



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2019 00136

(22) Data de depozit: 27/02/2019

(41) Data publicării cererii:
30/09/2020 BOPI nr. 9/2020

(71) Solicitant:

• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" DIN
CLUJ-NAPOCA, STR. VICTOR BABEȘ
NR. 8, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(72) Inventatori:

• FARAGO PAUL, STR. PARIS NR. 19-21,
AP. 10, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• GĂLĂTUȘ RAMONA VOICHIȚA,
STR. AUGUSTIN BUNEA, NR. 2,
CLUJ NAPOCA, CJ, RO;
• GROZA ROBERT-GHEORGHE,
STR. FĂGĂRAȘULUI, BL. F32, AP. 4,
SATU MARE, SM, RO;

• BĂBȚAN ANIDA- MARIA,
STR. DIMITRIE GUSTI NR. 5, AP. 5,
CLUJ- NAPOCA, CJ, RO;
• FEURDEAN NICOLETA CLAUDIA,
STR. OȚETULUI NR. 5B, AP. 2,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• PETRESCU BIANCA NAUSICA,
STR. FABRICII- DE-ZAHĂR NR. 7, BL. FZ2,
AP. 8, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• BOȘCA ADINA BIANCA, STR. VIDRARU
NR. 5-7, AP. 83, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• ILEA ARANKA, STR. BUCUREȘTI
NR. 51/42, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(54) **SENZOR OPTIC SALIVAR REALIZAT PRIN CUPLAREA
LATERALĂ A UNEI FIBRE OPTICE CU EMISIE
PE SUPRAFAȚA ȘI A UNEI FIBRE OPTICE FLUORESCENTE
INTEGRAT ÎNTR-UN DISPOZITIV INTRA-ORAL**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un senzor salivar destinat detecției unor compuși din salivă, cum ar fi de exemplu, produșii de glicare și integat într-un dispozitiv intra-oral, de exemplu, o gutieră, un aparat dentar, o lucrare protectică, și altele asemenea. Senzorul salivar, conform invenției, este realizat prin cuplajul optic dintre o sursă și un receptor de lumină, integrate într-un dispozitiv (4) intra-oral, cuplajul optic fiind realizat folosind o fibră (1) optică cu emisie pe suprafață și o fibră (2) optică fluorescentă, dispuse paralel în lungul dispozitivului (4) intra-oral astfel încât miezul (2b) expus al fibrei (2) fluorescente să fie orientat către fibra (1) cu emisie de suprafață, zona dintre cele două fibre fiind o suprafață (6) de detecție salivară, iar accesul salivei spre suprafața (6) de detecție fiind realizată prin intermediul unei ferestre (3) sau a unei casete (7), prevăzute în dispozitivul (4) intra-oral.

Revendicări: 6

Figuri: 15

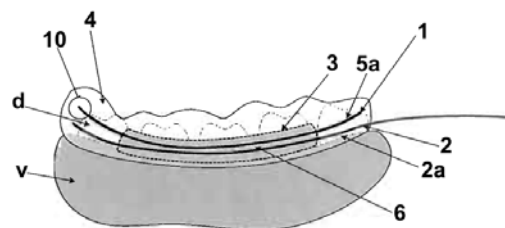


Fig. 1



26

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. <u>a 219 0136</u>
Data depozit <u>27-02-2019</u>

Senzor optic salivar realizat prin cuplarea laterală a unei fibre optice cu emisie pe suprafață și a unei fibre optice fluorescente integrat într-un dispozitiv intra-oral

Invenția se referă la un senzor salivar distribuit cu scopul detecției unor compuși din salivă (cum ar fi de exemplu, dar nelimitativ – produșii avansați de glicare, cunoscuți în literatura de specialitate ca AGEs - advanced glycation end products), construit prin cuplajul optic al unei fibre optice cu emisie pe suprafață și a unei fibre optice fluorescente, și integrat într-un dispozitiv intra-oral – spre exemplu dar nelimitativ la o gutieră, aparat dentar, lucrare protetică, etc.

Analiza fluidelor corporale, în vederea determinării de bio-markeri care semnalizează prezența bolii, este o etapă esențială în procesul de managementul bolilor, premergătoare stabilirii unui diagnostic. Rezultatele analizelor de sânge oferă informațiile cele mai fiabile pentru evaluarea bolii. Cu toate acestea, analizele de sânge presupun o procedură invazivă și sunt limitate la mediu de laborator în condiții de asepsie. Ca și alternativă, comunitatea medicală ia în considerare evaluarea prezenței bio-markerilor semnalizatori pentru boală în alte lichide corporale: salivă, lacrimă, transpirație, etc.

Analiza salivei prezintă o serie de avantaje față de analiza altor lichide corporale: recoltare simplă și facilă, risc redus de răspândire a bolii, precum și risc redus de contaminare încrucișată. În același timp, saliva poate conține compuși de alte origini: mucine orofaringiene, sânge, etc., iar prezența acestora în salivă poate fi și ea la rândul ei indicatoare de boală. Având în vedere aceste avantaje ale analizei de salivă față de alte lichide corporale, există o preferință în comunitatea medicală pentru analiza salivei în vederea detecției bio-markerilor semnalizatori de boală.

Detecția salivară poate fi realizată prin diferite metode dintre care sunt amintite următoarele, fiecare având avantaje și dezavantaje specifice:

- detecție chimică – este o metodă de analiză *in vitro* care presupune recoltarea unei probe de salivă și expunerea acesteia la reactivi chimici specifici detecției salivare. Chiar dacă adoptarea acestei metode conduce la detecții corecte în cele mai multe cazuri, o serie de dezavantaje prezintă metoda de analiză *in vitro*. Din acest punct de vedere detecția chimică nu permite portabilitate și detecție în timp real;
- detecție electrochimică – este o metodă de detecție care utilizează metode electrochimice, cum ar fi spre exemplu voltametria, amperometria, etc. Detecția în acest caz poate fi realizată

în timp real, iar proiectarea atentă a modului electronic pentru senzorul electrochimic poate conduce la un sistem miniatural portabil. Dezavantajul îl constituie însă necesitatea alimentării circuitului electronic, iar miniaturizarea dispozitivului de detecție este limitată de gabaritul bateriei, ale componentelor electronice, ale plăcuței cu circuit imprimat și ale senzorului electrochimic;

