



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 329 963**

② Número de solicitud: 200701407

⑤ Int. Cl.:  
**G01N 21/47** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **23.05.2007**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

Fecha de la concesión: **18.08.2010**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **30.08.2010**

⑮ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**30.08.2010**

⑰ Titular/es: **Universidad de Murcia**  
**Avda. Teniente Flomesta**  
**Edificio de la Convalecencia**  
**30003 Murcia, ES**

⑱ Inventor/es: **Iglesias Casarrubios, Ignacio**

⑳ Agente: **Temño Cenicerros, Ignacio**

⑳ Título: **Procedimiento para la iluminación y adquisición de datos para tomografía óptica y sistema para su aplicación.**

㉑ Resumen:

Procedimiento para la iluminación y adquisición de datos para tomografía óptica y sistema para su aplicación.

La invención se basa en la utilización de un sistema de barrido doble en el que se utilizan dos sistemas ópticos desacoplados de tal forma que uno conduce la luz que sirve para iluminar o excitar fluoróforos en el interior de la muestra mediante la generación de un conjunto de fuentes puntuales sobre la superficie y el otro contiene la luz emitida por el objeto -bien sea luz procedente de procesos de difusión o scattering o luz de fluorescencia- para otro conjunto de puntos que actúan como emisores también situados sobre la superficie. Ambos sistemas ópticos se ajustan de forma dinámica a la topografía de la interfase para mantener las condiciones de iluminación y registro para todos los puntos sobre la interfase. Para ello se utiliza bien una fuente puntual auxiliar, bien la propia fuente de iluminación/excitación junto con un fotodetector puntual auxiliar adicional o el anterior modificándose punto a punto los sistemas ópticos para maximizar la intensidad registrada.

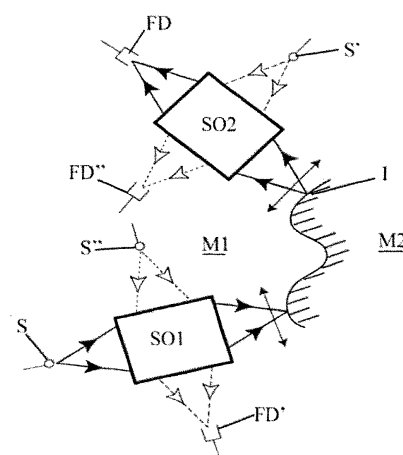


FIG. 1

ES 2 329 963 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la iluminación y adquisición de datos para tomografía óptica y sistema para su aplicación.

5 **Objeto de la invención**

La presente invención se refiere a un sistema de iluminación y adquisición de datos, especialmente concebido para tomografía óptica.

10 El objeto de la invención es proporcionar una implementación práctica mejorada y no invasiva de la técnica de tomografía óptica respecto a sistemas anteriores.

La invención se sitúa en el ámbito de las tecnologías de aplicación médica e investigación en biomedicina.

15 **Antecedentes de la invención**

Existen dos modalidades de tomografía óptica en medios altamente difusores (o de alto *scattering*): tomografía óptica de difusión y tomografía óptica de fluorescencia. La primera, se basa en la utilización de radiación correspondiente a las longitudes de onda ópticas para la localización tridimensional y la cuantificación de regiones de absorción o difusión en tejidos biológicos. La modalidad de tomografía óptica de fluorescencia, también utiliza luz pero, en este caso, con el fin de localizar tridimensionalmente y cuantificar distribuciones de moléculas fluorescentes (fluoroforos o fluorocromos) en tejidos biológicos.

20 Frente a otros sistemas de tomografía, la utilización de radiación electromagnética en las frecuencias ópticas no produce los efectos nocivos asociados al uso de radiación ionizante, tal como la empleada en otros sistemas de tomografía -por ejemplo, rayos X en CT- y se ha propuesto como técnica de detección precoz del cáncer de mama o de monitorización constante de la hemodinámica cerebral en recién nacidos.

30 La tomografía óptica de fluorescencia, además de la ventaja anterior, permite monitorizar tridimensionalmente numerosos procesos biológicos relacionados con la expresión génica, presencia y activación de moléculas o nanopartículas, seguimiento de fármacos, etc. incluso en animales de laboratorio "*in vivo*". Existe una investigación intensa en la mejora de las capacidades de marcadores fluorescentes para la reducción de su toxicidad, funcionalización, ampliación de variedad en frecuencias espectrales de excitación/emisión, transporte, etc. A corto plazo, es previsible la aparición de marcadores fluorescentes inocuos que permita usar esta técnica en diversas aplicaciones en humanos.

35 A pesar de las ventajas señaladas, la utilización de luz presenta también inconvenientes asociados a las características de la propagación de este tipo de radiación en los tejidos que hacen difícil la extracción de información sobre el medio. La propagación, a diferencia de lo que ocurre en medios transparentes como el aire o los líquidos, se caracteriza por la absorción y la existencia de numerosos procesos de difusión (o *scattering*) provocando que la trayectoria de los fotones cambie muchas veces de dirección de forma aleatoria hasta emerger de la muestra donde pueden ser detectados. En estos medios, la propagación de la luz se modela físicamente utilizando ecuaciones de difusión; al contrario que en medios transparentes donde se emplean modelos deterministas utilizando los principios de la óptica ondulatoria o geométrica.

45 Muy esquemáticamente, la implementación práctica de las técnicas de tomografía óptica conlleva la iluminación del tejido y el análisis de la luz difundida. Tanto la fuente de iluminación como el dispositivo de análisis de la luz deben ser, si el sistema es no invasivo, necesariamente externos, lo cual obliga a tener en cuenta que los objetos de interés (por ejemplo, una muestra biológica) están constituidos por medios, en general, altamente difusores (tejidos) rodeados de regiones no difusoras (el aire o fluidos), es decir, la existencia de dos regímenes de propagación en el problema. Sin entrar en detalles, este hecho requiere registrar e incluir la superficie de interfase en el modelo físico utilizado para la interpretación de los datos; modelo que justifica, a su vez, el método computacional de reconstrucción tomográfica.

50 El esquema del proceso de adquisición de datos consiste en iluminar un punto de la superficie de interfase, utilizando luz pulsada o continua, y medir la intensidad de la luz que emerge en otro punto con un fotodetector. Repitiendo esta operación para diferentes puntos, tanto de iluminación como de registro, se construye una matriz de datos que se utiliza en algoritmos matemáticos de reconstrucción tomográfica de las regiones de absorción, en el caso de tomografía óptica de difusión, o de distribución de emisores fluorescentes, en tomografía óptica de fluorescencia.

60 Tradicionalmente, el esquema de registro de datos anterior, y la solución del problema de cambio de régimen de propagación, se ha implementado utilizando fibras ópticas en contacto con la interfase por un extremo y acopladas alternadamente a emisores de luz o fotodetectores por el otro.

