

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 853 356**

21 Número de solicitud: 202030210

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

G01B 11/30 (2006.01)

G01N 21/01 (2006.01)

G01B 9/02 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

12.03.2020

43 Fecha de publicación de la solicitud:

15.09.2021

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD CARLOS III DE MADRID (100.0%)
Av. Gregorio Peces Barba, 1
28919 Leganés (Madrid) ES

72 Inventor/es:

FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ, Roberto;
RIPOLL LORENZO, Jorge y
MARCOS VIDAL, Asier

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

54 Título: **Dispositivo y método para caracterizar el perfil rugoso de una muestra de tejido**

57 Resumen:

La invención describe un dispositivo (1) para caracterizar el perfil rugoso de una muestra de tejido que comprende: una fuente de láser (2) que ilumina la superficie (100) del tejido; un fotodetector (3) que recibe la luz retrodispersada por la superficie (100) del tejido; y además un medio de desplazamiento (4) configurado para alternar entre una primera posición donde un vidrio esmerilado (5) giratorio está dispuesto dentro del camino del haz láser hacia la superficie (100), una segunda posición donde una lámina de media onda (6) giratoria está dispuesta dentro del camino del haz láser hacia la superficie (100); y una tercera posición donde dentro del camino del haz láser hacia la superficie (100) no está dispuesta ninguna de entre la placa de vidrio esmerilado (5) ni la lámina de media onda (6), o bien está dispuesta la lámina de media onda (6) en una posición fija no giratoria.

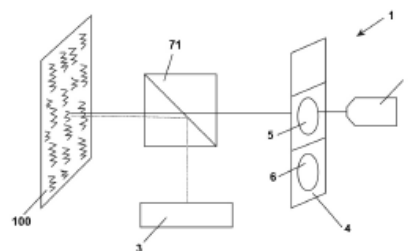


FIG. 1

DESCRIPCIÓN

Dispositivo y método para caracterizar el perfil rugoso de una muestra de tejido

5 OBJETO DE LA INVENCION

La invención pertenece en general al campo de la óptica, y más particularmente al campo de la microscopía.

10 Un primer objeto de la presente invención es un dispositivo diseñado para obtener información útil para la caracterización de muestras de tejido rugosas.

Un segundo objeto de la invención es un procedimiento llevado a cabo por dicho dispositivo para determinar el grado de anisotropía de la muestra a través de medidas de correlación de
15 depolarización.

Un tercer objeto de la invención es un procedimiento llevado a cabo por dicho dispositivo para determinar la frecuencia de rugosidad de la muestra a través de medidas de correlación de interferometría speckle.

20 Un cuarto objeto de la invención es un procedimiento llevado a cabo por dicho dispositivo para determinar la velocidad media de los componentes dispersivos del tejido a través de medidas de correlación temporal.

25 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En el campo de la medicina, es muchas veces necesario determinar las características morfológicas de un determinado tejido de un paciente. De manera general, se puede definir un tejido biológico como un material biológico natural constituido por un conjunto complejo y
30 organizado de células distribuidas regularmente y dotadas de un comportamiento fisiológico coordinado.

Actualmente, para obtener la información mencionada es necesario realizar una biopsia. Un procedimiento de biopsia consiste fundamentalmente en la extirpación de una muestra del
35 tejido objetivo y el posterior estudio exhaustivo al microscopio de la muestra por parte de un anatómo patólogo. Los resultados que arroja dicho estudio son comunicados al médico para

su evaluación y posterior comunicación al paciente.

Este método presenta el inconveniente de que requiere una gran cantidad de tiempo, ya que el anatómopatólogo debe realizar un estudio individualizado manual de cada una de las muestras a estudiar. Además, la alta especificidad de la formación requerida para llevar a cabo el estudio de la muestra al microscopio restringe el número de profesionales adecuados para este trabajo. Como consecuencia, frecuentemente se genera una lista de espera en la que el tiempo medio para la recepción de resultados por parte del médico puede ser de varias semanas.

En definitiva, existe una necesidad en este campo de métodos que sean más rápidos, sencillos y económicos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención resuelve el problema anterior mediante el uso de un nuevo dispositivo acoplable a un microscopio que permite obtener diferentes tipos de medidas basadas en la luz dispersada en reflexión, o luz retrodispersada, por el tejido en respuesta a su iluminación por una fuente de láser. En efecto, la luz dispersada en reflexión obtenida a través del microscopio puede ser analizada de manera automática utilizando un medio de procesamiento adecuado, de modo que el resultado final sean parámetros representativos de la superficie del tejido. Los valores de estos parámetros permiten inferir una gran cantidad de información útil para el diagnóstico anatomopatológico de la muestra de tejido en cuestión.

Como se ha mencionado con anterioridad en este documento, este nuevo dispositivo es aplicable al análisis de muestras de tejidos biológicos, como por ejemplo muestras obtenidas a partir de una biopsia o similar o incluso tejidos biológicos en vivo. Sin embargo, su aplicación no está limitada a tejidos biológicos, sino que puede emplearse de manera general para la caracterización de cualquier superficie rugosa.

Un primer aspecto de la invención está dirigido a un dispositivo para caracterizar el perfil rugoso de una muestra de tejido, que comprende fundamentalmente los siguientes elementos: una fuente de láser, un fotodetector, y un medio de desplazamiento. A continuación, se describe con mayor detalle cada uno de estos elementos:

a) Fuente de láser

Se trata de una fuente de láser que ilumina la superficie del tejido con un haz láser de onda continua. La fuente de láser, por tanto, se dispone orientada hacia la superficie del tejido, de manera que el haz láser ilumine el mismo.

5

En principio, puede utilizarse cualquier tipo de fuente de láser, aunque es preferible que su longitud de onda no supere los 635 nm, para evitar introducir información subcutánea en la medida.

10

b) Fotodetector

La función del fotodetector es recibir la luz dispersada en reflexión por la superficie del tejido iluminado por el haz láser. Para ello, el fotodetector se ubica en una posición en que recibe la luz dispersada en reflexión procedente de la superficie.

15

c) Medio de desplazamiento

El medio de desplazamiento está configurado para alternar entre varias posiciones correspondientes a la interposición de determinados elementos en el camino del haz láser con el propósito de alterar sus características antes de su llegada a la superficie. Más concretamente, el medio de desplazamiento alterna entre tres posiciones:

20

25

- Una primera posición donde una placa de vidrio esmerilado que gira está dispuesta dentro del camino del haz láser hacia la superficie. Así, cuando el medio de desplazamiento se encuentra en esta posición, la luz láser atraviesa la placa de vidrio esmerilado y, como consecuencia, el patrón de iluminación sobre la muestra cambia de manera periódica en función del ángulo de rotación de la placa de vidrio esmerilado.

