



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102014006544-0 A2

(22) Data do Depósito: 19/03/2014

(43) Data da Publicação: 23/08/2016



* B R 1 0 2 0 1 4 0 0 6 5 4 4 A

(54) **Título:** SOLUÇÃO FOTOCLAREADORA;
KIT CLAREADOR DE TECIDOS BIOLÓGICOS
E SEUS USOS

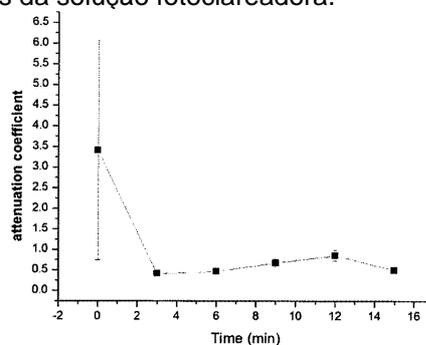
(51) **Int. Cl.:** A61K 31/17; A61P 35/00; G01N
33/52

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - USP

(72) **Inventor(es):** CRISTINA KURACHI, LAYLA
PIRES, LILIAN TAN MORIYAMA

(74) **Procurador(es):** MARIA APARECIDA DE
SOUZA

(57) **Resumo:** SOLUÇÃO FOTOCLAREADORA;
KIT CLAREADOR DE TECIDOS BIOLÓGICOS
E SEUS USOS A presente invenção se refere a
uma solução fotocclareadora de tecidos
biológicos útil no clareamento in vivo de tecidos
com suspeita de conter um tumor; um Kit
clareador de tecidos biológicos; bem como aos
usos da solução fotocclareadora.



**SOLUÇÃO FOTOCLAREADORA; KIT CLAREADOR DE TECIDOS
BIOLÓGICOS E SEUS USOS**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção pertence aos campos das preparações para finalidades médicas; especificamente ao campo das formulações antitumorais e seus usos.

ESTADO DA TÉCNICA

[002] O câncer de pele representa o grupo de neoplasias malignas com maior incidência na população brasileira, cerca de 20% de todos os tumores diagnosticados. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, estima-se que até o ano de 2012 mais de 134 mil novos casos de câncer de pele sejam diagnosticados, sendo 95% de tumores não melanoma e 5% de melanoma. O melanoma é a neoplasia maligna de pele mais agressiva, e embora represente cerca de 5% dos tumores cutâneos diagnosticados no Brasil, é responsável por cerca de 80 a 85% dos óbitos por tumores desta localização. A principal abordagem terapêutica é a cirurgia, com a ressecção da lesão cutânea e, em alguns casos, com o esvaziamento linfonodal, entretanto, a imunoterapia adjuvante, quimioterapia paliativa e radioterapia também são utilizadas, mas apresentam menor eficiência e muitos efeitos colaterais.

[003] A terapia fotodinâmica é uma modalidade terapêutica já utilizada em diversos tumores como de colo uterino, de esôfago, gástrico, de bexiga e pele não melanoma. A técnica é baseada na interação de luz em comprimento de onda específico e fotossensibilizador, na presença do oxigênio molecular, visando morte celular. Esta modalidade terapêutica é amplamente utilizada para o

tratamento de cânceres de pele do tipo não-melanoma, entretanto apresenta resultados pouco satisfatórios para o melanoma. Por ser um câncer pigmentado, o melanoma normalmente não responde bem à terapia fotodinâmica, devido à absorção da luz na superfície do tumor, inviabilizando sua erradicação volumétrica. Diversos trabalhos relacionados à terapia fotodinâmica em melanomas baseiam-se na utilização de novos fotossensibilizadores com absorção em comprimentos de onda de maior penetração tecidual como as bacterioclorinas e ftalocianinas. Apesar de aumentar a penetração da luz, esta estratégia ainda não foi suficiente para erradicar o melanoma *in vivo*.

