | 142 | 9 | 62 | 27,4745098 |
| 108 | 54 | 0 | | 143 | 9 | 62 | 27,23137255 |
| 109 | 54 | 0 | | 144 | 9 | 62 | 26,98823529 |
| 110 | 55 | 0 | | 145 | 9 | 62 | 26,74509804 |
| 111 | 55 | 0 | | 145 | 10 | 62 | 26,74509804 |
| 112 | 56 | 0 | | 146 | 9 | 63 | 26,92941176 |
| 113 | 56 | 0 | | 146 | 10 | 63 | 26,92941176 |
| 114 | 57 | 0 | | 147 | 9 | 63 | 26,68235294 |
| 115 | 57 | 0 | | 147 | 10 | 63 | 26,68235294 |
| 116 | 58 | 0 | | 148 | 9 | 63 | 26,43529412 |
| 117 | 58 | 0 | | 148 | 10 | 64 | 26,85490196 |
| 118 | 59 | 0 | | 149 | 9 | 64 | 26,60392157 |
| 119 | 59 | 0 | | 149 | 10 | 64 | 26,60392157 |
| 120 | 60 | 0 | | 150 | 9 | 64 | 26,35294118 |
| 121 | 60 | 0 | | 150 | 10 | 64 | 26,35294118 |
| 122 | 61 | 0 | | 151 | 10 | 64 | 26,10196078 |
| 123 | 61 | 0 | | 151 | 10 | 65 | 26,50980392 |
| 124 | 62 | 0 | | 152 | 10 | 65 | 26,25490196 |
| 125 | 62 | 0 | | 152 | 10 | 65 | 26,25490196 |
| 126 | 63 | 0 | | 153 | 10 | 65 | 26 |
| 127 | 63 | 0 | | 153 | 10 | 65 | 26 |
| 128 | 64 | 0 | | 154 | 10 | 66 | 26,14117647 |
| 129 | 64 | 0 | | 154 | 10 | 66 | 26,14117647 |
| 130 | 65 | 0 | | 155 | 10 | 66 | 25,88235294 |
| 131 | 65 | 0 | | 155 | 10 | 66 | 25,88235294 |
| 132 | 66 | 0 | | 156 | 10 | 66 | 25,62352941 |
| 133 | 66 | 0 | | 156 | 10 | 66 | 25,62352941 |
| 134 | 67 | 0 | | 157 | 10 | 67 | 25,74901961 |
| 135 | 67 | 0 | | 157 | 10 | 67 | 25,74901961 |
| 136 | 68 | 0 | | 158 | 10 | 67 | 25,48627451 |
| 137 | 68 | 0 | | 158 | 10 | 67 | 25,48627451 |
| 138 | 69 | 0 | | 159 | 10 | 67 | 25,22352941 |
| 139 | 69 | 0 | | 159 | 10 | 67 | 25,22352941 |
| 140 | 70 | 0 | | 160 | 10 | 68 | 25,33333333 |
| 141 | 70 | 0 | | 160 | 10 | 68 | 25,33333333 |
| 142 | 71 | 0 | | 161 | 10 | 68 | 25,06666667 |
| 143 | 71 | 0 | | 161 | 10 | 68 | 25,06666667 |
| 144 | 72 | 0 | | 162 | 10 | 68 | 24,8 |
| 145 | 72 | 0 | | 162 | 10 | 68 | 24,8 |
| 146 | 73 | 0 | | 163 | 10 | 68 | 24,53333333 |
| 147 | 73 | 0 | | 163 | 10 | 69 | 24,89411765 |
| 148 | 74 | 0 | | 164 | 10 | 69 | 24,62352941 |
| 149 | 74 | 0 | | 164 | 10 | 69 | 24,62352941 |
| 150 | 75 | 0 | | 165 | 10 | 69 | 24,35294118 |
| 151 | 75 | 0 | | 165 | 10 | 69 | 24,35294118 |