30

Como se describe con detalle más adelante en este documento, este montaje permite realizar medidas de correlación de interferometría speckle para la obtención de un parámetro denominado "*frecuencia de rugosidad*".

35

- Una segunda posición donde una lámina de media onda que gira está dispuesta dentro del camino del haz láser hacia la superficie. De ese modo, cuando el haz láser atraviesa la lámina de media onda, la polarización del haz láser que ilumina la muestra rota en función del ángulo de rotación de la lámina de media onda.

Como se describe con detalle más adelante en este documento, este montaje permite comprobar la anisotropía de polarización de la muestra mediante la obtención de un parámetro denominado "*grado de depolarización*".

- Una tercera posición donde dentro del camino del haz láser hacia la superficie no está dispuesta ni la placa de vidrio esmerilado ni la lámina de media onda, o bien está dispuesta la lámina de media onda en una posición fija no giratoria. Por tanto, en esta tercera posición, las características de la luz láser que llega a la superficie se mantienen constantes a lo largo del tiempo.

Como se describe con mayor detalle más adelante en este documento, este montaje permite obtener información dinámica in-vivo sobre el tejido mediante la obtención de un parámetro denominado velocidad media de los componentes dispersivos del tejido.

En principio, el medio de desplazamiento puede implementarse de cualquier modo siempre que permita alternar entre las tres posiciones descritas anteriormente. Por ejemplo, de acuerdo con una realización preferida de la invención, el medio de desplazamiento comprende:

i) Guía

La guía está dispuesta frente a la fuente de láser en perpendicular al haz de láser emitido. Puede tratarse, por ejemplo, de una barra metálica horizontal atravesada en perpendicular a la dirección del haz láser emitido.

ii) Bastidor

El bastidor es desplazable a lo largo de la guía, estando la placa de vidrio esmerilado y la lámina de media onda acopladas a dicho bastidor.

5

Esto puede llevarse a cabo de diferentes modos. Por ejemplo, el bastidor puede adoptar la forma de carro deslizante a lo largo de la guía, de manera que puede adoptar al menos las tres posiciones descritas con anterioridad en este documento: en una primera posición del carro a lo largo del bastidor, la placa de vidrio esmerilado queda situada dentro del camino del haz láser el mismo tiempo que gira; en una segunda posición del carro a lo largo del bastidor, la lámina de media onda queda situada dentro del camino del haz láser al mismo tiempo que gira; y en una tercera posición del carro a lo largo del bastidor, dentro del camino del haz láser no está situada ni la placa de vidrio esmerilado ni la lámina de media onda, o bien está situada la lámina de media onda en posición fija.

10

15

iii) Motor de traslación

20

El motor de traslación desplaza el bastidor a lo largo de la guía para colocar en el camino del haz láser selectivamente la placa de vidrio esmerilado, la lámina de media onda, o ninguna de ellas.

25

En principio, puede utilizarse cualquier configuración mecánica capaz de llevar a cabo esta función. Por ejemplo, el motor de traslación puede estar ubicado en un extremo de la guía y conectado al bastidor a través de, por ejemplo, una correa movida por una polea o similar. Alternativamente, la propia guía puede ser una barra roscada que, al ser rotada por el motor de traslación, provoca el desplazamiento del carro a lo largo de la misma.

30

iv) Motor de rotación

35

El motor de rotación está acoplado a la placa de vidrio esmerilado y la lámina de media onda para hacer rotar respectivamente la placa de

vidrio esmerilado y la lámina de media onda cuando están frente a la fuente de láser.

5 Esto se puede conseguir de diferentes maneras. Sin embargo, de acuerdo con una realización preferida de la invención, la placa de vidrio esmerilado está fijada a una primera rueda dentada y la lámina de media onda está fijada a una segunda rueda dentada. El motor de rotación está acoplado a dichas primera y segunda ruedas dentadas para hacerlas girar, por ejemplo mediante al menos una tercera rueda
10 dentada engranada con dichas primera y segunda ruedas dentadas .

Este novedoso dispositivo permite así llevar a cabo los procedimientos de caracterización de superficies mencionados anteriormente, ya que permite insertar en el camino del haz láser selectivamente la placa de vidrio esmerilado o la lámina de media onda, así como hacer girar
15 selectivamente cada uno de estos elementos en función de la posición.

En realizaciones preferidas de la invención, el dispositivo comprende además medios ópticos de conducción de luz que conducen el haz láser desde la fuente de láser hacia la superficie del tejido y la luz dispersada en reflexión por la superficie del tejido hacia el fotodetector. De
20 ese modo, no es estrictamente necesario que el haz láser se emita directamente en línea recta hacia la superficie, sino que es posible utilizar los medios ópticos para conducirlo de acuerdo con un camino elegido en función de las necesidades de cada aplicación.

Por ejemplo, en una configuración, los medios de conducción de luz comprenden espejos,
25 lentes y divisores de haz. Esta configuración es especialmente adecuada para la implementación del dispositivo de la invención en un microscopio, al permitir la inserción dentro del mismo camino óptico de otras señales luminosas tales como una luz blanca para la iluminación del campo de visión, así como la extracción de dicho camino óptico de señales luminosas de interés.

30 En una configuración alternativa, los medios ópticos de conducción de luz comprenden una fibra óptica alojada en un endoscopio. Esta configuración es especialmente adecuada para el uso del dispositivo en el análisis de tejidos in vivo.

35 En principio, el análisis de las señales recibidas por el fotodetector para calcular los parámetros representativos de la superficie del tejido puede ser realizado por un medio de

procesamiento externo adecuado. Por ejemplo, los datos obtenidos por el fotodetector pueden transmitirse a un ordenador, tableta, teléfono inteligente, o cualquier otro dispositivo similar donde un software dedicado obtiene dichos parámetros. Alternativamente, en otra realización preferida de la presente invención, el propio dispositivo comprende un medio de procesamiento que recibe la señal obtenida por el fotodetector en respuesta a la luz reflejada en dispersión recibida y calcula dichos parámetros útiles para caracterizar el perfil rugoso de la superficie.

De acuerdo con una realización preferida más de la invención, el dispositivo está acoplado a un microscopio. Por ejemplo, una placa que contiene todos los elementos del presente dispositivo puede acoplarse a un microscopio de manera que el haz láser, una vez pasado el medio de desplazamiento, se inserta en el camino óptico que pasa a través del objetivo de dicho microscopio.

