(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 635 285**

(21) Número de solicitud: 201600995

(51) Int. CI.:

A61B 5/00 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación:

24.11.2016

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

03.10.2017

(71) Solicitantes:

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID (100.0%)
Sección de Contratos y Patentes(OTRI) Centro de Investigación y Transferencia Complutense
Fac. de Medicina (Edificio Entrepabellones 7 y 8)
c/ Dr. Severo Ochoa, 7
28040 Madrid ES

(72) Inventor/es:

TORRECILLA VELASCO, José Santiago;
FERNÁNDEZ GARCÍA, María Guadalupe y
DOMINGUEZ SOTO, Roberto

(54) Título: **Método y sistema para caracterización no invasiva de tejidos humanos y animales in vivo**

(57) Resumen:

Método y sistema para caracterización no invasiva de tejidos humanos y animales in vivo.

Se describe un método de análisis in vivo de tejido animal o humano, para determinar la composición química y características del mismo, que combina un escaneo rápido de óptica difusa y un escaneo preciso Raman permitiendo realizar la exploración bioquímica de una zona extensa en corto espacio de tiempo.

La identificación instantánea es posible gracias a una biblioteca espectral obtenida mediante un pulso de láser en una sola de las muestras representativas y su posterior tratamiento empleando redes neuronales. Los resultados obtenidos muestran una eficacia de más del 99,99% en los tejidos analizados.

ES 2 635 285 A1

DESCRIPCIÓN

Método y sistema para caracterización no invasiva de tejidos humanos y animales *in vivo*.

Sector de la técnica

La presente invención se encuadra en el sector de métodos y aparatos para determinar la composición de tejidos animales o humanos *in vivo* de forma no invasiva. Más concretamente, la invención se refiere a la determinación de la composición de tejido mamario combinando técnicas espectroscópicas y redes neuronales.

Estado de la técnica

La espectroscopia Raman es una técnica fotónica capaz de proporcionar información molecular de materiales, ya sean orgánicos o inorgánicos, permitiendo así su identificación.

El análisis mediante espectroscopia Raman se basa en el tratamiento de la luz dispersada por un material al incidir sobre él un haz de luz monocromático. Una pequeña porción de la luz incidente es dispersada inelásticamente experimentando ligeros cambios de frecuencia que son característicos de la estructura química del material analizado, e independientes de la frecuencia de la luz incidente. Se trata de una técnica de análisis que se realiza directamente sobre el material a analizar sin necesitar éste ningún tipo de preparación especial y que no conlleva ninguna alteración de la superficie sobre la que se realiza el análisis; es decir, es una técnica no-destructiva. Por este motivo se ha aplicado en el análisis de una gran variedad de tejidos biológicos como fluidos, células y tejidos.

Los cambios bioquímicos en células y tejidos, que pueden ser causados o ser la causa de enfermedades, pueden dar lugar a cambios significativos en el espectro Raman por lo que esta técnica presenta un alto potencial para su uso en el diagnóstico y pronóstico de diferentes enfermedades así como herramienta para evaluar nuevas terapias (K. Kong *et al*, *Advanced Drug Delivery Reviews* 89 (**2015**) 121-1 34).

La espectroscopia Raman se ha aplicado en la detección de cáncer de mama identificando microcalcificaciones en lesiones malignas y benignas. Las microcalcificaciones son marcadores de la degradación celular y necrosis y están compuestas químicamente de oxalato de calcio y depósitos minerales de hidroxiapatita (Radi MJ., *Arch Pathol Lab Med* 113 (**1989**) 1367-9). En general, el oxalato de calcio se asocia a lesiones benignas mientras que los depósitos de hidroxiapatita se asocian a lesiones proliferativas como el carcinoma. En base al análisis de estos compuestos de calcio, Haka *et al*. (*Cancer Research* 62 (**2002**) 5375-5380) concluyeron que la técnica Raman puede ser aplicada, en primer lugar, *in-vitro* sobre pequeñas muestras de tejido biopsiado siendo deseable su aplicación *in-vivo* combinada con la mamografía para seleccionar pacientes con microcalcificaciones que necesitan someterse a una biopsia.