[004] Além disso, a característica pigmentada do melanoma dificulta também o uso de microscopia óptica como técnica de diagnóstico e avaliação de lesões sem a necessidade de retirar biópsias do paciente. Um exemplo de microscopia que começa a ser utilizada para diagnóstico e avaliações de tumores é a microscopia por absorção de dois fótons. Entretanto, assim como na terapia fotodinâmica, o uso destas técnicas é limitado pela penetração da luz.

[005] Algumas soluções clareadoras de tecidos são conhecidas do estado da técnica. O documento US2004228871 trata de um método de inibição da proliferação indesejada de células, que compreende o uso de um agente fotossensibilizador à base de clorina ou um derivado de clorina.

[006] A patente US6187594 reivindica um método para diagnóstico *in vitro* que usa um agente fotossensibilizador contendo uma solução clareadora tecidual, que promove a oxidação dos tecidos fixados *in vitro*. Já a patente

US4541438 reivindica um aparelho e um método de detecção de melanoma, que requer a aplicação de um marcador de tumor contendo porfirinas como agente clareador.

[007] Já o documento WO2012012809 descreve um método de terapia fotodinâmica para o tratamento de tumores, doenças dermatológicas, e outras doenças, pela administração da clorina, seguido da exposição do paciente à luz com determinado padrão de intensidade e comprimento de onda.

[008] Portanto, o estado da técnica para tecido *ex-vivo* e *in vivo* (tecido sadio) apresenta diferentes protocolos de fotocclareamento baseados na alta concentração de glicerol, entre 75 e 99%.

[009] O estado da técnica, entretanto, é carente em relação ao uso *in vivo* de soluções clareadoras simples, para o diagnóstico de tumores de pele.

OBJETIVO DA INVENÇÃO

[010] É um objetivo da presente invenção uma solução fotocclareadora de tecidos biológicos para o clareamento *in vivo* de tecidos tumorais, que viabiliza o diagnóstico microscópico do melanoma *in situ*, de forma rápida e precisa.

[011] Outro objetivo da presente invenção é um kit clareador contendo a solução fotocclareadora.

[012] O terceiro objetivo da presente invenção é o uso *in situ* da solução fotocclareadora no diagnóstico do melanoma.

[013] O último objetivo da presente invenção é o uso *in situ* da solução fotocclareadora como auxiliar no tratamento do melanoma.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[014] A presente patente de invenção trata de uma solução fotocclareadora contendo um umectante, um agente clareador, um surfactante e um solvente e seu uso para auxiliar no diagnóstico por meio de microscopia óptica, e também auxiliar no tratamento com o uso da terapia fotodinâmica no melanoma *in vivo*.

[015] A inovação proposta nesta patente trata ainda de um kit fotocclareador contendo esta solução que é útil no diagnóstico ótico *in situ* e na terapia fotodinâmica *in situ* de tumores do tipo melanoma.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[016] Para se obter uma completa visualização dos objetivos da presente invenção, é necessária a leitura deste documento e a análise dos desenhos que o acompanham e aos quais se faz referências conforme segue abaixo.

[017] A figura 1 demonstra o coeficiente de atenuação total do melanoma em função do tempo.

[018] A figura 2 demonstra o coeficiente de atenuação total do melanoma antes e após a aplicação da solução clareadora composta de 50% glicerol, 40% ureia e 0,01% de Triton X-100.

[019] A figura 3 demonstra o coeficiente de atenuação total do melanoma antes e após a aplicação da solução clareadora composta de 50% glicerol, 60% ureia e 0,01% de Triton X-100.

[020] A figura 4 demonstra o coeficiente de atenuação total do melanoma antes e após a aplicação da solução clareadora composta de 70% glicerol, 20% ureia e 0,01% de Triton X-100.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[021] A presente invenção trata de uma solução fotocclareadora de tecidos biológicos consistida de entre 40 e 96% de um umectante; entre 3 a 60% de um agente clareador; entre 0,001 a 0,1% de um surfactante e um solvente; que é útil no clareamento *in vivo* de tecidos com suspeita de conter um tumor, viabilizando, desta forma o diagnóstico microscópico do melanoma *in situ*, de forma rápida e precisa.