- detecție optică – este o metodă limitată la analiză *in vitro* care folosește proprietățile spectrale (anume proprietățile de culoare) ale analiților care urmează să fie detectați. În această categorie de detecție intră spectrometria, care include, dar nu se limitează la spectrometria de absorbantă, spectrometria de transmitanță sau spectrometria de reflectanță. Funcție de abordarea spectrometrică adoptată, se determină spectrul de absorbție, spectrul de transmisie, respectiv spectrul de reflexie a analiților care urmează a fi detectați. Analizii sunt pe urmă identificați pe baza spectrului ridicat. Limitarea acestei metode constă în necesitatea echipamentelor, astfel încât detecția este legată de mediul de laborator;
- detecție optoelectronică – este o metodă de detecție care utilizează metode optice pentru detecția modificării sub influența analiților a parametrilor luminii, anume intensitate, lungime de undă, polaritate, etc. Ca și principiu de funcționare, o sursă (de exemplu un LED sau o sursă laser) emite într-un ghid de undă un fascicul de lumină cu parametri cunoscuți, iar un receptor (de exemplu o fotorezistență, o fotodiodă, spectrometru, etc.) detectează parametrii de interes ai luminii receptate (fotorezistența detectează strict intensitate, fotodioda detectează intensitate într-un spectru specific, spectrometrul detectează intensitatea luminii la fiecare lungime de undă), parametrii care se modifică în prezența analitului de interes. Din moment ce această metodă de detecție folosește componente optoelectronice, este necesară o sursă de alimentare. Această metodă permite miniaturizarea până în măsura permisă de gabaritul bateriei, ale componentelor optice și optoelectronice.
- senzori optici bazați pe fibră optică – este o metodă ce poate fi considerată ca și o sub-clasă a senzorilor optoelectronici în ideea în care ghidul de undă este fibra optică, iar detecția în sine se bazează pe modificare parametrilor de propagare a luminii prin fibră sub incidența analitului de interes. Detecția în sine are loc prin două măsurători succesive: prima – măsurătoarea de referință – are loc înainte de expunerea senzorului la analit, iar a doua are loc după expunerea senzorului la analit. Analitul va produce modificări locale ale indicelui de refracție pe suprafața polizată a fibrei astfel încât va altera condițiile nominale de propagare

prin fibră. Deviațiile de la condițiile nominale de propagare oferă informații cu privire la tipul analitului. Fibra optică are avantajul considerabil al gabaritului, este mică, subțire, flexibilă, și astfel ușor integrabilă în dispozitive intra-orale. Limitările folosirii fibrei optice pentru detecție constau însă în componentele optice și elementele de conectică necesare pentru a confina lumina incidentă în fibră. Similar, este nevoie de conectică și la capătul celălalt al fibrei în vederea recepției.

Cercetătorii în domeniu caută constant noi soluții pentru miniaturizarea senzorilor salivari în vederea integrării acestora în dispozitivele intra-orale. Dintre metodele de detecție enumerate, atenția s-a îndreptat către senzorii pe fibră optică șlefuită în forma literei D. Motivația principală o reprezintă dimensiunile fibrei optice: este subțire și poate fi oricât de lungă astfel încât să corespundă dimensiunilor dispozitivului intra-oral. Pe de altă parte, fibra este flexibilă astfel încât să poată fi adaptată la curburile dispozitivului intra-oral. Etapele de lucru sunt accesibile și rezidă în: șlefuirea fibrei optice în vederea expunerii locale a miezului – această suprafață va fi suprafața de detecție, generarea unui fascicul de lumină, aplicarea fascicului de lumină în miezul fibrei la un capăt, expunerea suprafeței de detecție la analitul de interes, recepționarea (cu fotorezistență, fotodiodă, fototranzistor sau spectrometru) fascicului de lumină transmis la celălalt capăt al fibrei și în final evaluarea parametrilor luminii transmise.

Invenția noastră extinde principiul de funcționare al senzorului pe fibră optică polizată la toată lungimea fibrei. Astfel, având șlefuită lateral întreaga lungime a fibrei optice putem considera că întreaga fibră optică reprezintă o suprafață de detecție, astfel încât să poată fi realizată detecția salivară în manieră distribuită de-a lungul întregii lungimi ale fibrei optice.

Invenția noastră înlocuiește fibra optică din sticlă sau Polymethyl methacrylate (PMMA), folosită în mod obișnuit pentru realizarea senzorilor pe fibră optică, cu o fibră activă, în cazul de față o fibră fluorescentă. Fibra optică fluorescentă este realizată din plastic (sau PMMA), dar are miezul dopat cu fluorofori care generează radiație luminoasă (fluorescență) ca răspuns la o radiație luminoasă incidentă. Avantajul fibrei optice fluorescente este că aceasta captează lumina incidentă lateral, eliminând constrângerile și limitările de gabarit impuse de componentele optice pasive și elementele de conectică necesare pentru aplicarea axială a luminii incidente în fibră de la o sursă externă.

Invenția noastră înlocuiește sursa de lumină incidentă, în mod tradițional un LED, o diodă laser sau o sursă de lumină de bandă largă cum ar fi lampa halogen, cu o fibră optică specială, anume

o fibră optică cu emisie pe suprafață. Fibră optică fluorescentă șlefuită este dispusă longitudinal de-a lungul fibrei optice cu emisie pe suprafață, cu partea șlefuită către fibra cu emisie la suprafață, realizând cuplajul optic dintre cele două fibre. Astfel, fibra cu emisie pe suprafață generează lumină incidentă în fiecare punct de-a lungul fibrei fluorescente, astfel încât întreaga lungime a fibrei fluorescente devine zonă de detecție ceea ce conferă caracterul distribuit al senzorului salivar.

În această invenție, fibra fluorescentă are practic dublu rol: pe de o parte generarea și pe de altă parte propagarea radiației fluorescente. Radiația luminoasă este generată intrinsec fibrei optice prin excitarea fluoroforului ca rezultat al iluminării laterale. Avantajul major al iluminării laterale față de iluminarea axială este dat de faptul că nu necesită focalizarea luminii pentru confinare în unghiul de acceptanță al fibrei. Astfel, simpla expunere a fibrei optice la radiație luminoasă în spectrul de absorbție al fluoroforului va produce radiație fluorescentă în miezul fibrei optice. Radiația generată local este pe urmă propagată de-a lungul fibrei prin reflexie internă totală, și permite utilizarea pentru detecție a fenomenelor specifice care se produc în fibra fluorescentă, cum ar fi spre exemplificare dar nelimitativ: atenuare la propagare conform ecuației lui Lambert-Beer, schimb de energie în cazul fibrelor codopate cu mai mulți fluorofori, fenomenul de translație a maximului spectral funcție de concentrația donorului și a acceptorului, a ariei suprafeței iluminate, etc.