Por otro lado, los cambios en la composición del tejido asociados a la malignidad se reflejan no sólo en la composición de las microcalcificaciones sino también en un aumento de nucleoproteínas y ácidos nucleicos por lo que un análisis bioquímico completo podría dar lugar a resultados más fiables.

La aplicación *in-vitro* sobre tejido biopsiado, además de ser una técnica invasiva, tiene el inconveniente de que se analiza una pequeña muestra de tejido por lo que puede ocurrir que la muestra no sea representativa de todo el volumen de mama. La aplicación *in-vivo*

presenta el inconveniente de que solamente es capaz de proporcionar información del tejido muy próximo a la superficie (pocas decenas de micrómetros de profundidad). Para aumentar la profundidad del tejido analizado que permita realizar una exploración bioquímica de una zona extensa (como el caso de la mama) es necesario un tiempo de análisis tan elevado que hace que la técnica no sea viable en la práctica. Para salvar este inconveniente en el documento US20090238333 se describe un método donde se analizan composiciones de tejido en diferentes zonas de la superficie exterior del mismo y, mediante un modelo numérico, se predice la composición del resto de tejido. Este método permite conocer la composición real del tejido en capas superficiales pero la composición en capas más profundas es solamente una estimación que resulta de la aplicación de un método matemático por lo que no permite, por tanto, conocer con certeza la composición real del tejido en capas profundas.

Por tanto, sería deseable desarrollar un método de estudio *in-vivo*, no invasivo, capaz de analizar de forma fiable la composición química del tejido mamario tanto en capas superficiales como profundas y en un tiempo que haga posible su uso en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama.

Descripción de la invención

En la presente invención se describe un método de análisis *in vivo* de tejido animal o humano para determinar la composición química y características del mismo que combina un escaneo rápido de óptica difusa y un escaneo preciso Raman permitiendo realizar la exploración bioquímica de una zona extensa en corto espacio de tiempo.

La identificación del tipo de tejido según su composición química instantánea es posible gracias a una biblioteca espectral obtenida mediante un pulso de láser en una sola de las muestras representativas y su posterior tratamiento empleando redes neuronales. Los resultados obtenidos muestran una eficacia de más del 99,99% en los tejidos analizados.

El método combina:

- Escaneo infrarrojo de óptica difusa de baja precisión (DOT, de las siglas en inglés *Diffuse Optical Tomography*) cuyo error se inclina al exceso de falsos positivos, con objeto de determinar zonas sospechosas de contener determinados compuestos químicos.

- Análisis de los datos obtenidos en el escaneo infrarrojo DOT mediante el uso de redes neuronales para clasificación del tejido sospechoso.

- Escaneo preciso Raman/SORS (*Spatially Offset Raman Spectroscopy*) acotado a zonas de tejido sospechoso.

- Análisis de los datos obtenidos en escaneo preciso Raman/SORS mediante el uso de redes neuronales entrenadas con firmas Raman conocidas base de datos de escaneos Raman previos.

- Determinación de la composición química y/o características del tejido mediante software que combina los resultados de las redes neuronales de óptica difusa y de análisis Raman con criterios específicos como, por ejemplo, la morfología de las calcificaciones presentes en el tejido.

El primer escaneo se realiza para encontrar zonas donde, posteriormente, aplicar la espectroscopia Raman y consiste en una tomografía de óptica difusa (DOT) con haz

cerca de infrarrojo (NIR, *Near InfraRed*). La información obtenida con un haz de luz NIR se trata en crudo para alimentar una red neuronal de tiempo real que determina si es necesaria una exploración Raman en un área concreta. El transporte de la luz en tejido a estas longitudes de onda en una determinada dirección de dispersión se vuelve casi isotrópico por lo que se puede predecir correctamente con un modelo de óptica difusa. Para el análisis los datos obtenidos por óptica difusa se utiliza un modelo de elementos tinitos y algoritmos de reconstrucción de imagen.