Un segundo aspecto de la presente invención está dirigido a un procedimiento para determinar la frecuencia de rugosidad de la superficie utilizando el dispositivo anterior. Para ello, como se describió anteriormente, se interpone la placa de vidrio esmerilado en el camino del haz láser al mismo tiempo que rota, de modo que el ángulo de iluminación sobre la muestra cambia sin necesidad de modificar la posición de la fuente de láser. Así, realizando la correlación de la luz retrodispersada por la muestra al ser iluminada por los diferentes patrones producidos por el vidrio esmerilado al rotar, el valor de la correlación estará relacionado con la rugosidad de la superficie. En superficies más lisas, la correlación se mantendrá, incluso para ángulos de rotación grandes. Por el contrario, las superficies más rugosas perderán la correlación, incluso para ángulos de rotación pequeños. La rugosidad de la superficie puede ser indicativa de cambios en la disposición celular y en la hidratación del tejido, que pueden ser indicativos de alguna patología o desarrollo anormal de una zona del tejido.

Así, el procedimiento para obtener la frecuencia de rugosidad de la superficie de la muestra comprende los siguientes pasos:

1. Disponer el medio de desplazamiento de modo que la placa de vidrio esmerilado queda situada dentro del camino del haz láser hacia la superficie al mismo tiempo que rota.

2. Emitir un haz láser que, tras pasar a través de la placa de vidrio esmerilado rotativa, incide sobre la superficie de la muestra.

3. Recibir la luz dispersada en reflexión por la superficie durante una rotación completa de la placa de vidrio esmerilado.

4. Determinar la frecuencia de rugosidad (ρ_θ) a partir de la intensidad luminosa recibida (I) y del ángulo de rotación de la placa de vidrio esmerilado (θ) utilizando la siguiente fórmula:

$$\rho_\theta^{-1} \sim \frac{-\ln(c_{\text{rugosidad}}(\theta))}{\theta}$$

donde

$$c_{\text{rugosidad}}(\theta) \approx \frac{\langle I(\theta = 0) \cdot I(\theta) \rangle}{\langle I(\theta = 0)^2 \rangle} - 1$$

Un tercer aspecto de la invención está dirigido a un procedimiento para determinar el grado de depolarización de la superficie utilizando el dispositivo anterior. En efecto, como se describió anteriormente, se interpone la lámina de media onda en el camino del haz láser al mismo tiempo que rota. Así, el campo electromagnético del haz láser emitido rota en función del ángulo de giro de la lámina de media onda, rotando así su plano de polarización. Esto permite analizar la anisotropía de polarización de la muestra. Para ello, se toman medidas para una rotación completa de la placa de media onda y, a continuación, se calcula la autocorrelación de la intensidad medida en función del ángulo de rotación de la lámina de media onda. El grado de depolarización finalmente obtenido representa una medida de la anisotropía de polarización de la muestra. Ciertos tejidos, como el muscular, presentan una elevada anisotropía. En estos casos, parte de la luz retrodispersada mantiene una relación directa con la polarización del haz incidente. Cambios en la configuración celular de la muestra, como por ejemplo a causa de un crecimiento anormal del tejido, pueden quedar así reflejados en el valor del grado de depolarización obtenido.

Así, el procedimiento para obtener el grado de depolarización de la superficie de la muestra comprende los siguientes pasos:

1. Disponer el medio de desplazamiento de modo que la lámina de media onda queda situada dentro del camino del haz láser hacia la superficie al mismo tiempo que rota.

2. Emitir un haz láser que, tras pasar a través de la lámina de media onda rotativa, incide sobre la superficie de la muestra.

3. Recibir la luz dispersada en reflexión por la superficie durante una rotación completa de la lámina de media onda.

5 4. Determinar el grado de depolarización (δP_θ) a partir de la intensidad luminosa recibida (I) y del ángulo de rotación de la lámina de media onda (θ_p) utilizando la siguiente fórmula:

$$\delta P_\theta^{-1} \sim \left(\frac{-\ln(C_{polarización}(\theta_p))}{\theta_p} \right)$$

donde

10

$$C_{polarización}(\theta_p) \approx \frac{\langle I(\theta_p = 0) \cdot I(\theta_p) \rangle}{\langle I(\theta_p = 0)^2 \rangle} - 1$$

Un cuarto aspecto de la invención está dirigido a un procedimiento para determinar la velocidad media de los componentes dispersivos del tejido utilizando el dispositivo de la invención. En este caso, el haz láser que llega a la superficie de la muestra debe tener

15 características invariables con el tiempo, por lo que en el camino del haz láser no se dispone la placa de vidrio esmerilado rotativa ni la lámina de media onda rotativa o, en todo caso, la lámina de media onda en una posición fija no rotativa. Las medidas así obtenidas son medidas de correlación temporal que permiten obtener información dinámica in-vivo. Para ello, se realiza la autocorrelación temporal de la intensidad luminosa medida en función del tiempo

20 para después obtener el parámetro que mide la velocidad de los componentes dispersivos del tejido. Esta velocidad permitirá inferir información acerca de aspectos tales como la motilidad celular o el flujo de sangre.

Así, el procedimiento para obtener la velocidad media de los componentes dispersivos de un

25 tejido comprende los siguientes pasos:

1. Disponer el medio de desplazamiento de modo que en el camino del haz láser hacia la superficie no está ninguno de entre la lámina de media onda y la placa de vidrio esmerilado, o bien está situada la lámina de media onda en una posición fija

30 no rotativa. En cualquier caso, las características del haz láser que incide sobre la superficie son constantes.

2. Emitir un haz láser que incide sobre la superficie.

3. Recibir la luz dispersada en reflexión por la superficie durante un intervalo de tiempo.

5 4. Determinar la velocidad media de los componentes dispersivos de la superficie ($v_{dinámica}$) a partir de la intensidad luminosa recibida (I) y del tiempo (t) utilizando la siguiente fórmula:

$$\langle v_{dinámica} \rangle \sim \left(\frac{-\ln(C_{dinámica}(t))}{t} \right)$$

donde

10
$$C_{dinámica}(t) \approx \frac{\langle I(0) \cdot I(t) \rangle}{\langle I(0)^2 \rangle} - 1$$

La medida de estos parámetros permitirá la creación de mapas multidimensionales de la dispersión de la muestra de tejido analizado que aportarán gran cantidad de información sobre las características morfológicas y dinámicas del mismo que serán útiles para diversas aplicaciones.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Fig. 1 muestra un esquema simplificado del dispositivo de acuerdo con la presente invención.

20

La Fig. 2 muestra una vista en perspectiva de un ejemplo de medio de desplazamiento de acuerdo con la presente invención.

La Fig. 3 muestra una vista frontal del ejemplo de medio de desplazamiento de acuerdo con la presente invención.

25

La Fig. 4 muestra una vista trasera del ejemplo de medio de desplazamiento de acuerdo con la presente invención.