65 La utilización de fibras ópticas en contacto tiene varios inconvenientes. Por un lado, hay que acoplar y mantener estables, durante el procedimiento de medida, los extremos de las fibras ópticas sobre la superficie, por ejemplo, en contacto con la piel. También, la densidad de fibras que pueden empacquetarse para funcionar como emisores o detectores, impone un límite a la densidad de puntos de iluminación y registro comprometiendo la densidad de la matriz de datos y, como consecuencia, la resolución del sistema de tomografía. Finalmente, es necesario utilizar, previa

o posteriormente a la colocación de las fibras, un método independiente para determinar la topografía de la superficie de contacto que puede incorporar errores si existen discrepancias entre esta medida y la situación de superficie cuando se obtuvieron los datos de intensidad.

5 Recientemente, presentados como un avance en tomografía óptica de fluorescencia, se han propuesto sistemas experimentales y métodos sin contacto, es decir, sin requerir acoplar fibras ópticas al tejido. En estos sistemas, se incluye, en el modelo físico, la propagación en aire de la luz emitida por un objeto y se utiliza una cámara de CCD en aire; sin embargo, continúa siendo necesario mantener en contacto las fuentes y determinar la topografía de la superficie con un sistema adicional de fotogrametría y establecer y registrar puntos de control para asegurar el ajuste.

10

### Descripción de la invención

15 El sistema de iluminación y adquisición de datos para tomografía óptica que la invención propone, resuelve, de forma plenamente satisfactoria, la problemática anteriormente expuesta en los distintos aspectos comentados. En particular: simplifica el procedimiento, no compromete la densidad de datos e integra el registro de la topografía de la superficie con el sistema de iluminación o registro.

20 Para ello, la invención se basa en la utilización de un sistema de barrido doble en el que se utilizan dos haces de luz desacoplados sustituyendo a las fibras ópticas antes mencionadas, de tal forma que, uno se emplea para iluminar la muestra en un conjunto de puntos sobre la superficie de interfase, por ejemplo, aire-tejido; y el otro está formado por la luz emitida desde otro conjunto de puntos situados también sobre la superficie. La luz contenida en este último haz para cada punto emisor se analiza con un fotodetector. Almacenándose en la memoria de un ordenador, estas medidas son utilizadas posteriormente para la reconstrucción tomográfica.

25 Para generar fuentes de luz sobre la superficie de interfase, homogéneas y puntuales (de pequeña extensión), el haz de iluminación debe focalizarse sobre diferentes puntos de la superficie.

30 Con el fin de que la señal del fotodetector se corresponda con la luz emitida desde un área puntual -de extensión correspondiente a la imagen que el sistema óptico de registro genera del área efectiva (o sensitiva) del fotodetector- sobre la superficie de interfase, se debe ajustar este sistema óptico para que el plano conjugado de imagen de la superficie sensitiva del fotodetector a través del sistema, coincida con la superficie de interfase en esa localización o, de forma equivalente, la superficie de interfase quede enfocada sobre la superficie sensitiva del fotodetector para cada punto.

35 El ajuste de foco, tanto en el haz de iluminación como en el haz correspondiente al sistema óptico de registro, dependerá de cómo se implemente el transporte o *relay* del campo electromagnético desde la fuente a la superficie y desde la superficie al detector. Puede realizarse, por ejemplo, mediante el desplazamiento de una lente sobre una unidad de translación, el cambio controlado en la longitud del sistema óptico, el incremento de distancia entre el sistema óptico y la superficie o cualquier otro medio opto- mecánico u opto-electrónico de cambio de fase en los haces.

45 En el caso de utilizar un sistema óptico de *relay* con lentes y, dentro de las diferentes posibilidades que admite esta opción, usando el desplazamiento de una de ellas como método de ajuste, en el sistema que se preconiza participa una fuente puntual -que puede estar constituida por un láser, una lente de apertura numérica relativamente alta, y un *pinhole* o máscara opaca con una pequeña abertura- mediante la cual se ilumina la superficie de interfase utilizando una pareja de lentes interpuestas entre ambos elementos, de manera que, mediante un divisor de haz entre las dos lentes anteriores y una lente adicional que recoge la luz devuelta por el tejido (o, de forma equivalente, emitida por la superficie de interfase) y reflejada en el divisor, se registra mediante un fotodetector con área activa tal que resulte intrínsecamente puntual o bien que resulte puntual en virtud del empleo de un *pinhole* adicional.

50

Este esquema sirve para construir un sistema de iluminación puntual sobre la interfase. Mediante la variación de la distancia entre la lente más próxima a la superficie y esta última, se obtienen diferentes valores de intensidad en el detector, correspondiendo la intensidad máxima a la posición de mejor foco de la fuente puntual sobre la interfase o, de forma equivalente, el mejor enfoque de la superficie sobre el fotodetector puntual. Fijando esta distancia, el área activa del detector queda conjugada ópticamente con la superficie, que estará iluminada con una fuente de luz que es replica de la fuente puntual modificada por la difracción del sistema óptico. El fotodetector tiene en este caso un carácter auxiliar ya que su uso se limita al ajuste del sistema óptico de iluminación.

60 El sistema óptico de registro que se preconiza está formado por componentes equivalentes a los anteriores, incluyendo una fuente de iluminación puntual. El procedimiento anterior de búsqueda del mejor foco se aplica también en este caso. Desplazando la lente más próxima a la interfase, se encontrará, en un momento dado, una posición que producirá la máxima intensidad que se corresponderá con la situación en la que el sistema óptico de registro esté enfocado. Fijando esta posición y apagando la fuente, el fotodetector medirá la intensidad correspondiente al flujo de luz emitido por el objeto -generado por una fuente de iluminación en una posición diferente sobre la superficie de interfase generada por el haz de iluminación- a través de un área en la superficie de interfase de extensión correspondiente al área equivalente, de acuerdo con los aumentos del sistema, de la apertura del *pinhole* en el plano de la interfase con la limitación en captación de frecuencias espaciales impuesta por la apertura numérica del sistema. En este caso, la fuente puntual tiene un carácter auxiliar ya que su uso se limita al ajuste del sistema óptico registro.