[022] Desta forma, preferencialmente, a solução fotocclareadora é consistida de entre 45 e 75% do umectante; entre 15 e 55% do agente clareador; 0,005 e 0,01% do surfactante e solvente q.s.p.. Mais preferencialmente ainda, a concentração do agente clareador é inferior a 0,10 g/ml de solução fotocclareadora.

[023] Para fins desta invenção, o umectante é um álcool; o agente clareador é um sal nitrogenado; o surfactante é um surfactante não iônico e o solvente é inorgânico.

[024] Tecido com suspeita de conter um tumor é o tecido epitelial; e o tumor é o melanoma.

[025] Preferencialmente, o umectante é o glicerol; o agente clareador é a ureia; o surfactante é o triton X-100; e, o solvente é a água.

[026] A tabela 1 mostra o coeficiente de atenuação das soluções fotocclareadoras com diferentes concentrações de umectante.

Solução Fotoclareadora	Coeficiente de Atenuação
Umectante 50%; ag. Clareador 40%; surfactante 0,01%, em	Ruim

10ml água.	
Umectante 50%; ag. Clareador 60%; surfactante 0,01%, em 10ml água.	Bom
Umectante 70%; ag. Clareador 20%; surfactante 0,01%, em 10ml água.	Muito bom

[027] A solução fotocclareadora desta invenção é de baixa toxicidade e não agressiva à superfície tumoral, e, deve ser aplicada sobre toda a superfície do tecido alvo, em um volume necessário para cobrir toda a área de tratamento, e deve permanecer descansando sobre a área aplicada durante 10 a 40 minutos para promover o clareamento ótico do extrato córneo do tecido alvo; fato que viabiliza tanto o diagnóstico do melanoma pela realização de uma análise microscópica óptica *in situ*; como também viabiliza o uso da fototerapia a laser no tratamento do melanoma.

[028] Para fins desta invenção, um tecido alvo é um tecido com suspeita de conter um tumor; preferencialmente, o tecido alvo é um tecido epitelial com suspeita de melanoma.

[029] É evidente e óbvio a um especialista na área farmacêutica, que outros umectantes, agentes clareadores, surfactantes e solventes podem ser usados na solução da presente invenção, ou em soluções similares à da presente invenção, sem, no entanto, apresentar um resultado diferente ou inesperado em relação aos aqui citados; e, portanto, sem fugir do escopo da presente invenção.

[030] A presente invenção também trata de um kit clareador de tecidos biológicos, que é consistido pela solução fotocclareadora de tecidos biológicos; um alterador do extrato córneo; e, opcionalmente um aplicador.

[031] Para fins desta invenção a solução fotocclareadora é uma solução consistida de entre 40 e 96% de um umectante; entre 3 a 60% de um agente clareador; entre 0,001 a 0,1% de um surfactante e um solvente, que é pronta para uso; ou, os componentes da solução fotocclareadora são fornecidos separadamente para serem misturados no momento do uso, de acordo com o tamanho da região e tipo do tecido alvo.

[032] O alterador do extrato córneo da epiderme é pertencente ao grupo consistido de fita adesiva, ultrassom, e micro agulhas; é posto em contato com o tecido alvo e promove a alteração mecânica do extrato córneo da pele ou da epiderme para facilitar a difusão da solução clareadora.

[033] Opcionalmente, o kit clareador contém um aplicador pertencente ao grupo que compreende conta-gotas, seringa, pipeta pasteur, e outros. O aplicador, quando presente, é usado para aplicar a solução clareadora sobre o tecido alvo.

[034] O uso da solução fotocclareadora de tecidos biológicos no diagnóstico *in situ* de um tumor, que é consistido das etapas de:

- (a) Alterar o extrato córneo da derme ou epiderme;
- (b) Aplicar a solução fotocclareadora;
- (c) Repouso;
- (d) Microscopia óptica desejada.