Perspectivile invenției sunt cu privire la aplicabilitatea senzorului integrat în gutieră sau alte dispozitive intra-orale la pacienții cu metainflamație, aspect care se regăsește și în sindromul metabolic (adică inflamație cronică de intensitate joasă), pentru identificarea prezenței compușilor de interes cum ar fi AGEs salivare sau alți compuși salivari.

Invenția propune o tehnică de detecție a compușilor de interes din salivă (AGEs salivare) care presupune modificarea în consecință a caracteristicilor de emisie a fibrei fluorescente. Caracterul distribuit al senzorului optic pe fibră optică fluorescentă rezidă în șlefuirea învelișului, spre exemplu în forma literei D, pe întreaga lungime a fibrei, și aplicarea radiației luminoase incidente pe toată lungimea fibrei fluorescente prin intermediul fibrei cu emisie pe suprafață. Astfel, radiația incidentă este disponibilă pe toată lungimea fibrei fluorescente astfel încât se poate genera fluorescență pe toată lungimea acesteia. În același timp, învelișul șlefuit al fibrei fluorescente conduce la creșterea eficienței cuplajului optic. Propagarea prin fibră optică fluorescentă prin reflexie internă totală se păstrează, chiar și în situația învelișului șlefuit în vederea expunerii miezului, datorită diferenței dintre indicii de refracție ai miezului și mediului înconjurător fibrei fluorescente. Tehnica de detecție în sine constă în modificarea spectrului de emisie a fibrei fluorescente în prezența analiților de interes. Analitul,

interpus între fibra cu emisie pe suprafață și fibra optică fluorescentă, filtrează radiația incidentă provenită de la fibra cu emisie de suprafață. Pe de o parte, limitarea spectrului radiației incidente la unele lungimi de undă în spectrul de absorbție al fibrei fluorescente, eventual cu o atenuare a intensității luminoase, va atenua emisia fibrei fluorescente. Pe de altă parte, limitarea spectrului radiației incidente la lungimi de undă în afara spectrului de absorbție al fibrei fluorescente va cupla o componentă nouă (de exemplu o componentă cu lungimea de undă a culorii roșii pentru sânge în salivă) în spectrul de fluorescență. De asemenea, invenția exploatează și autofluorescența unor compuși în salivă, spre exemplu aldehydă piruvică, astfel încât radiația luminoasă provenită de la fibra cu emisie pe suprafață să excite și să genereze autofluorescență în analitul de interes, iar radiația fluorescentă obținut prin autofluorescență să fie pe urmă cuplată în fibra fluorescentă.

Invenția poate fi extinsă, nelimitativ, la adoptarea unor tehnici de etichetare prin cromofori a analitului de interes. Cromoforul de etichetare, care leagă analitul de interes și își modifică parametrii de culoare, sau generează fluorescență în cazul fluoroforilor, este depus pe oricare din cele două fibre optice în vederea modificării parametrilor spectrali ai cuplajului optic.

Limitările acestei invenții, după părerea noastră, sunt date de lipsa unui criteriu de discriminare între zonele de detecție de-a lungul fibrei optice fluorescente pentru a indica locația exactă unde a fost detectată prezența analitului de interes. În acest sens, dispozitivul dezvoltat de noi nu indică nici detecția analitului simultan în mai multe zone.

Dificultatea utilizării fibrei fluorescente pentru detecție salivară *in vivo* este dată de perspectivă utilizării în cavitatea orală și rezultă din condițiile variabile de iluminare: condiții de iluminare ambientală, precum și gradul variabil de deschidere a gurii. Iluminarea variabilă a fibrei fluorescente ca rezultat al condițiilor variabile de iluminare din mediul înconjurător produce variații ale intensității radiației fluorescente care nu sunt corelate cu prezența analitului de interes din salivă. Această dificultate a fost compensată constructiv prin dispunerea cuplajului dintre fibra optică fluorescentă și fibra optică cu emisie de suprafață în structura dispozitivului intra-oral prin realizarea unui canal de suport.

Invenția noastră are rol **preventiv** deoarece scopul nostru este de detecție a prezenței compușilor în salivă ca bio-markeri indicatori de boală, dar și metodă de **dispensarizare** a pacientului pentru evaluarea eficienței terapiilor aplicate. Astfel, invenția noastră abordează o metodă de detecție fără etichetare care valorifică potențialul fluidelor din corp de-a modifica parametrii spectrali ai luminii care se cuplează din fibra optică cu emisie de suprafață în fibra optică fluorescentă. Alte

soluții au în vedere o etapă care utilizează un cromofor pentru legarea analitului de interes, astfel încât prezența compusului de interes să determine o colorare identificată ulterior prin tehnici de spectroscopie. În invenția noastră noi renunțăm la etapa de legare a analitului cu un cromofor, în favoarea utilizării proprietăților fiecărui analit în vederea detecției: culoarea analitului – anume spectrul de transmitanță/absorbanță, autofluorescență, etc. În cazul analiților colorați, culoarea analitului (de exemplu roșu corespunzător pentru sânge în salivă) va filtra lumina care se cuplează din fibra cu emisie de suprafață în fibra fluorescentă. Aceasta va avea ca rezultat o componentă spectrală roșie care nu apare în mod normal în spectrul de emisie al fibrei fluorescente. Filtrarea luminii radiate de fibra cu emisie pe suprafață în spectrul de excitație al fluoroforului (bacterii cromogene care produc pigmenti de diferite culori, cum ar fi germenele patogen *Pseudomonas aeruginosa* care secretă fenazine de culoare albastru-verde) are ca efect modificarea spectrului de emisie a fibrei fluorescente. În cazul analiților care prezintă autofluorescență, fenomenul de cuplare a unei lungimi de undă în fibra fluorescentă se petrec două etape în cascadă: lumina radiată de fibra cu emisie pe suprafață, neapărat în spectrul de absorbție al analitului, excită analitul care va genera fluorescență care luminează fibra fluorescentă. Efectul va fi cuplarea unei lungimi noi de undă, corespunzătoare radiației luminoase generate prin autofluorescența analitului, în fibra fluorescentă.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția este detecție salivară distribuită, realizată prin metode optice, și renunțarea la etapa de legare a analitului cu un cromofor. Această soluție reduce considerabil costul senzorului care este determinat în mare parte de prețul cromoforului de legare. Cu toate acestea, invenția noastră poate fi extinsă prin utilizarea unui cromofor sau fluorofor care să fie depus pe oricare din cele două fibre optice. Sub acțiunea analitului de interes, cromoforul își schimbă proprietățile de culoare, ceea ce va modifica parametrii spectrali ai cuplajului dintre fibra optică cu emisie pe suprafață și fibra optică fluorescentă. În cazul fluoroforului, acesta va crea fotoluminescență doar în prezența analitului de interes. Într-un mod similar, invenția noastră poate fi extinsă și prin aplicarea unor abordări de bio-detección.