65

## ES 2 329 963 B1

Se debe tener en cuenta que la precisión en el ajuste de los parámetros de los sistemas de conjugación óptica -o lo que es equivalente, la precisión en la determinación de la superficie de interfase- depende del tamaño del pinhole y de la apertura numérica. En la implementación práctica del método que la invención propone debe considerarse este hecho y tener en cuenta que una alta precisión en la topografía puede comprometer, dependiendo de la aplicación concreta, la detectabilidad del flujo que atraviesa la interfase si se utiliza el mismo detector puntual y sistema óptico para ambas tareas: ajuste de la óptica mediante luz reflejada en la interfase y análisis del flujo transmitido a través de la interfase. Teniendo en cuenta esto, se preconiza como alternativa utilizar dos fotodetectores puntuales con diferentes áreas sensitivas en el haz de registro, uno auxiliar dedicado al ajuste de los parámetros ópticos de conjugación con la interfase y otro a la detección de flujo transmitido a través de ella. En el sistema de iluminación, se podrían utilizar, en caso necesario, dos fuentes de diferente extensión: una puntual auxiliar dedicada al ajuste de los parámetros ópticos de conjugación y otra de diferente extensión para formar una fuente de iluminación efectiva (para la excitación de la fluorescencia o como origen de luz difundida) sobre la interfase.

El método expuesto anteriormente de maximización del flujo de energía que atraviesa un *pinhole* para ajustar el haz de iluminación y registro localmente con la superficie de interfase es válido para otros sistemas alternativos de variación de foco.

Tanto para conseguir enfocar el haz de iluminación como el sistema óptico (o haz) de registro para dos conjuntos de puntos, no necesariamente iguales, sobre la superficie, los sistemas anteriores se complementan con un mecanismo genérico de barrido; por ejemplo, introduciendo en el haz ángulos de inclinación con espejos móviles. La densidad de datos alcanzable dependerá de la resolución angular de los sistemas de introducción de inclinación y de la difracción.

La incorporación del mecanismo anterior de barrido al sistema de ajuste de foco, permite que la topografía quede codificada en el parámetro ajustable -en el caso anterior, la posición de la lente- que puede almacenarse en la memoria de un ordenador y es congruente con la iluminación y el registro de información del flujo de luz emitido por la superficie de interfase.

En el modo de reflexión, la invención propone también la simplificación del sistema mediante la posibilidad de combinación de los sistemas ópticos de iluminación y registro en uno solo, posteriormente a la introducción en cada uno de ellos de las correcciones de foco necesarias asociadas a sus respectivas coordenadas sobre la interfase mediante, por ejemplo, un divisor de haz o un espejo dicróico.

El sistema puede simplificarse adicionalmente de varias maneras. Una primera es evitar el uso de la fuente auxiliar y limitar el ajuste de foco para un conjunto de puntos sobre la interfase sólo del haz de iluminación (o bien, evitar el uso de un fotodetector auxiliar limitando el ajuste de foco para un conjunto de puntos sobre la interfase sólo del haz de registro incorporando una fuente auxiliar). La información sobre la topográfica de la superficie de interfase obtenida en ese proceso puede ser utilizada para ajustar el sistema óptico de registro (o de iluminación) para esos mismos puntos u otros, extrapolando sobre los valores obtenidos. Esta implementación conlleva la perfecta caracterización de todo el sistema lo cual se reconoce difícil en la práctica.

Una segunda simplificación posible, teniendo en cuenta que los fotodetectores referidos no se utilizan en ningún caso simultáneamente, puede consistir en utilizar uno sólo, incorporando los componentes ópticos necesarios para llevar la luz emitida desde los puntos sobre la superficie a un fotodetector común mientras que se obturan adecuadamente los haces.

La opción anterior consistente en utilizar sólo el haz de iluminación (o el de registro) para encontrar los parámetros de enfoque, no es posible si el sistema de tomografía opera en transmisión; los elementos auxiliares que sirven para ajustar los sistemas ópticos a la superficie deben, necesariamente, desacoplarse y duplicarse accediendo cada uno a una de las superficies de entrada y salida de la luz. Igual que anteriormente, y dado que los dos fotodetectores no se usan simultáneamente, podrían reducirse a uno en la práctica en las dos modalidades de difusión y fluorescencia.

La invención, en cuanto al procedimiento y método de iluminación se refiere, es válida incluso si fuera necesario modular en el tiempo las fuentes de iluminación, como ocurre en la generación de ondas de densidad de fotones en tomografía óptica de difusión.

Asimismo, la invención es válida, en cuanto al procedimiento y método de ajuste del sistema óptico de registro, independientemente del tipo de análisis del flujo de luz transmitido a través de la superficie de interfase, ya sea la medida de la intensidad total o de otras características tales como variaciones de la intensidad en el tiempo, pruebas que impliquen diferentes longitudes de onda, análisis del espectro angular etc.

### Descripción de los dibujos

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características del invento, de acuerdo con un ejemplo preferente de realización práctica del mismo, se acompaña, como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos en donde, con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

## ES 2 329 963 B1

La figura 1.- Muestra de forma esquemática el principio general del sistema de iluminación y registro para tomografía óptica que se propone.

La figura 2.- Muestra, de forma esquemática, un sistema válido como sistema de iluminación o adquisición de datos para tomografía óptica utilizando una configuración de *relay* mediante lentes, realizado de acuerdo con el objeto de la presente invención, representando un primer ejemplo de implementación práctica del método propuesto de ajuste de cualquiera de los dos sistemas a la superficie de interfase.

La figura 3.- Muestra un subsistema de barrido incorporado al sistema de la figura anterior y que ilustra un segundo principio del procedimiento tanto para el sistema óptico de iluminación como de registro.

La figura 4.- Muestra una posible implementación práctica de la invención aplicado en tomografía óptica en modo de reflexión donde se muestran de forma explícita los módulos de iluminación y el de registro.

La figura 5.- Muestra una posible implementación práctica de la invención aplicado en tomografía óptica en modo de transmisión.

La figura 6.- Muestra, finalmente, un esquema detallado de una posible implementación práctica de la invención especialmente concebida para tomografía óptica de fluorescencia en el modo de reflexión utilizando espejos móviles en planos conjugados.

### Realización preferente de la invención

A la vista de las figuras reseñadas puede observarse como el procedimiento de la invención se basa en la utilización de un sistema de barrido doble en el que se utilizan dos haces de luz desacoplados de tal forma que, uno, se emplea para iluminar la muestra en un conjunto de puntos sobre la superficie, y el otro, recoge la luz emitida por el objeto para otro conjunto de puntos emisores también situados sobre la superficie.