Figura 9/3

| | | | | | | | |
|-----|-----|---|--|-----|----|----|-------------|
| 152 | 76 | 0 | | 166 | 10 | 69 | 24,08235294 |
| 153 | 76 | 0 | | 166 | 11 | 69 | 24,08235294 |
| 154 | 77 | 0 | | 167 | 10 | 70 | 24,15686275 |
| 155 | 77 | 0 | | 167 | 11 | 70 | 24,15686275 |
| 156 | 78 | 0 | | 167 | 10 | 70 | 24,15686275 |
| 157 | 78 | 0 | | 168 | 11 | 70 | 23,88235294 |
| 158 | 79 | 0 | | 168 | 10 | 70 | 23,88235294 |
| 159 | 79 | 0 | | 168 | 11 | 70 | 23,88235294 |
| 160 | 80 | 0 | | 169 | 10 | 71 | 23,94509804 |
| 161 | 80 | 0 | | 169 | 11 | 71 | 23,94509804 |
| 162 | 81 | 0 | | 170 | 10 | 71 | 23,66666667 |
| 163 | 81 | 0 | | 170 | 11 | 71 | 23,66666667 |
| 164 | 82 | 0 | | 171 | 11 | 71 | 23,38823529 |
| 165 | 82 | 0 | | 171 | 11 | 71 | 23,38823529 |
| 166 | 83 | 0 | | 172 | 11 | 71 | 23,10980392 |
| 167 | 83 | 0 | | 172 | 11 | 72 | 23,43529412 |
| 168 | 84 | 0 | | 173 | 11 | 72 | 23,15294118 |
| 169 | 84 | 0 | | 173 | 11 | 72 | 23,15294118 |
| 170 | 85 | 0 | | 173 | 11 | 72 | 23,15294118 |
| 171 | 85 | 0 | | 174 | 11 | 72 | 22,87058824 |
| 172 | 86 | 0 | | 174 | 11 | 72 | 22,87058824 |
| 173 | 86 | 0 | | 174 | 11 | 72 | 22,87058824 |
| 174 | 87 | 0 | | 175 | 11 | 73 | 22,90196078 |
| 175 | 87 | 0 | | 175 | 11 | 73 | 22,90196078 |
| 176 | 88 | 0 | | 176 | 11 | 73 | 22,61568627 |
| 177 | 88 | 0 | | 176 | 11 | 73 | 22,61568627 |
| 178 | 89 | 0 | | 177 | 11 | 73 | 22,32941176 |
| 179 | 89 | 0 | | 177 | 11 | 73 | 22,32941176 |
| 180 | 90 | 0 | | 178 | 11 | 73 | 22,04313725 |
| 181 | 90 | 0 | | 178 | 11 | 73 | 22,04313725 |
| 182 | 91 | 0 | | 178 | 11 | 74 | 22,34509804 |
| 183 | 91 | 0 | | 179 | 11 | 74 | 22,05490196 |
| 184 | 92 | 0 | | 179 | 11 | 74 | 22,05490196 |
| 185 | 92 | 0 | | 179 | 11 | 74 | 22,05490196 |
| 186 | 93 | 0 | | 180 | 11 | 74 | 21,76470588 |
| 187 | 93 | 0 | | 180 | 11 | 74 | 21,76470588 |
| 188 | 94 | 0 | | 181 | 11 | 74 | 21,4745098 |
| 189 | 94 | 0 | | 181 | 11 | 75 | 21,76470588 |
| 190 | 95 | 0 | | 182 | 11 | 75 | 21,47058824 |
| 191 | 95 | 0 | | 182 | 11 | 75 | 21,47058824 |
| 192 | 96 | 0 | | 182 | 11 | 75 | 21,47058824 |
| 193 | 96 | 0 | | 182 | 11 | 75 | 21,47058824 |
| 194 | 97 | 0 | | 183 | 11 | 75 | 21,17647059 |
| 195 | 97 | 0 | | 183 | 11 | 75 | 21,17647059 |
| 196 | 98 | 0 | | 184 | 11 | 76 | 21,16078431 |
| 197 | 98 | 0 | | 184 | 11 | 76 | 21,16078431 |
| 198 | 99 | 0 | | 185 | 11 | 76 | 20,8627451 |
| 199 | 99 | 0 | | 185 | 11 | 76 | 20,8627451 |
| 200 | 100 | 0 | | 185 | 11 | 76 | 20,8627451 |
| 201 | 100 | 0 | | 186 | 11 | 76 | 20,56470588 |
| 202 | 101 | 0 | | 186 | 11 | 76 | 20,56470588 |