[035] A etapa (a) é realizada com um alterador do extrato córneo pertencente ao grupo consistido de fita

adesiva, ultrassom, e micro agulhas. O alterador do extrato córneo é posto em contato com o tecido alvo e promove a alteração mecânica do extrato córneo da pele ou da epiderme para facilitar a difusão da solução clareadora no tecido alvo.

[036] Após a alteração do extrato córneo ter sido realizada, é realizada a etapa (b), consistida da aplicação *in situ* da solução fotocclareadora diretamente sobre o tecido com suspeita de conter um tumor; sendo aplicado um volume de solução fotocclareadora suficiente para cobrir toda a superfície do tecido alvo. Nesta etapa, tanto pode ser utilizada uma solução fotocclareadora consistida de entre 45 e 75% do umectante; entre 15 e 55% do agente clareador; 0,005 e 0,01% do surfactante e solvente q.s.p.; pronta para uso; ou, uma solução fotocclareadora manipulada na hora do uso, de acordo com o grau de clareamento desejado, e tipo de tecido alvo a ser aplicado.

[037] Opcionalmente, a aplicação da solução fotocclareadora é realizada com o uso de um aplicador pertencente ao grupo que compreende conta-gotas, seringa, pipeta pasteur, e outros.

[038] Na etapa (c), para que a solução fotocclareadora altere as propriedades óticas do tecido alvo, é necessário um tempo de repouso de entre 10 a 40 minutos, no qual a solução fotocclareadora permanece em contato com o tecido com suspeita de conter um tumor. Desta forma, o tecido com suspeita de conter um tumor que tem a coloração escura, torna-se mais claro, o que possibilita que a luz penetre neste tecido.

[039] Finalmente, na etapa (d) um microscópio ótico é

posicionado sobre a região tratada com a solução fotocclareadora para a realização de uma análise morfológica das células do tecido com suspeita de conter um tumor para que seja realizado o diagnóstico do tecido alvo.

[040] Preferencialmente, o uso da solução fotocclareadora de tecidos biológicos *in situ* é para o diagnóstico do melanoma.

[041] É ainda um objeto da presente invenção o uso da solução fotocclareadora para auxiliar na terapia fotodinâmica *in situ* de tumores, de acordo com o seguinte processo:

- (i). Injetar os fotossensibilizadores;
- (ii). Localizar os fotossensibilizadores no tecido alvo;
- (iii). Alterar o extrato córneo da derme ou epiderme;
- (iv). Aplicar a solução fotocclareadora;
- (v). Repouso;
- (vi). Irradiar o tecido alvo.

[042] A etapa (i) é consistida da injeção endovenosa de uma quantidade eficaz de um fotossensibilizador pertencente ao estado da técnica, não tóxico ao tecido quando não iluminada. Preferencialmente, a etapa (i) é consistida da injeção de entre 1 a 5 mg/kg de um fotossensibilizador pertencente ao grupo consistido de clorina, porfirina, e semelhantes.

[043] Na etapa (ii) para que o fotossensibilizador possa ser localizado no tecido alvo ou próximo a este, é respeitado um período de incubação de entre 4 a 52 horas. Preferencialmente, o período de incubação é de entre 6 a 12 para a clorina e entre 24 e 48 horas para a porfirina.

[044] A etapa (iii) é consistida na ruptura mecânica do

extrato córneo da derme ou epiderme para facilitar a difusão da solução fotocclareadora à superfície do tecido com suspeita de conter um tumor; é realizada com o alterador do extrato córneo pertencente ao grupo consistido de fita adesiva, ultrassom, e micro agulhas.

[045] Na etapa (iv) a solução fotocclareadora é aplicada *in situ* diretamente sobre o tecido com suspeita de conter um tumor; sendo aplicado um volume de solução suficiente para cobrir toda a superfície do tecido com suspeita de conter um tumor. Nesta etapa, tanto pode ser utilizada uma solução fotocclareadora pronta para uso, como, pode ser utilizada uma solução fotocclareadora consistida de entre 45 e 75% do umectante; entre 15 e 55% do agente clareador; 0,005 e 0,01% do surfactante e solvente q.s.p. manipulada na hora do uso, de acordo com o grau de clareamento desejado, e tipo de tecido a ser aplicado.

