

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 280**

51 Int. Cl.:

G01B 9/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2015 PCT/FI2015/050744**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.06.2016 WO16083661**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2015 E 15793860 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3224569**

54 Título: **Procedimiento para calibrar imagenología 3d y sistema para imagenología 3d**

30 Prioridad:

24.11.2014 FI 20146032

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.03.2019

73 Titular/es:

**ÅBO AKADEMI ÅBO AKADEMI UNIVERSITY
(50.0%)**

**Domkyrkotorget 1
20500 Turku, FI y
HELSINGIN YLIOPISTO (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HÆGGSTRÖM, EDWARD;
KASSAMAKOV, IVAN;
NOLVI, ANTON;
YLITALO, TUOMO;
SANDLER, NIKLAS;
VIITALA, TAPANI y
NYMAN, JOHAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 706 280 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para calibrar imagenología 3d y sistema para imagenología 3d

5 **Ámbito técnico**

La descripción se refiere a imagenología tridimensional "3D" basada en radiación electromagnética que puede ser, a título de ejemplo pero no necesariamente, imagenología basada en interferometría. Más particularmente, la descripción se refiere a un procedimiento para calibrar imagenología 3D basada en radiación electromagnética y a un sistema para imagenología 3D basada en radiación electromagnética.

Antecedentes

15 La imagenología tridimensional "3D" basada en radiación electromagnética, como, por ejemplo, interferometría de luz blanca "ILB", se puede usar en varias aplicaciones. Por ejemplo, la imagenología biomédica en medicina y en muchos otros campos es un área de aplicación afianzado de la imagenología 3D basada en radiación electromagnética con potencial de crecimiento en el ámbito tanto académico como comercial. Concretamente, la imagenología biomédica sin marcador constituye un campo emergente y activo que se considera prometedor como una solución para hacer avances en la medicina molecular, la medicina basada en proteínas y muchos otros campos de la medicina. Para proporcionar resultados de imagenología fiables, un sistema para la imagenología 3D basada en radiación electromagnética necesita calibrarse con ayuda de un artefacto de calibración cuyo perfil de espesor, es decir, el relieve superficial, se conozca con suficiente precisión. Además, el artefacto de calibración debería tener una vida útil adecuada y las propiedades mecánicas y ópticas deseadas.

25 Un procedimiento de calibración comprende generalmente la obtención de un resultado imagenológico de calibración al menos parcialmente basado en ondas electromagnéticas recibidas desde el artefacto de calibración y la formación de datos de calibración basados en el resultado imagenológico de calibración y en el perfil de espesor conocido del artefacto de calibración. Los datos de calibración pueden, por ejemplo, darse en forma de una tabla de consulta o de una ecuación de corrección con la ayuda de la cual se puede corregir un resultado imagenológico para que se corresponda con, por ejemplo, el relieve superficial de la muestra captada con suficiente precisión.

35 Una manera conocida de calibrar la imagenología 3D basada en radiación electromagnética se basa en un artefacto de calibración que tiene un núcleo de soporte rígido y un recubrimiento de polímero blando. El núcleo de soporte rígido está generalmente fabricado mediante mecanizado para lograr el perfil de espesor deseado para el núcleo de soporte rígido. El recubrimiento de polímero blando puede estar hecho, por ejemplo, de SU-8, que es un polímero viscoso a base de epoxy. Sin embargo, controlar la formación del recubrimiento de polímero blando con suficiente precisión puede resultar difícil. Además, en algunos casos, las propiedades ópticas de los artefactos de calibración rígidos-blandos híbridos del tipo descrito anteriormente pueden resultar no ser las necesarias.

40 US 6,490,033 B1 describe un sistema imagenológico 3D que comprende un artefacto de calibración, un dispositivo imagenológico para la obtención de un resultado imagenológico de calibración y un equipo de procesamiento para la formación de datos de calibración basados en el resultado imagenológico de calibración. El artefacto de calibración comprende una pluralidad de capas que tienen espesores predeterminados apiladas unas sobre otras para conseguir un perfil de espesor predeterminado.

45 **Resumen**

50 A continuación se presenta un resumen simplificado para facilitar la comprensión básica de algunos aspectos de varias realizaciones de la invención. El resumen no es una sinopsis exhaustiva de la invención. Tampoco pretende identificar elementos clave o críticos de la invención ni delimitar el alcance de la invención. El siguiente resumen meramente presenta algunos conceptos de la invención de manera simplificada a título de preámbulo para una descripción más detallada de realizaciones ejemplificantes y no limitantes de la invención.

55 De acuerdo con la invención, se proporciona un nuevo procedimiento para calibrar imagenología tridimensional "3D" basada en radiación electromagnética. Un procedimiento de acuerdo con la invención comprende:

- la obtención de un resultado imagenológico de calibración al menos parcialmente basado en las primeras ondas electromagnéticas de un artefacto de calibración con un determinado perfil de espesor,
- la formación de datos de calibración basados en el resultado imagenológico de calibración y el perfil de espesor predeterminado del artefacto de calibración y
- la corrección, con ayuda de los datos de calibración, de un resultado imagenológico obtenido al menos parcialmente en base a las segundas ondas electromagnéticas recibidas de una muestra a capturar.

65 El artefacto de calibración comprende capas que tienen espesores predeterminados y que están apiladas unas sobre otras para conseguir el perfil de espesor predeterminado del artefacto de calibración y al menos una parte de la muestra y al menos una parte del artefacto de calibración están situados conjuntamente en el campo visual de la

imagenología tridimensional basada en radiación electromagnética de manera que las primeras y segundas ondas electromagnéticas se reciben conjuntamente desde el artefacto de calibración y desde la muestra.

Al menos partes de las capas del artefacto de calibración son ventajosamente películas de Langmuir-Blodgett "PLB". Las PLB pueden estar fabricadas de una manera conocida para presentar un espesor constante de, por ejemplo, 2,5 nm. En consecuencia, se puede controlar el perfil de espesor del artefacto de calibración con escalones de 2,5 nm mediante el control del número de PLB apiladas unas sobre otras. Puede haber diferentes números de PLB apiladas en diferentes porciones del artefacto de calibración para conseguir un perfil de espesor no plano, por ejemplo, escalonado, por ejemplo, curvatura definida por escalones discretos. El artefacto de calibración puede comprender además escalones creados por una o más capas, estando cada una hecha de grafito pirolítico altamente orientado "HOPG" y teniendo un espesor mayor que aquel de una PLB. El espesor de cada capa de HOPG puede ser, por ejemplo de 2 μm . El espesor de cada capa de HOPG se puede controlar con escalones de 3 Å . Con ayuda de la una o más capas de HOPG, se puede conseguir un espesor suficiente del artefacto de calibración con un número inferior de PLB. Puede haber diferentes números de capas de HOPG en diferentes porciones del artefacto de calibración para conseguir un perfil de espesor no plano, por ejemplo, escalonado.

En muchos casos resulta ventajoso que cada capa que constituye al menos parte de una superficie exterior del artefacto de calibración desde la que salen las primeras ondas electromagnéticas del artefacto de calibración sea una PLB, porque, comparada con, por ejemplo, el HOPG, las propiedades ópticas de una PLB se acercan más a las propiedades ópticas de muchas muestras biológicas.