Tal como se representa en la figura 1, para conseguir diferentes fuentes de luz sobre la interfase, homogéneas y de pequeña extensión, una fuente puntual (S), alejada y externa, se conjuga (o, de forma equivalente, se transporta) con un sistema óptico, (SO1), con diferentes puntos de la superficie interfase, (I), siendo ésta genérica y de topografía desconocida *a priori*, de forma secuencial, modificando el sistema óptico (SO1), y activamente, una vez automatizando el proceso de ajuste con un ordenador. De igual manera, para conseguir que la señal de un fotodetector puntual (FD), alejado y externo a la superficie de interfase, se corresponda con el flujo de luz emitido a través de múltiples áreas de pequeña extensión sobre la interfase (I), el área sensitiva del detector se conjuga ópticamente secuencialmente y activamente con diferentes puntos de la superficie utilizando el sistema óptico (SO2). Para el ajuste de los sistemas ópticos, se preconiza también el uso de un detector puntual auxiliar (FD') para el ajuste del sistema (SO1) utilizando la luz reflejada hacia atrás en la interfase; y el uso de una fuente puntual auxiliar (S') para el ajuste del sistema (SO2) utilizando el detector (FD) y la luz reflejada hacia atrás procedente de la fuente auxiliar (S'). Se prevé también un sistema, bien de desplazamiento de los subsistemas de iluminación y registro, bien el cambio de los ejes ópticos, para el barrido de la interfase punto a punto. La invención, recoge la posibilidad de que el área sensitiva del fotodetector (FD) sea la adecuada para obtener cierta precisión en la función de ajuste del sistema óptico (SO2) utilizando luz reflejada pero no para la función de analizar la luz que atraviesa la interfase si el flujo es demasiado débil. En ese caso, se prevé, bien el cambio dinámico del área sensitiva del fotodetector (FD) de acuerdo con cada función, bien el posible uso de un segundo fotodetector (FD'') con diferente área sensitiva también conjugado con la interfase a través del sistema óptico (SO2). De igual forma, la fuente de iluminación (S) puede ser de extensión adecuada para la función de ajuste del sistema óptico (SO1) pero inadecuada para la función de formar fuentes de iluminación de cierta extensión sobre la interfase. En este caso, se prevé, bien el cambio dinámico de la extensión de la fuente (S) para cada función, bien el posible uso de una segunda fuente (S'') de extensión diferente también conjugada con la interfase a través de (SO1).

Tanto para el sistema óptico de iluminación, (SO2), como el de registro, (SO2), pueden existir diferentes diseños de conjugación o transporte (*relay*) del campo eléctrico de la luz y diferentes métodos de ajuste de estos sistemas para puntos arbitrarios de una superficie de interfase de topografía genérica y desconocida *a priori*. En el caso de que los sistemas de conjugación óptica se basen en el empleo de lentes en una configuración de *relay*, caben diferentes posibilidades de ajuste activo: mediante el desplazamiento de una de las lentes sobre una unidad de translación, a través de cambio controlado en la longitud del sistema óptico mediante la translación de espejos o a través del uso de cualquier otro dispositivo optoelectrónico de introducción de un cambio controlado de fase.

Como ejemplo, en el caso particular de que el ajuste activo se realice mediante el desplazamiento de una lente, las posiciones de la unidad de translación se encuentran utilizando un sistema como el representado esquemáticamente en la figura 2, en el que participan una fuente puntual emplazada en el punto (S1), (en la figura construida utilizando un láser (L), una lente de apertura numérica alta, (L1), y un *pinhole* (máscara opaca con una pequeña abertura) en el plano (P1)). Esta fuente producirá un máximo de intensidad en el plano (P2) utilizando el sistema óptico constituido por las lentes (L2) y (L3); esta última con capacidad de desplazamiento axial. La luz reflejada por la interfase se recoge de nuevo con la lente (L3), se refleja posteriormente en un divisor de haz, (DH), atraviesa una lente adicional (L4) y un *pinhole* situado en el plano (P3). Un fotodetector (FD) con cierta área efectiva (sensitiva), se sitúa detrás del *pinhole* recogiendo la luz que es capaz de atravesarlo. El sistema *pinhole*-fotodetector cumple la función de detector

## ES 2 329 963 B1

puntual al que se ha referido con anterioridad, constituyendo el área del *pinhole*, el área efectiva del fotodetector. Con esta configuración, sólo en el caso de que la superficie de interfase, (I), coincida con el plano (P2), se obtendrá un máximo en la señal generada por el fotodetector. Dada una distancia cualquiera entre el plano (P2) y la superficie (I), se obtendrá cierto valor de intensidad en el fotodetector (FD). El procedimiento de ajuste de la lente (L3) consiste en su desplazamiento axial hasta obtener el valor de intensidad máximo en el fotodetector (FD). Esa posición de la lente (L3) permite que se forme una imagen de la fuente puntual en (S 1) en (S' 1) estando (S 1') sobre la superficie de interfase (I). Manteniendo la lente (L3) en esa posición, si el láser (Lem) se apaga y existe flujo de luz a través de la interfase (I) debido a la existencia de una fuente de luz alternativa, la intensidad en el fotodetector (FD) se corresponde con el flujo de luz emitido por el objeto a través de una pequeña área en la superficie de interfase de extensión correspondiente al área equivalente (de acuerdo con los aumentos del sistema óptico) de la apertura del *pinhole* en el plano (P2) sobre la superficie de interfase (I), con la limitación de frecuencias espaciales impuesta por la apertura numérica del sistema óptico.

El procedimiento descrito en el apartado anterior, basado en maximizar la señal en un detector puntual, es válido para otras opciones de ajuste de la conjugación óptica de fotodetectores y fuentes con la superficie de interfase del sistema de iluminación o de registro.

Siguiendo con el ejemplo de sistema óptico de *relay* o conjugación óptica mediante lentes, desplazando una de ellas, tanto para conseguir enfocar el haz de iluminación como el sistema de registro para diferentes puntos sobre la superficie, el sistema de la figura 2 se complementa según se describe en la figura 3. Consistiendo la extensión en añadir un mecanismo genérico, (SC), que introduce en el haz un ángulo de inclinación controlado de forma que puedan iluminarse diferentes puntos ((S1'), (S2''), etc. sucesivamente sobre la interfase. En la figura 3 se representa el proceso de ajuste de la posición de la unidad de translación para diferentes puntos sobre la superficie, siguiendo la estrategia definida anteriormente para localizar las posiciones de la lente (L3), de acuerdo con la topografía de la superficie. Los valores obtenidos para el desplazamiento de la lente (L3) pueden almacenarse en la memoria de un ordenador asociados a los de variación de ángulo del sistema (SC) y codifican la topografía de la superficie, dato que, como se ha indicado antes, es necesario para la reconstrucción tomográfica. Una vez ajustada la lente (L3) para una posición sobre la interfase, por ejemplo (S1'), si se apaga el láser (Lem), y existen fuentes de luz alternativas, la señal del fotodetector (FD) estará relacionada la intensidad correspondiente al flujo emitido a través del área sobre la superficie de interfase (I) de extensión correspondiente a la imagen del área activa del fotodetector (área del *pinhole*) sobre la interfase centrada en el punto (Sr). Este proceso se repite para otros puntos (S2') cambiando el ángulo introducido por el sistema (SC).