A la información obtenida en el primer escaneo por DOT se añade el análisis de las bandas Raman de un segundo escaneo por espectrometría Raman.

El escaneo Raman se realiza utilizando la técnica de compensación espacial de espectroscopia Raman SORS que es efectiva a profundidades mínimas de 500 mm en tejido biológico. La señal Raman es acoplada a través de una proyección de imagen óptica a un haz de fibra óptica y entregada a un sensor CCD (*Charge Coupled Device*) de infrarrojos de altas prestaciones. De este modo se obtiene información detallada de la composición química de los tejidos. Así, por ejemplo, el tejido mamario sano en humanos muestra bandas Raman en 1078, 1300, 1445 y 1651 cm^{-1} y el tejido maligno sólo muestra bandas a 1445 y 1651 cm^{-1}. Los tumores benignos tienen bandas características en 1240, 1445 y 1659 cm^{-1}. Además, las intensidades de las bandas 1445 y 1651 cm^{-1} están correlacionadas con la clasificación de la enfermedad.

Los datos Raman obtenidos se analizan utilizando una red neuronal (NN) con conexiones hacia adelante, concretamente siguiendo un modelo de propagación *perceptron* (*back propagating, perceptron model*). La NN consta de tres capas denominadas de entrada, de salida y oculta, formada por neuronas (único elemento operativo). La capa de entrada se utiliza solo para la entrada de la matriz de datos en la NN. En las otras capas se realizan cálculos no lineales. En la capa oculta cada neurona recibe señales de otras neuronas de entrada, sumándose éstas mediante la función de activación. Después el resultado es transformado por la función de transferencia para, posteriormente, ser enviado a las neuronas de salida para determinar si el reconocimiento es positivo o negativo. Los algoritmos básicos de *back propagation* ajustan los pesos en una fuerte pendiente de dirección descendiente (valores negativos del gradiente); esto es, la dirección en la cual la función de rendimiento disminuye más rápidamente. Las medidas básicas son el número de positivos y negativos (verdaderos y falsos, PV, NV, FP, FN) a partir de los cuales se determina la sensibilidad y la especificidad de los procesos de detección. Un positivo verdadero (PV) corresponde con la detección correcta de una sustancia, compuesto o característica en una muestra, cuando ésta realmente existe. Un negativo verdadero (NV) corresponde a la detección negativa de una sustancia, compuesto o característica de una muestra cuando efectivamente no existe. Las detecciones se consideran falsas (PF, NF) cuando la detección no corresponde con la realidad de la muestra.

La interacción de la luz con la materia en régimen lineal permite la absorción y la emisión de luz que se ajusta a los niveles de energía ya definidos por los electrones. El efecto Raman corresponde, en la teoría de las perturbaciones de la mecánica cuántica, a la absorción y consecuente emisión de un fotón mediante cambio de estado intermedio de un electrón, pasando por un estado virtual. Existen las siguientes posibilidades:

1. No existe intercambio de energía entre los fotones incidentes y las moléculas (no existe, por tanto, efecto Raman)

2. Existe intercambio de energía entre los fotones incidentes y las moléculas. Las diferencias de energía son iguales a las diferencias de los estados vibracionales o

rotacionales de la molécula. Estas son diferencias en la energía medida mediante la sustracción de la energía de un láser mono-energético de luz de fotones dispersados. En los cristales, sólo ciertos fotones son admitidos por la estructura cristalina de forma que el efecto de dispersión Raman puede aparecer sólo a ciertas frecuencias.

- Las moléculas absorben energía (dispersión Stokes). El fotón resultante es de inferior frecuencia y genera una línea de Stokes en el lado rojo del espectro incidente.

- La molécula pierde energía (dispersión anti-Stokes). Los fotones incidentes son desplazados a frecuencias más elevadas (azul) del espectro y generan, por lo tanto, una línea que se denomina anti-Stokes.