Figura 9/4

| | | | | | | | |
|-----|-----|---|--|-----|----|----|-------------|
| 203 | 101 | 0 | | 186 | 12 | 76 | 20,56470588 |
| 204 | 102 | 0 | | 187 | 11 | 77 | 20,53333333 |
| 205 | 102 | 0 | | 187 | 12 | 77 | 20,53333333 |
| 206 | 103 | 0 | | 188 | 11 | 77 | 20,23137255 |
| 207 | 103 | 0 | | 188 | 12 | 77 | 20,23137255 |
| 208 | 104 | 0 | | 188 | 11 | 77 | 20,23137255 |
| 209 | 104 | 0 | | 189 | 12 | 77 | 19,92941176 |
| 210 | 105 | 0 | | 189 | 11 | 77 | 19,92941176 |
| 211 | 105 | 0 | | 189 | 12 | 77 | 19,92941176 |
| 212 | 106 | 0 | | 190 | 11 | 78 | 19,88235294 |
| 213 | 106 | 0 | | 190 | 12 | 78 | 19,88235294 |
| 214 | 107 | 0 | | 191 | 12 | 78 | 19,57647059 |
| 215 | 107 | 0 | | 191 | 12 | 78 | 19,57647059 |
| 216 | 108 | 0 | | 191 | 12 | 78 | 19,57647059 |
| 217 | 108 | 0 | | 191 | 12 | 78 | 19,57647059 |
| 218 | 109 | 0 | | 192 | 12 | 78 | 19,27058824 |
| 219 | 109 | 0 | | 192 | 12 | 78 | 19,27058824 |
| 220 | 110 | 0 | | 193 | 12 | 79 | 19,20784314 |
| 221 | 110 | 0 | | 193 | 12 | 79 | 19,20784314 |
| 222 | 111 | 0 | | 193 | 12 | 79 | 19,20784314 |
| 223 | 111 | 0 | | 194 | 12 | 79 | 18,89803922 |
| 224 | 112 | 0 | | 194 | 12 | 79 | 18,89803922 |
| 225 | 112 | 0 | | 194 | 12 | 79 | 18,89803922 |
| 226 | 113 | 0 | | 195 | 12 | 79 | 18,58823529 |
| 227 | 113 | 0 | | 195 | 12 | 79 | 18,58823529 |
| 228 | 114 | 0 | | 196 | 12 | 79 | 18,27843137 |
| 229 | 114 | 0 | | 196 | 12 | 80 | 18,50980392 |
| 230 | 115 | 0 | | 196 | 12 | 80 | 18,50980392 |
| 231 | 115 | 0 | | 196 | 12 | 80 | 18,50980392 |
| 232 | 116 | 0 | | 197 | 12 | 80 | 18,19607843 |
| 233 | 116 | 0 | | 197 | 12 | 80 | 18,19607843 |
| 234 | 117 | 0 | | 198 | 12 | 80 | 17,88235294 |
| 235 | 117 | 0 | | 198 | 12 | 80 | 17,88235294 |
| 236 | 118 | 0 | | 198 | 12 | 80 | 17,88235294 |
| 237 | 118 | 0 | | 198 | 12 | 80 | 17,88235294 |
| 238 | 119 | 0 | | 199 | 12 | 81 | 17,78823529 |
| 239 | 119 | 0 | | 199 | 12 | 81 | 17,78823529 |
| 240 | 120 | 0 | | 200 | 12 | 81 | 17,47058824 |
| 241 | 120 | 0 | | 200 | 12 | 81 | 17,47058824 |
| 242 | 121 | 0 | | 200 | 12 | 81 | 17,47058824 |
| 243 | 121 | 0 | | 200 | 12 | 81 | 17,47058824 |
| 244 | 122 | 0 | | 201 | 12 | 81 | 17,15294118 |
| 245 | 122 | 0 | | 201 | 12 | 81 | 17,15294118 |
| 246 | 123 | 0 | | 202 | 12 | 81 | 16,83529412 |
| 247 | 123 | 0 | | 202 | 12 | 82 | 17,04313725 |
| 248 | 124 | 0 | | 202 | 12 | 82 | 17,04313725 |
| 249 | 124 | 0 | | 202 | 12 | 82 | 17,04313725 |
| 250 | 125 | 0 | | 203 | 12 | 82 | 16,72156863 |
| 251 | 125 | 0 | | 203 | 12 | 82 | 16,72156863 |
| 252 | 126 | 0 | | 204 | 12 | 82 | 16,4 |
| 253 | 126 | 0 | | 204 | 12 | 82 | 16,4 |