30 La Fig. 5 muestra una vista esquemática del sistema de la invención implementado para un microscopio.

La Fig. 6 muestra una vista esquemática del sistema de la invención implementado para un endoscopio.

REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION

Se describe a continuación la presente invención haciendo referencia a las figuras adjuntas,
5 que muestran varios ejemplos de configuraciones de dispositivos para caracterizar el perfil rugoso de una muestra de tejido.

Descripción general

10 La Fig. 1 muestra un esquema simplificado del dispositivo (1) de la presente invención donde se han representado los componentes más importantes. Una fuente de láser (2), que en este ejemplo es un láser de onda continua de 635 nm, emite un haz láser dirigido hacia la superficie (100) del tejido que se desea estudiar. Dentro del camino del haz láser hacia la superficie (100) se interpone un medio (4) de desplazamiento que dispone de al menos una placa de
15 vidrio esmerilado (5) y una lámina de media onda (6). El medio (4) de desplazamiento puede alternar entre una primera posición donde el haz láser pasa a través de la placa de vidrio esmerilado (5), una segunda posición donde el haz láser pasa a través de la lámina de media onda (6), y una tercera posición donde el haz láser no atraviesa ninguna de las dos. Es decir, en la tercera posición, el haz láser no se ve afectado por su paso a través del medio (4) de
20 desplazamiento.

El haz láser continúa su camino, atravesando un divisor de haz (71) hasta incidir sobre la superficie (100). La luz reflejada es difusa debido al fenómeno de dispersión producido en la onda luminosa debido a la rugosidad de la muestra. Como consecuencia, la luz se refleja de
25 acuerdo con múltiples ángulos en lugar de uno solo. Parte de esa luz dispersada en reflexión incide de nuevo en el divisor de haz (71) y es dirigida hacia un fotodetector (3). La señal del fotodetector (3) es posteriormente dirigida hacia un medio de procesamiento (no mostrado en las figuras), donde es analizada de acuerdo con los procedimientos descritos con anterioridad en este documento.

30 Las Figs. 2-5 muestran con mayor detalle un ejemplo de medio (4) de desplazamiento. En esta configuración, el medio (4) de desplazamiento comprende una guía (41) que adopta la forma de vástago cilíndrico roscado dispuesto esencialmente en perpendicular delante de la fuente de láser (2). Un bastidor (42) está acoplado a la guía (41) de manera deslizante, de modo que puede deslizarse a lo largo del mismo de un extremo a otro. En este ejemplo, el
35 bastidor (42) dispone de dos orificios alineados a través de los cuales pasa la guía (41). Un

motor de traslación (43) acoplado a un extremo de la guía (41) provoca la rotación en uno u otro sentido. Así, cuando la guía (41) rota alrededor de su propio eje, la rosca obliga al bastidor (42) a desplazarse a lo largo de la misma en una u otra dirección.

- 5 Sobre el bastidor (42) está dispuesto un cuerpo al que están fijados de manera rotativa dos engranajes: una primera rueda dentada (51) dotada de un orificio central en el que está fijado un vidrio esmerilado (5); y una segunda rueda dentada (61) dotada de un orificio central en el que está fijada una lámina de media onda (6). Así, cuando la primera o segunda ruedas dentadas (51, 61) giran con relación al cuerpo del bastidor (42), también giran el vidrio esmerilado (5) o la lámina de media onda (6) correspondientes. Ambas ruedas dentadas primera y segunda (51, 61) están acopladas a una rueda dentada motriz (46) a través de una rueda dentada intermedia (45) adicional. La rueda dentada motriz (46) es movida por un motor de rotación (44). Así, cuando el motor de rotación (44) gira, el giro de la rueda dentada (46) hace girar la rueda dentada intermedia (45) que, a su vez, provoca la rotación de la primera y segunda ruedas dentadas (51, 61).

Así, el funcionamiento de este medio de desplazamiento (4) es el siguiente. En función del procedimiento de análisis de la superficie (100) que se vaya a llevar a cabo, se dispone en el camino del haz láser hacia la superficie (100) la placa de vidrio esmerilado (5), la lámina de media onda (6), o ninguna de las dos. Para ello, se acciona el motor de traslación (43) hasta disponer delante de la fuente de láser (2) el elemento deseado. A continuación, o al mismo tiempo, si es necesario, se acciona el motor de rotación (44) para provocar el giro de la placa de vidrio esmerilado (5) o la lámina de media onda (6).

25 **Ejemplo para microscopio**

La Fig. 5 muestra un ejemplo de sistema (1) de acuerdo con la presente invención que puede configurarse para su uso en combinación con un microscopio (200). En este ejemplo, el medio de desplazamiento (4) está dispuesto de acuerdo con la primera posición, es decir, con la placa de vidrio esmerilado (5) dispuesta frente a la fuente de láser (2), y con motor de rotación (44) en funcionamiento. Así, el haz láser atraviesa la placa de vidrio esmerilado (5) rotativa. A continuación, el haz láser atraviesa un divisor de haz (71) y llega hasta un filtro dicróico (72) que refleja longitudes de onda por encima de 620 nm y transmite longitudes de onda entre 400 nm y 620 nm. El haz láser de 635 nm es, por tanto, reflejado por el filtro dicróico (72) y continúa hasta un segundo divisor de haz (73), que lo refleja y lo envía a un espejo (75) que, finalmente, lo orienta en paralelo al objetivo del microscopio (200). El haz láser incide sobre

la superficie (100), y la luz retrodispersada sigue la ruta inversa, pasando por el espejo (75) y el divisor de haz (73) y el filtro dicroico (72) hasta llegar al divisor de haz (71), que la refleja hacia el fotodetector (3). Posteriormente, a través de un medio de procesamiento que no se muestra en las figuras, se realiza el análisis de la intensidad luminosa recibida por el fotodetector (3) para obtener los parámetros descritos.

El sistema mostrado en la Fig. 5 incluye además una serie de elementos adicionales, como un espectrómetro (11), una fuente de luz blanca (12) y unos colimadores (13, 14). Estos elementos están relacionados con una serie de medidas que se realizan en este sistema fuera del objeto de la presente invención, y por tanto su funcionamiento no se describe aquí con detalle.