Senzorul salivar, conform invenției, este alcătuit din două fibre optice: o fibră optică cu emisie de suprafață și o fibră optică fluorescentă, cuplate lateral într-o structură de sursă (fibra cu emisie pe suprafață) și receptor (fibra fluorescentă).

Procedul de obținere a senzorului salivar și integrat în dispozitivul intra-oral constă în parcurgerea următoarelor etape:

1. Realizarea în dispozitivul intra-oral a canalelor suport în care vor fi dispuse fibrele optice

2. Șlefuirea suprafeței fibrei optice fluorescente în formă de D în vederea expunerii miezului
3. Dispunerea fibrelor optice în canalele suport prevăzute
4. Fixarea fibrelor optice în canalele suport prevăzute
5. Realizarea unui orificiu prin care pătrunde produsul salivar/saliva pe suprafața de detecție
6. Aplicarea luminii în fibra optică cu emisie de suprafață și recepția radiației emise de fibra fluorescentă

Se prezintă în continuare un exemplu de realizare a invenției, nelimitativ, în legătură cu figurile 1-17, care reprezintă:

- figura 1, diagrama senzorului optic salivar integrat în dispozitiv intra-oral
- figura 2, suprafața de detecție – zona de cuplaj optic dintre fibra cu emisie pe suprafață și fibra fluorescentă
- figura 3, cuplajul dintre fibra optică cu emisie de suprafață și fibra optică fluorescentă, integrate în dispozitivul intra-oral paralel cu versantul lingual
- figura 4, secțiune transversală din figura 3
- figura 5, cuplajul dintre fibra optică cu emisie de suprafață și fibra optică fluorescentă, integrate în dispozitivul intra-oral perpendicular cu versantul lingual
- figura 6, secțiune transversală din figura 5
- figura 7, exemplu de tije de ceară folosite pentru realizarea în dispozitivul intra-oral a canalelor suport ale fibrelor optice
- figura 8, șlefuirea fibrei optice fluorescente folosind o freză cu cap de polizor cu hârtie de polizare
- figura 9, realizarea unei casete prin care pătrunde produsul salivar pe suprafața de detecție
- figura 10, exemplu de utilizare a unui LED ca sursă externă pentru aplicarea luminii în fibra optică cu emisie pe suprafață
- figura 11, exemplu de integrare a unei surse LED cu montare pe suprafață pe gutieră, fără filtru de culoare (stânga), cu filtru verde (centru) și cu filtru albastru (dreapta)
- figura 12, schemă bloc privind procedura de detecție salivară
- figura 13, exemplu de realizare a senzorului optic salivar pe o lucrare protetică, cu dispunerea fibrelor optice paralel cu versantul lingual, și utilizarea unei surse halogen externe
- figura 14, exemplu de realizare a senzorului optic salivar pe o gutieră, cu dispunerea fibrelor optice paralel cu versantul lingual, și utilizarea unei surse LED cu montare pe suprafață

- figura 15, caracteristici ridicate cu spectrometrul ilustrând modificarea spectrului de emisie a fibrei fluorescente
- figura 16, caracteristici ridicate cu spectrometrul ilustrând cuplarea în fibra fluorescentă a componentei spectrale rezultate ca urmare a filtrării de către sângele din salivă a luminii incidente provenită de la fibra cu emisie pe suprafață
- figura 17, caracteristici ridicate cu spectrometrul ilustrând cuplarea în fibra optică fluorescentă a unei componente rezultate din auto-fluorescența aldehidei piruvică

Senzorul optic salivar constă dintr-o fibră optică cu emisie de suprafață 1 și o fibră optică fluorescentă 2, care are învelișul 2a șlefuit în vederea expunerii miezului 2b. Dispunerea în dispozitivul intra-oral 4 a fibrei cu emisie de suprafață se face în canalul 5a, iar a fibrei fluorescente în canalul 5b.

Fibra optică cu emisie de suprafață 1 și fibra optică fluorescentă 2 sunt dispuse paralel, astfel încât miezul expus 2b al fibrei fluorescente 2 să fie orientat către fibra cu emisie de suprafață 1.

Într-un exemplu de realizare (a se vedea figura 3 și figura 4), fibrele optice, îngropate în dispozitivul intra-oral, sunt dispuse paralel cu versantul lingual v și perpendicular pe planul arcadei dentare d. Avantajul acestei realizări este faptul că suprafața de detecție 6, anume zona de cuplaj optic dintre fibra cu emisie de suprafață 1 și fibra fluorescentă 2 este expusă continuu salivei print-o fereastră 3.

Într-un alt exemplu de realizare (a se vedea figura 5 și figura 6), fibrele optice, îngropate în dispozitivul intra-oral, sunt dispuse perpendicular pe versantul lingual v și paralel cu planul arcadei dentare d. Avantajul acestei realizări este faptul fibra fluorescentă 2, și implicit suprafața de detecție 6, este dispusă în interior, nefiind expusă iluminării ambientale din mediul înconjurător. Rolul casetei 7 este de-a permite pătrunderea salivei către suprafața de detecție 6.

Procedeul de obținere a senzorului salivar distribuit și integrat în gutieră constă în parcurgerea următoarelor etape:

1. Realizarea în dispozitivul intra-oral a canalelor suport în care vor fi dispuse fibrele optice
2. Șlefuirea suprafeței fibrei optice fluorescente în formă de D în vederea expunerii miezului
3. Dispunerea fibrelor optice în canalele suport prevăzute
4. Fixarea fibrelor optice în canalele suport prevăzute
5. Realizarea unui orificiu prin care pătrunde produsul salivar/saliva pe suprafața de detecție

6. Aplicarea luminii în fibra optică cu emisie de suprafață și recepția radiației emise de fibra fluorescentă

1. Realizarea în dispozitivul intra-oral a canalelor suport în care vor fi dispuse fibrele optice

Pentru realizarea canalelor suport în dispozitivul intra-oral, într-o primă fază se specifică suprafața de detecție 6, urmată de specificarea dispunerii fibrelor optice în ceea ce privește poziționarea pe dispozitivul intra-oral, paralel sau perpendicular pe versantul lingual v, în vederea realizării cuplajului optic.

Într-un dispozitiv intra-oral finit, canalele suport în care vor fi dispuse fibrele optice se pot realiza prin frezare.