El sistema completo de iluminación y registro se representa en la figura 4 y consiste, en esencia, en duplicar el sistema de la figura 3. El sistema de iluminación tiene como origen el láser (Lex) que genera una fuente puntual en (S2); el sistema (SC2) introduce un ángulo de tal forma que se genera la imagen de la fuente en el punto (S2) en la posición (S2'). La señal producida por el fotodetector (FD2) sirve para encontrar el desplazamiento correcto de la lente (L9) de tal forma que (S2') se sitúe sobre la interfase (I). Por otro lado, el láser (Lem) produce una fuente puntual en (S1) que, para un ángulo determinado introducido por (SC1), se transportará ópticamente al punto (S1'). El fotodetector (FD1) sirve para ajustar la lente (L4) de tal forma que (S1') coincida con la interfase (I). Mientras que Lex permanece encendido y SC 1 y SC2 no modifican su estado, se apaga el láser (Lem). En esta situación, coincidente con la mostrada en la figura 4, (S2'), actúa como fuente de excitación/iluminación puntual sobre la interfase, registrando el fotodetector (FD1), la luz emergente del punto (S1') sobre la interfase (renombrado (S3) en la figura 4) conjugado con el punto (S3') sobre el *pinhole* en el plano (P2). El proceso: cambio de estado en (SC1), (SC2), láseres (Lex) y (Lem), encendidos; ajuste de las lentes (L9) y (L4) utilizando las señales proporcionadas por (FD1) y (FD2); láser (Lex) encendido y láser (Lem) apagado; registro de la intensidad medida por el fotodetector (FD1); se repite para diferentes puntos sobre la superficie (I), construyendo el conjunto de datos que, junto con la información topográfica recogida en el mismo proceso, se utilizan para resolver el problema de reconstrucción tomográfica.

A partir del establecimiento de un esquema de distribución de fuentes y detectores en el plano transversal, en donde la densidad de datos queda condicionada principalmente por la resolución angular de los sistemas (SC1) y (SC2), todos los procesos anteriores pueden ser controlados de forma automática con un ordenador de tal forma que tanto el sistema de iluminación como el de registro, se adapte de forma activa a la superficie de interfase sea ésta cual sea.

Si el destino del sistema es la modalidad de tomografía óptica de difusión, se utilizaría el divisor de haz, (DH). En tomografía óptica de fluorescencia, puede usarse, en lugar del divisor de haz, un espejo dicróico, (ED), y/o un filtro espectral, (F), para bloquear la llegada al detector de luz con la frecuencia de excitación generada por el láser (Lex). En este último caso, la frecuencia del láser (Lem) debe ser tal que la luz atraviese el espejo dicróico (ED) y el filtro (F). Una opción alternativa es utilizar un único láser, (Lex), dividiendo el haz en dos partes mediante un nuevo divisor de haz, de tal forma que uno de los haces genere fuentes en (S1) y el otro en (S2). En tomografía óptica de difusión, sólo un láser es necesario ya que sólo una longitud de onda esta en juego y el proceso de apagar el láser, indicado anteriormente, se substituye por el cierre de un obturador; con un solo láser, en tomografía óptica de fluorescencia, sería necesario incorporar en el sistema electromecánicamente los componentes ED y/o (F).

En principio, el uso de la fuente generada con los componentes (Lem), (L1), (P1) y (L2) en la figura 4 puede eliminarse totalmente utilizando la fuente en (S2) para, en un barrido preliminar generado con SC2 y procediendo con el método descrito de ajuste activo de la lente L9, determinar, punto a punto, la topografía de la superficie respecto a un plano de referencia. Esta información se utilizaría en una segunda etapa para ajustar la lente (L3) para cada punto

## ES 2 329 963 B1

de registro de flujo emergente de la interfase (I) correspondiente a diferentes ángulos introducidos por el sistema (SC2) correspondientes a cada punto de iluminación (S2') (resultaría entonces innecesario también el componente (DH)). Aunque el sistema se simplifica con esta opción, esta estrategia puede tener contrapartidas asociadas al calibrado de los sistemas (SC1) y (SC2) y al hecho de dividir el proceso de adquisición en dos partes: una preliminar, en la que se barre la zona de interés en la interfase con el haz de excitación y se almacenan en la memoria del ordenador los valores de enfoque y, una segunda, en la que se procede a la excitación y registro utilizando los valores guardados, confiando en que, en el intervalo de tiempo entre las dos etapas no se introduzcan inconsistencias en los datos si la estabilidad del objeto no está asegurada.

10 Por otro lado, y con referencia también a la figura 4, teniendo en cuenta que los fotodetectores (FD1) y (FD2) no se utilizan en ningún caso simultáneamente, es posible simplificar aun más el sistema, incorporando los componentes ópticos necesarios para llevar la luz emitida desde los puntos (S2') y (S3) a un fotodetector común, obturando el haz procedente de (S2') cuando se esté registrando luz procedente de (S3).

15 Si el sistema se utiliza en transmisión en lugar de en reflexión deberá modificarse de la forma que se esquematiza en la figura 5. Los sistemas que ajustan el sistema óptico a la superficie deben duplicarse, accediendo cada uno a una de las superficies (I1) e (I2). En el caso de tomografía óptica de fluorescencia se usa un filtro espectral (F) para seleccionar la longitud de onda de emisión y bloquear la de excitación. A pesar de que, en la figura, se muestran dos láseres, (Lex) y (Lem), podría utilizarse uno sólo dividiendo el haz en dos partes, como ya se ha indicado anteriormente. De la misma forma los dos detectores (subsistemas: (L5-P2-D1) y (L10-P4-D2)) podrían reducirse a uno, tanto en el caso de tomografía óptica como en el de tomografía óptica de fluorescencia.

Un ejemplo más concreto es el mostrado en la figura 6, en el que el sistema se emplea en tomografía de fluorescencia para la localización y cuantificación tridimensional de fluorocromos, (FLs), embebidos en un objeto difusor, (O), que puede ser un tejido *ex-vivo* o *in-vivo*. Un láser con longitud de onda correspondiente a la de excitación de los fluorocromos, (Lex), sirve para generar una fuente de luz puntual en el plano (P1'). La lente (L1') enfoca el haz del láser sobre un *pinhole* de tamaño adecuado para dejar pasar la intensidad máxima y filtrar espacialmente el haz. Las lentes (L2') y (L3') forman una imagen del punto sobre el plano (P2') ((P1') y (P2') son planos conjugados). (GS1') es un espejo plano móvil galvanométrico cuyo ángulo se controla electrónicamente y que introduce en el haz un ángulo en el plano horizontal. (L3') y (L4') conjugan el plano que contiene el eje de rotación de (GS1') con el eje de rotación perpendicular de otro espejo móvil de características similares al anterior, (GS2'), que desvía el haz perpendicularmente al plano del dibujo e introduce en el haz un ángulo variable. El espejo (M1') lleva el haz de nuevo al plano horizontal y las lentes (L4') y (L5') conjugan el plano (P2') sobre (P3'). El sistema de lentes (L6') y (L7') conjugan el plano (P3') sobre (P4'), este último coincide con la superficie de interfase. La lente (L6') está montada sobre una unidad de translación motorizada (TS) controlada por ordenador. El espejo M2 y el espejo dicróico DM hacen coincidir el eje de L6' con el de L7.