[046] Opcionalmente, a aplicação pode ser realizada com o uso de um aplicador pertencente ao grupo que compreende conta-gotas, seringa, pipeta pasteur, e outros.

[047] Na etapa (v) para que a solução fotocclareadora altere as propriedades óticas do tecido com suspeita de conter um tumor, é necessário um tempo de repouso de entre 10 a 40 minutos, no qual a solução fotocclareadora permanece em contato com o tecido com suspeita de conter um tumor, e assim, o tecido com suspeita de conter um tumor, que tem a coloração escura, torna-se mais claro possibilitando que a luz penetre neste tecido.

[048] A etapa (vi) o tecido alvo é irradiado com a utilização do equipamento emissor de laser ou LED operando no comprimento de onda entre 600nm e 750nm para irradiar a

superfície do tecido alvo e ativar o fotossensibilizador.

[049] Preferencialmente, o comprimento de onda emitida pelo equipamento emissor de LED ou laser é escolhido especificamente para cada fotossensibilizador, sendo de entre 600 e 650nm para a porfirina, e de entre 640 a 700nm para clorina.

[050] Caso seja necessário repetir o processo, o mesmo pode também ser realizado empregando mais de um fotossensibilizador, aplicado sequencialmente. O processo de clareamento óptico também pode ser repetido ao longo da iluminação para a terapia fotodinâmica. Nesse caso, repetindo-se as etapas (v) e (vi).

[051] Preferencialmente, a solução fotocclareadora é para uso *in situ* para auxiliar na terapia fotodinâmica de tumores tipo melanoma.

[052] Os exemplos que serão dados a seguir são meramente ilustrativos das concretizações da invenção, e não devem ser considerados como limitativos dos direitos do titular, que somente devem ser considerados em relação às reivindicações anexas.

[053] Embora a invenção tenha sido amplamente descrita, é óbvio para aqueles versados na técnica que várias alterações e modificações podem ser feitas sem que as referidas alterações não estejam cobertas pelo escopo da invenção.

Exemplos Coeficiente de atenuação total do melanoma em murino:

[054] Os resultados obtidos em modelo de melanoma murino mostram significativa redução do coeficiente de atenuação total do melanoma, conforme pode ser visualizado

nas Figuras 1 e 2.

[055] Na Figura 1, o tempo 0 refere-se ao coeficiente de atenuação da lesão antes da aplicação da solução clareadora. E os tempos 3, 6, 9, 12 e 15 refere-se aos tempos após a aplicação da solução clareadora (Glicerol 70%).

[056] Na Figura 2 é demonstrado o coeficiente de atenuação total do melanoma antes e após a aplicação da solução clareadora composta de 50% glicerol, 40% ureia e 0.01% de Triton X-100.

[057] Na Figura 3 observa-se o coeficiente de atenuação total do melanoma em função do tempo de aplicação de solução clareadora composta de 50% de glicerol, 60% de ureia e 0.01% de Triton X-100.

[058] Na Figura 4 são apresentados os coeficientes de atenuação total do melanoma para a solução composta de 70% de glicerol, 20% de ureia e 0.01% de Triton X-100.

REIVINDICAÇÕES

1 - Solução fotocclareadora de tecidos biológicos, **caracterizada** por ser consistida de entre 40 e 96% de um umectante; entre 3 a 60% de um agente clareador; entre 0,001 a 0,1% de um surfactante e um solvente; e ser útil no clareamento *in vivo* de tecidos com suspeita de conter um tumor.

2 - Solução fotocclareadora de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo umectante ser um álcool; o agente clareador ser um sal nitrogenado; o surfactante ser um surfactante não iônico e o solvente ser inorgânico.