Figura 9/5

| | | | | | | | |
|-----|-----|----|--|-----|----|----|-------------|
| 254 | 127 | 0 | | 204 | 12 | 82 | 16,4 |
| 255 | 127 | 0 | | 204 | 12 | 82 | 16,4 |
| 255 | 128 | 0 | | 205 | 12 | 83 | 16,2745098 |
| 255 | 128 | 1 | | 205 | 12 | 81 | 15,88235294 |
| 255 | 129 | 2 | | 205 | 12 | 80 | 15,68627451 |
| 255 | 129 | 3 | | 205 | 12 | 79 | 15,49019608 |
| 255 | 130 | 4 | | 206 | 12 | 78 | 14,98823529 |
| 255 | 130 | 5 | | 206 | 12 | 77 | 14,79607843 |
| 255 | 131 | 6 | | 206 | 12 | 76 | 14,60392157 |
| 255 | 131 | 7 | | 206 | 12 | 75 | 14,41176471 |
| 255 | 132 | 8 | | 207 | 11 | 74 | 13,92941176 |
| 255 | 132 | 9 | | 207 | 12 | 73 | 13,74117647 |
| 255 | 133 | 10 | | 207 | 11 | 72 | 13,55294118 |
| 255 | 133 | 11 | | 207 | 11 | 71 | 13,36470588 |
| 255 | 134 | 12 | | 208 | 11 | 70 | 12,90196078 |
| 255 | 134 | 13 | | 208 | 11 | 69 | 12,71764706 |
| 255 | 135 | 14 | | 208 | 11 | 69 | 12,71764706 |
| 255 | 135 | 15 | | 208 | 11 | 68 | 12,53333333 |
| 255 | 136 | 16 | | 208 | 11 | 67 | 12,34901961 |
| 255 | 136 | 17 | | 209 | 11 | 66 | 11,90588235 |
| 255 | 137 | 18 | | 209 | 11 | 65 | 11,7254902 |
| 255 | 137 | 19 | | 209 | 11 | 65 | 11,7254902 |
| 255 | 138 | 20 | | 209 | 11 | 64 | 11,54509804 |
| 255 | 138 | 21 | | 209 | 11 | 63 | 11,36470588 |
| 255 | 139 | 22 | | 210 | 11 | 63 | 11,11764706 |
| 255 | 139 | 23 | | 210 | 11 | 62 | 10,94117647 |
| 255 | 140 | 24 | | 210 | 10 | 61 | 10,76470588 |
| 255 | 140 | 25 | | 210 | 11 | 60 | 10,58823529 |
| 255 | 141 | 26 | | 211 | 10 | 60 | 10,35294118 |
| 255 | 141 | 27 | | 211 | 10 | 59 | 10,18039216 |
| 255 | 142 | 28 | | 211 | 10 | 59 | 10,18039216 |
| 255 | 142 | 29 | | 211 | 10 | 58 | 10,00784314 |
| 255 | 143 | 30 | | 212 | 10 | 57 | 9,611764706 |
| 255 | 143 | 31 | | 212 | 10 | 57 | 9,611764706 |
| 255 | 144 | 32 | | 212 | 10 | 56 | 9,443137255 |
| 255 | 144 | 33 | | 212 | 10 | 56 | 9,443137255 |
| 255 | 145 | 34 | | 213 | 10 | 55 | 9,058823529 |
| 255 | 145 | 35 | | 213 | 10 | 54 | 8,894117647 |
| 255 | 146 | 36 | | 213 | 10 | 54 | 8,894117647 |
| 255 | 146 | 37 | | 213 | 10 | 53 | 8,729411765 |
| 255 | 147 | 38 | | 214 | 10 | 53 | 8,521568627 |
| 255 | 147 | 39 | | 214 | 10 | 52 | 8,360784314 |
| 255 | 148 | 40 | | 214 | 9 | 52 | 8,360784314 |
| 255 | 148 | 41 | | 214 | 10 | 51 | 8,2 |
| 255 | 149 | 42 | | 214 | 9 | 51 | 8,2 |
| 255 | 149 | 43 | | 214 | 9 | 50 | 8,039215686 |
| 255 | 150 | 44 | | 215 | 9 | 50 | 7,843137255 |
| 255 | 150 | 45 | | 215 | 9 | 49 | 7,68627451 |
| 255 | 151 | 46 | | 215 | 9 | 49 | 7,68627451 |
| 255 | 151 | 47 | | 215 | 9 | 48 | 7,529411765 |
| 255 | 152 | 48 | | 216 | 9 | 48 | 7,341176471 |