Tehnica de realizare a canalelor suport în timpul manoperei de laborator presupune folosirea unor tije de ceara 8 (figura 7). Acestea au fost înglobate în masa de acrilat. După priza acrilatului autopolimerizabil, ceara a fost îndepărtată prin lavaj cu apă fierbinte. În același scop se poate folosi un steamer, prezentând rezultate superioare.

2. Șlefuirea suprafeței fibrei optice fluorescente în vederea expunerii miezului

Șlefuirea laterală a învelișului 2b fibrei optice fluorescente 2 se realizează folosind hârtie de polizare 9. Am adoptat o procedură care folosește o freză cu cap de polizor 11, care realizează șlefuirea fibrei fluorescente 2 (figura 8). Contactul dintre fibra optică fluorescentă 2 și hârtia de polizare 9 este de așa natură încât axa longitudinală a fibrei optice 2 să fie paralelă cu hârtia de polizare 9.

3. Dispunerea fibrelor optice în canalele suport prevăzute

Dispunerea fibrelor optice cu emisie pe suprafață 1 și fluorescentă 2 în canalele suport 5a, respectiv 5b, se face astfel încât latura șlefuită a fibrei fluorescente 2 să fie orientată către fibra cu emisie de suprafață 1. În acest mod se aplică în miezul 2b fibrei fluorescente 2 lumina emisă pe suprafața fibrei cu emisie de suprafață 1, realizând cuplajul dintre cele două fibre. Din acest punct de vedere, rolul șlefuirii laterale a fibrei fluorescente 2 în vederea expunerii miezului 2b dopat cu fluorofori constă în creșterea eficienței cuplajului optic.

4. Fixarea fibrelor optice în canalele suport prevăzute

Fibrele optice din PMMA au o elasticitate proprie, ceea ce le face să revină la forma inițială atunci când sunt curbate, cum ar fi spre exemplu pentru a fi potrivite la curburile dispozitivului intra-oral 4. Din acest motiv, fibrele trebuie fixate în canalele suport 5a și 5b prevăzute.

În cazul canalelor suport 5a și 5b frezate în dispozitivul intra-oral 4 finit, fixarea se va realiza folosind același material de rășină acrilică din care este fabricat dispozitivul (spre exemplificare, dar nelimitativ la aparat dentar, gutieră, lucrare protetică).

În cazul prevederii canalelor suport 5a și 5b în timpul manoperei de laborator, introducerea și fixarea fibrelor sunt inerente procesului de realizare a dispozitivului intra-oral 4.

5. Realizarea unei casete prin care pătrunde produsul salivar/saliva pe suprafața de detecție

Fixarea fibrelor optice cu emisie pe suprafață 1 și fluorescente 2 în canalele suport 5a și 5b prevăzute în dispozitivul intra-oral 4 poate avea ca rezultat izolarea suprafeței de detecție 6 de produsul salivar. În acest sens trebuie asigurată pătrunderea produsului salivar pe suprafața de detecție 6.

În cazul fibrelor optice dispuse paralel cu versantul lingual v, o șlefuire sau frezare a suprafeței dispozitivului intra-oral 4 unde au fost dispuse fibrele este suficientă pentru expunerea suprafeței de detecție 6 a senzorului optic salivar. În cazul dispunerii fibrelor optice paralel cu versantul lingual v în canale suport 5a și 5b frezate, accesul salivei către suprafața de detecție 6 poate fi asigurată și prin întreruperea locală a procedurii de fixare a fibrei optice.

În cazul fibrelor optice dispuse perpendicular pe versantul lingual v, accesul salivei către suprafața de detecție 6 se realizează în timpul manoperei de laborator printr-o casetă 7 prevăzută între suprafața dispozitivului intra-oral 4 și suprafața de detecție 6. Caseta 7 a fost realizată (a se vedea figura 9) folosind ceară calibrată 12 cu grosimea de 0,4 mm. Aceasta a fost tăiată la dimensiunea suprafeței de detecție 6 a senzorului salivar și înglobată în masa de acrilat. După priza acrilatului autopolimerizabil ceara 12 a fost îndepărtată prin lavaj cu apă fierbinte. Se poate folosi însă un steamer, ceea ce conduce la un rezultat mai bun.

6. Aplicarea luminii în fibra optică cu emisie de suprafață și recepția radiației emise de fibra fluorescentă

Fibra optică cu emisie de suprafață 1 are rolul de-a distribui lumina incidentă de la o sursă 10 pe toată suprafața fibrei. Aceasta dă caracterul distribuit al cuplajului dintre fibra cu emisie de suprafață și a fibrei fluorescente, și implicit caracterul distribuit al senzorului.

Soluția la îndemână este utilizarea unei surse 10 externă (a se vedea figura 10), spre exemplu dar nelimitativ la lampă halogen, sursă LED externă, sursă laser, etc. Sursa externă oferă flexibilitate, dar are dezavantajul lungimii necesare a fibra optică cu emisie pe suprafață 1 să poată fi conectată la sursa externă 10.

În vederea integrării inclusiv a sursei de lumină am folosit o sursă 10 LED cu montare pe suprafață – *surface mounted device* (SMD) de culoare albă și de bandă largă (a se vedea figura 1 și figura 11 – imaginea din stânga). Spectrul luminii incidente poate fi pe urmă controlat folosind filtre de culoare 13, spre exemplu filtru albastru (figura 11 – imaginea din dreapta) pentru excitarea aldehidei piruvică în vederea generării de autofluorescență, sau filtru verde (figura 11 – imaginea din centru).

Invenția noastră a fost testată în mediu de laborator. S-a urmărit prin spectrometrie detecția diferitelor produse în salivă: prezența sângelui și prezența aldehidei piruvică. În acest scop a fost folosită salivă artificială, care are compoziția la 100 ml:

- KCl : 62.450mg
- NaCl; 86.550mg
- MgCl₂ :5.875mg
- CaCl₂ :16.625mg
- K₂HPO₄ :80.325mg
- KH₂PO₄ :32.600mg
- Excipienti : carboximetilceluloza 1%

Pentru detecție salivară am folosit aldehydă piruvică de sinteză, iar în loc de sânge am folosit vopsea burgund ca să mimeze culoarea sângelui.

Procedura de lucru pentru detecție salivară (figura 12) presupune aplicarea sursei 10 de lumină în fibra optică cu emisie pe suprafață 1 și recepția cu un spectrometru 14 a radiației emise de fibra fluorescentă 2. Dispunerea dispozitivului intra-oral 4 direct în cavitatea orală, permite detecția in-vivo a compușilor salivari de interes prin metode pur optice, în măsura în care proprietățile spectrale ale compușilor permit identificare prin culoare.