Un artefacto de calibración del tipo anteriormente descrito se puede fabricar, por ejemplo, de la siguiente manera. Primero, uno toma un sustrato de HOPG y pela, de una manera conocida, un número suficiente de capas de HOPG para obtener un espesor deseado. Para conseguir un espesor más controlado se puede usar la litografía por haz de electrones para separar material de HOPG. Después se deposita una PLB de una película lipídica, por ejemplo, ácido esteárico o fosfatidilcolina, sobre el sustrato de LBF sumergiendo, de una manera conocida, el sustrato de HOPG en una monocapa ubicada en una subfase que contiene contraiones estabilizadores de la monocapa, por ejemplo, acetato de uranilo o CdCl_2 . El perfil de espesor escalonado se puede conseguir sumergiendo el artefacto de calibración que se está fabricando a menor profundidad en la subfase para las capas de PLB posteriormente creadas. La capa de PLB más profunda se puede depositar rotando el HOPG 180° y sumergiéndola en la monocapa ubicada en la subfase.

A diferencia de artefactos de calibración de muchos otros tipos, el artefacto de calibración anteriormente descrito presenta unas propiedades ópticas y mecánicas más próximas a aquellas de muchos tejidos biológicos. Además, el artefacto de calibración se puede controlar para que tenga un espesor deseado con dimensiones exactamente conocidas dado que el perfil de espesor es un resultado natural e inherente al proceso de fabricación del artefacto de calibración.

Los materiales preferibles usados para preparar un artefacto de perfil escalonado por la deposición de Langmuir Blodgett "LB" son ácidos grasos, alcoholes grasos, aminas grasas, fosfolípidos, esteroides y cualquier derivado anfílico de los mismos, porque estos pueden usarse para formar incluso capas únicas de espesor preciso de entre 2 y 4 nm. Las alturas preferibles de los escalones se pueden conseguir mediante deposición múltiple repetitiva de estas capas únicas planas por la técnica de LB. Adicionalmente, estos materiales permiten producir escalones que tienen alturas precisas y que están libres de agentes de marcaje, lo que hace posible una calibración libre de marcadores. Las películas de LB poliméricas generalmente forman capas más gruesas que 2-4 nm y a menudo no son tan suaves y homogéneas como aquellas hechas a partir de los ácidos grasos, alcoholes grasos, aminas grasas, monocapas/multicapas fosfolípicas, esteroides y derivados anfílicos de los mismos anteriormente mencionados. Algunas capas poliméricas también pueden ser muy difíciles o incluso imposibles de depositar por la técnica de LB debido a su rigidez.

Se puede usar el sistema de ILB/Linnik como herramienta de evaluación de la calidad para dispositivos electrónicos moleculares o moleculares orgánicos durante la investigación y desarrollo "I+D" y/o durante la producción para evaluar la homogeneidad, suavidad y/o aparición de grietas en las capas finas. Los dispositivos electrónicos moleculares o moleculares orgánicos pueden ser, por ejemplo, células solares, células solares orgánicas, dispositivos fotovoltaicos y/o dispositivos fotovoltaicos orgánicos. Las capas suaves, homogéneas y libres de defectos son importantes en estos dispositivos porque los defectos en estas capas perturban el movimiento de los electrones y, así, la eficacia de dichos dispositivos.

La imagenología 3D basada en radiación electromagnética puede estar, por ejemplo, basada en la interferencia entre ondas electromagnéticas reflejadas desde un objeto que se está captando y otras ondas electromagnéticas reflejadas desde un reflector de referencia. La interferometría puede, por ejemplo, ser interferometría de luz blanca "ILB", interferometría de polarización de luz blanca "IPLB", interferometría de luz blanca de barrido estroboscópico "ILBBE" y/o interferometría de polarización de luz blanca de barrido estroboscópico "IPLBBE". Además, la muestra y el artefacto de calibración pueden sumergirse en líquido, por ejemplo, aceite de inmersión y la interferometría puede realizarse con el conocido mecanismo de Michelson o Linnik para compensar los errores imagenológicos que de otro modo aparecerían provocados por la inmersión. En algunas aplicaciones, el artefacto puede, por ejemplo, estar

dentro de un canal microfluídico de un sistema de tipo laboratorio en un chip "LOC". Además, la muestra y el artefacto de calibración pueden permanecer inmóviles u oscilar durante el proceso imagenológico 3D.

5 En otro ejemplo no limitante, la imagenología 3D basada en radiación electromagnética puede estar basada en la triangulación láser con ayuda de la cual se pueden escanear las superficies del artefacto de calibración y de la muestra.

De acuerdo con la invención, también se proporciona un nuevo sistema de imagenología tridimensional "3D" basada en radiación electromagnética. Un sistema de acuerdo con la invención comprende:

- 10
- un artefacto de calibración del tipo descrito anteriormente,
 - un dispositivo imagenológico para la obtención de un resultado imagenológico de calibración al menos parcialmente basado en las primeras ondas electromagnéticas recibidas desde el artefacto de calibración y para la obtención de un resultado imagenológico al menos parcialmente basado en las segundas ondas
 - 15 electromagnéticas recibidas desde una muestra a capturar, y
 - equipo de procesamiento para la formación de datos de calibración en base al resultado imagenológico de calibración y el perfil de espesor predeterminado del artefacto de calibración y para corregir el resultado imagenológico con ayuda de los datos de calibración.

20 El dispositivo imagenológico está configurado para obtener el resultado imagenológico de calibración y el resultado imagenológico conjuntamente en una situación en la que al menos una parte de la muestra y al menos una parte del artefacto de calibración están situados conjuntamente en un campo visual del dispositivo imagenológico, y el dispositivo imagenológico está configurado para recibir las primeras y segundas ondas electromagnéticas conjuntamente.

25 En las reivindicaciones dependientes incluidas se describe una serie de realizaciones ejemplificantes y no limitantes de la invención.

30 Las realizaciones ejemplificantes y no limitantes de la invención tanto relativas a las construcciones como a los procedimientos operativos, además de otros objetos y ventajas de los mismos, se comprenden mejor al hilo de la siguiente descripción de realizaciones ejemplificantes específicas si se leen junto los dibujos incluidos.

35 Los verbos "comprender" e "incluir" se usan en este documento como limitaciones abiertas que no excluyen ni requieren la existencia de características que tampoco se mencionan. Las características mencionadas en las reivindicaciones dependientes son libremente combinables entre sí salvo que se indique lo contrario expresamente. Además, se debe entender que el uso de "un", es decir, una forma en singular, a lo largo de este documento no excluye una pluralidad.

40 Breve descripción de las figuras

A continuación se explican las realizaciones ejemplificantes y no limitantes de la invención y sus ventajas más detalladamente en referencia a los dibujos incluidos, en los que:

45 la figura 1 muestra una ilustración esquemática de un sistema de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención para imagenología tridimensional "3D" basada en radiación electromagnética, la figura 2 muestra una ilustración esquemática de un sistema de acuerdo con otra realización ejemplificante y no limitante de la invención para imagenología 3D basada en radiación electromagnética, la figura 3 ilustra una parte de un sistema de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención para imagenología 3D basada en radiación electromagnética,

50 la figura 4 ilustra una parte de un sistema de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención para imagenología 3D basada en radiación electromagnética, la figura 5 muestra un diagrama de flujo de un procedimiento de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención para calibrar imagenología 3D basada en radiación electromagnética, la figura 6 ilustra una parte de un sistema de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención para imagenología 3D basada en radiación electromagnética y

55 la figura 7 ilustra una parte de un sistema de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención para imagenología 3D basada en radiación electromagnética.