Parte de la luz se refleja en la interfase siguiendo el camino hacia atrás, primeramente reflejándose en el espejo dicróico (DM) y, después, a través del sistema, reflejándose en el divisor de haz (DH'). La luz continúa después de esta reflexión a través de la lente (L8') que conjuga el plano (P4) sobre el plano (P5') en donde se sitúa un *pinhole*. Detrás, un fotodetector recoge, con ayuda de la lente L9', la intensidad de la luz que es capaz de atravesar el *pinhole*.

Para cada ángulo de los espejos (GS1) y (GS2), correspondientes a unas coordenadas transversales predefinidas en el plano (P4), la unidad de translación se desplaza longitudinalmente mientras se mide la intensidad recogida por el fotodetector. El valor de desplazamiento longitudinal, correspondiente a la intensidad máxima, se almacena en la memoria del ordenador, asociado al valor de las coordenadas transversales. De forma equivalente, con este proceso se definen las coordenadas de un vector de posición en el espacio para un punto sobre la superficie.

También, para un ángulo particular de los espejos (GS1) y (GS2) -una vez concluido el proceso de ajuste de la posición de la lente (L6'), disponiendo ya de una fuente puntual de luz sobre la superficie para la excitación de los fluoróforos en el interior del medio- los espejos móviles (GS1') y (GS2') giran un ángulo determinado asociado a unas coordenadas transversales preestablecidas. La luz procedente del láser (Lem) sirve para el ajuste de la lente (L6) mediante el movimiento de la unidad de translación (TS). Para ello, se utiliza la luz reflejada en la interfase que ahora atraviesa el espejo dicróico (DM) y es detectada con el fotodetector (FD) una vez atravesado el filtro espectral (F). A continuación, el láser (Lem) se apaga y se procede, seguidamente, a adquirir y almacenar en un ordenador el dato de intensidad de la luz de fluorescencia emergente de la superficie -capaz de atravesar también (DM) y (F) - asociándolo a las coordenadas de excitación y emisión sobre la superficie.

El procedimiento, controlado automáticamente por un ordenador, se repite para diferentes coordenadas para la fuente de excitación (ángulos de GS1' y GS2') y, para cada una de ellas, diferentes coordenadas del punto de emisión (ángulos de (GS1) y (GS2)) construyendo así la matriz de datos necesaria para utilizar un algoritmo de reconstrucción tomográfica que dará como salida la localización y cuantificación de los fluorocromos en el medio.

65

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la iluminación y adquisición de datos en tomografía óptica, **caracterizado** porque tiene la capacidad de iluminar la superficie de interfase, (I), que separa medios de diferentes características ópticas, (M1) y (M2), mediante conjugación óptica de una fuente de luz considerada puntual, alejada de la interfase e inmersa en el primer medio (S); y también porque se adquiere información del flujo de luz que atraviesa la interfase procedente del segundo medio, (M2), en dirección al primero, (M1), mediante un fotodetector considerado puntual, (FD), alejado de la interfase, inmerso en el primer medio, conjugado ópticamente con un área considerada puntual en la superficie de interfase; habiéndose previsto el ajuste automático y activo de los parámetros del sistema óptico necesarios para realizar la conjugación óptica de forma dinámica con diferentes puntos de la superficie de interfase, tanto del sistema óptico correspondiente a la de la fuente de iluminación, (SO1), como el sistema óptico correspondiente al fotodetector, (SO2); habiéndose previsto para el antecitado ajuste utilizar una fuente puntual auxiliar, (S'), adicional o no a la anterior, y un fotodetector puntual auxiliar, (FD'), adicional al anterior o no, llevándose a cabo un procedimiento de búsqueda mediante la variación de los parámetros de los sistemas ópticos de conjugación, (SO1) y (SO2), entre fuentes de iluminación, (S) y (S'), interfase, (I), y fotodetectores, (FD) y (FD'), con el objetivo de maximizar la intensidad detectada de la luz reflejada en la interfase (I); habiéndose previsto también, llevar a cabo el procedimiento anterior para dos conjuntos de puntos, siendo uno de ellos el que contiene los puntos de iluminación de la interfase y el otro puntos en la interfase de caracterización del flujo de luz a través de ésta; habiéndose previsto para ello el uso de un sistema doble de barrido, que funcione introduciendo, a la vez, cambios en los sistemas ópticos de iluminación, (SO1), y registro, (SO2), de forma independiente, y que actúe simultáneamente, de tal forma, que el primero permita generar fuentes puntuales en diferentes posiciones sobre la superficie de interfase (I) y conjugadas ópticamente con la fuente de luz externa puntual (S) y, opcionalmente, estática e inmersa en el primer medio y correspondientes al primer conjunto de puntos, y el segundo para obtener información de flujo, usando un detector puntual externo (FD), opcionalmente estático e inmerso en el primer medio, conjugado ópticamente con diferentes áreas consideradas puntuales coincidentes con la superficie de interfase correspondientes al segundo conjunto de puntos.

2. Sistema de iluminación y adquisición de datos para tomografía óptica, según el procedimiento de la reivindicación 1ª **caracterizado** porque, opcionalmente, se utiliza, en el sistema de iluminación dos fuentes puntuales con diferente extensión dedicándose una (S'') a la función de ajuste del sistema de conjugación óptica (SO1) y la otra (S) a la función de generación de una fuente de iluminación puntual sobre la interfase (I), o una única fuente puntual (S) capaz de cambiar su extensión dinámicamente de acuerdo con cada función.

3. Sistema de iluminación y adquisición de datos para tomografía óptica, según el procedimiento de la reivindicación 1ª **caracterizado** porque, opcionalmente, se utiliza, en el sistema de registro dos fotodetectores puntuales con diferente área sensitiva dedicándose uno (FD'') al ajuste del sistema de conjugación óptica (SO2) y otro (FD) al análisis de la luz transmitida a través de la interfase (I), o un único fotodetector puntual (FD) con capacidad de cambiar su área sensitiva dinámicamente de acuerdo con cada función.