Într-un exemplu de realizare (figura 13) se ilustrează utilizarea unei surse 10 halogen externe pentru aplicarea luminii în fibra cu emisie pe suprafață, în senzorul optic salivar realizat pe o lucrare protetică 4, cu dispunerea fibrei cu emisie pe suprafață 1 și a fibrei optice fluorescente 2 paralel cu

versantul lingual v. Fibra optică fluorescentă 2 este conectată la un spectrometru 14 în vederea ridicării spectrului de emisie.

Într-un alt exemplu de realizare (figura 14) se ilustrează utilizarea unei surse 10 LED cu montare pe suprafață montat pe gutieră 4, iar senzorul optic realizat cu dispunerea fibrei cu emisie pe suprafață 1 și a fibrei optice fluorescente 2 paralel cu versantul lingual v. Fibra optică fluorescentă 2 este conectată la un spectrometru 14 în vederea ridicării spectrului de emisie.

Imaginile obținute cu spectrometrul 14 evidențiază modificarea spectrului de fluorescență a fibrei fluorescente 2 sub influența analitului de interes (a se vedea figura 15): amplificarea intensității spectrului de emisie (figura 15 A), detecția sângelui din salivă prin componenta spectrală de 620 nm, rezultată prin cuplarea în fibra fluorescentă 2 a componentei spectrale rezultate ca urmare a filtrării de către sângele din salivă a luminii incidente de bandă largă (lumină albă) provenită de la fibra cu emisie pe suprafață 1 (figura 15 B), respectiv cuplarea în fibra optică fluorescentă 2 a lungimii de undă de 625 nm rezultate din auto-fluorescența aldehidei piruvice (figura 15 C).

Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:

- Detecția în timp real a compușilor salivari de interes
- Detecția se realizează folosind metode optice pure, astfel încât procedura de detecție nu necesită etichetarea compușilor de interes
- Din punct de vedere constructiv, senzorul optic este realizat din două fibre optice, ceea ce permite integrarea facilă într-un dispozitiv intra-oral
- Se creează condițiile optime pentru monitorizare non-invazivă a unor parametri specifici care pot fi detectați din salivă

REVENDICĂRI

1. Senzor optic salivar realizat prin cuplajul optic dintre o sursă și un receptor de lumină integrate într-un dispozitiv intra-oral (4), în care tehnica de detecție se bazează pe modificarea parametrilor cuplajului optic în prezența analitului de interes interpus între sursă și receptor, **caracterizat prin aceea că**, cuplajul optic este realizat folosind o fibră optică cu emisie pe suprafață (1) și o fibră optică fluorescentă (2) dispuse paralel un dispozitivul intra-oral (4) astfel încât miezul expus (2b) al fibrei fluorescente (2) să fie orientat către fibra cu emisie de suprafață (1), suprafața de detecție salivară (6) este zona dintre cele două fibre, iar accesul salivei spre suprafața de detecție se realizează printr-o fereastră (3) sau print-o casetă (7) prevăzute în dispozitivul intra-oral.
2. Senzor optic salivar, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, realizează detecție salivară distribuită prin faptul că dispunerea paralelă a fibrei cu emisie pe suprafață (1) și a fibrei fluorescente (2) realizează cuplaj optic, și implicit suprafața de detecție (6) pe toată lungime fibrelor optice.
3. Senzor optic salivar, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, realizează detecție salivară fără o un protocol de etichetare sau legare a analitului de interes.
4. Senzor optic salivar, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, analitul de interes pe suprafața de detecție salivară (6), interpus între fibra cu emisie pe suprafață (1) și fibra optică fluorescentă (2), filtrează radiația incidentă provenită de la fibra cu emisie de suprafață (1), având ca efect modificarea intensității și a spectrului radiației incidente pe fibra fluorescentă (2).
5. Senzor optic salivar, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, analitul de interes pe suprafața de detecție salivară (6), interpus între fibra cu emisie pe suprafață (1) și fibra optică fluorescentă (2), provoacă modificarea spectrului de emisie a fibrei fluorescente (2): amplificare, atenuare sau cuplarea de componente spectrale noi.
6. Senzor optic salivar, conform revendicării 1 și 2, **caracterizat prin aceea că**, detecția compușilor salivari care prezintă autofluorescență se realizează printr-un mecanism de

transfer de energie, astfel încât radiația incidentă provenită de la fibra cu emisie de suprafață (1) va determina autofluorescența compusului salivar de interes, iar fotoluminiscența generată va fi cuplată în fibra optică fluorescentă.