60 Descripción de realizaciones ejemplificantes y no limitantes

La figura 1 muestra una ilustración esquemática de un sistema de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención para imagenología tridimensional "3D" basada en radiación electromagnética. El sistema comprende un artefacto de calibración 101 que tiene un perfil de espesor predeterminado. En el caso que se muestra en la figura 1, el espesor del artefacto de calibración 101 está en la dirección z de un sistema de

65 coordenadas 199. El artefacto de calibración 101 comprende capas 104 y 105 que tienen espesores predeterminados y que están apiladas unas sobre otras para conseguir el perfil de espesor predeterminado. Las

capas 104 del artefacto de calibración son ventajosamente películas de Langmuir-Blodgett "PLB". Tal como se ilustra en la figura 1, hay diferente número de PLB aplicadas en diferentes porciones del artefacto de calibración 101 para conseguir un perfil de espesor escalonado. El perfil de espesor escalonado constituye una escala en la dirección z del sistema de coordenadas 199. Una parte 126 de la figura 1 ilustra la escala. La parte 126 de la figura 1 es meramente ilustrativa y generalmente no tiene ninguna parte opuesta en un sistema imagenológico real. La capa 105 del artefacto de calibración 101 puede ser, por ejemplo, una capa grafito pirolítico altamente orientado "HOPG" que tiene un espesor mayor que aquel de cada PLB.

El sistema comprende un dispositivo imagenológico 102 para la obtención de un resultado imagenológico de calibración al menos parcialmente basado en ondas electromagnéticas recibidas desde el artefacto de calibración 101 y para la obtención de un resultado imagenológico al menos parcialmente basado en ondas electromagnéticas recibidas desde una muestra a capturar. La muestra no aparece ilustrada en la figura 1. El sistema comprende equipo de procesamiento 103 para la formación de datos de calibración mediante la comparación del resultado imagenológico de calibración con el perfil de espesor conocido del artefacto de calibración 101. Una vez que se han formado los datos de calibración, el equipo de procesamiento 103 está configurado para calibrar resultados imagenológicos con ayuda de los datos de calibración. Los datos de calibración pueden darse, por ejemplo, en forma de una tabla de consulta o de una ecuación de corrección con la ayuda de la cual se puede corregir un resultado imagenológico para que se corresponda con, por ejemplo, el relieve superficial de una muestra captada con suficiente precisión.

En el sistema ejemplificante ilustrado en la figura 1, el dispositivo imagenológico 102 es un interferómetro que comprende una fuente de luz 106, un espejo dicróico 107, un reflector de referencia 108 y un sensor imagenológico 111 que puede ser, por ejemplo, un sensor de dispositivo de carga acoplada "CCD". Además, el dispositivo imagenológico 102 comprende lentes para enfocar y colimar la luz de las maneras deseadas. En casos en los que el artefacto de calibración y las muestras a capturar están sumergidos en líquido, por ejemplo, aceite de inmersión, el dispositivo imagenológico 102 comprende ventajosamente el mecanismo de compensación de Michelson o Linnik para compensar errores imagenológicos que de otro modo aparecerían provocados por la inmersión. La imagenología en la dirección z del sistema de coordenadas 199 está basada en la interferencia entre ondas electromagnéticas reflejadas desde el artefacto de calibración 101 y otras ondas electromagnéticas reflejadas desde el reflector de referencia 108. En la figura 1, la propagación de las ondas electromagnéticas reflejadas desde el artefacto de calibración 101 está representada con líneas 110 y la propagación de las ondas electromagnéticas reflejadas desde el reflector de referencia 108 está ilustrada con líneas discontinuas 109. El interferómetro puede ser, por ejemplo, un interferómetro de luz blanca "ILB", un interferómetro de polarización de luz blanca "IPLB" y/o un interferómetro de luz blanca de barrido estroboscópico "ILBBE".

Sin limitar la generalidad y meramente a título ilustrativo observamos un detalle mostrado en una ampliación parcial 124. Tal como se muestra en la ampliación parcial 124, el artefacto de calibración 101 tiene un perfil escalonado de altura h_0 . La parte A 125 de la figura 1 representa dicha información obtenida del resultado imagenológico de calibración, que se corresponde con el perfil escalonado anteriormente mencionado. El equipo de procesamiento 103 está configurado para estimar la altura del perfil escalonado en base a los datos de salida del sensor imagenológico 111. Tal como se muestra en la figura 1, la altura estimada es h_1 . En este caso ejemplificante en el que el dispositivo imagenológico 102 es un interferómetro, h_1 se calcula a partir de un patrón de interferencia capturado por el sensor imagenológico 111. Una porción de los datos de calibración ("factor de corrección") está construida en base a la conocida h_0 y a la estimada h_1 . Por ejemplo, este factor de corrección puede introducirse en una tabla de consulta o usarse para afinar una ecuación de corrección como corresponda.

La figura 2 muestra una ilustración esquemática de un sistema de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención para imagenología 3D basada en radiación electromagnética. El sistema comprende un artefacto de calibración 201 del tipo descrito anteriormente, un dispositivo imagenológico 202 para la obtención de un resultado imagenológico de calibración y para la obtención de resultados imagenológicos a calibrar, y equipo de procesamiento 203 para la formación de datos de calibración y para la corrección de resultados imagenológicos con ayuda de los datos de calibración. El sistema comprende además un actuador 212 para mover el artefacto de calibración 201 paralelo a la dirección z de un sistema de coordenadas 299 de acuerdo con una trayectoria predeterminada. La trayectoria puede ser, por ejemplo, sinusoidal de tal manera que la posición z $z(t)$ del artefacto de calibración 201 respecto al nivel de referencia, por ejemplo, una superficie 227, puede ser $z(t) = z_0 + A \sin(2\pi ft)$, donde A es la amplitud del movimiento direccional z , f es la frecuencia y t es el tiempo. El dispositivo imagenológico 202 está configurado para obtener una tendencia temporal del resultado imagenológico de calibración al menos parcialmente basado en las ondas electromagnéticas recibidas desde el artefacto de calibración 201. El equipo de procesamiento 203 está configurado para formar datos de calibración de la trayectoria basados en la tendencia temporal del resultado imagenológico de calibración y la trayectoria predeterminada. Una vez formados los datos de calibración de la trayectoria, el equipo de procesamiento 203 está configurado para calcular una trayectoria de una muestra móvil en base a la tendencia temporal de un resultado imagenológico tomado de la muestra y los datos de calibración de la trayectoria anteriormente mencionados. En este caso ejemplificante en el que el artefacto de calibración 201 y una muestra que se va a capturar se mueven, el dispositivo imagenológico 202 es ventajosamente un interferómetro de luz blanca de barrido estroboscópico "ILB-BE". En un sistema de acuerdo con otra realización ejemplificante y no limitante de la invención, el artefacto de calibración se mueve de modo no continua en la

dirección z de manera que el artefacto de calibración a veces se mueve y otras se queda quieto. En este caso, los resultados imagenológicos de calibración se obtienen durante los intervalos de tiempo en los que el artefacto de calibración está quieto.

5 El equipo de procesamiento 103 mostrado en la figura 1, así como el equipo de procesamiento 203 mostrado en la figura 2, se puede implementar con uno o más circuitos de procesador, pudiendo cada uno de ellos ser un circuito de procesador programable proporcionado con *software* adecuado, un procesador de *hardware* específico como, por ejemplo, un circuito integrado de aplicación específica "ASIC" o un procesador de *hardware* configurable como, por ejemplo, una matriz de puertas programable "FPGA".

10 La figura 3 ilustra una parte de un sistema de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención para imagenología 3D basada en radiación electromagnética. En este caso ejemplificante, el dispositivo imagenológico del sistema está configurado para obtener un resultado imagenológico de calibración y un resultado imagenológico de una muestra 313 en una situación en la que el artefacto de calibración 301a y la muestra están ubicados uno junto al otro como se ilustra en la figura 3. En consecuencia, no hace falta cambiar el mecanismo imagenológico tras la obtención del resultado imagenológico de calibración ni antes de la obtención del resultado imagenológico de la muestra. Por ello, las circunstancias de calibración se corresponden de manera fiable con las circunstancias cuando se obtiene el resultado imagenológico de la muestra 313. En la figura 3, las ondas electromagnéticas que se propagan hacia el artefacto de calibración 301a y la muestra se representan con flechas onduladas de línea de rayas y puntos, las ondas electromagnéticas reflejadas desde el artefacto de calibración 301a se representan con flechas onduladas de línea continua y las ondas electromagnéticas reflejadas desde la muestra 313 se representan con flechas onduladas de línea de rayas. El dispositivo imagenológico del sistema no se muestra en la figura 3.