3 - Solução fotocclareadora de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizada** pelo umectante ser o glicerol; o agente clareador ser a ureia; o surfactante ser o triton X-100; e, o solvente ser a água.

4 - Solução fotocclareadora de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** por ser consistida de entre 45 e 75% do umectante; entre 15 e 55% do agente clareador; 0,005 e 0,01% do surfactante e solvente q.s.p..

5 - Solução fotocclareadora de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo tecido com suspeita de conter um tumor ser o tecido epitelial; e o tumor ser o melanoma.

6 - Kit clareador de tecidos biológicos **caracterizado** por ser consistido pela solução fotocclareadora de tecidos biológicos; um alterador do extrato córneo; e, opcionalmente um aplicador.

7 - Kit clareador, de acordo com a reivindicação 6, **caraterizado** pela solução fotocclareadora ser uma solução

pronta para uso consistida de entre 40 e 96% de um umectante; entre 3 a 60% de um agente clareador; entre 0,001 a 0,1% de um surfactante e um solvente.

8 - Kit clareador, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pela solução fotocclareadora ser uma solução consistida de entre 40 e 96% de um umectante; entre 3 a 60% de um agente clareador; entre 0,001 a 0,1% de um surfactante e um solvente; e os componentes da solução fotocclareadora serem fornecidos separadamente sendo misturados no momento do uso.

9 - Kit clareador, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de o alterador do extrato córneo da epiderme ser pertencente ao grupo consistido de fita adesiva, ultrassom, e micro agulhas; ser posto em contato com o tecido alvo e promover a alteração mecânica do extrato córneo da pele ou da epiderme facilitando a difusão da solução clareadora.

10 - Kit clareador, de acordo com a reivindicação 6, **caraterizado** por conter opcionalmente um aplicador pertencente ao grupo que compreende conta-gotas, seringa, pipeta pasteur, e outros.

11 - Uso da solução fotocclareadora de tecidos biológicos no diagnóstico *in situ* de um tumor, **caracterizado** por ser consistido das etapas de:

- (a) Alterar o extrato córneo da derme ou epiderme;
- (b) Aplicar a solução fotocclareadora;
- (c) Repouso;
- (d) Microscopia óptica desejada.

12 - Uso, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de a etapa (a) ser realizada com um

alterador do extrato córneo pertencente ao grupo consistido de fita adesiva, ultrassom, e micro agulhas.

13 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 ou 12, **caracterizado** pelo alterador do extrato córneo ser posto em contato com o tecido alvo e promove a alteração mecânica do extrato córneo da pele ou da epiderme para facilitar a difusão da solução clareadora no tecido alvo.

14 - Uso, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de a etapa (b) ser consistida da aplicação *in situ* da solução fotocclareadora diretamente sobre o tecido com suspeita de conter um tumor; sendo aplicado um volume de solução suficiente para cobrir toda a superfície do tecido alvo.

15 - Uso, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de a etapa (b) ser aplicada uma solução fotocclareadora consistida de entre 45 e 75% do umectante; entre 15 e 55% do agente clareador; 0,005 e 0,01% do surfactante e solvente q.s.p. pronta para uso.

16 - Uso, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de a etapa (b) ser aplicada uma solução fotocclareadora consistida de entre 45 e 75% do umectante; entre 15 e 55% do agente clareador; 0,005 e 0,01% do surfactante e solvente q.s.p.; manipulada na hora do uso, de acordo com o grau de clareamento desejado, e tipo de tecido alvo a ser aplicado.

17 - Uso, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** por opcionalmente, a aplicação da solução fotocclareadora ser realizada com o uso de um aplicador

pertencente ao grupo que compreende conta-gotas, seringa, pipeta pasteur, e outros.

18 - Uso, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de na etapa (c), ser necessário um tempo de repouso de entre 10 a 40 minutos, no qual a solução fotoclareadora permanece em contato com o tecido com suspeita de conter um tumor.