Las intensidades de las bandas Raman sólo dependen del número de moléculas que ocupan los diferentes estados vibracionales; la variación de las frecuencias determina la estructura química del material analizado.

Modo de realización de la invención

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, los cuales no pretenden ser limitativos del alcance de la misma.

Ejemplo 1

Este ejemplo se refiere al escaneo preliminar infrarrojo

En el primer escaneo para encontrar zonas donde aplicar la espectroscopia Raman, se realiza una tomografía de óptica difusa con haz infrarrojo. La información derivada de la exploración con un haz de luz NIR de longitudes de onda entre 650 y 900 nm se tratan en crudo para alimentar la red neuronal de tiempo real de forma que se puedan extraer las propiedades ópticas intrínsecas del tejido en cada una de las diferentes longitudes de onda aplicadas, obteniendo así la cantidad de hemoglobina o la proporción de agua y la saturación de oxígeno en cada zona del tejido. Los resultados obtenidos se pueden interpretar también de forma gráfica para distinguir entre zonas de tejido sospechosas y no sospechosas de presentar una lesión y sobre las que realizar un posterior análisis empleando Raman SORS.

Ejemplo 2

Este ejemplo se refiere al análisis de tejido mamario empleando la técnica Raman SORS

Se obtiene un espectro Raman de una muestra de tejido mamario siguiendo el método SORS descrito en el documento US7652763 y usando un diodo láser para espectroscopia Raman con estabilización de temperatura, atenuando a 115 mW y operando en 827 nm (*Micro Laser Sysrems, Lepton IV Series Diffraction Limited Diode Lasers L4-830S*). La potencia incidida sobre la muestra es de 50 mW con un diámetro de haz de 0,5 - 1 mm. El haz se filtra espectralmente para eliminar componentes de emisión espontánea usando dos filtros de paso banda 830 nm de Semrock. El haz incide sobre la muestra en un ángulo de 45º. El desplazamiento espacial es de 3 mm.

Para la adquisición de la luz Raman se utiliza un objetivo de 50 mm de diámetro y una distancia focal de 60 mm. La luz dispersada se colima y pasa a través de un filtro holográfico de 50 mm de diámetro (*Kaiser Optical Systems. lnc. Holographic Notch Filter*

830 nm) para eliminar componentes de dispersión elástica. La luz Raman se propaga a través de sistemas de fibra anular SORS de ~ 2 m de longitud hasta la entrada del espectógrafo *HoloSpec™ f/1.8* (*Kaiser Optical Systems, Inc.*). El espectro Raman se obtiene mediante una cámara CCD *Andor Technology DU420A-BR-DD*, 1024 x 256 pixels. El sistema de fibra anular consiste en un haz de 50 fibras activas encargadas de recolectar la luz (dispersada por la muestra) colocadas en círculo a una distancia de 3 mm alrededor del punto de emisión que dirige la luz de láser hacia la muestra. Al usar esta configuración la intensidad de la señal puede ser aumentada de gran manera.

Con exposiciones de 0,2 a 10 segundos se adquiere el espectro de un volumen de 50x50x14 mm, resultando en la generación de 20GB de datos con los que se alimentó la etapa de análisis Raman de la red neuronal.

Ejemplo 3

En este ejemplo se muestra el modo de clasificación de tejido analizado.

Usando espectrometría Raman se obtiene información detallada de la composición química del tejido. Buscando diferencias en las lecturas de Raman en tejidos mamarios se observa que el tejido sano muestra bandas Raman en 1078, 1300, 1445 y 1651 cm^{-1}. Los tumores benignos tienen bandas características en 1240, 1445 y 1659 cm^{-1}. Además, las intensidades relativas a las bandas 1445 y 1651 cm^{-1} están correlacionadas con la clasificación de tejidos en maligno, benigno o normal (Mancharan, R. *et al*. *Photochemistry and Photobiology,* 67(1), (**1998**), 15-22).