25 Ventajosamente, al menos una parte de la muestra 313 y al menos una parte del artefacto de calibración 301a están ubicados conjuntamente en un campo visual "CV" 314 del dispositivo imagenológico. En este caso, el resultado imagenológico de calibración y el resultado imagenológico de la muestra pertenecen a una misma imagen y, por lo tanto, se puede obtener una buena precisión en la calibración. Este enfoque proporciona calibración instantánea que resulta ventajosa especialmente en casos en los que se construye una imagen grande con solapes, de manera que el campo visual "CV" 314 se mueve respecto a la muestra 313 y al artefacto de calibración 301a. El sistema se puede proporcionar con varios artefactos de calibración a fin de proporcionar calibración apropiada en diferentes posiciones del campo visual "CV" 314. En el caso ejemplificante ilustrado en la figura 3 hay otro artefacto de calibración 301b y el CV 314 se mueve en la dirección y positiva de un sistema de coordenadas 399. El movimiento del CV se representa con una flecha 315. También en este caso, los artefactos de calibración y la muestra se pueden mover en la dirección z como se ilustra con una flecha 316.

40 La figura 4 ilustra una parte de un sistema de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención para imagenología 3D basada en radiación electromagnética. En este caso ejemplificante, la muestra 413 comprende primeras y segundas capas 404a y 404b apiladas unas sobre otras que constituyen un perfil escalonado cuya altura es un espesor de la primera capa 404a. La muestra 413 puede ser similar a los artefactos de calibración mostrados en las figuras 1-3. Las capas 404a y 404b pueden ser películas de Langmuir-Blodgett "PLB". La muestra 413 puede estar cargada, por ejemplo, con un fármaco en fase de estudio, en cuyo caso puede darse la necesidad de determinar cuánto varía el índice refractivo de la muestra a causa del fármaco. El sistema comprende equipo de procesamiento configurado para obtener una primera estimación del espesor de la primera capa 404a al menos parcialmente en base a las ondas electromagnéticas 420 reflejadas desde una superficie 417 de la primera capa y ondas electromagnéticas 421 reflejadas fuera de la primera capa desde una superficie 418 de la segunda capa 404b. El equipo de procesamiento está configurado para obtener una segunda estimación del espesor al menos parcialmente en base a las ondas electromagnéticas 420 y ondas electromagnéticas 422 reflejadas dentro de la primera capa 404a desde una demarcación 423 entre la primera y la segunda capa. El equipo de procesamiento está configurado para calcular una estimación del índice refractivo de la muestra en base a la primera y segunda estimación de la altura. Desde el punto de vista de la interferencia de las ondas electromagnéticas 420 y 422 en el sensor de imagen, el espesor óptico de la primera capa 404a es mayor que el espesor real de la primera capa, porque la longitud de onda es más corta en el material de la muestra que fuera de la muestra 413, es decir, la demarcación 423 puede aparecer como ubicada en un lugar de la línea de rayas 419. La figura 4 no muestra el equipo de procesamiento anteriormente mencionado ni el sensor de imagen.

50 La figura 5 muestra un diagrama de flujo de un procedimiento de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención para calibrar imagenología 3D basada en radiación electromagnética. El procedimiento comprende las siguientes acciones:

- 60
- acción 501: obtención de un resultado imagenológico de calibración al menos parcialmente basado en ondas electromagnéticas recibidas desde un artefacto de calibración que comprende capas que tienen espesores predeterminados y que están apiladas unas sobre otras para conseguir un perfil de espesor predeterminado,
 - acción 502: formación de datos de calibración basados en el resultado imagenológico de calibración y el perfil de espesor predeterminado del artefacto de calibración y
- 65

- acción 503: corrección, con ayuda de los datos de calibración, de un resultado imagenológico obtenido al menos parcialmente en base a las segundas ondas electromagnéticas recibidas desde una muestra que se va a capturar.

5 En un procedimiento de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención, el artefacto de calibración comprende capas, de las cuales todas son películas de Langmuir-Blodgett "PLB".

10 En un procedimiento de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención, cada capa que constituye al menos una parte de una superficie del artefacto de calibración desde donde salen las primeras ondas electromagnéticas del artefacto de calibración es una PLB.

15 En un procedimiento de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención, las capas del artefacto de calibración comprenden al menos una segunda capa hecha de grafito pirolítico altamente orientado "HOPG" con un espesor mayor que el espesor de cada una de las primeras capas.

20 En un procedimiento de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención, el perfil de espesor predeterminado del artefacto de calibración es un perfil de espesor escalonado de manera que el número de capas es diferentes en diferentes porciones del artefacto de calibración. El perfil de espesor escalonado constituye una escala a lo largo de la dirección correspondiente a la profundidad desde donde las primeras ondas electromagnéticas salen del artefacto de calibración.

25 En un procedimiento de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención, el artefacto de calibración y la muestra están ubicados uno junto al otro en una dirección transversal a la dirección correspondiente a la profundidad cuando se obtiene el resultado imagenológico de calibración y cuando se obtiene el resultado imagenológico.

30 En un procedimiento de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención, al menos parte de la muestra y al menos parte del artefacto de calibración están situados conjuntamente en el campo visual de la imagenología tridimensional basada en radiación electromagnética y las primeras y segundas ondas electromagnéticas se reciben conjuntamente desde el artefacto de calibración y desde la muestra.

Un procedimiento de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención comprende:

- 35 - el movimiento del artefacto de calibración en paralelo a la dirección correspondiente a la profundidad y de acuerdo con una trayectoria predeterminada,
- la obtención de una tendencia temporal del resultado imagenológico de calibración al menos parcialmente basado en las primeras ondas electromagnéticas recibidas desde el artefacto de calibración en movimiento,
- la formación de datos de calibración de la trayectoria basados en la tendencia temporal del resultado imagenológico de calibración y la trayectoria predeterminada y
40 - el cálculo de una trayectoria de la muestra en base a una tendencia temporal del resultado imagenológico y los datos de calibración de la trayectoria.

45 En un procedimiento de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención, la muestra comprende primeras y segundas capas apiladas unas sobre otras que constituyen un perfil escalonado cuya altura es el espesor de la primera capa y el procedimiento comprende:

- 50 - la obtención de una primera estimación de la altura al menos parcialmente basada en una primera porción de las segundas ondas electromagnéticas reflejadas desde una superficie de la primera capa y una segunda porción de las segundas ondas electromagnéticas reflejadas fuera de la primera capa desde una superficie de la segunda capa,
- la obtención de una segunda estimación de la altura al menos parcialmente basada en la primera porción de las segundas ondas electromagnéticas y una tercera porción de las segundas ondas electromagnéticas reflejadas dentro de la primera capa desde la demarcación entre la primera y la segunda capa y
55 - el cálculo de una estimación del índice refractivo de material de la primera capa en base a la primera y segunda estimación de la altura.

60 En un procedimiento de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención, la imagenología tridimensional basada en radiación electromagnética es interferometría basada en la interferencia entre ondas electromagnéticas reflejadas desde un objeto que se va a capturar y otras ondas electromagnéticas reflejadas desde un reflector de referencia.

65 En un procedimiento de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención, la interferometría es al menos una de las siguientes: interferometría de luz blanca, interferometría de polarización de luz blanca e interferometría de luz blanca de barrido estroboscópico.