Figura 9/6

ES 2 692 648 T3

| | | | | | | |
|-----|-----|----|-----|---|----|-------------|
| 255 | 152 | 49 | 216 | 9 | 47 | 7,188235294 |
| 255 | 153 | 50 | 216 | 9 | 47 | 7,188235294 |
| 255 | 153 | 51 | 216 | 9 | 46 | 7,035294118 |
| 255 | 154 | 52 | 217 | 9 | 46 | 6,854901961 |
| 255 | 154 | 53 | 217 | 9 | 46 | 6,854901961 |
| 255 | 155 | 54 | 217 | 9 | 45 | 6,705882353 |
| 255 | 155 | 55 | 217 | 9 | 45 | 6,705882353 |
| 255 | 156 | 56 | 218 | 9 | 44 | 6,384313725 |
| 255 | 156 | 57 | 218 | 9 | 44 | 6,384313725 |
| 255 | 157 | 58 | 218 | 8 | 44 | 6,384313725 |
| 255 | 157 | 59 | 218 | 9 | 43 | 6,239215686 |
| 255 | 158 | 60 | 218 | 8 | 43 | 6,239215686 |
| 255 | 158 | 61 | 218 | 8 | 42 | 6,094117647 |
| 255 | 159 | 62 | 219 | 8 | 42 | 5,929411765 |
| 255 | 159 | 63 | 219 | 8 | 41 | 5,788235294 |
| 255 | 160 | 64 | 219 | 8 | 41 | 5,788235294 |
| 255 | 160 | 65 | 219 | 8 | 41 | 5,788235294 |
| 255 | 161 | 66 | 220 | 8 | 40 | 5,490196078 |
| 255 | 161 | 67 | 220 | 8 | 40 | 5,490196078 |
| 255 | 162 | 68 | 220 | 8 | 40 | 5,490196078 |
| 255 | 162 | 69 | 220 | 8 | 39 | 5,352941176 |
| 255 | 163 | 70 | 221 | 8 | 39 | 5,2 |
| 255 | 163 | 71 | 221 | 8 | 38 | 5,066666667 |
| 255 | 164 | 72 | 221 | 8 | 38 | 5,066666667 |
| 255 | 164 | 73 | 221 | 8 | 38 | 5,066666667 |
| 255 | 165 | 74 | 221 | 8 | 37 | 4,933333333 |
| 255 | 165 | 75 | 221 | 8 | 37 | 4,933333333 |
| 255 | 166 | 76 | 222 | 7 | 37 | 4,788235294 |
| 255 | 166 | 77 | 222 | 8 | 36 | 4,658823529 |
| 255 | 167 | 78 | 222 | 7 | 36 | 4,658823529 |
| 255 | 167 | 79 | 222 | 7 | 36 | 4,658823529 |
| 255 | 168 | 80 | 223 | 7 | 35 | 4,392156863 |
| 255 | 168 | 81 | 223 | 7 | 35 | 4,392156863 |
| 255 | 169 | 82 | 223 | 7 | 35 | 4,392156863 |
| 255 | 169 | 83 | 223 | 7 | 34 | 4,266666667 |
| 255 | 170 | 84 | 223 | 7 | 34 | 4,266666667 |
| 255 | 170 | 85 | 224 | 7 | 34 | 4,133333333 |
| 255 | 171 | 86 | 224 | 7 | 33 | 4,011764706 |
| 255 | 171 | 87 | 224 | 7 | 33 | 4,011764706 |
| 255 | 172 | 88 | 224 | 7 | 33 | 4,011764706 |
| 255 | 172 | 89 | 224 | 7 | 32 | 3,890196078 |
| 255 | 173 | 90 | 225 | 7 | 32 | 3,764705882 |
| 255 | 173 | 91 | 225 | 7 | 32 | 3,764705882 |
| 255 | 174 | 92 | 225 | 7 | 32 | 3,764705882 |
| 255 | 174 | 93 | 225 | 7 | 31 | 3,647058824 |
| 255 | 175 | 94 | 226 | 6 | 31 | 3,525490196 |
| 255 | 175 | 95 | 226 | 7 | 31 | 3,525490196 |
| 255 | 175 | 96 | 226 | 7 | 30 | 3,411764706 |
| 255 | 176 | 97 | 226 | 6 | 30 | 3,411764706 |
| 255 | 176 | 98 | 226 | 7 | 30 | 3,411764706 |
| 255 | 177 | 99 | 226 | 6 | 29 | 3,298039216 |