19 - Uso, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato na etapa (d) um microscópio ótico ser posicionado sobre a região tratada com a solução fotoclareadora para a realização de uma análise morfológica das células do tecido com suspeita de conter um tumor para que seja realizado o diagnóstico do tecido alvo.

20 - Uso, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** por ser para o diagnóstico do melanoma.

21 - Uso da solução fotoclareadora para auxiliar na terapia fotodinâmica *in situ* de tumores, de acordo com o seguinte processo:

- (i). Injetar os fotossensibilizadores;
- (ii). Localizar os fotossensibilizadores no tecido alvo;
- (iii). Alterar o extrato córneo da derme ou epiderme;
- (iv). Aplicar a solução fotoclareadora;
- (v). Repouso;
- (vi). Irradiar o tecido alvo.

22 - Uso, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de a etapa (i) ser consistida da injeção endovenosa de uma quantidade eficaz de um fotossensibilizador.

23 - Uso, de acordo com a reivindicação 22, **caracterizado** pelo fato a etapa (i) ser consistida da

injeção de entre 1 a 5 mg/kg de um fotossensibilizador pertencente ao grupo consistido de clorina, porfirina, e semelhantes.

24 - Uso, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de na etapa (ii) ser respeitado um período de incubação de entre 4 a 52 horas.

25 - Uso, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de o período de incubação ser de entre 6 a 12 para a clorina e entre 24 e 48 horas para a porfirina.

26 - Uso, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de a etapa (iii) ser consistida da ruptura mecânica do extrato córneo da derme ou epiderme para facilitar a difusão da solução fotocclareadora à superfície do tecido com suspeita de conter um tumor; ser realizada com o alterador do extrato córneo pertencente ao grupo consistido de fita adesiva, ultrassom, e micro agulhas.

27 - Uso, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de na etapa (iv) a solução fotocclareadora ser aplicada *in situ* diretamente sobre o tecido com suspeita de conter um tumor; sendo aplicado um volume de solução suficiente para cobrir toda a superfície do tecido com suspeita de conter um tumor.

28 - Uso, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** por na etapa (v) ser necessário um tempo de repouso de entre 10 a 40 minutos, no qual a solução fotocclareadora permanece em contato com o tecido com suspeita de conter um tumor, e assim, o tecido com suspeita de conter um tumor torna-se mais claro possibilitando que a

luz penetre neste tecido.

29 - Uso, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** por na etapa (vi) o tecido alvo ser irradiado com a utilização do equipamento emissor de laser ou LED operando no comprimento de onda entre 600nm e 750nm, na cor vermelha, para irradiar a superfície do tecido alvo, de forma a ativar o fotossensibilizador.

30 - Uso, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado** pelo fato de o comprimento de onda ser de entre 600 e 650nm para a porfirina, e de entre 640 a 700nm para clorina.

31 - Uso, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado** pelo fato de opcionalmente ser empregado mais de um fotossensibilizador, aplicados sequencialmente.