5 La figura 6 ilustra una parte de un sistema de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención para imagenología 3D basada en radiación electromagnética. En este caso ejemplificante, el dispositivo imagenológico del sistema está configurado para obtener resultados imagenológicos que sean indicativos de los perfiles de altura de las muestras 613a, 613b y 613c. Los perfiles de altura de las muestras se obtienen con la ayuda de un artefacto de calibración 601 que tiene un perfil de espesor escalonado que constituye una escala en la dirección correspondiente a la profundidad, es decir, en la dirección z del sistema de coordenadas 699. Los resultados imagenológicos que son indicativos de los perfiles de altura de las muestras 613a, 613b y 613c pueden obtenerse mediante la búsqueda de aquellas partes de las muestras que causan una interferencia similar a cada uno de los escalones del artefacto de calibración 601. En el caso ejemplificante ilustrado en la figura 6, el artefacto de calibración 601 tiene cinco escalones con alturas de 10, 20, 30, 40 y 50 unidades de longitud, por ejemplo, nanómetros.

15 La figura 7 ilustra una parte de un sistema de acuerdo con una realización ejemplificante y no limitante de la invención para imagenología 3D basada en radiación electromagnética. El sistema está configurado para llevar a cabo imagenología 3D para muchas muestras, una a una. En la figura 7, seis de las muestras aparecen denotadas con las referencias de la figura 701a, 701b, 701c, 701d, 701e y 701f. Las muestras se mueven en la dirección x de un sistema de coordenadas 799 mediante un dispositivo de traslación y/o rotación horizontal 750, por ejemplo, una cinta transportadora, de manera que cada una de las muestras quede en su debido turno dentro del campo visual "CV" 714 del dispositivo imagenológico. En la situación ejemplificante mostrada en la figura 7, la muestra 701d se encuentra en el campo visual "CV" 714. El sistema comprende un artefacto de calibración 701 que también está en el campo de visión "CV" 714 del dispositivo imagenológico. Dado que la muestra en cuestión y el artefacto de calibración 701 pertenecen a la misma imagen, se puede conseguir hacer imagenología 3D de precisión.

25 Los ejemplos específicos no limitantes proporcionados en la descripción anterior no deberían interpretarse como limitantes del alcance y/o la aplicabilidad de las reivindicaciones incluidas. Además, cualquier listado o grupo de ejemplos presentados en este documento no es exhaustivo, salvo que se indique explícitamente lo contrario.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para calibrar imagenología tridimensional basada en radiación electromagnética, comprendiendo el procedimiento:
- la obtención (501) de un resultado imagenológico de calibración al menos parcialmente basado en primeras ondas electromagnéticas recibidas desde el artefacto de calibración (101, 201, 301a, 301b, 601) que tiene un perfil de espesor predeterminado,
 - la formación (502) de datos de calibración basados en el resultado imagenológico de calibración y el perfil de espesor predeterminado del artefacto de calibración y
 - la corrección (503), con ayuda de los datos de calibración, de un resultado imagenológico obtenido al menos parcialmente en base a las segundas ondas electromagnéticas recibidas desde una muestra que se va a capturar,
- donde:
- un espesor del artefacto de calibración se da en la dirección correspondiente a la profundidad (z) desde la que salen las primeras ondas electromagnéticas del artefacto de calibración y
 - el artefacto de calibración comprende capas (104, 105) que tienen espesores predeterminados apiladas unas sobre otras para conseguir un perfil de espesor predeterminado del artefacto de calibración,
- caracterizado porque al menos una parte de la muestra y al menos una parte del artefacto de calibración están situados conjuntamente en el campo visual (314) de la imagenología tridimensional basada en radiación electromagnética y las primeras y segundas ondas electromagnéticas se reciben conjuntamente desde el artefacto de calibración y desde la muestra.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde las capas del artefacto de calibración comprenden primeras capas (104), siendo cada una de ellas una película de Langmuir-Blodgett.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, donde cada capa que constituye al menos parte de una superficie del artefacto de calibración desde donde salen las primeras ondas electromagnéticas del artefacto de calibración es una película de Langmuir-Blodgett.
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, donde las capas del artefacto de calibración comprenden al menos una segunda capa (105) hecha de grafito pirolítico altamente orientado y con un espesor mayor que un espesor de cada una de las primeras capas.
5. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el perfil de espesor predeterminado del artefacto de calibración (601) es un perfil de espesor escalonado de manera que el número de capas es diferentes en diferentes porciones del artefacto de calibración, constituyendo el perfil de espesor escalonado una escala en la dirección correspondiente a la profundidad.
6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el artefacto de calibración (301a, 301b, 601) y la muestra (313, 613a, 613b, 613c) están ubicados uno junto al otro en una dirección transversal a la dirección correspondiente a la profundidad cuando se obtiene el resultado imagenológico de calibración y cuando se obtiene el resultado imagenológico.
7. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el procedimiento comprende:
- el movimiento del artefacto de calibración en paralelo a la dirección correspondiente a la profundidad y de acuerdo con una trayectoria predeterminada,
 - la obtención de una tendencia temporal del resultado imagenológico de calibración al menos parcialmente basado en las primeras ondas electromagnéticas recibidas desde el artefacto de calibración en movimiento,
 - la formación de datos de calibración de la trayectoria basados en la tendencia temporal del resultado imagenológico de calibración y la trayectoria predeterminada y el cálculo de una trayectoria de la muestra en base a una tendencia temporal del resultado imagenológico y los datos de calibración de la trayectoria.
8. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la muestra (413) comprende primeras y segundas capas (404a, 404b) apiladas unas sobre otras y que constituyen un perfil escalonado cuya altura es un espesor de la primera capa y el procedimiento comprende:
- la obtención de una primera estimación de la altura al menos parcialmente basada en una primera porción de las segundas ondas electromagnéticas reflejadas desde una superficie (417) de la primera capa y una segunda porción de las segundas ondas electromagnéticas reflejadas fuera de la primera capa desde una superficie (418) de la segunda capa,
 - la obtención de una segunda estimación de la altura al menos parcialmente basada en la primera porción de las segundas ondas electromagnéticas y una tercera porción de las segundas ondas electromagnéticas reflejadas dentro de la primera capa desde la demarcación (423) entre la primera y la segunda capa y el cálculo de una

estimación de un índice refractivo de material de la primera capa (404a) en base a la primera y segunda estimación de la altura.

5 9. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la imagenología tridimensional basada en radiación electromagnética es interferometría basada en la interferencia entre ondas electromagnéticas reflejadas desde un objeto que se va a capturar y otras ondas electromagnéticas reflejadas desde un reflector de referencia.

10 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, donde la interferometría es al menos una de las siguientes: interferometría de luz blanca, interferometría de polarización de luz blanca, interferometría de luz blanca de barrido estroboscópico, interferometría de polarización de luz blanca de barrido estroboscópico.

11. Un sistema para imagenología tridimensional basada en radiación electromagnética, comprendiendo el sistema:

15 - un artefacto de calibración (101, 201, 301a, 301b, 601) que tiene un perfil de espesor predeterminado, un dispositivo imagenológico (102) para la obtención de un resultado imagenológico de calibración al menos parcialmente basado en primeras ondas electromagnéticas recibidas desde el artefacto de calibración y para la obtención de un resultado imagenológico al menos parcialmente basado en segundas ondas electromagnéticas recibidas desde una muestra que se va a capturar y

20 - equipo de procesamiento (103) para la formación de datos de calibración en base al resultado imagenológico de calibración y el perfil de espesor predeterminado del artefacto de calibración y para corregir el resultado imagenológico con ayuda de los datos de calibración.

donde:

25 - un espesor del artefacto de calibración se da en la dirección correspondiente a la profundidad (z) desde la que salen las primeras ondas electromagnéticas del artefacto de calibración y

- el artefacto de calibración comprende capas (104, 105) que tienen espesores predeterminados apiladas unas sobre otras para conseguir un perfil de espesor predeterminado del artefacto de calibración,

30 **caracterizado porque** el dispositivo imagenológico está configurado para obtener el resultado imagenológico de calibración y el resultado imagenológico conjuntamente en una situación en la que al menos una parte de la muestra y al menos una parte del artefacto de calibración están situados conjuntamente en un campo visual (314) del dispositivo imagenológico, y el dispositivo imagenológico está configurado para recibir las primeras y segundas ondas electromagnéticas conjuntamente.