4. Sistema de iluminación y adquisición de datos para tomografía óptica, según el procedimiento de la reivindicación 1ª, **caracterizado** porque, en el ajuste de los parámetros de conjugación óptica participan, como núcleo del sistema, una fuente de luz puntual en el punto (S1), en el plano (P1), una pareja de lentes (L2) y (L3), de manera que generen una fuente conjugada respecto a la anterior en el punto (S'1) en el plano (P2), disponiéndose entre dichas lentes, (L2) y (L3), de un divisor de haz (DH), que dirige la luz reflejada hacia una lente (L4), tras la que se sitúa un fotodetector (FD) puntual en el plano (P3), localizándose posterior a la lente (L4), obligando a que exista una posición de la lente (L3) o, en general, una fase introducida en la luz por este componente, que produzca la señal de valor máximo en el fotodetector (FD) asociada a la situación en la que la fuente en el punto (S'1) coincide con la superficie de interfase (I).

5. Sistema de iluminación y adquisición de datos para tomografía óptica, según el procedimiento de la reivindicación 1ª, **caracterizado** por incorporar en el sistema un mecanismo, (SC), dotado de medios capaces de introducir ángulos controlados en la luz de tal manera que pueda buscarse el valor de los parámetros necesarios para conjugar ópticamente diferentes puntos de la interfase con el fotodetector y la fuente en posiciones fijas en el espacio.

6. Sistema de iluminación y adquisición de datos para tomografía óptica, según el procedimiento de la reivindicación 1ª, **caracterizado** porque, en modo de reflexión, en el sistema óptico, o haz, de iluminación y en el sistema óptico, o haz, de registro, opcionalmente, se utilizan dos subsistemas ópticos genéricos e independientes, (SC1) y (SC2), para introducir ángulos en la luz para barrer diferentes puntos de la superficie de interfase y dos subsistemas ópticos genéricos e independientes de modificación de fase en cada uno de los haces que permitan ajustar la conjugación óptica de fuentes y detectores a la topografía de la superficie de interfase, previamente a la combinación de los haces de iluminación y registro mediante un divisor de haz (DH) o espejo dicróico (ED) en un único sistema óptico común, (L5), situado después -en el sentido del haz de iluminación- y previo a la interfase (I).

7. Sistema de iluminación y adquisición de datos para tomografía óptica, según reivindicación 6ª, **caracterizado** porque, opcionalmente, en sustitución del divisor de haz (DH) o espejo dicróico (ED) próximo a la interfase frontal (I1), incorpora una lente (L6) próxima a la interfase posterior (I2) a la que está asociado un sistema óptico de similares características que el asociado a la lente (L5).

## ES 2 329 963 B1

8. Sistema de iluminación y adquisición de datos para tomografía óptica, según el procedimiento de la reivindicación 1ª y siguientes, **caracterizado** porque los sistemas de barrido de iluminación y registro consisten en dispositivos que introducen ángulos en planos conjugados con el plano correspondiente a la pupila de entrada/salida del sistema óptico que finalmente focaliza la luz de iluminación y primero recoge la luz emitida por la superficie de interfase, y porque los ajustes de enfoques para distintos puntos de la superficie de interfase se realizan modificando los sistemas ópticos entre los planos donde se introducen los ángulos y la pupila de entrada/salida del sistema óptico que focaliza la luz de iluminación y primero recoge la luz emitida por la superficie de interfase.

9. Sistema de iluminación y adquisición de datos para tomografía óptica, según el procedimiento de la reivindicación 1ª y siguientes, **caracterizado** porque los sistemas de barrido consisten en espejos con capacidad de rotación cuyos ejes de rotación se sitúan en planos conjugados entre ellos y también con el plano correspondiente a la pupila de entrada o salida del sistema óptico que focaliza la luz de iluminación y recoge la luz emitida por la superficie de interfase.

10. Sistema de iluminación y adquisición de datos para tomografía óptica, según el procedimiento de la reivindicación 1ª y siguientes, **caracterizado** porque las fuentes puntuales y/o los fotodetectores puntuales consisten en fuentes y/o fotodetectores no puntuales modificadas en virtud del uso de lentes que enfocan la luz sobre *pinholes*.

11. Procedimiento para la iluminación y adquisición de datos en tomografía óptica, según el procedimiento de la reivindicación 1ª y siguientes, **caracterizado** porque se realiza un barrido preliminar de la superficie de interfase utilizando una fuente puntual y un fotodetector puntual y la información topográfica obtenida sobre la superficie a través de la búsqueda de la intensidad máxima en la luz reflejada se utiliza en una siguiente etapa para ajustar punto a punto el sistema de registro y, opcionalmente, si es puntual, el sistema de iluminación.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

