

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
30 de diciembre de 2021 (30.12.2021) **WIPO | PCT**

(10) Número de publicación internacional
WO 2021/260245 A1

- (51) Clasificación internacional de patentes:
A61B 6/00 (2006.01) *F01N 21/62* (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2021/070451
- (22) Fecha de presentación internacional:
18 de junio de 2021 (18.06.2021)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:
U202031384 26 de junio de 2020 (26.06.2020) ES
- (71) Solicitantes: **FUNDACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN MARQUÉS DE VALDECILLA** [ES/ES]; Fundación IDIVAL, Avda. Cardenal Herrera Oria s/n, 39011

Santander (ES). **SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD** [ES/ES]; Servicio Cántabro de Salud, Avda. Cardenal Herrera Oria s/n, 39011 Santander (ES). **UNIVERSIDAD DE CANTABRIA** [ES/ES]; Universidad de Cantabria, Pabellón de Gobierno, Avda de los Castros s/n, 39005 Santander (ES). **FOTOGLOSS, S.L.** [ES/ES]; Barrio Borrancho N°5, 39110 Soto de la Marina (ES).

(72) **Inventores: FERNÁNDEZ LUNA, José Luis**; Fundación IDIVAL, Avda. Cardenal Herrera Oria s/n, 39011 Santander (ES). **MARTÍN LÁEZ, Rubén**; Fundación IDIVAL, Avda. Cardenal Herrera s/n, 39011 Santander (ES). **VELÁSQUEZ RODRÍGUEZ, Carlos José**; Fundación IDIVAL, Avda. Cardenal Herrera s/n, 39011 Santander (ES). **MORENO GRACIA, Fernando**; Universidad de Cantabria, Avda. de los Castros s/n, 39005 Santander (ES). **GONZÁLEZ FERNÁNDEZ, Francisco**; Universidad de Can-

(54) Title: OPTICAL DEVICE FOR IDENTIFYING TUMOUR REGIONS

(54) Título: DISPOSITIVO ÓPTICO PARA IDENTIFICACIÓN DE REGIONES TUMORALES

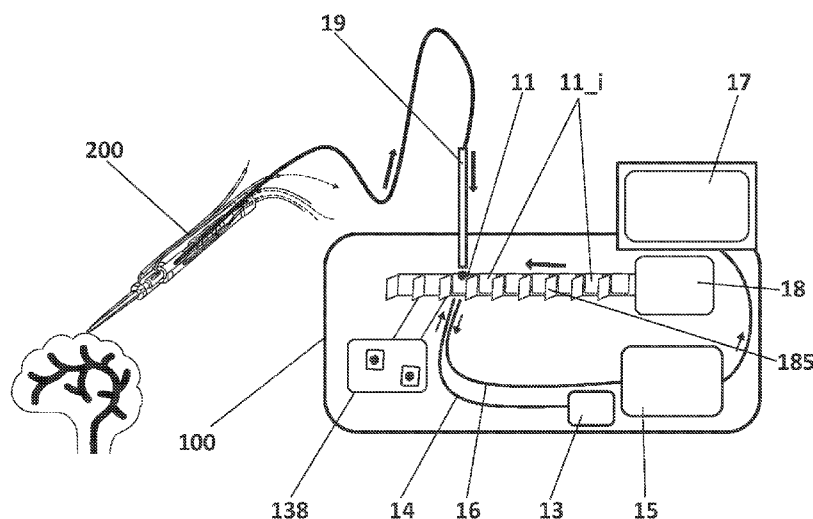


FIG. 2

(57) **Abstract:** The present invention relates to an optical device for identifying tumour regions in different organs, such as the brain. The device (100) comprises: a plurality (11_i) of chips, each chip having a metallic nanostructured surface; means for receiving a tissue sample to be analysed and depositing it on one of the chips (11) when the chip is disposed in an illumination area; a light source (13) configured to provide a light beam to illuminate the chip (11) on which the sample has been deposited; and a spectrometer (15) for receiving a light beam reflected by the chip (11), configured to extract the spectral response of the light reflected by same. The spectral response depends on the refractive index of the tissue sample analysed, which, in turn, depends on whether the tissue is necrotic, tumoural or peritumoural.

[Continúa en la página siguiente]

tabria, Avda. de los Castros s/n, 39005 Santander (ES).

FRANCO PÉREZ, Alfredo; Universidad de Cantabria, Avda. de los Castros s/n, 39005 Santander (ES). **VIDAL SÁNCHEZ, Verónica**; Fundación IDIVAL, Avda. Cardenal Herrera Oria s/n, 39011 Santander (ES).

(81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un dispositivo óptico para identificación de regiones tumorales en distintos órganos, como por ejemplo el cerebro. El dispositivo (100) comprende una pluralidad de chips (11 _i), cada chip con una superficie metálica nanoestructurada, medios para recibir una muestra de tejido a analizar y para depositarla sobre uno de los chips (11) cuando esté situado en una zona de iluminación, una fuente de luz (13) configurada para proporcionar un haz de luz para iluminar el chip (11) sobre el que se ha depositado la muestra, un espectrógrafo (15) para recibir un haz de luz reflejado por dicho chip (11) configurado para extraer la respuesta espectral de la luz reflejada por el mismo. La respuesta espectral depende del índice de refracción de la muestra de tejido analizado, que a su vez depende de si el tejido es un tejido necrosado, tumoral o peritumoral.

DESCRIPCIÓN

DISPOSITIVO ÓPTICO PARA IDENTIFICACIÓN DE REGIONES TUMORALES

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención pertenece al sector médico quirúrgico, en particular al del instrumental quirúrgico para la identificación de regiones tumorales en distintos órganos, como por ejemplo el cerebro.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El glioblastoma (GBM) es el tumor cerebral primario más frecuente en adultos y uno de los tumores más agresivos y letales. El tratamiento estándar hoy día es cirugía seguida de radioterapia y quimioterapia con temozolomida. Sin embargo, la esperanza de vida es de unos 12-15 meses. El GBM es un tumor muy invasivo, lo que dificulta una resección completa. La región más problemática, desde el punto de vista quirúrgico, es la que corresponde a los márgenes del tumor. Sistemas que delimiten estos márgenes y distingan el tejido tumoral del parénquima cerebral, pueden ayudar en la toma de decisiones del neurocirujano. Entre las técnicas que se aplican actualmente en la práctica clínica para tratar de delimitar estos márgenes, destacan la resonancia magnética intraoperatoria, el marcaje fluorescente y la anatomía patológica. Estas técnicas se explican a continuación.

Por una parte, de forma previa a la cirugía se obtienen imágenes del tumor del paciente por resonancia magnética nuclear (RMN), que al neurocirujano le sirven de guía para planificar la intervención quirúrgica. Esta técnica se fundamenta en la composición tisular del órgano en cuestión. Además, existe la RMN intraoperatoria, pero entre sus inconvenientes, destaca que es poco compatible con el instrumental quirúrgico y puede requerir preparación previa del paciente, por lo que habitualmente incrementa el tiempo de cirugía. Además, tiene baja resolución espacial.

También se suelen utilizar contrastes fluorescentes intraoperatorios, como el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), que se administra al paciente antes de la cirugía y se incorpora al tumor. Durante la cirugía, al iluminar con luz ultravioleta el área quirúrgica y, utilizando un filtro adecuado en un microscopio, el tumor se visualiza en rojo. Sin embargo, este color se va difuminando al alejarse del núcleo tumoral y se hace de difícil interpretación en los bordes del tumor. Es decir, entre los inconvenientes del marcaje fluorescente destaca su baja sensibilidad y resolución. Además, es invasivo y requiere preparación previa del paciente, por lo que habitualmente incrementa el tiempo de cirugía.

Actualmente, la anatomía patológica, que se fundamenta en la composición celular del tejido, determina las características del tejido extirpado, y este es el *gold standard* en la identificación de tejido tumoral. Sin embargo, además de su baja resolución espacial, su principal inconveniente es que no proporciona resultados en tiempo real y necesita interpretación de un especialista.

A pesar de la existencia de estas técnicas, como se ha descrito, en muchos casos no es posible identificar de forma rápida y fiable la región peritumoral –es decir, el tejido adyacente al tumor- relevante para intentar la extirpación completa del tumor, respetando el tejido sano. Este problema es muy relevante en el caso de los tumores cerebrales, tales como el GBM, en los que es especialmente necesario identificar con precisión el tejido cerebral adyacente al tumor, respetando al máximo el tejido sano, para que la extirpación completa del tumor afecte lo menos posible al correcto funcionamiento del cerebro.

Por otra parte, la plasmónica es un área científico-tecnológica relativamente moderna que se asienta en principios básicos de la óptica y la física de materiales, normalmente en el rango de la radiación visible-infrarrojo cercano (longitudes de onda entre 0,3 y 2 μ m). Su objeto de estudio son los plasmones o resonancias plasmónicas: excitaciones colectivas de los electrones cuasi-libres presentes en los metales conformados a tamaño nanométrico, que en resonancia constituyen los plasmones superficiales localizados (LSPR). Para aplicaciones que requieran montajes de reducido tamaño, esta disciplina permite aprovechar los altos campos electromagnéticos que se generan en la configuración LSPR al iluminar estructuras metálicas organizadas a nivel nanométrico.