35 12. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 11, donde:

- el sistema comprende un actuador (212) para mover el artefacto de calibración paralelo a la dirección correspondiente a la profundidad (z) y de acuerdo con una trayectoria predeterminada.

40 - el dispositivo imagenológico está configurado para obtener una tendencia temporal del resultado imagenológico de calibración al menos parcialmente basado en las primeras ondas electromagnéticas recibidas desde el artefacto de calibración en movimiento y

- el equipo de procesamiento está configurado para formar datos de calibración de la trayectoria basados en la tendencia temporal del resultado imagenológico de calibración y la trayectoria predeterminada y

45 - el equipo de procesamiento está configurado para calcular una trayectoria de la muestra en base a una tendencia temporal del resultado imagenológico y los datos de calibración de la trayectoria.

13. Un sistema de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, donde el equipo de procesamiento está configurado para:

50 - obtener una primera estimación de un espesor de una primera capa de la muestra en base al resultado imagenológico, estando la primera estimación basada al menos parcialmente en una primera porción de las segundas ondas electromagnéticas reflejadas desde una superficie de la primera capa y una segunda porción de las segundas ondas electromagnéticas reflejadas fuera de la primera capa desde una superficie de una segunda capa de la muestra adjunta a y parcialmente cubierta por la primera capa,

55 - obtener una segunda estimación del espesor de la primera capa basada en el resultado imagenológico, estando la segunda estimación basada al menos parcialmente en la primera porción de las segundas ondas electromagnéticas y una tercera porción de las segundas ondas electromagnéticas reflejadas dentro de la primera capa desde una demarcación entre la primera y la segunda capa y

60 - calcular una estimación de un índice refractivo de material de la primera capa en base a la primera y segunda estimación del espesor de la primera capa.

14. Un sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-13, donde el dispositivo imagenológico (102, 202) es un interferómetro configurado para llevar a cabo imagenología tridimensional basada en la interferencia entre ondas electromagnéticas reflejadas desde un objeto que se va a capturar y otras ondas electromagnéticas reflejadas desde un reflector de referencia (108).

15. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 14, donde el interferómetro es al menos uno de los siguientes: interferómetro de luz blanca, interferómetro de polarización de luz blanca, interferómetro de luz blanca de barrido estroboscópico, interferómetro de polarización de luz blanca de barrido estroboscópico.