El tejido mamario normal es fácil de distinguir porque presenta señales Raman fuertes procedentes de la abundancia de lípidos. Sin embargo, la diferenciación entre tejido con lesiones malignas o benignas es difícil porque en ambos casos existe un alto contenido de proteínas debido a los cambios del estroma (Mahoran, R. *et al*. *Photochemislry and Photobiology*, 67(1), (**1998**), 15-22).

Para conseguir la diferenciación, los datos Raman obtenidos, se analizan empleando una red neuronal (*Neural Network*, NN) con conexiones hacia adelante, concretamente con un modelo de propagación *perceptron* (*back-propagating model*), que consta de tres capas denominadas de entrada, salida y oculta, formados por neuronas (único elemento operativo). La capa de entrada se utiliza solo para la entrada de la matriz de datos en la NN; en las otras capas se realizan cálculos no lineales. En la capa oculta, cada neurona recibe señales de otras neuronas de entrada, sumándose estas mediante la función de activación. Después, el resultado es transformado por la función de transferencia y, finalmente, el resultado es enviado a las neuronas de salida.

Se analizan los componentes principales para examinar las diferencias espectrales entre tumores malignos y benignos. En lugar de construir un algoritmo basado en una serie de características espectrales, el análisis de componentes principales permite utilizar toda la gama de datos para desarrollar un algoritmo de decisión mediante regresión logística. Utilizando los coeficientes de ajuste de estos componentes principales, se estima la probabilidad de que cada muestra pertenezca a una categoría (normal, benigno o maligno).

Estos resultados demuestran que los espectros Raman contienen la información necesaria para diferenciar tejido mamario normal, benigno y maligno.

REIVINDICACIONES

1. Método para **caracterizar** tejidos humanos y animales *in vivo* que comprende las siguientes etapas:

- Escaneo infrarrojo de óptica difusa de baja precisión (DOT) con objeto de determinar zonas sospechosas de contener determinados compuestos químicos.

- Análisis de los datos obtenidos en el escaneo infrarrojo DOT mediante el uso de redes neuronales para clasificación del tejido en sospechoso y no sospechoso.

- Escaneo preciso Raman/SORS acotado a zonas de tejido sospechoso.

- Análisis de los datos obtenidos en escaneo preciso Raman/SORS mediante el uso de redes neuronales entrenadas con firmas Raman conocidas base de datos de escaneos Raman previos.

- Determinación de la presencia de la composición química y/o características del tejido mediante software que combina los resultados de las redes neuronales de óptica difusa y de análisis Raman con criterios específicos como, por ejemplo, la morfología de las calcificaciones presentes en el tejido.

2. Método, según reivindicación 1, donde la red neuronal para análisis de datos obtenidos en el escaneo infrarrojo DOT es entrenada previamente con datos de DOT conocidos para clasificar zonas en el tejido.

3. Método, según reivindicaciones 1 y 2, donde la red neuronal para análisis de datos obtenidos en el escaneo Raman es entrenada previamente con datos de escaneo Raman conocidos para determinar la composición química y las características del tejido.

4. Método, según reivindicaciones anteriores, donde la red neural de óptica difusa se retroalimenta con datos obtenidos por óptica difusa con el fin de realizar un entrenamiento continuo.

5. Método, según reivindicaciones anteriores, donde la red neuronal del escaneo Raman se retroalimenta con datos obtenidos por escaneo Raman con el fin de realizar un entrenamiento continuo.

6. Sistema para **caracterizar** tejidos humanos y animales *in vivo* siguiendo el método según reivindicaciones 1 a 5 que comprende:

- Medios para realizar un escaneo infrarrojo de óptica difusa de baja precisión (DOT).

- Medios para realizar un escaneo preciso Raman/SORS acotado a zonas de tejido sospechoso.

- Medio para analizar los resultados del escaneo DOT y el escaneo Raman/SORS mediante el uso de redes neuronales entrenadas.