A día de hoy existe la necesidad de desarrollar técnicas intraoperatorias, que identifiquen con precisión los límites tumorales en tiempo real y que sean más fiables que los sistemas intraoperatorios actuales.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un nuevo dispositivo basado en tecnología plasmónica -chip plasmónico- para la discriminación de las diferentes regiones tumorales, por ejemplo del GBM, en tiempo real. Concretamente, el dispositivo permite identificar en tiempo real al menos el tejido necrótico, tumoral y tejido peritumoral. Es decir, la adquisición y análisis de la respuesta espectral del chip en contacto con el tejido desde que se ilumina el chip se realiza en tiempo real. La respuesta del chip está basada en la transmisión óptica extraordinaria, fenómeno debido a la excitación de los plasmones superficiales del chip. En el contexto de la presente invención, el término “tiempo real” se refiere a un tiempo comprendido dentro de un rango que varía entre un valor mínimo $V_{\min}$ y un valor superior de

varias decenas de segundos, tal como un rango que varía entre un valor mínimo $V_{\min}$ y un valor superior de 120 s (segundos), o un rango que varía entre un valor mínimo $V_{\min}$ y un valor superior de 60 s, o un rango que varía entre un valor mínimo $V_{\min}$ y un valor superior de 30 s, o un rango que varía entre un valor mínimo $V_{\min}$ y un valor superior de 15 s. Teniendo en cuenta la tecnología actual, el valor mínimo $V_{\min}$ puede ser, por ejemplo, pero sin carácter limitativo, 10 ms (milisegundos). Sin embargo, un experto en la materia entenderá que la evolución de la tecnología puede permitir reducir el valor mínimo $V_{\min}$ del rango a un valor mínimo menor que 10 ms, tal como un valor mínimo de 5 ms o un valor mínimo de 1 ms. En cualquier caso, en el contexto de la presente invención el término “tiempo real” se entiende como un periodo de tiempo sustancialmente inferior a la duración de la cirugía, de forma que durante la intervención pueda realizarse la identificación precisa del tumor.

El dispositivo de la invención permite realizar determinaciones tumorales que no necesitan marcajes ni preparación del paciente. El dispositivo permite también obtener información en tiempo real durante la intervención quirúrgica, de fácil interpretación para el cirujano y resto de personal sanitario. Por ejemplo, la información se puede proporcionar en forma de código de colores. El dispositivo puede además incorporarse con facilidad a la dinámica habitual de trabajo del personal de quirófano, en particular del cirujano.

El dispositivo tiene una alta resolución espacial, de aproximadamente $1 \mu\text{m}^2$ (10^{-12} metros cuadrados), superior en seis órdenes de magnitud a la que típicamente presenta la resonancia magnética nuclear (RMN), que varía entre 0,5 y 1,5 mm^2 (10^{-6} metros cuadrados).

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo quirúrgico para la identificación de regiones tumorales durante una intervención quirúrgica. El dispositivo comprende: una pluralidad de chips, donde cada chip tiene una superficie metálica nanoestructurada; medios para recibir una muestra de tejido humano o animal a analizar y para depositar dicha muestra sobre un chip de dicha pluralidad de chips cuando dicho chip está situado en una zona de iluminación; una fuente de luz configurada para proporcionar un haz de luz para iluminar el chip situado en la zona de iluminación y sobre el que se ha depositado la muestra; y un espectrógrafo para recibir un haz de luz reflejado por dicho chip, estando el espectrógrafo configurado para extraer la respuesta espectral de la luz reflejada por el chip, donde dicha respuesta espectral depende del índice de refracción de la muestra de tejido analizado, que a su vez depende de si el tejido es un tejido necrosado, tumoral o peritumoral.

En realizaciones de la invención, el chip comprende una primera fibra óptica conectada a la fuente de luz y configurada para hacer llegar el haz de luz hasta el chip, y una segunda fibra

óptica configurada para recoger el haz de luz reflejado por el chip y hacerlo llegar al espectrógrafo.

En realizaciones de la invención, el dispositivo comprende una lente focalizadora y colectora situada entre el chip y el extremo de las fibras ópticas, configurada para que la luz emitida por la primera fibra óptica sea focalizada por la lente y la luz recibida por la segunda fibra óptica sea recogida por la lente.

En realizaciones de la invención, el dispositivo comprende: una pieza de terminación de fibras ópticas para acoplar las fibras de entrada y salida; y un soporte para la lente focalizadora y colectora; estando el soporte configurado para acoplarse a la pieza de terminación de fibras ópticas.

En realizaciones de la invención, el dispositivo comprende un tubo para proteger y soportar al menos una porción de las fibras de entrada y salida.

En realizaciones de la invención, el dispositivo comprende un transportador para hacer avanzar un chip de dicha pluralidad de chips hacia la zona de iluminación, donde el transportador comprende una pieza fija y una pieza móvil configurada para deslizarse a lo largo de la pieza fija, donde dicha pieza móvil comprende una pluralidad de hendiduras configuradas para acoplar sobre cada una de ellas un chip de la pluralidad de chips.

En realizaciones de la invención, la pieza comprende un agujero pasante a la altura de la zona de iluminación, y cada hendidura de la pluralidad de hendiduras de la pieza móvil comprende un agujero pasante de forma que, cuando el chip acoplado a una hendidura queda situado en la zona de iluminación, el agujero pasante de la pieza fija y el agujero pasante de la hendidura quedan alineados, permitiendo que el chip sea iluminado a través del agujero pasante y que la luz reflejada por el chip se extraiga por el agujero pasante para ser conducida al espectrógrafo.

En realizaciones de la invención, la superficie metálica nanoestructurada de cada chip es de oro.

En realizaciones de la invención, cada chip tiene una superficie sensora mínima de 2 μm x 2 μm .

En realizaciones de la invención, cada chip tiene una superficie sensora máxima de 10 mm x 10 mm.

En realizaciones de la invención, el espesor de la superficie metálica nanoestructurada de cada chip es de entre 10 y 150 nm.

En realizaciones de la invención, la superficie metálica nanoestructurada de cada chip está nanoestructurada periódicamente en sus dos dimensiones, siendo el periodo de la matriz nanoestructurada de entre 300 y 700 nm.

En realizaciones de la invención, la superficie metálica nanoestructurada de cada chip comprende nanoestructuras cuyo diámetro es de entre 100 y 300 nm.

En realizaciones de la invención, la fuente de luz opera en el espectro de luz visible y en el infrarrojo cercano.

En realizaciones de la invención, el dispositivo comprende además una interfaz conectada al espectrógrafo, configurada para, a partir del resultado espectral obtenido, proporcionar una sugerencia sobre la pertinencia o no de la extirpación del tejido analizado.

En realizaciones de la invención, el dispositivo comprende además un depósito de recogida de chips usados.

En realizaciones de la invención, los medios para recibir una muestra de tejido humano o animal a analizar son un tubo de aspiración insertable en el dispositivo.

En realizaciones de la invención, el dispositivo comprende además un aspirador quirúrgico configurado para aspirar dicha muestra de tejido a analizar y dirigirla hacia el tubo de aspiración.

La sencilla configuración del dispositivo de la invención proporciona un instrumento quirúrgico fácilmente manipulable y que además no requiere preparación previa del paciente. Los chips plasmónicos utilizados proporcionan alta sensibilidad, respuesta rápida, alta resolución espacial, resultados en tiempo real y fácilmente interpretables y pueden ser fácilmente incorporados al instrumental quirúrgico. El dispositivo suple así la ausencia de herramientas que ayuden a los cirujanos –tales como neurocirujanos- a la toma de decisiones de eliminación de tejido en la frontera del tumor.

Ventajas y características adicionales de la invención serán evidentes a partir de la descripción en detalle que sigue y se señalarán en particular en las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Para complementar la descripción y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, de acuerdo con un ejemplo de realización práctica de la misma, se acompaña como parte integrante de la descripción, un juego de figuras en el que,

con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

La figura 1 muestra esquemáticamente las diferentes regiones de un tumor cerebral que pueden ser identificadas por el dispositivo de la invención.

La figura 2 muestra un esquema de un dispositivo basado en la tecnología plasmónica para la identificación de diferentes regiones tumorales, de acuerdo con una posible realización de la invención.

La figura 3 muestra en detalle la configuración del chip con todos sus elementos.

La figura 4A muestra un esquema del diseño de una nanoestructura, en este caso nanoagujeros, implementada sobre una superficie metálica de un chip. En la figura 4A se muestra una distribución de nanoagujeros tal que forma una red cuadrada, pero igualmente se puede utilizar una distribución de nanoagujeros distribuidos de tal forma que sigan una red hexagonal. La figura 4B muestra una fotografía realizada con un microscopio electrónico de barrido de una posible nanoestructura como la de la figura 4A.

La figura 5 muestra resultados experimentales obtenidos con un dispositivo de acuerdo con la invención. Se observan varias imágenes de diferentes tejidos asociados a un GBM, obtenidas mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y, para cada una de ellas, las medidas del índice de refracción de cada tejido.

DESCRIPCIÓN DE UNA FORMA DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

La figura 1 muestra una vista en sección de un esquema de un cerebro (1) en el que se ha identificado un tumor (2). El cerebro puede ser humano o animal. El núcleo del tumor está formado por una zona de necrosis (3). Alrededor del tumor (2) se observa una región peritumoral (tejido adyacente al tumor) (4), formada por tejido sano, con frecuencia infiltrado con células tumorales. El resto de la imagen corresponde al parénquima cerebral. El dispositivo que se describe a continuación es capaz de identificar en tiempo real, durante una intervención quirúrgica –típicamente la intervención destinada a extirpar el tumor- las diferentes regiones del tumor, tales como el tejido tumoral (2) propiamente dicho y la región o tejido peritumoral (4).