Ejemplo para fibra óptica

La Fig. 6 muestra otro ejemplo de sistema (1) según la presente invención, aunque en este caso diseñado para su uso con una fibra óptica (87). Esta configuración sería útil, por ejemplo, disponiendo la fibra óptica en un endoscopio, lo que permitiría analizar superficies situadas en el interior de un paciente in-vivo. En este ejemplo, el medio de desplazamiento (4) está también dispuesto en la primera posición, es decir, con la placa de vidrio esmerilado (5) dispuesta frente a la fuente de láser (2), y con motor de rotación (44) en funcionamiento. El haz láser pasa así por el divisor de haz (81) y llega hasta un filtro dicroico (82) que refleja longitudes de onda por encima de 620 nm y transmite longitudes de onda entre 400 nm y 620 nm. El haz láser es así dirigido al interior de una fibra óptica (87) que lo llevará hasta superficie (100) de estudio en el interior del paciente. La luz retrodispersada por la superficie (100) retornará por el mismo camino hasta llegar al divisor de haz (81), que en este caso la reflejará dirigiéndola hacia el fotodetector (3). Posteriormente, a través de un medio de procesamiento que no se muestra en las figuras, se realiza el análisis de la intensidad luminosa recibida por el fotodetector (3) para obtener los parámetros descritos.

Este sistema (1) también incluye, igual que en el caso anterior, un espectrómetro (11) y un colimador (14), empleados para la realización de medidas fuera del objeto de la presente invención.

Procedimientos de análisis

Se describen a continuación los tres procedimientos de obtención de características de la

superficie descritos en este documento.

1. Medidas de correlación de interferometría speckle

- 5 Las medidas de correlación de interferometría speckle se realizan haciendo que el haz láser atraviese el vidrio esmerilado (5) al mismo tiempo que éste rota, lo que provocará cambios en el patrón de iluminación sobre la muestra. Los datos de intensidad luminosa retrodispersada por la muestra, son recogidos por el fotodetector (3) y analizados por el medio de procesamiento de modo que se obtiene la correlación de la luz reflejada por la muestra al ser
- 10 iluminada por los diferentes patrones producidos por el vidrio al rotar. Esta correlación está relacionada con la rugosidad de la superficie: en superficies muy lisas, la correlación se mantendrá incluso para ángulos de rotación grandes, mientras que en superficies muy rugosas la correlación se perderá incluso para ángulos de rotación pequeños.
- 15 La correlación se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación, donde θ representa el ángulo de rotación del vidrio esmerilado e $I(\theta)$ es la intensidad luminosa recibida por el fotodetector.

$$C_{\text{rugosidad}}(\theta) \approx \frac{\langle I(\theta = 0) \cdot I(\theta) \rangle}{\langle I(\theta = 0)^2 \rangle} - 1$$

- 20 El grado de rugosidad se calcula mediante el ajuste de $-\ln(C_{\text{rugosidad}}(\theta))$ en función del ángulo θ , cuya pendiente está inversamente relacionada con la velocidad de variación de la rugosidad de la superficie. El parámetro finalmente obtenido es la “frecuencia de rugosidad” (ρ_θ).

$$\rho_\theta^{-1} \sim \frac{-\ln(C_{\text{rugosidad}}(\theta))}{\theta}$$

25

2. Medidas de correlación de depolarización

- Las medidas de correlación de depolarización se realizan haciendo que el haz láser atraviese la lámina de media onda (6) al mismo tiempo que ésta rota. De este modo, se hace rotar el
- 30 campo electromagnético incidente para posteriormente compararlo con otras posiciones anteriores de la lámina de media onda. Esta medida ofrece información muy útil sobre el grado de anisotropía del tejido, ya que compara los diferentes estados de polarización del haz transmitido y reflejado. Las medidas se toman de forma angular para una rotación completa de la lámina de media onda. Una vez realizadas, se calcula la autocorrelación de la intensidad

medida en función del ángulo de rotación (θ) de la lámina de media onda (6).

$$C_{polarización}(\theta) \approx \frac{\langle I(\theta = 0) \cdot I(\theta) \rangle}{\langle I(\theta = 0)^2 \rangle} - 1$$

- 5 Para obtener información sobre el nivel de depolarización, se realiza un ajuste de $-\ln(C_{polarización}(\theta))$ en función del ángulo de rotación (θ) de la lámina de media onda. La pendiente de este ajuste se inversamente proporcional a la depolarización de la muestra. Este parámetro se denomina “grado de depolarización” (δP_θ).

10
$$\delta P_\theta^{-1} \sim \left(\frac{-\ln(C_{polarización}(\theta))}{\theta} \right)$$

- Cabe señalar que, en el caso de la implementación como módulo para un endoscopio, la fibra óptica usada será multimodo, lo que implica que la polarización pueda variar de forma incontrolada al atravesar la fibra. Sin embargo, esta variación tendrá la misma autocorrelación al hacer rotar la polarización incidente. Por lo tanto, estas medidas no son equivalentes a las medidas de polarización que típicamente se han realizado con fibras monomodo de polarización mantenida, aunque al realizar la autocorrelación se obtienen unos resultados cuantitativos equivalentes.

20 3. Medidas de correlación temporal

- Las medidas de correlación temporal se realizan haciendo que el haz láser que llega a la superficie del tejido tenga unas características ópticas invariables en el tiempo. Para ello, una primera posibilidad consiste en apartar del camino del haz láser tanto la placa de vidrio esmerilado (5) como la lámina de media onda (6). Alternativamente, es posible disponer la lámina de media onda (6) en el camino del haz láser siempre que ésta permanezca inmóvil. Esta posibilidad puede resultar útil para aplicaciones con problemas de espacio, ya que en este caso el medio de desplazamiento (4) solo requiere dos posiciones. Las medidas de correlación temporal permiten obtener información dinámica in-vivo, como motilidad celular y flujo de sangre. Para ello, se realiza la autocorrelación temporal de la intensidad (I) medida en función del tiempo (t).

$$C_{dinámica}(t) \approx \frac{\langle I(0) \cdot I(t) \rangle}{\langle I(0)^2 \rangle} - 1$$

Después, mediante la pendiente de la curva resultante del ajuste de $-\ln(C_{dinámica}(t))$ en función del tiempo, se obtiene el parámetro que mide la velocidad media de los componentes dispersivos del tejido ($v_{dinámica}$).

5

$$\langle v_{dinámica} \rangle \sim \left(\frac{-\ln(C_{dinámica}(t))}{t} \right)$$

La medida conjunta de los parámetros medidos gracias al dispositivo (1) de la presente invención permitirá la creación de mapas multidimensionales de la dispersión de la muestra de tejido analizado que aportarán gran cantidad de información sobre las características morfológicas y dinámicas del mismo de cara a diversas aplicaciones.