Figura 01

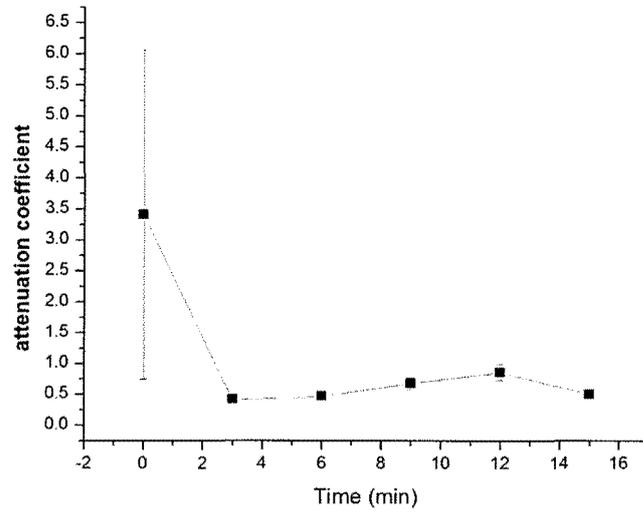


Figura 02

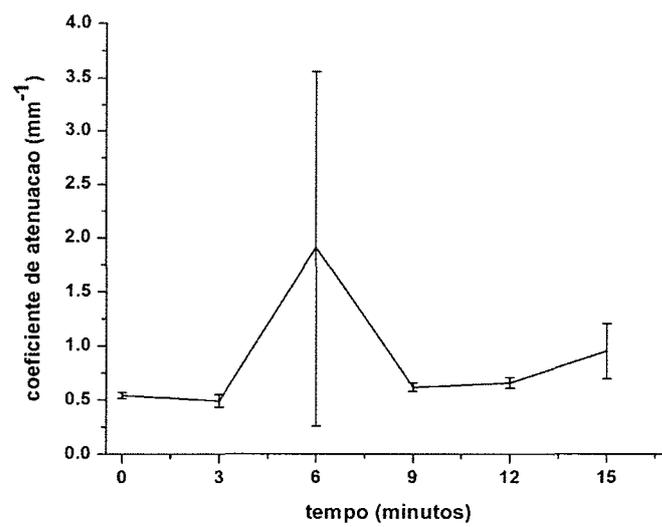


Figura 03

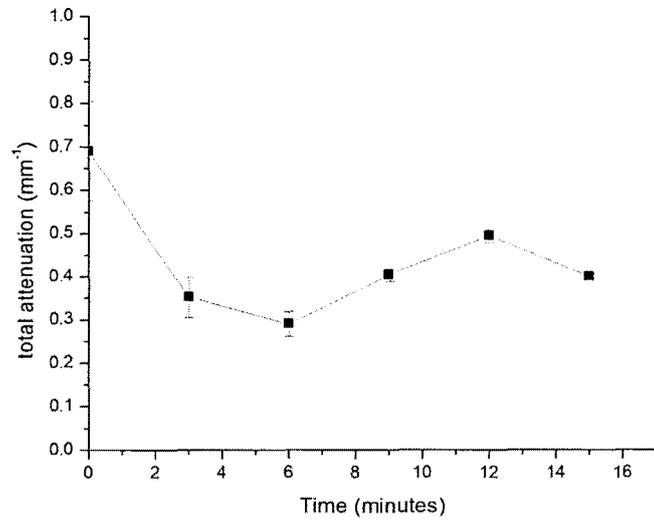
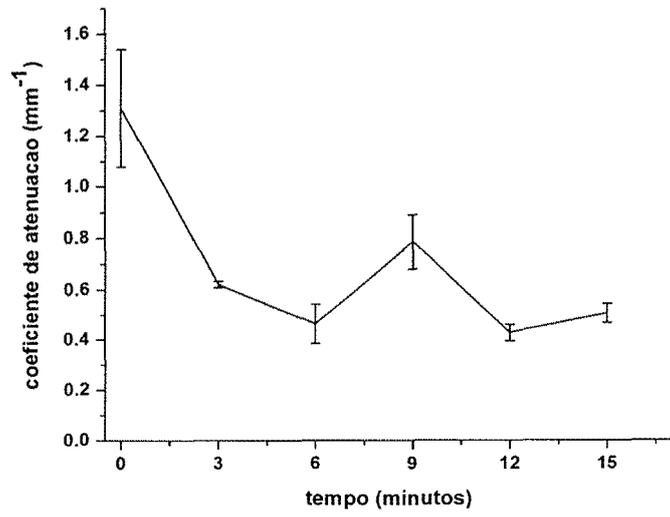


Figura 04



RESUMO

SOLUÇÃO FOTOCLAREADORA; KIT CLAREADOR DE TECIDOS BIOLÓGICOS
E SEUS USOS

A presente invenção se refere a uma solução fotoclareadora de tecidos biológicos útil no clareamento *in vivo* de tecidos com suspeita de conter um tumor; um Kit clareador de tecidos biológicos; bem como aos usos da solução fotoclareadora.