Figura 9/7

ES 2 692 648 T3

| | | | | | |
|-------------|--|-----|---|----|-------------|
| 255 177 100 | | 226 | 6 | 29 | 3,298039216 |
| 255 178 101 | | 227 | 6 | 29 | 3,184313725 |
| 255 178 102 | | 227 | 6 | 28 | 3,074509804 |
| 255 179 103 | | 227 | 6 | 28 | 3,074509804 |
| 255 179 104 | | 227 | 6 | 28 | 3,074509804 |
| 255 180 105 | | 228 | 6 | 28 | 2,964705882 |
| 255 180 106 | | 228 | 6 | 27 | 2,858823529 |
| 255 181 107 | | 228 | 6 | 27 | 2,858823529 |
| 255 181 108 | | 228 | 6 | 27 | 2,858823529 |
| 255 182 109 | | 228 | 6 | 27 | 2,858823529 |
| 255 182 110 | | 228 | 6 | 26 | 2,752941176 |
| 255 183 111 | | 229 | 6 | 26 | 2,650980392 |
| 255 183 112 | | 229 | 6 | 26 | 2,650980392 |
| 255 184 113 | | 229 | 6 | 26 | 2,650980392 |
| 255 184 114 | | 229 | 6 | 25 | 2,549019608 |
| 255 185 115 | | 230 | 6 | 25 | 2,450980392 |
| 255 185 116 | | 230 | 6 | 25 | 2,450980392 |
| 255 186 117 | | 230 | 6 | 25 | 2,450980392 |
| 255 186 118 | | 230 | 6 | 24 | 2,352941176 |
| 255 187 119 | | 230 | 5 | 24 | 2,352941176 |
| 255 187 120 | | 230 | 6 | 24 | 2,352941176 |
| 255 188 121 | | 231 | 5 | 24 | 2,258823529 |
| 255 188 122 | | 231 | 5 | 23 | 2,164705882 |
| 255 189 123 | | 231 | 5 | 23 | 2,164705882 |
| 255 189 124 | | 231 | 5 | 23 | 2,164705882 |
| 255 190 125 | | 232 | 5 | 23 | 2,074509804 |
| 255 190 126 | | 232 | 5 | 22 | 1,984313725 |
| 255 191 127 | | 232 | 5 | 22 | 1,984313725 |
| 255 191 128 | | 232 | 5 | 22 | 1,984313725 |
| 255 192 129 | | 232 | 5 | 22 | 1,984313725 |
| 255 192 130 | | 232 | 5 | 21 | 1,894117647 |
| 255 193 131 | | 233 | 5 | 21 | 1,811764706 |
| 255 193 132 | | 233 | 5 | 21 | 1,811764706 |
| 255 194 133 | | 233 | 5 | 21 | 1,811764706 |
| 255 194 134 | | 233 | 5 | 20 | 1,725490196 |
| 255 195 135 | | 234 | 5 | 20 | 1,647058824 |
| 255 195 136 | | 234 | 5 | 20 | 1,647058824 |
| 255 196 137 | | 234 | 5 | 20 | 1,647058824 |
| 255 196 138 | | 234 | 5 | 20 | 1,647058824 |
| 255 197 139 | | 234 | 5 | 19 | 1,564705882 |
| 255 197 140 | | 234 | 5 | 19 | 1,564705882 |
| 255 198 141 | | 235 | 4 | 19 | 1,490196078 |
| 255 198 142 | | 235 | 5 | 19 | 1,490196078 |
| 255 199 143 | | 235 | 4 | 19 | 1,490196078 |
| 255 199 144 | | 235 | 4 | 18 | 1,411764706 |
| 255 200 145 | | 235 | 4 | 18 | 1,411764706 |
| 255 200 146 | | 235 | 4 | 18 | 1,411764706 |
| 255 201 147 | | 236 | 4 | 18 | 1,341176471 |
| 255 201 148 | | 236 | 4 | 17 | 1,266666667 |
| 255 202 149 | | 236 | 4 | 17 | 1,266666667 |
| 255 202 150 | | 236 | 4 | 17 | 1,266666667 |

Figura 9/8

ES 2 692 648 T3

| | | | | |
|-------------|-----|---|----|-------------|
| 255 203 151 | 237 | 4 | 17 | 1,2 |
| 255 203 152 | 237 | 4 | 17 | 1,2 |
| 255 204 153 | 237 | 4 | 16 | 1,129411765 |
| 255 204 154 | 237 | 4 | 16 | 1,129411765 |
| 255 205 155 | 237 | 4 | 16 | 1,129411765 |
| 255 205 156 | 237 | 4 | 16 | 1,129411765 |
| 255 206 157 | 238 | 4 | 16 | 1,066666667 |
| 255 206 158 | 238 | 4 | 15 | 1 |
| 255 207 159 | 238 | 4 | 15 | 1 |
| 255 207 160 | 238 | 4 | 15 | 1 |
| 255 208 161 | 238 | 4 | 15 | 1 |
| 255 208 162 | 238 | 4 | 15 | 1 |
| 255 209 163 | 239 | 3 | 14 | 0,878431373 |
| 255 209 164 | 239 | 4 | 14 | 0,878431373 |
| 255 210 165 | 239 | 3 | 14 | 0,878431373 |
| 255 210 166 | 239 | 3 | 14 | 0,878431373 |
| 255 211 167 | 240 | 3 | 14 | 0,823529412 |
| 255 211 168 | 240 | 3 | 13 | 0,764705882 |
| 255 212 169 | 240 | 3 | 13 | 0,764705882 |
| 255 212 170 | 240 | 3 | 13 | 0,764705882 |
| 255 213 171 | 240 | 3 | 13 | 0,764705882 |
| 255 213 172 | 240 | 3 | 13 | 0,764705882 |
| 255 214 173 | 241 | 3 | 13 | 0,71372549 |
| 255 214 174 | 241 | 3 | 12 | 0,658823529 |
| 255 215 175 | 241 | 3 | 12 | 0,658823529 |
| 255 215 176 | 241 | 3 | 12 | 0,658823529 |
| 255 216 177 | 241 | 3 | 12 | 0,658823529 |
| 255 216 178 | 241 | 3 | 12 | 0,658823529 |
| 255 217 179 | 242 | 3 | 12 | 0,611764706 |
| 255 217 180 | 242 | 3 | 11 | 0,560784314 |
| 255 218 181 | 242 | 3 | 11 | 0,560784314 |
| 255 218 182 | 242 | 3 | 11 | 0,560784314 |
| 255 219 183 | 243 | 3 | 11 | 0,517647059 |
| 255 219 184 | 243 | 3 | 11 | 0,517647059 |
| 255 220 185 | 243 | 3 | 10 | 0,470588235 |
| 255 220 186 | 243 | 3 | 10 | 0,470588235 |
| 255 221 187 | 243 | 2 | 10 | 0,470588235 |
| 255 221 188 | 243 | 3 | 10 | 0,470588235 |
| 255 222 189 | 244 | 2 | 10 | 0,431372549 |
| 255 222 190 | 244 | 2 | 10 | 0,431372549 |
| 255 223 191 | 244 | 2 | 9 | 0,388235294 |
| 255 223 192 | 244 | 2 | 9 | 0,388235294 |
| 255 224 193 | 244 | 2 | 9 | 0,388235294 |
| 255 224 194 | 244 | 2 | 9 | 0,388235294 |
| 255 225 195 | 245 | 2 | 9 | 0,352941176 |
| 255 225 196 | 245 | 2 | 9 | 0,352941176 |
| 255 226 197 | 245 | 2 | 8 | 0,31372549 |
| 255 226 198 | 245 | 2 | 8 | 0,31372549 |
| 255 227 199 | 245 | 2 | 8 | 0,31372549 |
| 255 227 200 | 245 | 2 | 8 | 0,31372549 |
| 255 228 201 | 246 | 2 | 8 | 0,282352941 |