10

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo (1) para caracterizar el perfil rugoso de una muestra de tejido, que comprende:
- 5 - una fuente de láser (2) que ilumina la superficie (100) del tejido con un haz láser de onda continua; y
- un fotodetector (3) que recibe la luz dispersada en reflexión por la superficie (100) del tejido iluminado por el haz láser (2);
- caracterizado por que además comprende
- 10 - un medio de desplazamiento (4) configurado para alternar entre:
- una primera posición donde una placa de vidrio esmerilado (5) que gira está dispuesta dentro del camino del haz láser hacia la superficie (100);
- una segunda posición donde una lámina de media onda (6) que gira está dispuesta dentro del camino del haz láser hacia la superficie (100); y
- 15 una tercera posición donde dentro del camino del haz láser hacia la superficie (100) no está dispuesta ninguna de entre la placa de vidrio esmerilado (5) ni la lámina de media onda (6), o bien está dispuesta la lámina de media onda (6) en una posición fija no giratoria.
- 20 2. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 1, donde el medio de desplazamiento (4) comprende:
- una guía (41) dispuesta frente a la fuente de láser (2) en perpendicular al haz de láser emitido;
- un bastidor (42) desplazable a lo largo de la guía (41), estando la placa de vidrio esmerilado (5) y la lámina de media onda (6) acopladas a dicho bastidor (42);
- 25 - un motor de traslación (43) que desplaza el bastidor (42) a lo largo de la guía (41) para colocar en el camino del haz láser selectivamente la placa de vidrio esmerilado (5), la lámina de media onda (6), o ninguna de ellas; y
- un motor de rotación (44) acoplado a la placa de vidrio esmerilado (5) y la lámina
- 30 de media onda (6) para hacer rotar respectivamente la placa de vidrio esmerilado (5) y la lámina de media onda (6) cuando están frente a la fuente de láser (2).
3. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 2, donde la placa de vidrio esmerilado (5) está fijada a una primera rueda dentada (51) y la lámina de media onda (6) está fijada a
- 35 una segunda rueda dentada (61), y donde el motor de rotación (44) está acoplado a dichas primera y segunda ruedas dentadas (51, 61) para hacerlas girar.

4. Dispositivo (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende unos medios ópticos (7, 8) de conducción de luz que conducen el haz láser desde la fuente de láser (2) hacia la superficie (100) del tejido y la luz dispersada en reflexión por la superficie del tejido (100) hacia el fotodetector (3).
5. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 4, donde los medios ópticos (7) de conducción de luz comprenden espejos, lentes y divisores de haz.
- 10 6. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 4, donde los medios ópticos (8) de conducción de luz comprenden una fibra óptica (87) alojada en un endoscopio.
7. Dispositivo (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende un medio de procesamiento que recibe la señal obtenida por el
15 fotodetector (3) en respuesta a la luz reflejada en dispersión recibida y calcula parámetros útiles para caracterizar el perfil rugoso de la superficie.
8. Dispositivo (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una longitud de onda inferior a 635 nm.
- 20 9. Dispositivo (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, acoplado a un microscopio.
10. Procedimiento para determinar la frecuencia de rugosidad de una superficie utilizando
25 el dispositivo (1) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende los siguientes pasos:
 - disponer el medio de desplazamiento (4) de modo que la placa de vidrio esmerilado (5) queda situada dentro del camino del haz láser hacia la superficie (100) al mismo tiempo que rota;
 - 30 - emitir un haz láser que, tras pasar a través de la placa de vidrio esmerilado (5) rotativa, incide sobre la superficie (100);
 - recibir la luz dispersada en reflexión por la superficie (100) durante una rotación completa de la placa de vidrio esmerilado (5);
 - determinar la frecuencia de rugosidad (ρ_θ) a partir de la intensidad luminosa recibida (I) y del ángulo de rotación (θ) de la placa de vidrio esmerilado (5) utilizando
35 la siguiente fórmula:

$$\rho_\theta^{-1} \sim \frac{-\ln \left(c_{\text{rugosidad}}(\theta) \right)}{\theta}$$

donde

$$C_{\text{rugosidad}}(\theta) \approx \frac{\langle I(\theta = 0) \cdot I(\theta) \rangle}{\langle I(\theta = 0)^2 \rangle} - 1$$

11. Procedimiento para determinar el grado de depolarización de una superficie utilizando el dispositivo (1) de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado por que comprende los siguientes pasos:

- disponer el medio de desplazamiento (4) de modo que la lámina de media onda (6) queda situada dentro del camino del haz láser hacia la superficie (100) al mismo tiempo que rota;
- emitir un haz láser que, tras pasar a través de la lámina de media onda (6) rotativa, incide sobre la superficie (100);
- recibir la luz dispersada en reflexión por la superficie (100) durante una rotación completa de la lámina de media onda (6);
- determinar el grado de depolarización (δP_{θ}^{-1}) a partir de la intensidad luminosa recibida (I) y del ángulo de rotación (θ) de la lámina de media onda (6) utilizando la siguiente fórmula:

$$\delta P_{\theta}^{-1} \sim \left(\frac{-\ln(C_{\text{polarización}}(\theta_p))}{\theta_p} \right)$$

donde

$$C_{\text{polarización}}(\theta_p) \approx \frac{\langle I(\theta_p = 0) \cdot I(\theta_p) \rangle}{\langle I(\theta_p = 0)^2 \rangle} - 1$$

12. Procedimiento para determinar la velocidad media de los componentes dispersivos de un tejido utilizando el dispositivo (1) de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado por que comprende los siguientes pasos:

- disponer el medio de desplazamiento (4) de modo que en el camino del haz láser hacia la superficie (100) no está ninguno de entre la lámina de media onda (6) y la placa de vidrio esmerilado (5), o bien está situada la lámina de media onda (6) en una posición fija no rotativa;
- emitir un haz láser que incide sobre la superficie (100);
- recibir la luz dispersada en reflexión por la superficie (100) durante un intervalo de tiempo;
- determinar la velocidad media de los componentes dispersivos ($v_{\text{dinámica}}$) de la superficie (100) a partir de la intensidad luminosa recibida (I) y del tiempo (t) utilizando la siguiente fórmula:

$$\langle v_{dinámica} \rangle \sim \left(\frac{-\ln(c_{dinámica}(t))}{t} \right)$$

donde

$$c_{dinámica}(t) \approx \frac{\langle I(0) \cdot I(t) \rangle}{\langle I(0)^2 \rangle} - 1$$