- Software que combina los resultados de las redes neuronales de óptica difusa y de análisis Raman para la determinación de la composición química y/o características del tejido con criterios específicos como, por ejemplo, la morfología de las calcificaciones presentes en el tejido.

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201600995

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 24.11.2016

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** ***A61B5/00*** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) **Documentos citados**	**Reivindicaciones afectadas**
X	US 2005283058 A1 (CHOO-SMITH LIN-P ING et al.) 22/12/2005. Párrafos [0007-0014], [0024], [0058], [0072-0075], [0097], [0099], [0134-0135], [0166]; figuras 17 – 18; reivindicaciones 1-5.	1-6
A	De Paula A R et al. RAMAN SPECTROSCOPY FOR DIAGNOSIS OF ATHEROSCLEROSIS: A RAPID ANALYSIS USING NEURAL NETWORKS. 01/04/2005, Vol. 27, Páginas 237 - 244, ISSN 1350-4533. Resumen; página 239.	1-6
A	Dullin Christian et al. SEMI-AUTOMATIC CLASSIFICATION OF SKELETAL MORPHOLOGY IN GENETICALLY ALTERED MICE USING FLAT-PANEL VOLUME COMPUTED TOMOGRAPHY. 30/06/2007, Vol. 3, Páginas e118, ISSN 1553-7404 (Electronic), <DOI: pubmed: 17658952>. Resumen.	1-6
A	CN 1890557 A (BC CANCER AGENCY) 03/01/2007. Resumen; reivindicación 23.	1-6
A	US 6135965 A (TUMER KAGAN et al.) 24/10/2000. Resumen.	1-6

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	**Examinador**	**Página**
22.09.2017	S. Sánchez Paradinas	1/5

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

A61B

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, TXTE, NPL, INTERNET

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.09.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-5	**SI**
	Reivindicaciones	6	**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones		**SI**
	Reivindicaciones	1-6	**NO**

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2005283058 A1 (CHOO-SMITH LIN-P ING et al.)	22.12.2005
D02	De Paula A R et al. RAMAN SPECTROSCOPY FOR DIAGNOSIS OF ATHEROSCLEROSIS: A RAPID ANALYSIS USING NEURAL NETWORKS. MEDICAL ENGINEERING & PHYSICS, 20050401 BUTTERWORTH-HEINEMANN, GB. Mitsis Georgios; Simpson David, Vol. 27, Nº 3, Páginas 237 - 244, ISSN 1350-4533	01.04.2005

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

REIVINDICACIÓN 1

Se considera que D01 es el documento del estado de la técnica más próximo al objeto de la reivindicación 1.
En D01 se describe un método para detectar, monitorear y evaluar cambios en tejidos mineralizados o depósitos calcificados, que comprende un escaneo en un área de tejido utilizando tomografía de coherencia óptica (OCT) para buscar áreas de interés a las que se les hace un escaneo Raman posterior de confirmación.

A continuación, se reproduce literalmente la reivindicación 1 indicándose entre paréntesis y subrayadas las partes correspondientes del documento D01:

Método para caracterizar tejidos humanos y animales in vivo que comprende las siguientes etapas:
- Escaneo infrarrojo de óptica difusa de baja precisión (DOT) con objeto de determinar zonas sospechosas de contener determinados compuestos químicos (párrafos [0008] - [0011]; reivindicaciones 1 y 2)*.*
- Análisis de los datos obtenidos en el escaneo infrarrojo DOT mediante el uso de redes neuronales para clasificación del tejido en sospechoso y no sospechoso (párrafo [0011])*.*
- Escaneo preciso Raman/SORS acotado a zonas de tejido sospechoso (párrafos [0008] - [0011]; reivindicaciones 1 y 2).
- Análisis de los datos obtenidos en escaneo preciso Raman/SORS mediante el uso de redes neuronales entrenadas con firmas Raman conocidas base de datos de escaneos Raman previos.
- Determinación de la presencia de la composición química y/o características del tejido (párrafos [0024], [0073]) *mediante software que combina los resultados de las redes neuronales de óptica difusa y de análisis Raman con criterios específicos como, por ejemplo, la morfología de las calcificaciones presentes en el tejido.*