La figura 2 muestra esquemáticamente un posible dispositivo (100) para la determinación tumoral (determinación/identificación de diferentes regiones tumorales) en tiempo real, durante una intervención quirúrgica. El dispositivo de la figura 2 está acoplado a unos medios para hacer llegar una muestra de tejido a analizar. En la implementación ilustrada estos medios son un tubo de aspiración (19) insertable en /acoplable al dispositivo (100). El tejido a analizar puede extraerse con un aspirador quirúrgico (200) configurado para aspirar muestras de tejido a analizar y dirigirlas hacia el tubo de aspiración (19). El dispositivo (100)

está basado en tecnología plasmónica y comprende una pluralidad de chips metálicos (11_i) nanoestructurados, también llamados películas metálicas. El dispositivo está formado por una carcasa, caja o envoltente, también llamada módulo de análisis. A través de un orificio practicado en la carcasa, se recibe, por ejemplo mediante el tubo de aspiración (19), en su interior una muestra de tejido humano o animal a analizar. Los chips (11_i) pueden disponerse a lo largo de una pieza transportadora (18) configurada para hacer avanzar los chips de forma que el primero de ellos (el chip (11) más adelantado en la pieza transportadora (18)) quede situado en una zona de iluminación, que coincide además con la zona de llegada de la muestra proporcionada. La superficie nanoestructurada (111) del chip (11) es entonces iluminada mediante una fuente de luz (13), preferentemente mediante una fibra óptica (14) que lleva luz procedente de la fuente de luz (13). El haz de luz reflejado por dicha superficie nanoestructurada (111) del chip (11) es transportado, preferentemente por otra fibra óptica (16), hacia un espectrógrafo, en el que se detecta la respuesta espectral de la luz recibida. La respuesta espectral depende del índice de refracción de la muestra de tejido analizado, que a su vez depende de si el tejido es un tejido necrosado, tumoral, peritumoral o sano. El principio de funcionamiento se corresponde sustancialmente con el esquema de la figura 3.

El fenómeno plasmónico en que se basa el dispositivo (100) es la Transmisión Óptica Extraordinaria (en inglés *Extraordinary Optical Transmission*). Los plasmones de superficie se producen muy próximos a la superficie nanoestructurada, concretamente a una distancia máxima de aproximadamente 300 nm ($1\text{nm} = 1\text{ nanómetro} = 10^{-9}\text{ metros}$) desde dicha superficie, en dirección perpendicular a la misma. Por ello, para que el dispositivo (100) sea sensible a los cambios en la composición del secretoma y tejido, estos cambios tienen que tener lugar dentro de este rango de distancia. Un chip metálico nanoestructurado actúa como biosensor, como se explica más adelante. Cuando se hace incidir un haz de luz sobre una superficie metálica nanoestructurada, ondas electromagnéticas no homogéneas llamadas plasmones superficiales se propagan adheridas a la superficie nanoestructurada. Esta superficie tiene una alta sensibilidad a cambios de las propiedades ópticas del medio circundante.

Como se ilustra en la parte superior izquierda de la figura 3, cada chip (11) (cualquiera de los chips (11_i) de la figura 2) está formado por una película metálica (111) dispuesta sobre un sustrato (113). La película metálica (111) puede adherirse al sustrato (113) mediante una película adhesiva (112), por ejemplo de titanio. El sustrato (113) puede ser un sustrato plástico o un sustrato de vidrio, tal como pyrex, transparente a la longitud de onda de trabajo, es decir, deja pasar la luz completamente o casi completamente. Como metal de la

película metálica (111) puede usarse cualquier metal de alta conductividad, tal como oro, plata, aluminio, cobre o cualquier otro metal plasmónicamente eficiente. En una posible realización, el metal seleccionado es oro (por su biocompatibilidad) al 99.999% de pureza. El espesor de la película metálica (111) es del orden de los nm (nanómetros, 10^{-9} metros), tal como de decenas de nanómetros, preferentemente de entre 10 y 200 nm, tal como de entre 10 y 150 nm, o de entre 20 y 120 nm, o de entre 30 y 100 nm.

La capa metálica (111) del chip (11) está nanoestructurada periódicamente en sus dos dimensiones (anchura y longitud). Es decir, en la película metálica (111) se han practicado un conjunto o red de nanoestructuras (114) (preferentemente agujeros, por ejemplo de sección circular) distribuidas periódicamente con un periodo de centenas de nanómetros. El tamaño de los agujeros es del orden de los nanómetros. El diámetro de cada agujero es preferentemente de entre 100 y 300 nm, tal como de entre 120 y 280 nm, o de entre 150 y 250 nm. Su diámetro es preferentemente menor que la longitud de onda excitadora. Por ejemplo, se pueden trazar nanoagujeros de 200 nm de diámetro. Otras secciones del agujero son posibles, tales como cuadrados, rectangulares, ovalados, octogonales, hexagonales, u otras. Los nanoagujeros pueden atravesar completamente la película metálica del chip o perforarla parcialmente (hasta una cierta profundidad). El periodo de la matriz nanoestructurada (separación entre nanoestructuras consecutivas) es preferentemente de entre 300 y 700 nm, tal como de entre 350 y 650 nm, o de entre 400 y 600 nm. Se elige un periodo que preferentemente sea menor que la longitud de onda excitadora. Se elige un periodo dentro del citado rango para que cuando el chip es sometido a un haz de luz de la longitud de onda adecuada, la zona nanoestructurada del chip sea altamente sensible, a la vez que mantenga la posición espectral de la resonancia EOT (Transmisión Óptica Extraordinaria) dentro de la región de espectro visible y de infrarrojo cercano.

La película metálica (111) del chip (11) es sustancialmente plana porque su espesor (decenas de nanómetros) es varios órdenes de magnitud inferior a su longitud y anchura (típicamente del orden de las decenas o centenas de micras). En una posible realización, el área o superficie sensora del chip (11) está definida por dimensiones (longitud y anchura) idénticas. La dimensión mínima de la longitud y/o anchura de la película metálica (111) es de unas 2 μm (10^{-6} metros), tal como 5 μm , o 10 μm , o 20 μm , o 50 μm , o 100 μm . La dimensión máxima (longitud y/o anchura) puede ser de hasta 10 mm, tal como 5 mm, 2 mm, 1 mm o 0,5 mm. Así, por ejemplo, un posible chip (11) puede tener una superficie sensora 114 mínima de 2 μm x 2 μm = 4 μm^2 . Nótese que una menor área analizada implica una mayor resolución espacial. Y un posible chip (11) puede tener una superficie sensora (114)

máxima de 10 mm x 10 mm = 100 mm². Nótese que una mayor área analizada implica una menor resolución espacial. A modo de ejemplo, se han utilizado chips (11_i) de dimensiones (anchura por longitud) de 1 cm x 1 cm con una superficie sensora (114) de 500 μm x 500 μm.

El límite de detección del dispositivo (100) está definido por la sensibilidad óptica del chip (11), es decir, de cómo se haya nanoestructurado en su fabricación. La sensibilidad óptica del chip (11) puede definirse como la razón entre el desplazamiento espectral (en longitud de onda) y el cambio en el índice de refracción detectado en el tejido bajo análisis. Típicamente la sensibilidad máxima del chip es de unos 500 nm/RIU (RIU: unidades de índice de refracción).

La figura 4A muestra un posible esquema de la zona nanoestructurada de la parte metálica (111) de los chips (11_i) y la figura 4B muestra una imagen SEM (del inglés *Scanning Electronic Microscopy*, Microscopía Electrónica de Barrido) de los nanoagujeros de la figura 4A. El chip ejemplificado en la fotografía está formado por una capa delgada de oro de 50 nm de espesor en la que, mediante técnicas de nanofabricación, se practicaron aperturas circulares (nanoagujeros) de diámetro 200 nm y de simetría periódica cuadrada de 500 nm de periodo. No obstante, el chip (11) no está limitado a la simetría, material y dimensiones del ejemplo de la fotografía. En este caso, la sensibilidad está entre los 400 y los 500 nm/RIU. Es decir, el desplazamiento espectral de un pico de transmisión será de entre 400 y 500 nm por unidad de cambio en el índice de refracción del medio en contacto con el chip. Esta sensibilidad se puede aumentar modificando la nanoestructuración de la superficie durante la fabricación del chip (por ejemplo, geometría (dimensiones y/o forma) de la nanoestructura y periodos en ambas direcciones).

El dispositivo (100) para la determinación tumoral se explica en detalle en referencia con la figura 2 (esquema del dispositivo completo) y figura 3 (detalle de cómo se puede iluminar el chip (11) situado en la zona de iluminación del dispositivo (100), cómo se puede recoger la luz reflejada por el mismo y cómo se puede hacer avanzar un nuevo chip hacia la zona de iluminación).

Durante la cirugía para la eventual extirpación del tumor, por ejemplo GBM, el cirujano suele utilizar un aspirador, tal como un aspirador ultrasónico (200), para retirar el tejido tumoral. El mecanismo de aspiración (por ejemplo, ultrasónica) es convencional y queda fuera del alcance de la presente invención. De manera rutinaria, este material (tejido tumoral extirpado) cae a un recipiente de desechos. Sin embargo, en la implementación mostrada en la figura 2, el aspirador (200) ha sido modificado de forma que el tejido tumoral extirpado no

se desecha, sino que se deposita mediante un tubo de aspiración (19) sobre un chip (11) que va a ser iluminado. El chip (11) que va a ser iluminado forma parte de una pluralidad de chips (11_i) comprendidos en el dispositivo (100) para la discriminación de tejido tumoral o peritumoral, basado en la tecnología plasmónica. Así, si el cirujano toma la decisión de
5 analizar la naturaleza -tumoral o peritumoral- del tejido extirpado, la muestra puede ser iluminada y analizada, como se describe a continuación.