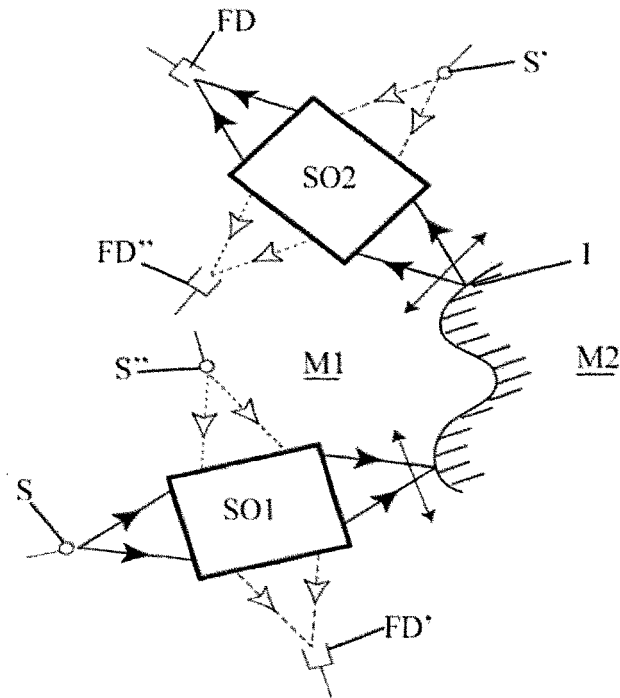


FIG. 1

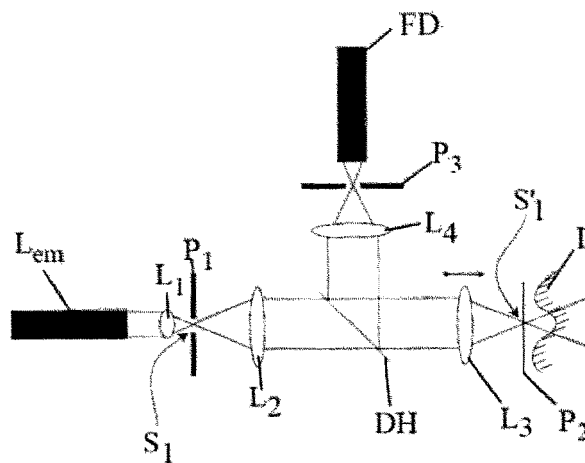


FIG. 2

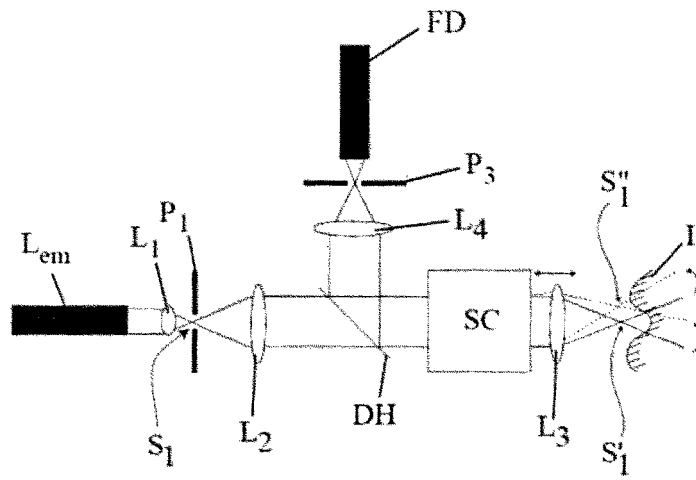


FIG. 3

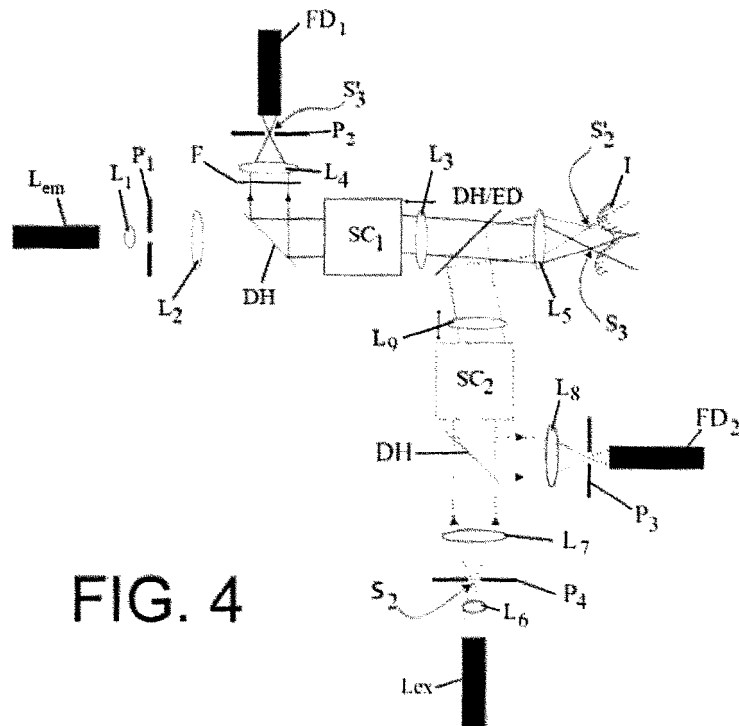


FIG. 4





OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 329 963

② Nº de solicitud: 200701407

③ Fecha de presentación de la solicitud: **23.05.2007**

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **G01N 21/47** (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	SCHULZ R. et al. "Noncontact optical tomography of turbid media", Optics Letters, USA, 15.09.2003, vol. 28, nº 18, páginas 1701-1703.	1-11
A	Base de datos Inspec, nº 8527500, RIPOLL J. et al. "Imaging scattering media from a distance: theory and applications of noncontact optical tomography", resumen, Modern Physics Letters B, 20.12.2004.	1-11
A	DOMANSKI A W "Measurement of object position inside high-scattering medium by use of optical tomography method with neural processing", proceedings of the SPIE, USA, 2003, vol. 5064, páginas 303-308.	1-11
A	VASEFI F. et al. "Subsurface bioimaging using angular domain optical backscattering illumination", Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference, 03.08.2006, páginas 1932-1936.	1-11
A	GODAVARTY A. et al. "Fluorescence-enhanced optical imaging of large phantoms using single and simultaneous dual point illumination geometries", Medical Physics, vol. 31, nº 2, páginas 183-190.	1-11
A	Base de datos Inspec, nº 9423731, CHAUMET P C et al. "Three-dimensional optical imaging in layered media", resumen, Optics Express, 04.2006.	1-11
A	WO 2004021862 A2 (GENG, J) 18.03.2004, todo el documento.	1-11
A	WO 0202012 A1 (BIOPHYDERM) 10.01.2002, todo el documento.	1-11

#### 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:

<b>Fecha de realización del informe</b> 18.11.2009	<b>Examinador</b> A. Cardenas Villar	<b>Página</b> 1/5
---	---	----------------------



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 329 963

② Nº de solicitud: 200701407

③ Fecha de presentación de la solicitud: **23.05.2007**

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **G01N 21/47** (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2004113889 A1 (THE TEXAS A & M UNIVERSITY SYSTEM) 29.12.2004 todo el documento.	1-11
A	US 20040262520 A1 (SCHOTLAND et al.) 30.12.2004, todo el documento.	1-11

#### 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

18.11.2009

Examinador

A. Cardenas Villar

Página

2/5

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

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,INSPEC,BIOSIS,MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 18.11.2009

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones	1 - 11	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones		<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones	1 - 11	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones		<b>NO</b>

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 ha sido publicada.

**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	Schulz R. et al. "Noncontact optical tomography of turbid media", Optics Letters, USA, 15.09.2003, vol. 28, nº 18, páginas 1701-1703	15.09.2003
D02	Base de datos Inspec, nº 8527500, Ripoll J. et al. "Imaging scattering media from a distance: theory and applications of noncontact optical tomography", resumen, Modern Physics Letters B, 20.12.2004	20.12.2004
D03	Domanski A W "Measurement of object position inside high-scattering medium by use of optical tomography method with neural processing", proceedings of the SPIE,usa,2003,vol. 5064,páginas 303-308	2003
D04	Vasefi F. et al."Subsurface bioimaging using angular domain optical backscattering illumination", Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference,3.8.2006, páginas 1932- 1936	03.08.2006
D05	Godavarty A. et al. "Fluorescence-enhanced optical imaging of large phantoms using single and simultaneous dual point illumination geometries",Medical Physics, vol. 31, nº 2, páginas 183-190	01.02.2004
D06	Base de datos Inspec, nº 9423731, Chaumet P C et al. "Three-dimensional optical imaging in layered media", resumen, Optics Express, 04.2006	04-2006
D07	WO 2004021862 A2	18.03.2004
D08	WO 0202012 A1	10.01.2002
D09	WO 2004113889 A1	29.12.2004
D10	US 20040262520 A1	30.12.2004

Observaciones sobre documentos:

Los documentos D01 - D10 reflejan diferentes aspectos del estado de la técnica

**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**

Los documentos considerados reflejan diferentes aspectos del estado de la técnica pero, en opinión de esta Administración, no afectarían ni a la novedad ni a la actividad inventiva de la solicitud en estudio