Así, la diferencia entre el método de caracterización de tejidos *in vivo* objeto de la reivindicación 1 y el descrito en D01 es que en D01 no se menciona el uso de redes neuronales para el análisis de los datos obtenidos en los escaneos.
El efecto técnico que se deriva del uso de redes neuronales es analizar los datos de una manera que permita una clasificación de los tejidos más precisa. Por lo tanto, el problema técnico que se resuelve es cómo utilizar los datos obtenidos para conseguir una clasificación más precisa de los tejidos.

Sin embargo, la solución consistente en aplicar redes neuronales para el análisis de los datos obtenidos por técnicas ópticas y espectroscópicas es plenamente conocida en el estado de la técnica, como demuestran los antecedentes citados (D02-D05), por lo que hubiera resultado obvio para el experto en la materia recurrir a esta solución basándose en sus características y ventajas conocidas.

A título de ejemplo, en el documento D02 se describe la utilización de algoritmos computacionales como las redes neuronales en el procesado y análisis de datos Raman para el diagnóstico *in vivo* (resumen; página 239).

Por tanto, el objeto de la invención que se desprende de la reivindicación 1, carece de actividad inventiva frente al documento D01 (artículo 8.1 Ley de Patentes).

REIVINDICACIONES 2 A 5

Las características técnicas añadidas por las reivindicaciones 2 a 5, en combinación con las de la reivindicación de que dependen, no aportan actividad inventiva. El entrenamiento y aprendizaje de redes neuronales son etapas habituales que ya forman parte del conocimiento general común, y que un experto en la materia tendría en cuenta a la hora de utilizar estos algoritmos computacionales.

REIVINDICACIÓN 6

Se considera que D01 es el documento del estado de la técnica más próximo al objeto de la reivindicación 6.
A continuación, se reproduce literalmente la reivindicación 6 indicándose entre paréntesis y subrayadas las partes correspondientes del documento D01:

Sistema para caracterizar tejidos humanos y animales in vivo siguiendo el método según reivindicaciones 1 a 5 que comprende:
- Medios para realizar un escaneo infrarrojo de óptica difusa de baja precisión (DOT) (párrafo [0134]; figuras 17 y 18)*.*
- Medios para realizar un escaneo preciso Raman/SORS acotado a zonas de tejido sospechoso (párrafo [0135]; figuras 17 y 18)*.*
- Medio para analizar los resultados del escaneo DOT y el escaneo Raman/SORS (párrafos [0058], [0166]; figura 18) *mediante el uso de redes neuronales entrenadas.*
- Software que combina los resultados de las redes neuronales de óptica difusa y de análisis Raman para la determinación de la composición química y/o características del tejido con criterios específicos como, por ejemplo, la morfología de las calcificaciones presentes en el tejido.

D01 divulga un dispositivo con los mismos elementos que el objeto reivindicado en la reivindicación 6. Si bien en D01 no se menciona explícitamente un software para combinar resultados, implícitamente se entiende que al existir cierta sinergia entre ambas técnicas (tomografía y Raman), necesariamente existe algún programa en el controlador (ref. 30, figura 18) que utilice los datos de ambas para la determinación de la composición y las características del tejido y para su clasificación.

Por lo tanto, el documento D01 afectaría a la novedad de la reivindicación 6 según el artículo 6.1 de la Ley de Patentes.

CONCLUSIÓN

Las reivindicaciones 1 a 5 no parecen cumplir el requisito de actividad inventiva frente al estado de la técnica anterior, según el artículo 8.1 Ley de Patentes. La reivindicación 6 no parece cumplir el requisito de novedad frente al estado de la técnica anterior, según el artículo 6.1 de la Ley de Patentes.