Es decir, el dispositivo (100) recibe una porción de tejido –por ejemplo cerebral-, normalmente aspirado por un aspirador ultrasónico (200) y esa porción de tejido, o una parte de la misma, se hace llegar hasta la superficie del chip (11) mediante por ejemplo un tubo de
10 aspiración (19). El aspirador (200) puede acoplarse al dispositivo (100), por ejemplo a través de un orificio practicado en éste. El tubo de aspiración (19), por ejemplo de plástico, puede acoplarse por su otro extremo a la pieza de mano del aspirador quirúrgico (200). En este caso, el tubo de aspiración (19) transporta una muestra de tejido a analizar hacia el dispositivo o módulo (100), en el que se integra un sistema de medida y análisis de las
15 muestras.

En el módulo (100) se encuentran una serie de chips (11), (11_i), como los descritos en la parte superior izquierda de la figura 3 y ejemplificados en las figuras 4A y 4B, dispuestos sobre un transportador (18). En uso del dispositivo, el transportador (18) lleva cargados
20 varios chips (11_i), de forma que durante la cirugía, a medida que se extirpa y aspira tejido, el cirujano puede decidir sobre la marcha qué porciones de tejido aspirado desea analizar. Es decir, puede repetir este proceso de análisis tantas ocasiones como chips (11_i) hay a lo largo de la pieza transportadora (18), que además es recargable. Se usa, por tanto, un chip nuevo de la pluralidad de chips (11_i), por cada una de las medidas que el neurocirujano quiera realizar. Las dimensiones del chip (11) utilizado pueden depender de las dimensiones
25 y forma del módulo (100). También pueden depender de las necesidades que puedan derivarse de la intervención quirúrgica y del tipo de cirugía a practicar.

Como se muestra en el detalle de la figura 3, el transportador (18) tiene una pieza fija (181) y una pieza móvil (182) diseñada para deslizarse sobre la pieza fija (181). Tanto la pieza fija (181) como la móvil (182) pueden fabricarse de distintos materiales, como plásticos,
30 metales, combinaciones de los mismos, u otros. La pieza móvil (182), que se desliza a lo largo de la pieza fija (181), tiene una pluralidad de hendiduras (121), preferentemente separadas por una distancia regular, dispuestas a lo largo de la pieza (182). Las hendiduras (121) están destinadas a recibir un chip, que se acopla o ajusta a la hendidura (121). Para ello, preferentemente las dimensiones de las hendiduras coinciden sustancialmente con las
35 dimensiones de los chips (11_i). Entre cada par de hendiduras (121) consecutivas, la pieza

móvil (182) tiene una pieza separadora (185). Preferentemente, cada pieza separadora (185) se dispone perpendicular a la superficie de la pieza móvil (182) y, por tanto, perpendicular a las hendiduras (121) y a los chips (11_i) ajustados sobre las mismas. Es decir, las piezas (185) actúan como pequeños tabiques separadores entre chips.

5 Cada hendidura (121) tiene, a la altura de la red de nanoagujeros (114) trazada en cada chip (11_i), es decir, en la superficie de la hendidura (121) que coincide con la superficie nanoestructurada del chip (zona sensora del mismo) cuando el chip se ha ajustado sobre su hendidura (121), un agujero pasante (135) para recibir/proporcionar la luz, es decir, preferentemente para recibir los extremos de las fibras ópticas (14), (16) y que éstas puedan
10 respectivamente iluminar al chip (11) y recoger la luz reflejada por el chip. A su vez, la pieza fija (181) tiene también un agujero pasante (145) alineado con el agujero pasante (135) de la hendidura correspondiente de la parte móvil (182) (alineado cuando la hendidura de la parte móvil se sitúa en la zona de iluminación).

Durante el uso del dispositivo (100), una muestra de tejido, por ejemplo aspirada por el
15 aspirador (200) y proporcionada al dispositivo (100) mediante el tubo de aspiración (19), es depositada por el tubo de aspiración (19) sobre el chip (11) que corresponda a la zona de iluminación de acuerdo con el avance de la pieza móvil (181). Al avanzar sobre la pieza móvil (182), en cuyas hendiduras (121) se han dispuesto los chips a usar, el chip (11) más adelantado llega a la zona de iluminación y recibe la muestra sobre su zona
20 nanoestructurada (zona sensora). La luz incide sobre la superficie nanoestructurada del chip (11) a través de los agujeros pasantes (145), (135) de las piezas fija (181) y móvil (182), respectivamente, como se explica más adelante. En una posible realización, el tamaño de cada agujero pasante (145), (135) es proporcional al tamaño de la superficie sensora (114) del chip (11). A modo de ejemplo, y de forma no limitativa, el área de este agujero puede
25 variar entre en un rango de entre 0,5 y 120 mm².

El chip (11) situado en la zona de iluminación es iluminado por un haz de luz, preferentemente a través de una fibra óptica (14) conectada a una fuente de iluminación (13), que puede estar comprendida en el interior de la carcasa o módulo. La fuente de iluminación (13) proporciona preferentemente luz visible y en el infrarrojo cercano.
30 Preferentemente, la longitud de onda emitida está en el rango espectral de 500-900 nm. En una posible implementación, la fuente (13) emite luz blanca de banda ancha, tal como la emitida por una lámpara halógena, por ejemplo una lámpara halógena de Tungsteno. En otra posible implementación, puede usarse un diodo emisor de luz (LED) que proporciona luz con una anchura espectral menor. Como se esquematiza en la figura 3, la luz procedente
35 de la fuente (13) se hace incidir sobre el chip (11) a través de los agujeros pasantes (145),

(135), de forma que el spot de iluminación cubra al menos la zona nanoestructurada (114) del chip (11) de forma sustancialmente homogénea. Preferentemente se utiliza una fibra óptica (14) para transportar la luz desde la fuente (13) e iluminar el chip (11) con la luz de la fuente (13). La fibra óptica puede ser monomodo o multimodo. Se utiliza preferentemente fibra óptica multimodo para aprovechar más la energía de la fuente de luz (13). La fibra óptica (14) mantiene al chip (11) iluminado. La fibra (14) tiene la longitud adecuada para conectarse a la fuente de luz (13).

En una posible realización, esquematizada en la figura 3, un tubo (12), por ejemplo de plástico o metal, se utiliza para dar soporte, recubrir y proteger al extremo de la fibra (14) que proporciona la iluminación al chip (11). En la figura 3 el tubo (12) se muestra transparente para que se vea su interior. Es decir, un extremo de la fibra óptica (14) parte de la fuente de luz (13) y el otro extremo se recubre o protege mediante el tubo (12) en las proximidades del chip (11). Opcionalmente, la porción de fibra (14) no protegida por el soporte (12) puede protegerse con algún tipo de cobertura, por ejemplo un tubo flexible.

A su vez, la señal reflejada por el chip (11) iluminado es transmitida por otra fibra óptica (16) hacia un espectrógrafo (15). El espectrógrafo (15) está conectado con (o incorpora) un software encargado del análisis de los espectros. Este software puede estar embebido en un procesador. Una vez realizada la medida (es decir, una vez llevada la luz reflejada al espectrógrafo a través de la fibra 16), el chip (11) con la muestra de tejido cae o se desplaza a un compartimento o depósito (138) donde se recogen los chips usados. El espectrógrafo (15) recibe la luz reflejada por el chip (11). Puede usarse cualquier espectrógrafo convencional que tenga un rango dinámico suficientemente elevado como para discriminar señales de bajo contraste. Preferentemente se utiliza una fibra óptica (16) como medio de transmisión de la luz reflejada hacia el espectrógrafo (15). La fibra (16) puede ser monomodo o multimodo. Se utiliza preferentemente fibra óptica multimodo. La fibra óptica (16) discurre de forma similar a la fibra (14), pero la luz viaja en sentido opuesto: un extremo de la fibra óptica (16) se sitúa en el interior del tubo (12) que da soporte, recubre y protege a dicho extremo de la fibra (16) (extremo en el que está situado el chip (11)) y el resto de fibra (16) avanza hasta el espectrógrafo (15). De esta forma, la luz reflejada por el chip (11) viaja por la fibra (16), es detectada en un espectrógrafo (15) y se analiza con un software adecuado (por ejemplo en medios de control (17)) para determinar el tipo de tejido de que se trate (tumoral, peritumoral, etc.).

En la realización mostrada en la figura 2, la fuente de luz (13) y el espectrógrafo (15) forman parte del módulo (100), que puede comprender también medios de control (17). Los medios de control (17) pueden incluir uno o más procesadores, medios de almacenamiento de

información (tales como memoria) y una o varias interfaces de entrada/salida, tales como pantallas, teclados, etc. Los medios de control (17) pueden estar alternativamente separados del dispositivo (100), y conectados al mismo a través de medios de conexión cableados o inalámbricos.

5 En la parte inferior de la figura 3 se muestra esquemáticamente un despiece del tubo (12) y de los elementos que se encuentran en su interior o acoplados o anexos al mismo. Preferentemente, el extremo de las fibras de entrada y salida (14, 16) que se encuentra junto a la zona de iluminación del chip se inserta o acopla en una pieza (127). Esta pieza (127) es una terminación para fibras ópticas, por ejemplo una terminación SMA905. El final
10 de las fibras (14, 16) se hace coincidir con una lente focalizadora y colectora (125), de forma que la luz emitida por la fibra (14) es focalizada por la lente (125) y la luz recibida por la fibra (16) es recogida (colectada) por la lente (125). Preferentemente la lente (125) se acopla o sujeta en un soporte (126) configurado para acoplarse a la pieza (127). Es decir, el soporte (126) tiene por ejemplo terminaciones de acoplamiento SMA905 cuando la pieza (127) es
15 una terminación SMA905. La pieza de terminación (127) (con las fibras acopladas) y el soporte (126) (con la lente (125)) se acoplan entre sí, y a su vez el conjunto se acopla a los agujeros pasantes (135, 145) (que están alineados) de las piezas (182, 181) del transportador (18). El conjunto formado por terminación (127) y soporte (126), con las fibras y lente correspondientes, queda por tanto a la altura de la red de nanoagujeros (114) del
20 chip (11), que puede así ser iluminado y se puede recoger la luz reflejada por el chip.