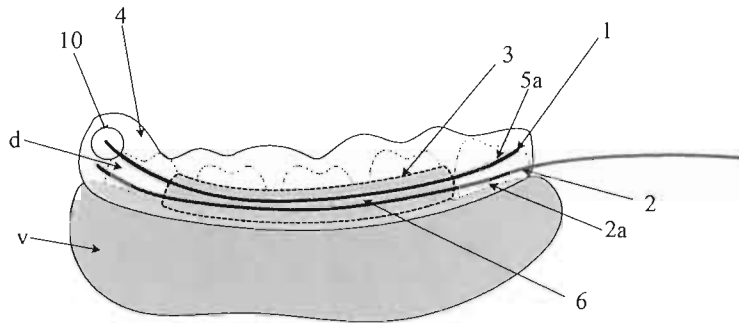


Figura 1

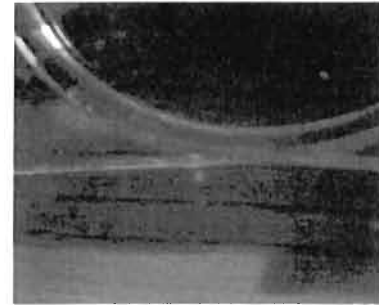


Figura 2

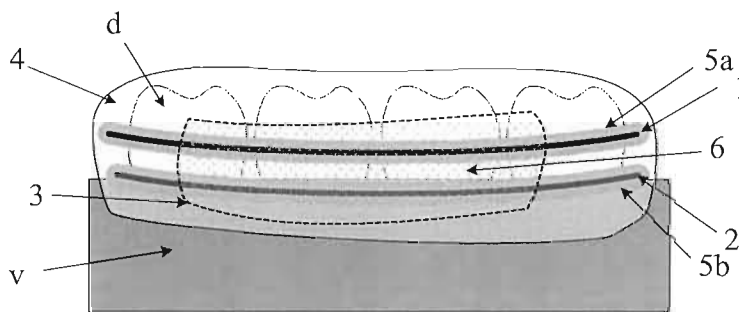


Figura 3

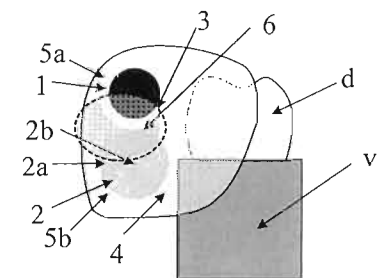


Figura 4

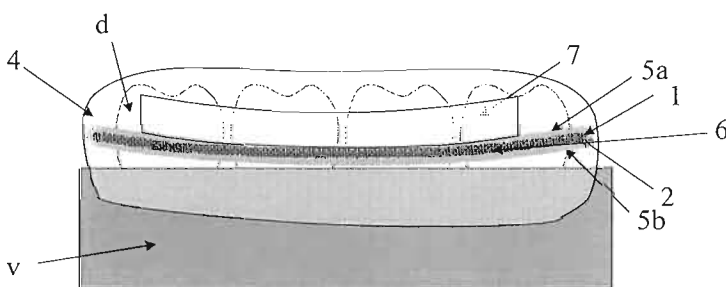


Figura 5

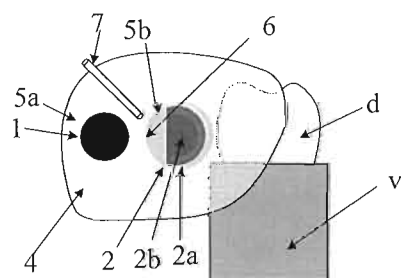


Figura 6

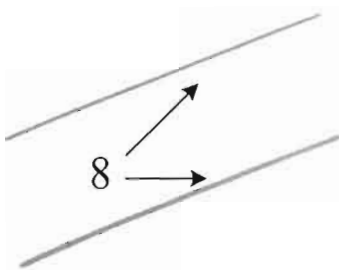


Figura 7

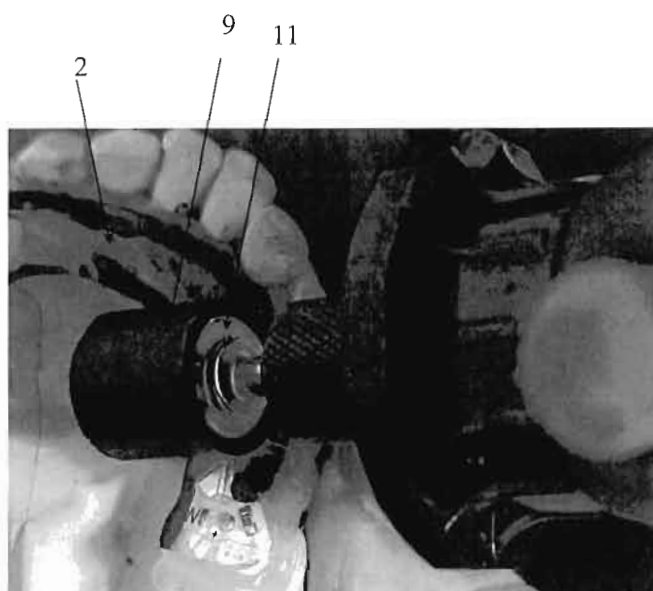