Figura 9/9

ES 2 692 648 T3

| | | | | |
|-------------|-----|---|---|-------------|
| 255 228 202 | 246 | 2 | 8 | 0,282352941 |
| 255 229 203 | 246 | 2 | 7 | 0,247058824 |
| 255 229 204 | 246 | 2 | 7 | 0,247058824 |
| 255 230 205 | 246 | 2 | 7 | 0,247058824 |
| 255 230 206 | 246 | 2 | 7 | 0,247058824 |
| 255 231 207 | 247 | 2 | 7 | 0,219607843 |
| 255 231 208 | 247 | 2 | 7 | 0,219607843 |
| 255 232 209 | 247 | 2 | 7 | 0,219607843 |
| 255 232 210 | 247 | 2 | 6 | 0,188235294 |
| 255 233 211 | 247 | 2 | 6 | 0,188235294 |
| 255 233 212 | 248 | 2 | 6 | 0,164705882 |
| 255 234 213 | 248 | 1 | 6 | 0,164705882 |
| 255 234 214 | 248 | 2 | 6 | 0,164705882 |
| 255 235 215 | 248 | 1 | 6 | 0,164705882 |
| 255 235 216 | 248 | 2 | 5 | 0,137254902 |
| 255 236 217 | 249 | 1 | 5 | 0,117647059 |
| 255 236 218 | 249 | 1 | 5 | 0,117647059 |
| 255 237 219 | 249 | 1 | 5 | 0,117647059 |
| 255 237 220 | 249 | 1 | 5 | 0,117647059 |
| 255 238 221 | 249 | 1 | 5 | 0,117647059 |
| 255 238 222 | 249 | 1 | 4 | 0,094117647 |
| 255 239 223 | 250 | 1 | 4 | 0,078431373 |
| 255 239 224 | 250 | 1 | 4 | 0,078431373 |
| 255 240 225 | 250 | 1 | 4 | 0,078431373 |
| 255 240 226 | 250 | 1 | 4 | 0,078431373 |
| 255 241 227 | 250 | 1 | 4 | 0,078431373 |
| 255 241 228 | 250 | 1 | 4 | 0,078431373 |
| 255 242 229 | 251 | 1 | 4 | 0,062745098 |
| 255 242 230 | 251 | 1 | 3 | 0,047058824 |
| 255 243 231 | 251 | 1 | 3 | 0,047058824 |
| 255 243 232 | 251 | 1 | 3 | 0,047058824 |
| 255 244 233 | 251 | 1 | 3 | 0,047058824 |
| 255 244 234 | 251 | 1 | 3 | 0,047058824 |
| 255 245 235 | 252 | 1 | 3 | 0,035294118 |
| 255 245 236 | 252 | 1 | 2 | 0,023529412 |
| 255 246 237 | 252 | 1 | 2 | 0,023529412 |
| 255 246 238 | 252 | 1 | 2 | 0,023529412 |
| 255 247 239 | 252 | 1 | 2 | 0,023529412 |
| 255 247 240 | 252 | 1 | 2 | 0,023529412 |
| 255 248 241 | 253 | 0 | 2 | 0,015686275 |
| 255 248 242 | 253 | 1 | 2 | 0,015686275 |
| 255 249 243 | 253 | 0 | 2 | 0,015686275 |
| 255 249 244 | 253 | 0 | 1 | 0,007843137 |
| 255 250 245 | 253 | 0 | 1 | 0,007843137 |
| 255 250 246 | 253 | 0 | 1 | 0,007843137 |
| 255 251 247 | 254 | 0 | 1 | 0,003921569 |
| 255 251 248 | 254 | 0 | 1 | 0,003921569 |
| 255 252 249 | 254 | 0 | 1 | 0,003921569 |
| 255 252 250 | 254 | 0 | 1 | 0,003921569 |
| 255 253 251 | 254 | 0 | 1 | 0,003921569 |
| 255 253 252 | 254 | 0 | 0 | 0 |