Sobre la cara del chip (11) opuesta a la cara que está en contacto con el tejido, es decir, sobre el sustrato (113), se hace incidir mediante la fibra óptica (14) un haz de luz procedente de la fuente (13), cuyo encendido/apagado se controla por el personal quirúrgico. La luz emitida por la fibra (14) es focalizada por la lente (125) y la luz focalizada ilumina el chip
25 (11). El comportamiento espectral de la luz reflejada por el chip nanoestructurado (11), recogida por la lente (125) y transmitida por la fibra óptica (16) hacia el espectrógrafo (15), tras la iluminación del chip (11) mediante la fibra óptica (14) depende de las propiedades ópticas del medio en el que se encuentra el chip (11). La composición del medio biológico determina su índice de refracción. El chip (11), por su parte, es altamente sensible a los
30 cambios del índice de refracción del medio que se encuentra hasta unos cuantos cientos de nanómetros sobre su superficie (típicamente hasta unos 300 nm). Por lo tanto, la respuesta espectral del chip es sensible a los cambios en la composición del material biológico con el que está en contacto. Como se ha explicado, la operación del chip (11, 11_i) está basada en tecnología plasmónica. Es decir, la respuesta espectral específica del chip depende del
35 campo electromagnético asociado a sus plasmones superficiales, que son oscilaciones

colectivas de las cargas eléctricas de la película metálica (111), cuyas únicas frecuencias de oscilación permitidas están determinadas por la periodicidad de las nanoestructuras (114) y el índice de refracción del medio con el que está en contacto. Las frecuencias de oscilación de los plasmones coinciden con las frecuencias (o su equivalente en longitudes de onda) de la luz transmitida o reflejada por el chip (11). Al conjunto de frecuencias (o su equivalente en longitudes de onda) que se transmiten o reflejan por el chip se le conoce como la respuesta espectral del chip. La propiedad óptica relevante del medio es su índice de refracción. En este caso, el medio en el que se encuentra el chip (11) es el tejido cerebral, compuesto por células y el medio extracelular, que puede ser tejido necrosado, tumoral, peritumoral, o tejido sano. Pues bien, el comportamiento espectral de la luz reflejada por el chip (11) una vez ha sido iluminado depende del índice de refracción del tejido que se encuentra en contacto con los primeros 300 nm desde la superficie del chip (11). Por ello, la respuesta espectral –que podrá extraerse en un espectrógrafo - es diferente para medios que tengan un índice de refracción diferente. En el caso de los tejidos, por ejemplo, cerebrales, el índice de refracción depende de la composición celular y extracelular del tejido; y por tanto, en función de la composición celular y extracelular del tejido, se obtiene una u otra respuesta espectral.

Tras este proceso, la pieza transportadora (18) desplaza el chip ya usado hacia el compartimento (138) de recogida de chips usados, y un nuevo chip reemplaza al anterior, mediante el avance de la piza móvil (182), para la siguiente medida.

La composición celular se refiere a la proporción de los diferentes tipos celulares que componen el tumor, tejido peritumoral o tejido sano. Por ejemplo, en el tejido tumoral existen células que no existen en el resto de los tejidos, como son las células tumorales, y además células que sí están presentes en otros tejidos, pero que en el tumor están en mayor proporción, como son los macrófagos, linfocitos, entre otros. Cada uno de estos tipos celulares se diferencia entre sí por su composición interna y externa que incluye orgánulos intracelulares (p.ej., mitocondrias, ribosomas, retículo endoplásmico, núcleo, etc.) y macromoléculas (proteínas, glicoproteínas, carbohidratos poliméricos, lípidos, etc.). A su vez, la composición extracelular es todo aquello que rodea a las células, como es la matriz extracelular (formada por ácido hialurónico, colágeno, fibronectina, etc.) y diferentes biomoléculas o microvesículas que secretan las células y le sirven para comunicarse, favorecer el crecimiento del tumor, etc. La composición de la matriz extracelular y de los compuestos que secretan las células es diferente en el tejido tumoral en comparación con el tejido peritumoral o tejido sano. En la práctica, esto significa que el índice de refracción de la zona de necrosis (3) es diferente al índice de refracción del tumor (2), y también del índice de refracción de la región peritumoral (4), así como del índice de refracción del tejido sano

fronterizo a la región peritumoral. Y, por tanto, cada una de estas zonas proporciona una respuesta espectral diferente. Para su detección, las distintas zonas deben estar expuestas o accesibles, para poder entrar en contacto directo con el chip, para que los plasmones de superficie puedan excitarse.

5 Nótese que la literatura científica ya describe que diferentes tipos celulares presentan un comportamiento óptico distinto en su respuesta a la luz (véase por ejemplo *Liu et al. Cell refractive index for cell biology and disease diagnosis: past, present and future. Lab Chip* 2016; 16:634-44). En el caso concreto del GBM, la composición celular del tejido peritumoral y tumoral es distinta. Incluso las células tumorales que pueden infiltrar el tejido peritumoral
10 tienen un comportamiento biológico distinto al de las células de la zona central del tumor, según se ha descrito en la literatura científica (véase por ejemplo *Ruiz-Ontañón et al. Cellular plasticity confers migratory and invasive advantages to a population of glioblastoma-initiating cells that infiltrate peritumoral tissue. StemCells* 2013; 31:1075-85). Basándose en estas diferencias, junto con la alta sensibilidad que alcanzan las técnicas de análisis
15 basadas en plasmónica, se han obtenido espectros diferentes dependiendo de la composición celular del tejido.

El espectro de luz o comportamiento espectral de la luz reflejada por el chip (11) y captada por el espectrógrafo (15) (comportamiento que depende del índice de refracción del medio, que a su vez varía en función del tipo de tejido –tumoral-peritumoral) se almacena y analiza
20 en un ordenador o, en general, en un procesador con capacidad de almacenamiento de datos (por ejemplo, en los medios de control (17)), en el que hay embebido un software específico, que queda fuera del alcance de la presente invención. En este procesador se analizan numéricamente las diferencias entre distintos espectros, correspondientes a distintos tejidos que han entrado en contacto con el chip (11). Finalmente, se determina el
25 tipo de tejido (por ejemplo, necrosis (3), tumor (2), región peritumoral (4)) en función de la información proporcionada por dichos espectros. La adquisición y análisis del espectro desde que se ilumina el chip (11) se realiza en tiempo real. A modo de ejemplo, puede llevar entre 5 y 30 segundos. Se obtienen unas curvas que representan la respuesta espectral en transmisión en el rango de longitudes de onda de excitación para diferentes composiciones
30 celulares del tejido. Un ejemplo de esta respuesta espectral se muestra en la Figura 5, que se explica en detalle más adelante.

El dispositivo (100) puede incluir además una interfaz, por ejemplo una pantalla, de forma que una vez obtenido el resultado espectral (posición y anchura del pico de resonancia), el cirujano obtendrá la información mediante un código de colores o un valor numérico, de la
35 naturaleza del tejido, pudiendo tomar así la decisión de si preservarlo o eliminarlo.

Se han realizado pruebas de concepto con chips con superficie sensora de 500 μm x 500 μm y los materiales biológicos correspondientes (zona tumoral, peritumoral y necrosis), usandola fuente de luz de un microscopio, una fibra óptica para recoger la señal, un espectrógrafo y un ordenador con el software para el análisis de los espectros. Los chips se han colocado en un portaobjetos adecuado para el microscopio y se ha analizado la huella (material biológico que deja el tejido al entrar en contacto con el chip, y que comprende matriz extracelular y células) que ha quedado adherida tras depositar el tejido tumoral, peritumoral o de necrosis. Las pruebas se han realizado ex vivo, de la forma que sigue: Pequeñas muestras quirúrgicas, de diferentes regiones del tumor, se han depositado durante unos segundos sobre el chip antes de ser analizadas por anatomía patológica siguiendo los procedimientos convencionales. La huella que deja el tejido en el chip es analizada con el dispositivo para detectar diferencias en el índice de refracción.

Algunos resultados experimentales obtenidos tras analizar la luz que llega al espectrógrafo a través de la fibra óptica de retorno, se ilustran en la figura 5. La figura 5 muestra datos preliminares que muestran –bajo cada una de las tres imágenes ilustradas a la izquierda- las diferencias observadas en las medidas del índice de refracción entre los diferentes tejidos asociados al tumor. Las tres imágenes de la izquierda representan diferentes tejidos asociados a un GBM y han sido obtenidas de un neuronavegador mediante resonancia magnética nuclear (RMN). El neuronavegador se utiliza para identificar la ubicación, forma y volumen del tumor. Reconstruye las imágenes de la resonancia magnética nuclear (RMN) del paciente con su postura real en el quirófano, para tener una imagen tridimensional del tumor a intervenir. Es decir, estas imágenes marcan la posición exacta de extracción de cada muestra de tejido. Para cada imagen, a su derecha, se muestran las medidas del índice de refracción de cada tejido obtenidas mediante el chip (11) durante las pruebas de concepto realizadas en el laboratorio.