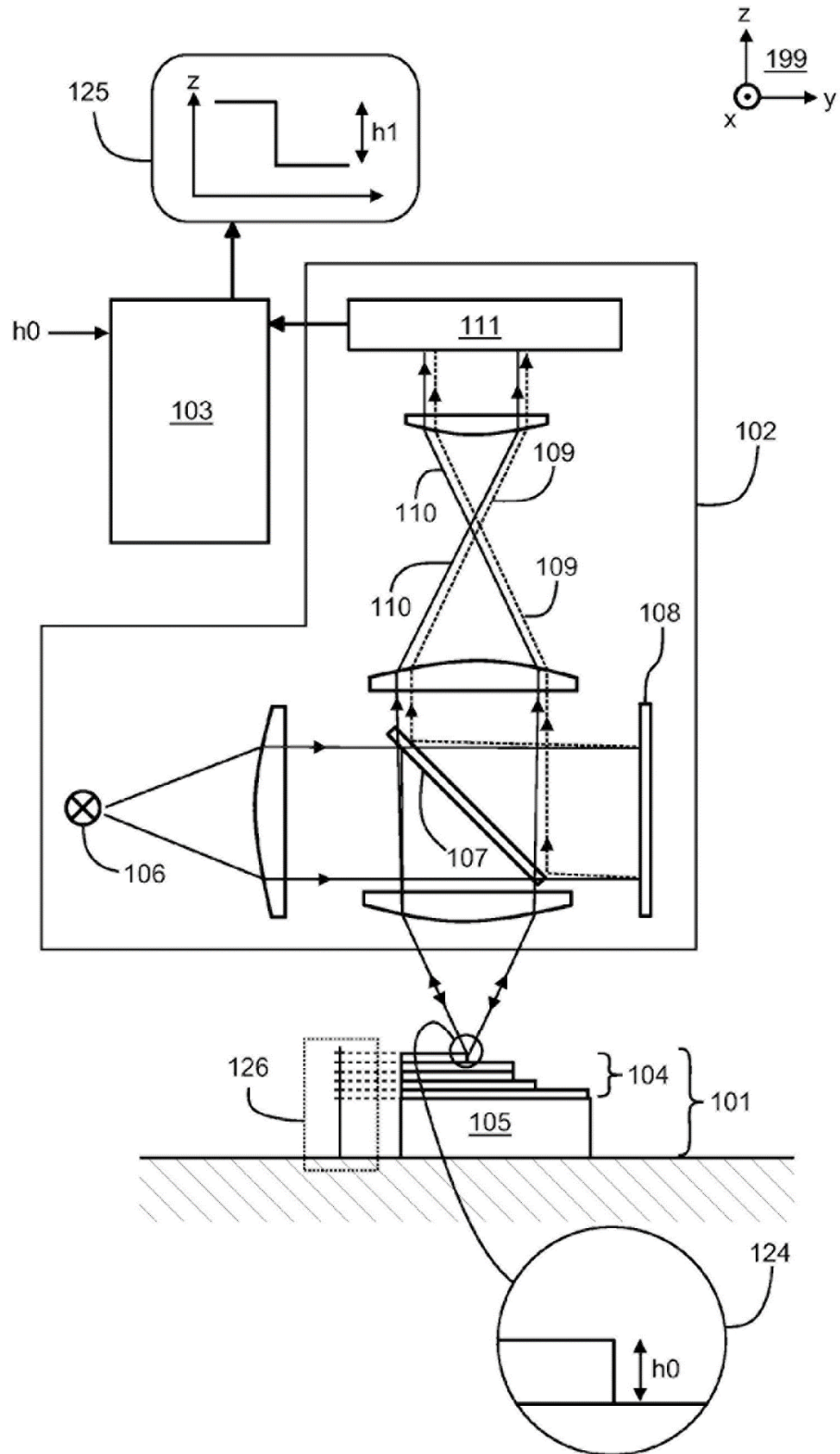


Figura 1

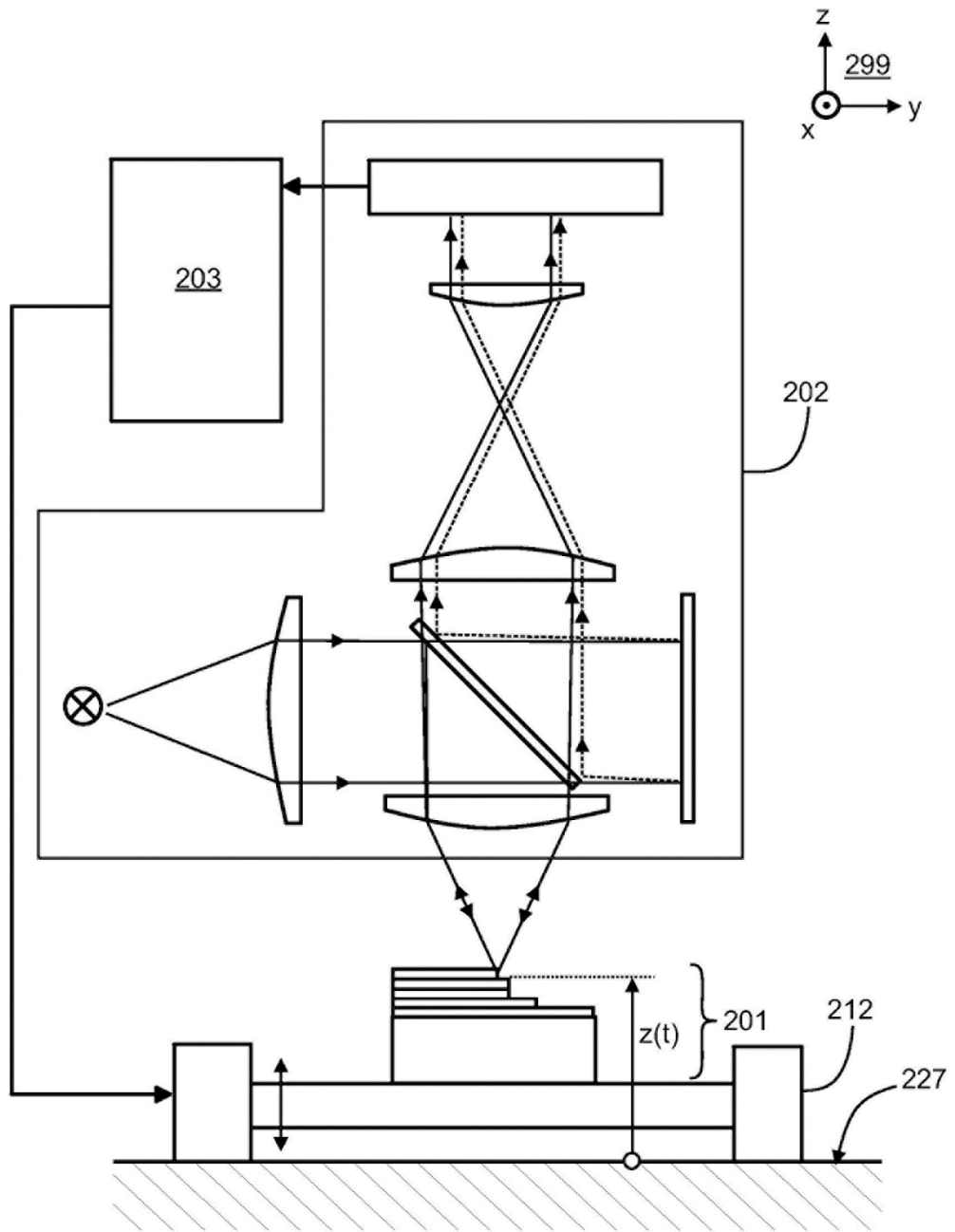


Figura 2

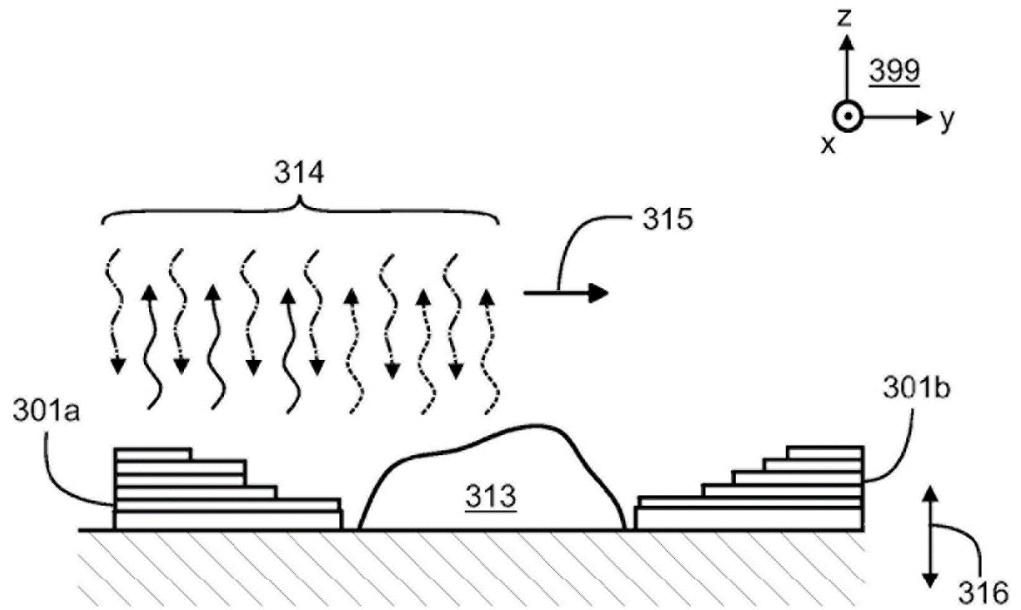


Figura 3

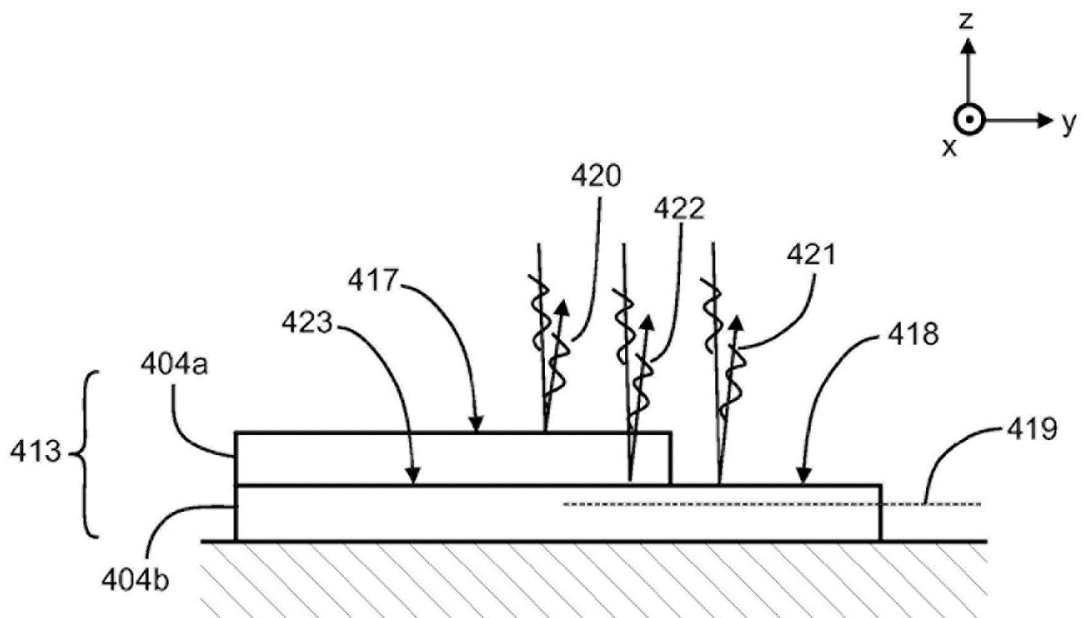