Figura 9/10

| | | |
|-------------|---------|---|
| 255 254 253 | 255 0 0 | 0 |
| 255 254 254 | 255 0 0 | 0 |
| 255 255 255 | 255 0 0 | 0 |

Figura 9/11

Sumario del resultado de 14 nevos analizados (AOI) comparado con la piel normal (referencia) en un total de 12 sujetos (m/f)

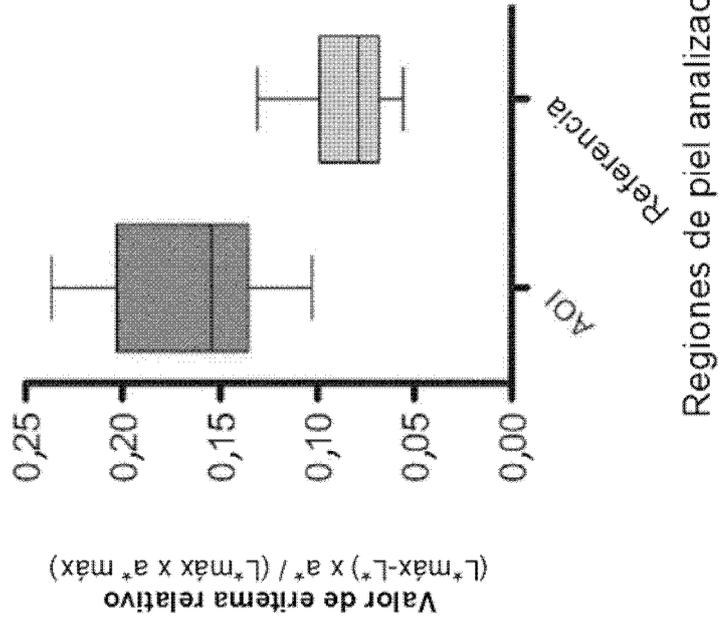


Figura 10 A

Sumario del resultado de 14 nevos analizados (AOI) comparado con la piel normal (referencia) en un total de 12 sujetos (m/f) en 4 semanas de tratamiento

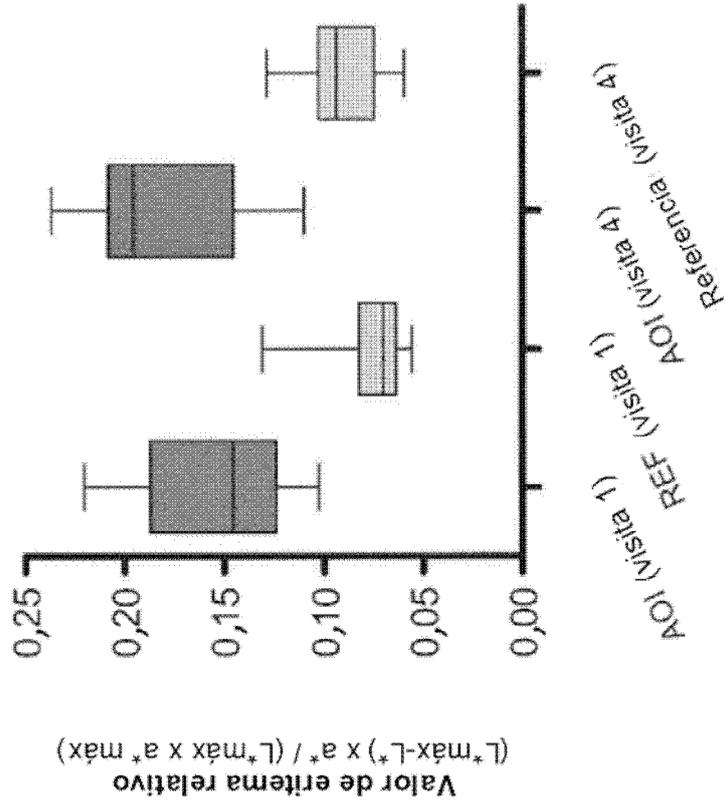


Figura 10 B