Por ejemplo, asociado a la imagen de la parte superior izquierda, que corresponde a una zona de necrosis, se ha detectado un desplazamiento espectral debido al índice de refracción de 6,5 nm; asociado a la imagen del centro izquierda, que corresponde a una zona de tumor, se ha detectado un desplazamiento espectral debido al índice de refracción de 4,8 nm; y asociado a la imagen de la parte inferior izquierda, que corresponde a una región peritumoral, se ha detectado un desplazamiento espectral debido al índice de refracción menor de 1. En el caso del tejido de necrosis, se observa que la respuesta espectral (pico de resonancia) es máxima a una longitud de onda de unos 736,5 nm, observándose un desplazamiento de la longitud de onda de 6,5 nm con respecto al valor de referencia de 730 nm obtenido con el buffer PBS. El buffer PBS es una solución que tan solo

contiene agua y sales, no contiene ningún componente celular y, por tanto, es útil para marcar el valor de referencia, pudiendo obtener en el momento de la medida del tejido, una respuesta debida únicamente a la fracción biológica (células y medio extracelular) al eliminar la interferencia del componente acuoso y del propio instrumento. En el caso del tejido tumoral, la respuesta espectral es máxima a una longitud de onda de unos 734,8 nm, obteniendo un desplazamiento de la longitud de onda de 4,8 nm respecto al valor de referencia. En el caso del tejido peritumoral, la respuesta espectral es máxima a una longitud de onda de unos 730,8 nm, con un desplazamiento de tan solo 0,8 nm respecto al valor de referencia.

Para facilitar la interpretación de resultados por parte del neurocirujano en tiempo real, es posible establecer una horquilla de valores para las regiones de interés (por ejemplo, de necrosis, de tumor y de región peritumoral) e identificar los componentes del tejido que dan lugar a estas diferencias en el índice de refracción.

En este texto, el término “comprende” y sus derivaciones (tal como “comprendiendo”, etc.) no deben entenderse en un sentido excluyente, es decir, estos términos no deben ser interpretados como que excluyen la posibilidad de que lo que se describe y se define pueda incluir elementos, etapas adicionales, etc.

En el contexto de la presente invención, el término “aproximadamente” y términos de su familia (como “aproximado”, etc.) deben interpretarse como indicando valores muy cercanos a aquellos que acompañan a dicho término. Es decir, una desviación dentro de límites razonables con respecto a un valor exacto deberían aceptarse, porque un experto en la materia entenderá que tal desviación con respecto a los valores indicados puede ser inevitable debido a imprecisiones de medida, etc. Lo mismo aplica a los términos “unos”, “alrededor de” y “sustancialmente”.

La invención no se limita obviamente a la(s) realización(es) específica(s) descrita(s), sino que abarca también cualquier variación que pueda ser considerada por cualquier experto en la materia (por ejemplo, con relación a la elección de materiales, dimensiones, componentes, configuración, etc.), dentro del alcance general de la invención como se define en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1.- Un dispositivo quirúrgico (100) para la identificación de regiones tumorales durante una intervención quirúrgica, caracterizado por que comprende:

5 una pluralidad de chips (11_i), donde cada chip tiene una superficie metálica nanoestructurada (111),

medios para recibir una muestra de tejido humano o animal a analizar y para depositar dicha muestra sobre un chip (11) de dicha pluralidad de chips (11_i) cuando dicho chip (11) está situado en una zona de iluminación,

10 una fuente de luz (13) configurada para proporcionar un haz de luz para iluminar el chip (11) situado en la zona de iluminación y sobre el que se ha depositado la muestra,

un espectrógrafo (15) para recibir un haz de luz reflejado por dicho chip (11), estando el espectrógrafo (15) configurado para extraer la respuesta espectral de la luz reflejada por el chip (11), donde dicha respuesta espectral depende del índice de refracción de la muestra de tejido analizado, que a su vez depende de si el tejido es un tejido necrosado, tumoral o peritumoral.

2.- El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el chip (11) comprende una primera fibra óptica (14) conectada a la fuente de luz (13) y configurada para hacer llegar el haz de luz hasta el chip (11), y una segunda fibra óptica (16) configurada para recoger el haz de luz reflejado por el chip (11) y hacerlo llegar al espectrógrafo (15).

3.- El dispositivo de la reivindicación 2, que comprende una lente focalizadora y colectora (125) situada entre el chip (11) y el extremo de las fibras ópticas (14, 16), configurada para que la luz emitida por la primera fibra óptica (14) sea focalizada por la lente (125) y la luz recibida por la segunda fibra óptica (16) sea recogida por la lente (125).

4.- El dispositivo de la reivindicación 3, que comprende: una pieza (127) de terminación de fibras ópticas para acoplar las fibras de entrada y salida (14, 16); y un soporte (126) para la lente focalizadora y colectora (125); estando el soporte (126) configurado para acoplarse a la pieza (127) de terminación de fibras ópticas.

5.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 2-4, que comprende un tubo (12) para proteger y soportar al menos una porción de las fibras de entrada y salida (14, 16).

6.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende un transportador

(18) para hacer avanzar un chip de dicha pluralidad de chips (11_i) hacia la zona de iluminación, donde el transportador (18) comprende una pieza fija (181) y una pieza móvil (182) configurada para deslizarse a lo largo de la pieza fija (181), donde dicha pieza móvil (182) comprende una pluralidad de hendiduras (121) configuradas para acoplar sobre cada una de ellas un chip de la pluralidad de chips (11_i).

7.- El dispositivo de la reivindicación 6, en el que la pieza fija (181) comprende un agujero pasante (145) a la altura de la zona de iluminación, y cada hendidura de la pluralidad de hendiduras (121) de la pieza móvil (182) comprende un agujero pasante (135) de forma que, cuando el chip (11) acoplado a una hendidura (121) queda situado en la zona de iluminación, el agujero pasante (145) de la pieza fija (181) y el agujero pasante de la hendidura (121) quedan alineados, permitiendo que el chip (11) sea iluminado a través del agujero pasante y que la luz reflejada por el chip se extraiga por el agujero pasante para ser conducida al espectrógrafo (15).

8.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la superficie metálica nanoestructurada (111) de cada chip (11) es de oro.

9.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que cada chip (11_i) tiene una superficie sensora mínima de 2 μm x 2 μm .

10.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que cada chip (11_i) tiene una superficie sensora máxima de 10 mm x 10 mm.

11.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el espesor de la superficie metálica nanoestructurada (111) de cada chip (11_i) es de entre 10 y 150 nm.

12.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la superficie metálica nanoestructurada (111) de cada chip (11_i) está nanoestructurada periódicamente en sus dos dimensiones, siendo el periodo de la matriz nanoestructurada de entre 300 y 700 nm.

13.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que la superficie metálica nanoestructurada (111) de cada chip (11_i) comprende nanoestructuras cuyo diámetro es de entre 100 y 300 nm.

14.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que la fuente de luz (13) opera en el espectro de luz visible y en el infrarrojo cercano.

15.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende además medios de control (17) que comprenden un procesador y una interfaz conectada al espectrógrafo (15), configurados para, a partir del resultado espectral obtenido, proporcionar una sugerencia sobre la pertinencia o no de la extirpación del tejido analizado.

5 16.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que comprende un depósito (138) de recogida de chips usados.

17.- El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde los medios para recibir una muestra de tejido humano o animal a analizar son un tubo de aspiración (19) insertable en el dispositivo (100).

10 18.- El dispositivo de la reivindicación 17, que comprende además un aspirador quirúrgico (200) configurado para aspirar dicha muestra de tejido a analizar y dirigirla hacia el tubo de aspiración (19).