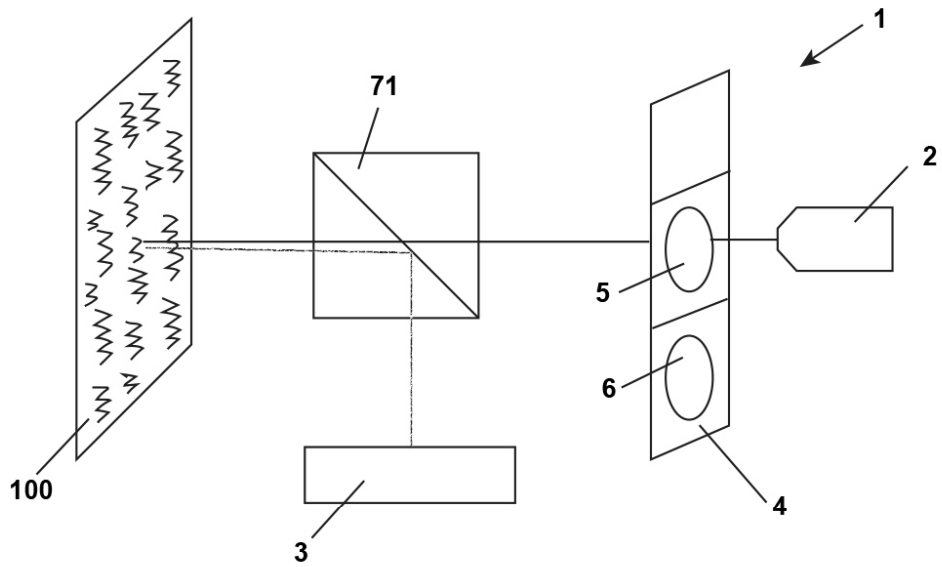


FIG. 1

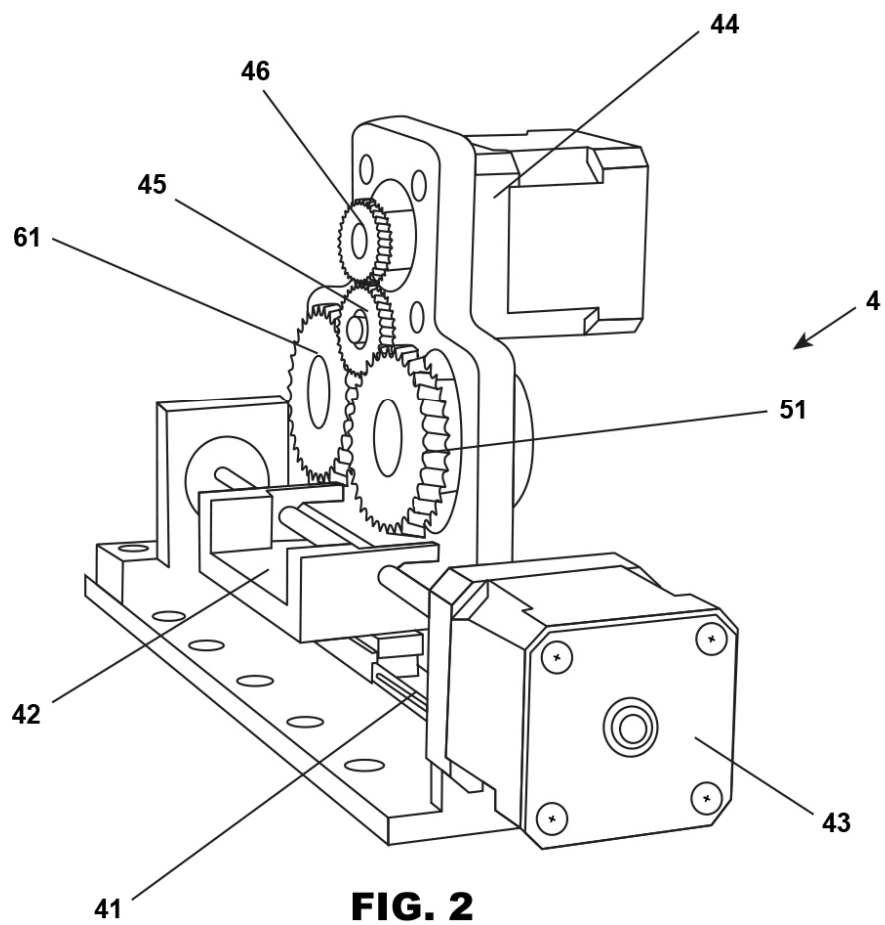


FIG. 2

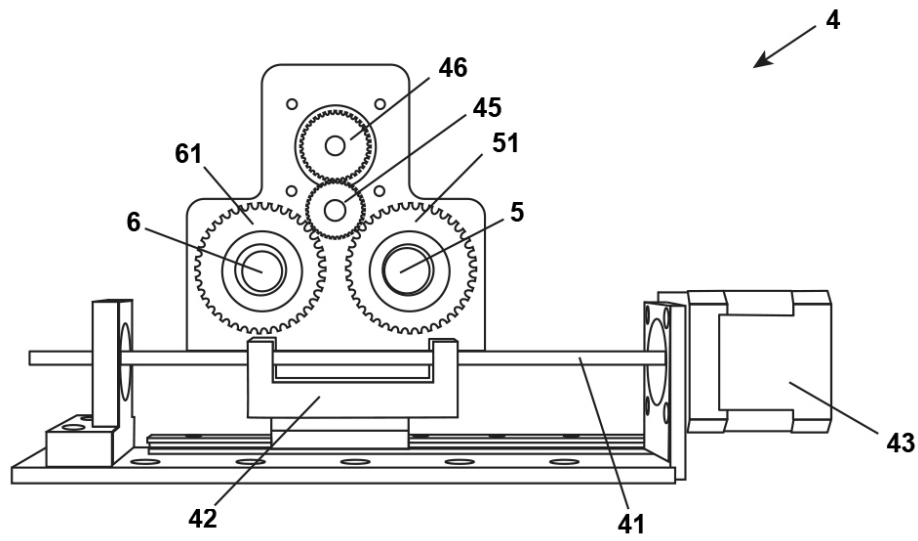


FIG. 3

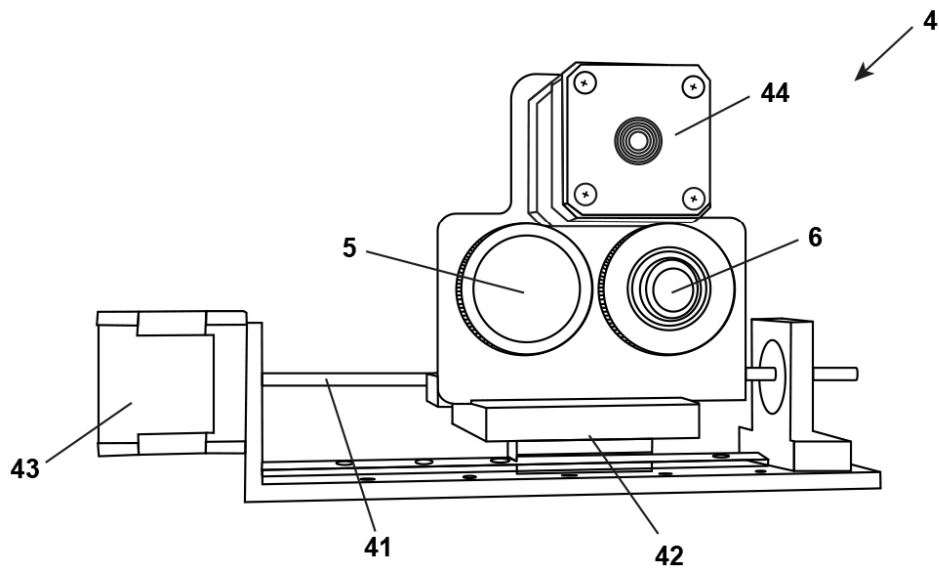


FIG. 4

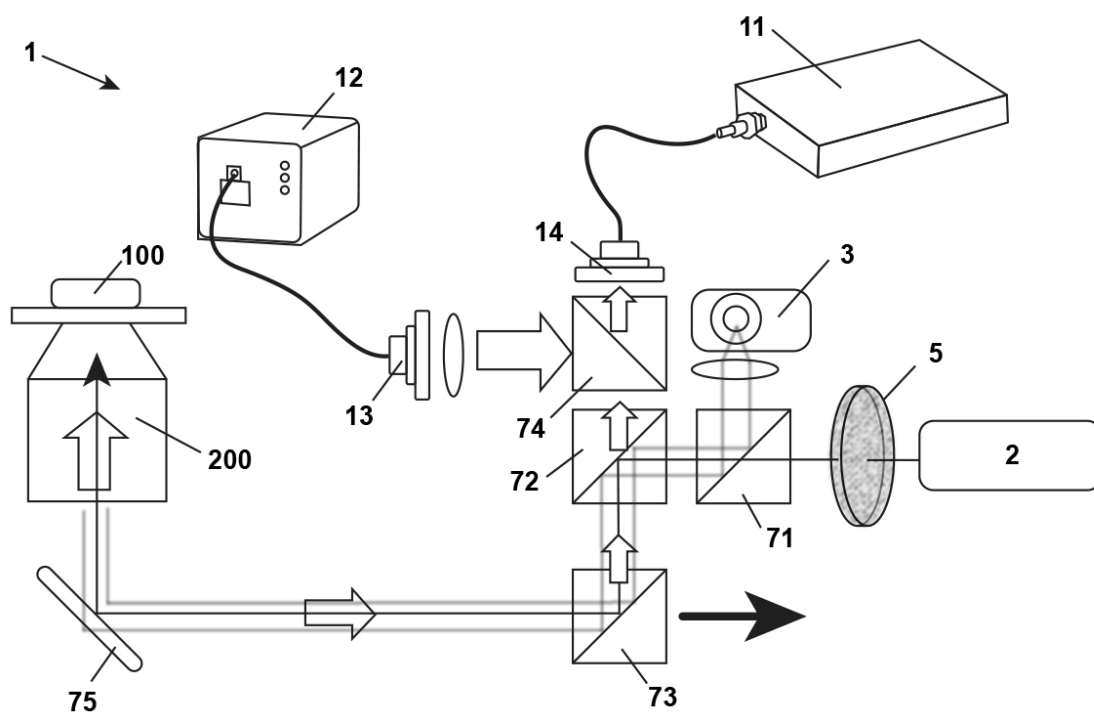


FIG. 5

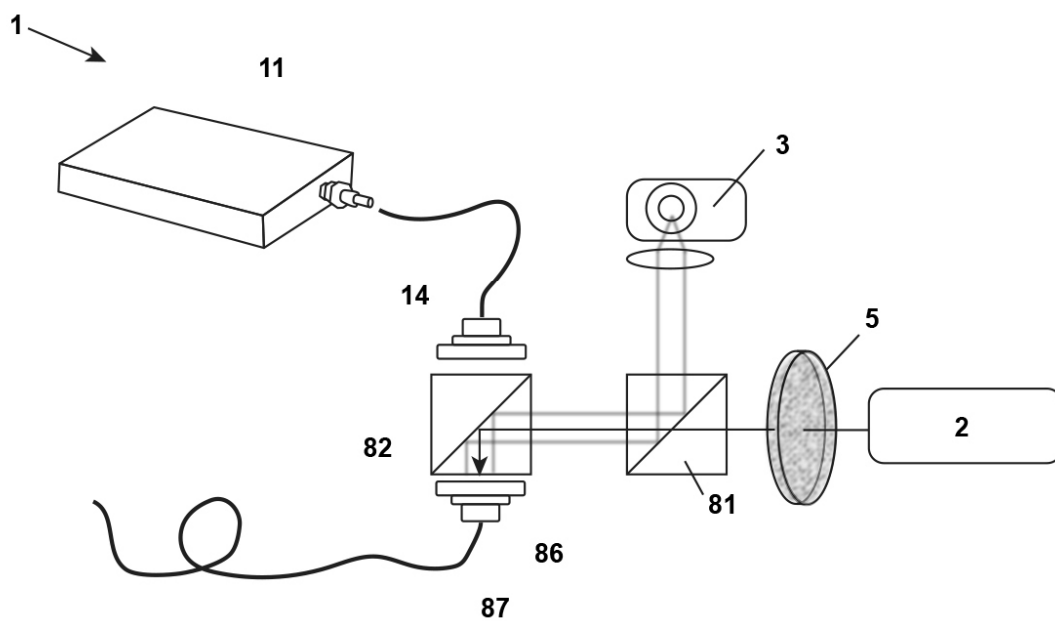


FIG. 6



- ②① N.º solicitud: 202030210
②② Fecha de presentación de la solicitud: 12.03.2020
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2019212959 A1 (UNIV ARIZONA) 07/11/2019, resumen, párrafos [0004,0006,0026,0032]; figura 1; reivindicaciones 1,2,3	1-12
A	CN 101694369 A (4 D TECHNOLOGY CO LTD) 14/04/2010, resumen; figura 1; todo el documento	1-12
A	CHAU-HWANG LEE et al. Noninterferometric wide-field optical profilometry with nanometer depth resolution. Optics Letters Vol. 27, Issue 20, pp. 1773-1775 (2002), 19/05/2002, <DOI: 10.1364/OL.27.001773>. Todo el documento	1-12

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
20.11.2020

Examinador
F. J. Dominguez Gomez

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61B5/00 (2006.01)

G01B11/30 (2006.01)

G01N21/01 (2006.01)

G01B9/02 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61B, G01B, G01N

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, IEEE