Figura 4

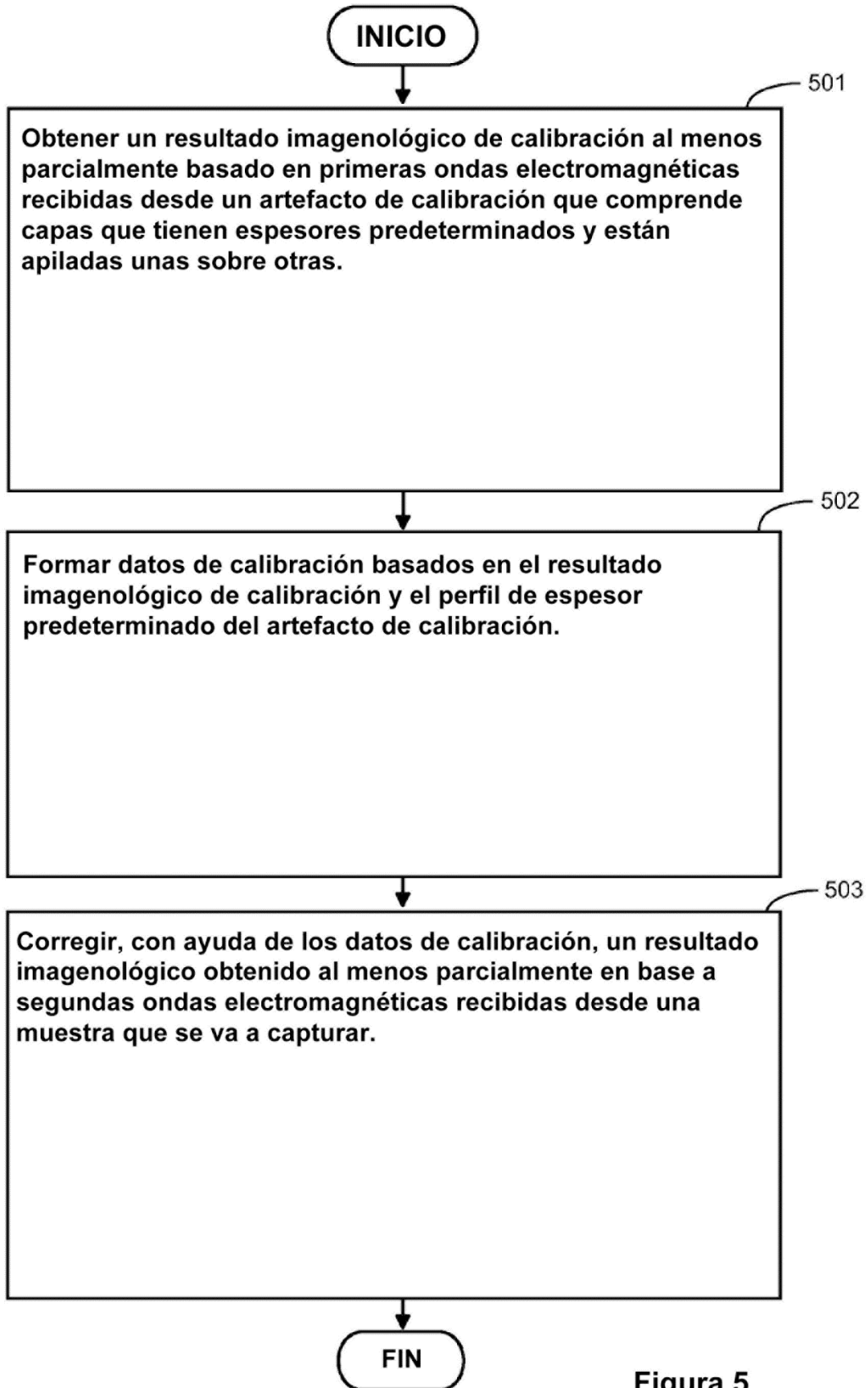


Figura 5

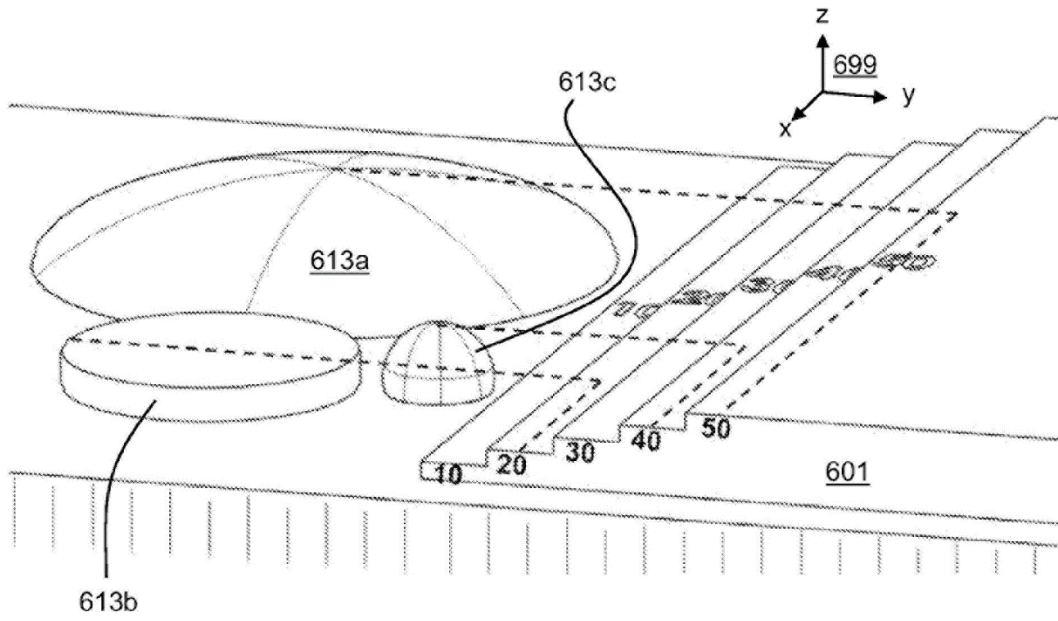


Figura 6

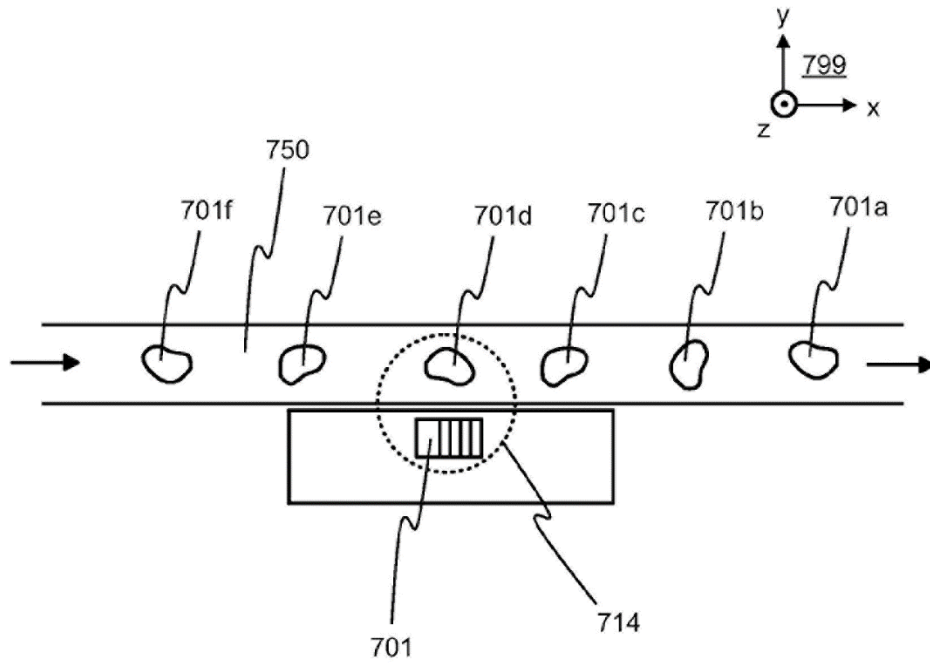


Figura 7