DIBUJOS

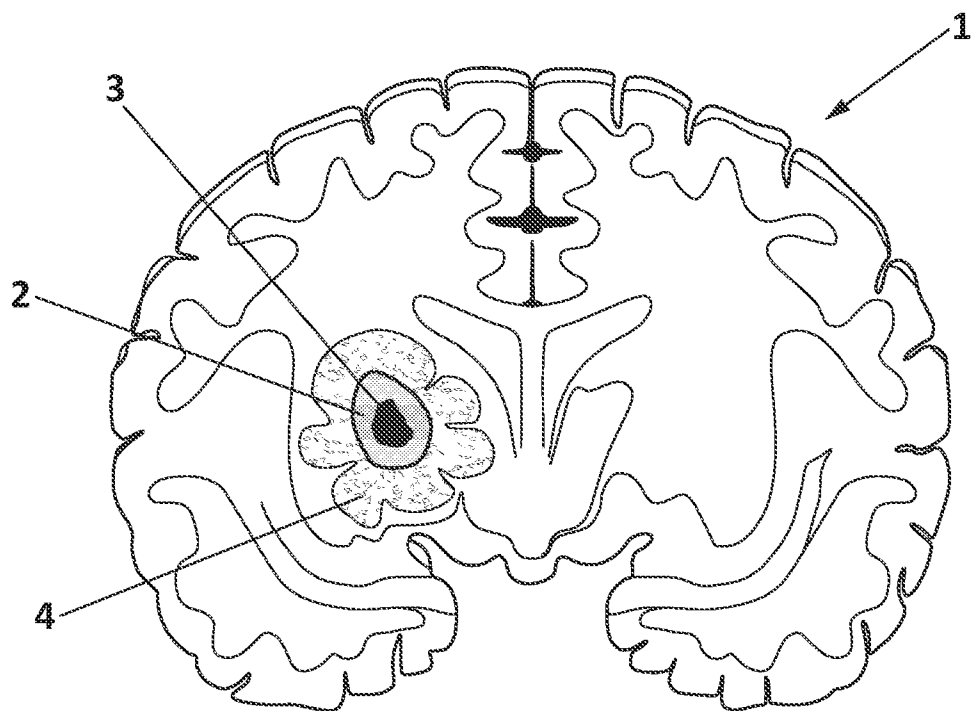
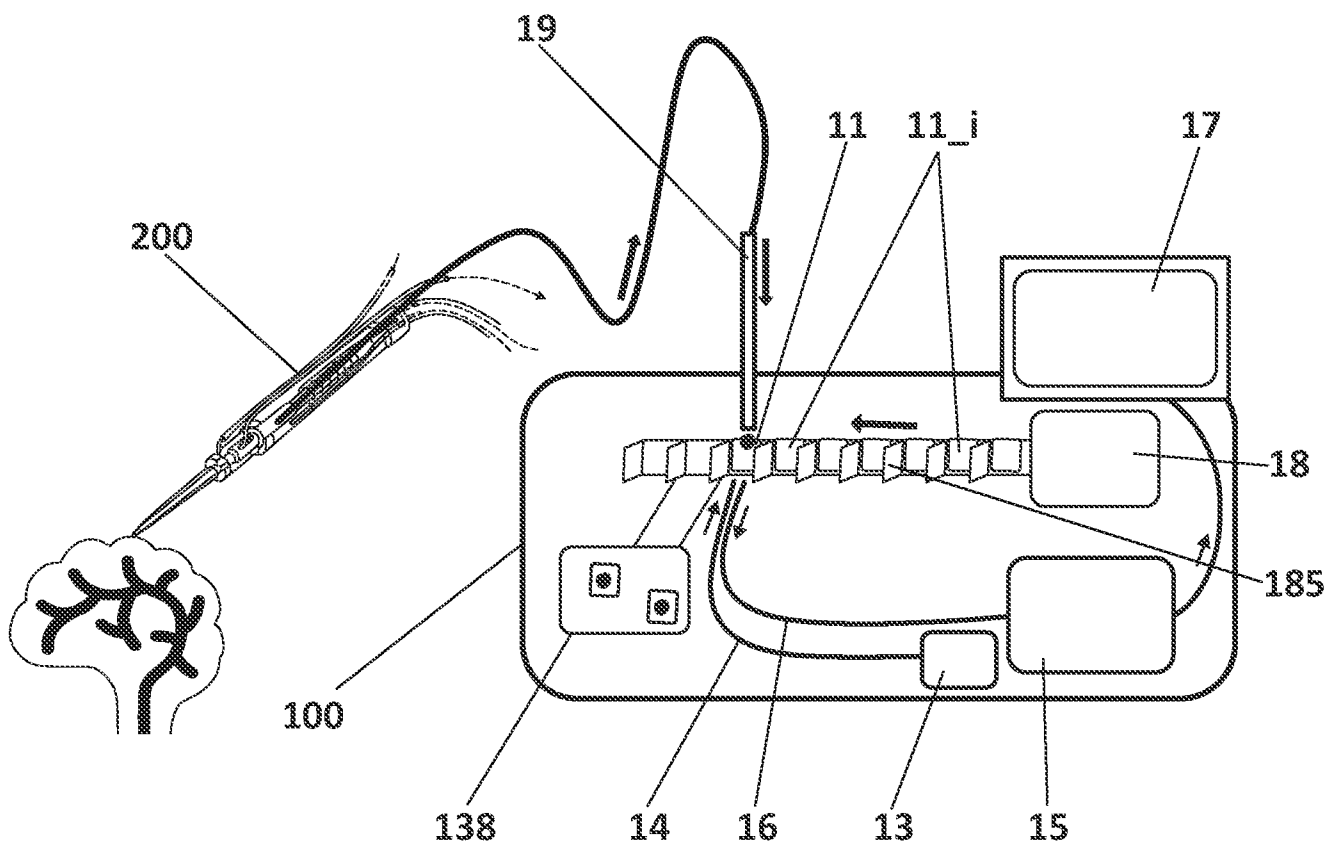
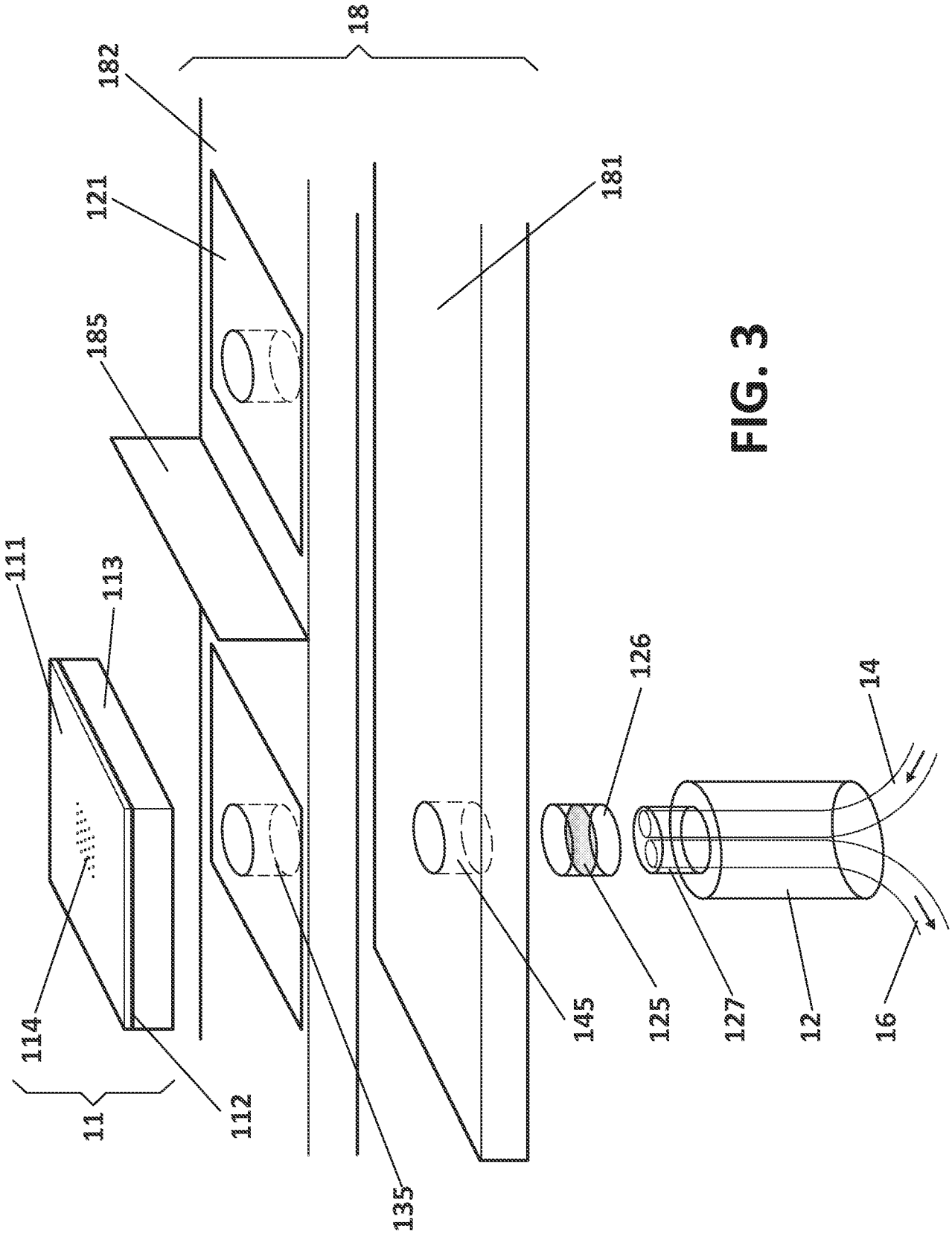
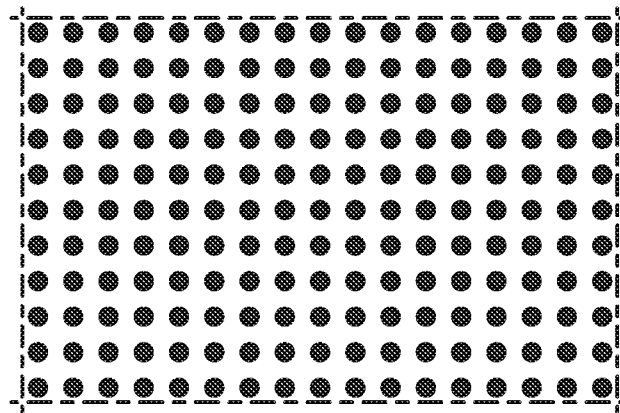
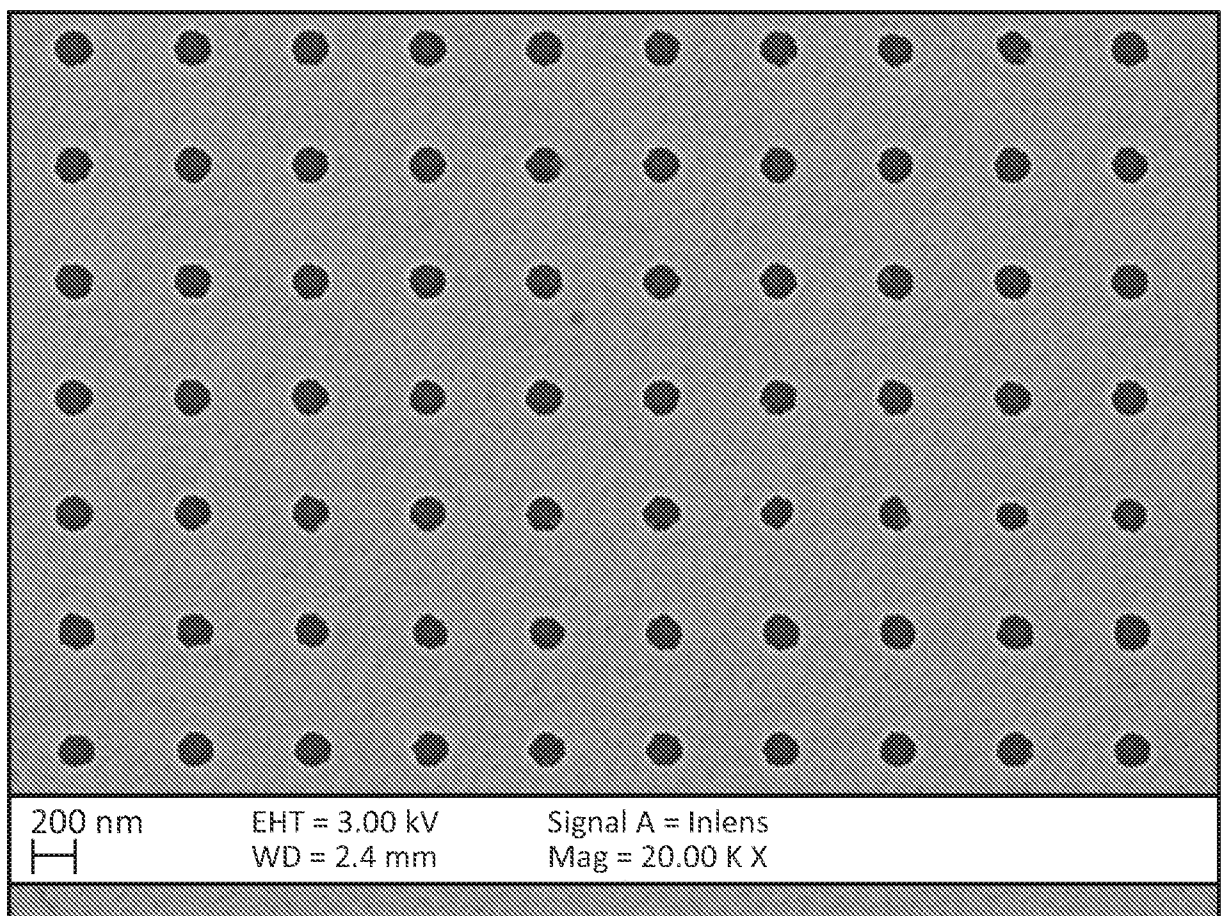