Figura 8

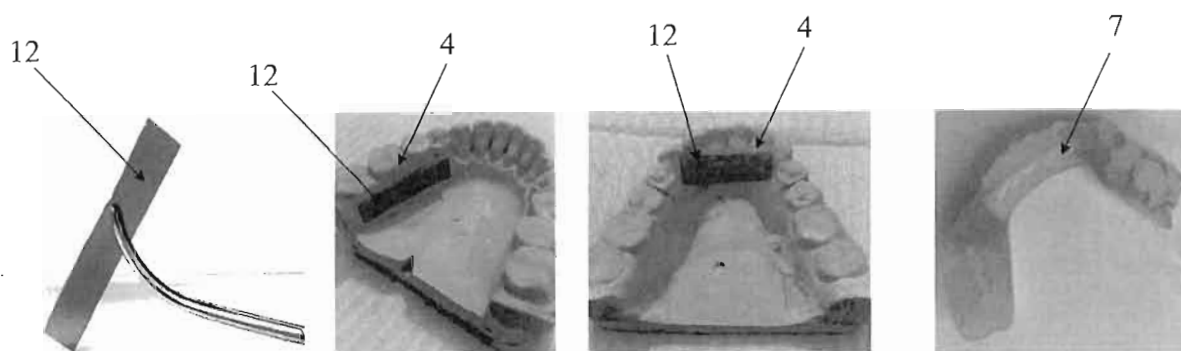


Figura 9

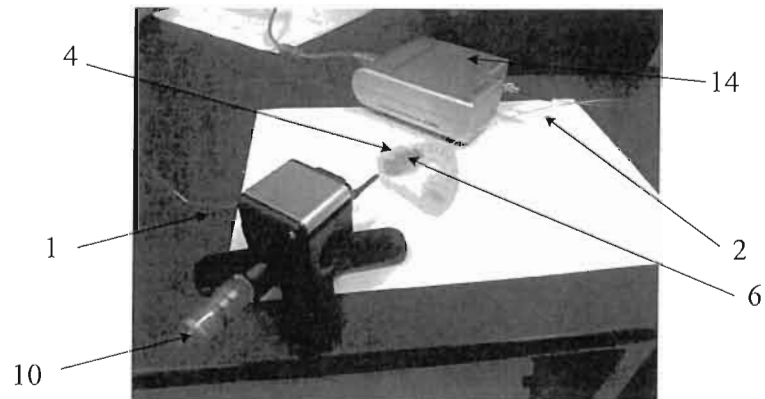


Figura 10

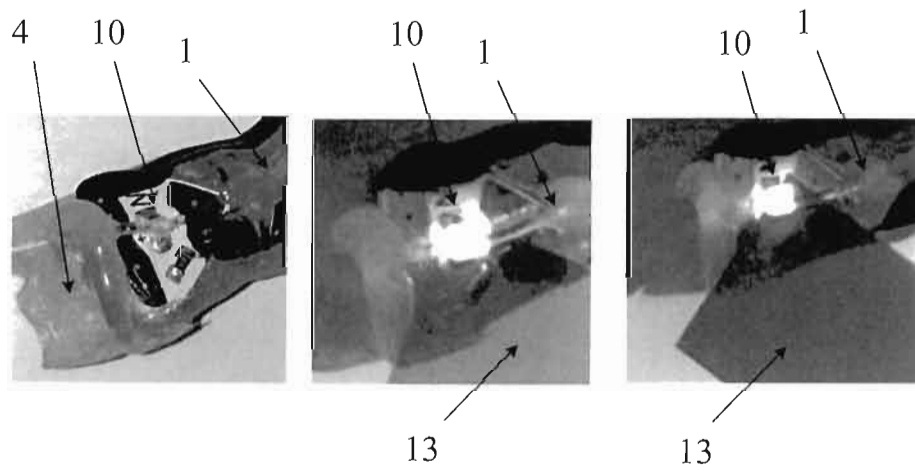


Figura 11

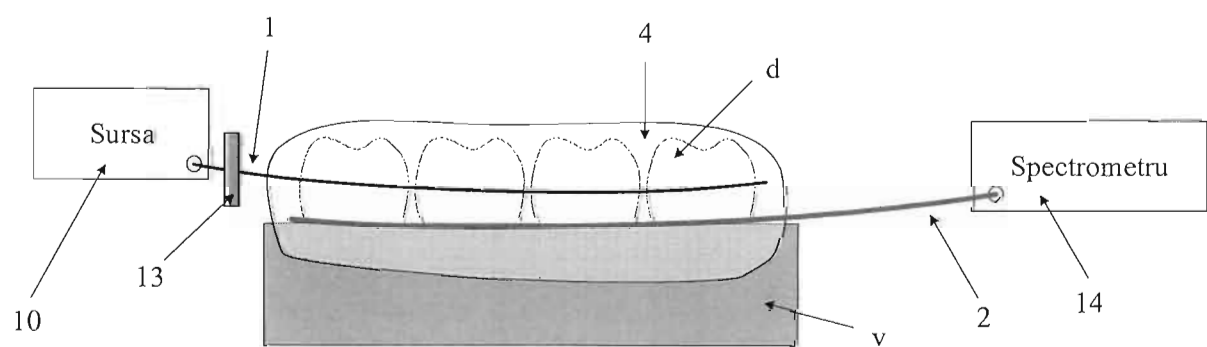


Figura 12

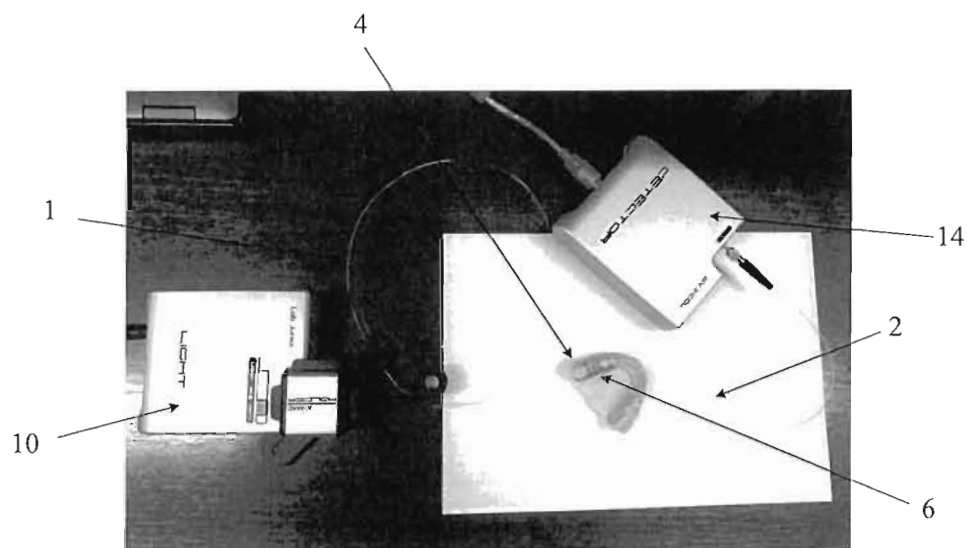


Figura 13

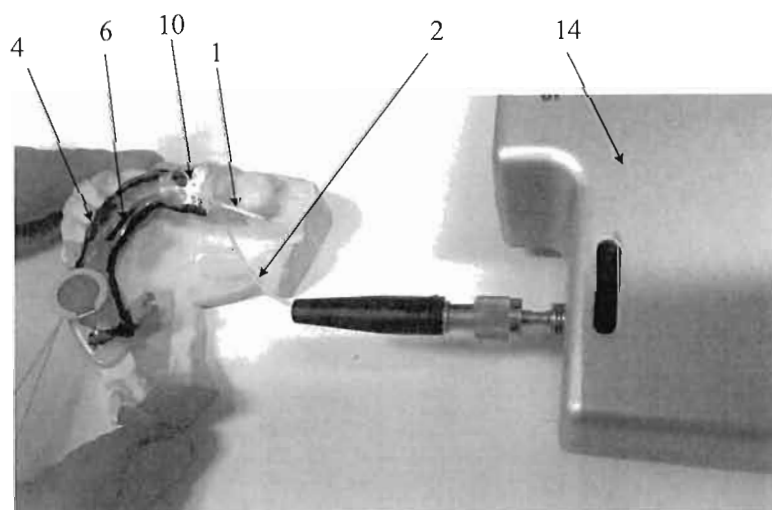
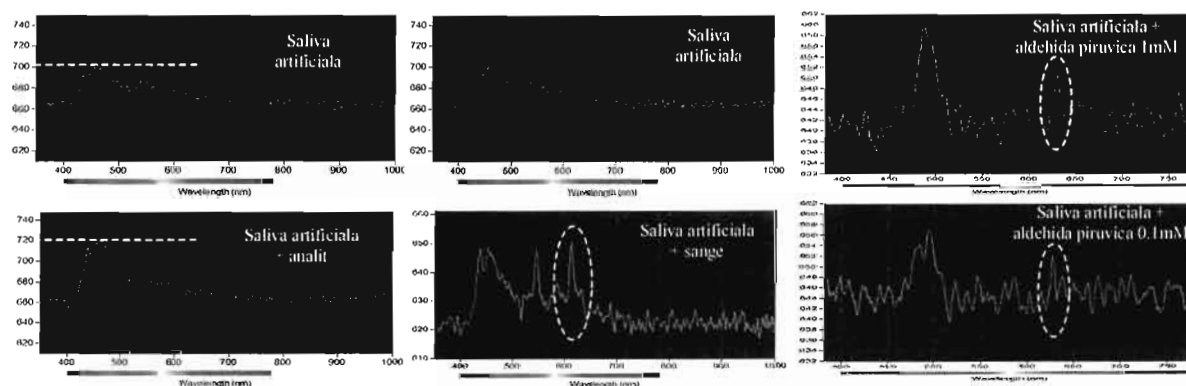


Figura 14



A

B

C

Figura 15