FIG. 1

**FIG. 2**



**FIG. 4A****FIG. 4B**

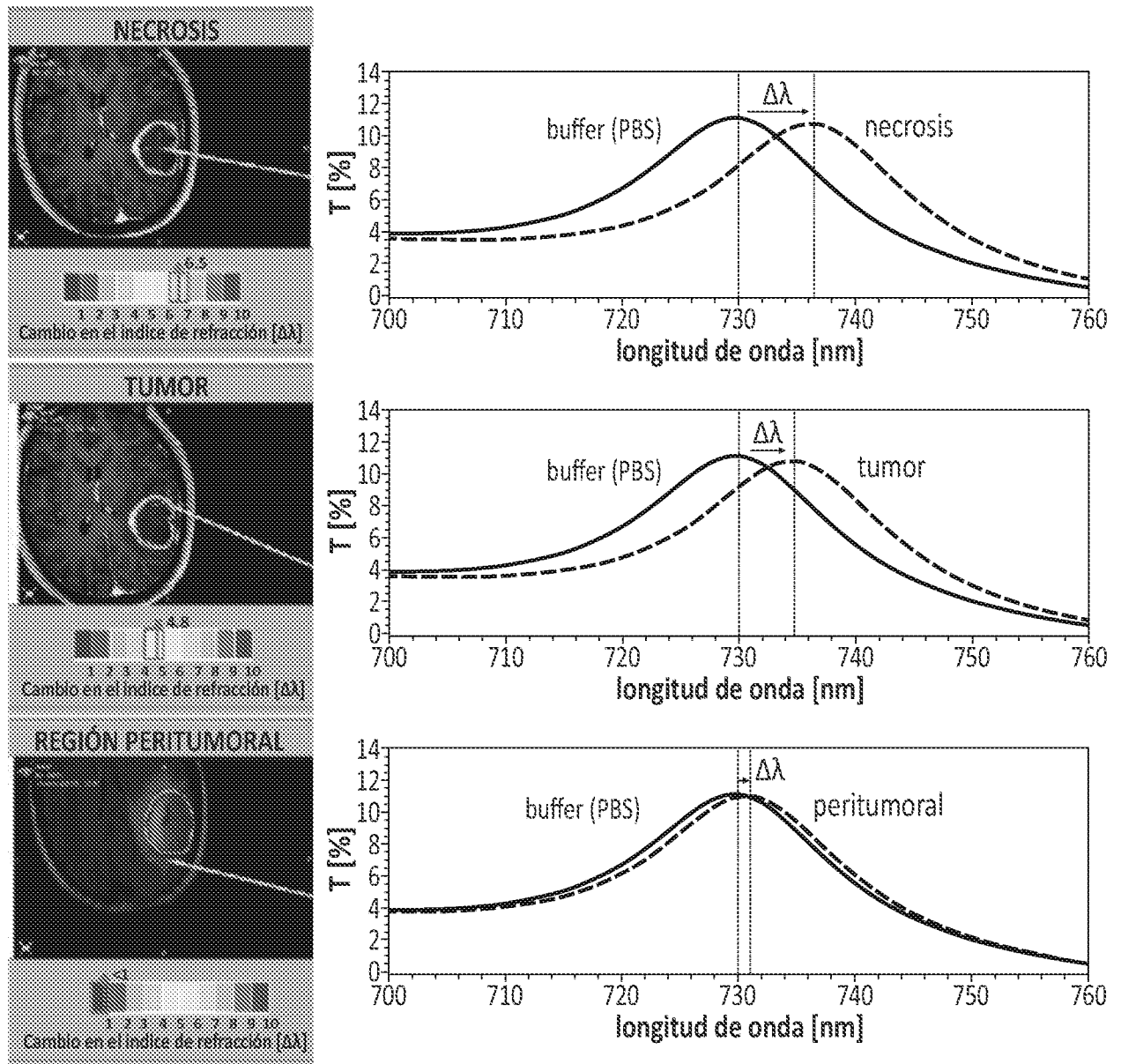


FIG. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2021/070451

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B6/00 (2006.01)

G01N21/62 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B, G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019025437 A1 (UNIV CANTABRIA ET AL.) 07/02/2019, page 2, lines 12 - 27; page 5, lines 24 - 35; page 6, line 29 – page 7, line 3; page 7, lines 25 - 33; page 13, line 24 - page 14, line 14; claim 1, figures 2a - 2c, figures 11 - 12.	1-18
A	WO 2010080611 A2 (TRUSTEES OF DARTHMOUTH COLLEGE ET AL.) 15/07/2010, Paragraphs [0008 - 0010]; paragraphs [0019 - 0024]; figures.	1, 14
A	EP 3121587 A1 (UNIV CANTABRIA ET AL.) 25/01/2017, paragraph [0015]; paragraph [0073]; paragraph [0099]; claim 1, figures 2 - 3.	1, 8-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06/10/2021

Date of mailing of the international search report
(07/10/2021)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
E. Pina Martínez

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3498552

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2021/070451

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011106057 A2 (UNIV BOSTON ET AL.) 01/09/2011, Abstract from DataBase WPI. Retrieved of EPOQUE [retrieved on 06-10-2021]; figures.	1, 8-15
A	WO 2016187588 A1 (LAMDA GEN CORP) 24/11/2016, Abstract from DataBase WPI. Retrieved of EPOQUE [retrieved on 06-10-2021]; figures.	1, 8-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2021/070451

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2019025437 A1	07.02.2019	NONE	
-----	-----	-----	-----
WO2011106057 A2	01.09.2011	US2013065777 A1	14.03.2013
-----	-----	-----	-----
WO2010080611 A2	15.07.2010	US2013338479 A1	19.12.2013
-----	-----	-----	-----
EP3121587 A1	25.01.2017	WO2015140362 A1	24.09.2015
-----	-----	-----	-----
WO2016187588 A1	24.11.2016	US2018299458 A1	18.10.2018
-----	-----	-----	-----

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2021/070451

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61B6/00 (2006.01)

G01N21/62 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

A61B, G01N

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

EPODOC, INVENES, WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	WO 2019025437 A1 (UNIV CANTABRIA ET AL.) 07/02/2019, página 2, líneas 12 - 27; página 5, líneas 24 - 35; página 6, línea 29 – página 7, línea 3; página 7, líneas 25 - 33; página 13, línea 24 - página 14, línea 14; reivindicación 1, figuras 2a - 2c, figuras 11 - 12.	1-18
A	WO 2010080611 A2 (TRUSTEES OF DARTHMOUTH COLLEGE ET AL.) 15/07/2010, párrafos [0008 - 0010]; párrafos [0019 - 0024]; figuras.	1, 14
A	EP 3121587 A1 (UNIV CANTABRIA ET AL.) 25/01/2017, párrafo [0015]; párrafo [0073]; párrafo [0099]; reivindicación 1, figuras 2 - 3.	1, 8-15

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
06/10/2021

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
07 de octubre de 2021 (07/10/2021)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionaria autorizada
E. Pina Martínez
Nº de teléfono 91 3498552

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2021/070451

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	WO 2011106057 A2 (UNIV BOSTON ET AL.) 01/09/2011, Resumen de la base de datos WPI. Recuperado de EPOQUE [recuperado el 06-10-2021]; figuras.	1, 8-15
A	WO 2016187588 A1 (LAMDA GEN CORP) 24/11/2016, Resumen de la base de datos WPI. Recuperado de EPOQUE [recuperado el 06-10-2021]; figuras.	1, 8-15

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2021/070451

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO2019025437 A1	07.02.2019	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----
WO2011106057 A2	01.09.2011	US2013065777 A1	14.03.2013
-----	-----	-----	-----
WO2010080611 A2	15.07.2010	US2013338479 A1	19.12.2013
-----	-----	-----	-----
EP3121587 A1	25.01.2017	WO2015140362 A1	24.09.2015
-----	-----	-----	-----
WO2016187588 A1	24.11.2016	US2018299458 A1	18.10.2018
-----	-----	-----	-----