



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109804233 B

(45) 授权公告日 2022. 11. 25

(21) 申请号 201780062043.4

G01N 21/51 (2006.01)

(22) 申请日 2017.09.22

G01N 21/49 (2006.01)

G01N 21/47 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109804233 A

(43) 申请公布日 2019.05.24

(30) 优先权数据

16193377.5 2016.10.11 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2019.04.04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2017/074094 2017.09.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02018/069024 EN 2018.04.19

(73) 专利权人 马尔文帕纳科公司

地址 英国伍斯特郡

(72) 发明人 理查德·斯卡利恩 贾森·科比特

(74) 专利代理机构 成都超凡明远知识产权代理

有限公司 51258

专利代理师 魏彦 洪玉姬

(51) Int.Cl.

G01N 15/02 (2006.01)

G01N 15/14 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2005264809 A1, 2005.12.01

US 2005264809 A1, 2005.12.01

US 2016202164 A1, 2016.07.14

CN 106605138 A, 2017.04.26

CN 101290479 A, 2008.10.22

JP 2002048714 A, 2002.02.15

CN 103959039 A, 2014.07.30

CN 203587475 U, 2014.05.07

CN 101743500 A, 2010.06.16

王清华. 光散射法颗粒大小与形状分析.《中国博士学位论文全文数据库 工程科技I辑》.2005, (第1期),

胡松青. 现代颗粒粒度测量技术.《现代化工》.2002, (第1期),

R. Weser. Particle characterization in highly concentrated suspensions by ultrasound scattering method.《sensors and actuators A: physical》.2013,

审查员 聂凯

权利要求书2页 说明书18页 附图18页

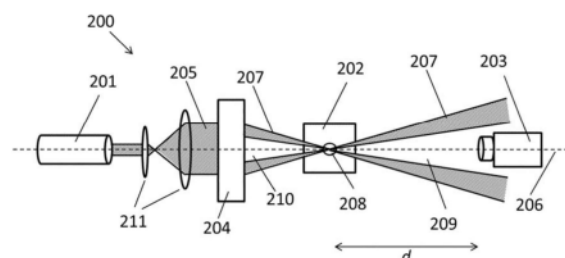
(54) 发明名称

颗粒表征仪器

(57) 摘要

一种颗粒表征仪器 (200), 包括: 光源 (201)、样品池 (202)、在光源 (201) 和样品池 (202) 之间的光学元件 (204) 以及检测器 (203)。光学元件 (204) 配置为修改来自光源 (201) 的光以生成修改束 (207), 所述修改束 (207): a) 与自身干涉以沿照射轴 (206) 在样品池 (202) 中生成有效束 (208), 和 b) 在远场中发散以沿照射轴 (206) 产生暗区域 (209), 所述暗区域在距样品池 (202) 一定距离处基本上不被照射。检测器 (203), 在距样品池 (202) 一定距离处, 并配置为检测被样品池

(202) 中的样品从有效束 (208) 散射的光, 检测器 (203) 定位成检测沿与照射轴 (206) 成 0° 至 10° 的角度的散射轴 (306) 的前向或后向散射的光。



1. 一种颗粒表征仪器,所述颗粒表征仪器被配置成执行动态光散射测量和/或静态光散射测量,包括:

光源,所述光源被配置为生成光束;

样品承载件,所述样品承载件限定样品位置;

光学元件,所述光学元件位于所述光源和样品承载件之间,所述光学元件配置为接收来自所述光源所述光束并且修改所述光束以生成修改束,所述修改束:

a) 与自身干涉以沿照射轴在所述样品位置处生成有效束,和

b) 在远场中发散以沿所述照射轴产生暗区域,所述暗区域在距样品池一定距离处基本上不被照射;以及

检测器,所述检测器距所述样品池一定距离处,配置为检测被所述样品池中的样品从所述有效束散射的光,所述检测器定位成检测沿与所述照射轴成 0° 至 10° 的角度的经限定的散射轴的前向或后向散射的光。

2. 根据权利要求1所述的颗粒表征仪器,其中,所述样品承载件是样品池,并且所述修改束与自身干涉以沿所述照射轴在所述样品池中生成有效束。

3. 根据权利要求1所述的仪器,其中,所述检测器是第一检测器,所述第一检测器定位成检测前向散射光,并且所述仪器还包括第二检测器,所述第二检测器定位成检测后向散射光。

4. 根据权利要求1所述的仪器,其中,所述检测器包括有效检测器区域,并且其中所述有效检测器区域完全位于所述暗区域内。

5. 根据权利要求1所述的仪器,其中,所述有效束近似于贝塞尔束。

6. 根据权利要求1所述的仪器,其中,所述光学元件是轴锥透镜。

7. 根据权利要求1所述的仪器,其中,所述光学元件是遮蔽透镜,所述遮蔽透镜在中心处包括光阻挡遮蔽物。

8. 根据权利要求7所述的仪器,其中,所述检测器或第二检测器被定位成检测后向散射光并且形成光阻挡遮蔽物。

9. 根据权利要求7所述的仪器,其中,所述遮蔽透镜包括穿过其中心的孔;且所述检测器或第二检测器被定位成检测后向散射光并且位于所述孔内。

10. 根据权利要求1所述的仪器,其中,所述光学元件包括:

分束器,所述分束器配置为将来自所述光源的光分成第一部分和第二部分;以及

至少一个透镜,所述至少一个透镜定位成接收所述第一部分和所述第二部分,并且其中所述至少一个透镜配置为将所述第一部分和所述第二部分引导到所述样品池上。

11. 根据权利要求10所述的仪器,其中,透镜定位成接收来自所述光源的所述光的所述第一部分和所述第二部分,并且所述透镜配置为将所述光的所述第一部分和所述第二部分都引导到所述样品池上,其中所述透镜可选地定位成使得所述第一部分和所述第二部分相对于所述透镜的中心入射在所述透镜上的相对位置处。

12. 根据权利要求1所述的仪器,其中,所述样品承载件包括用于保持液体样品液滴的液滴表面,或者其中所述样品承载件包括比色皿。

13. 根据权利要求1所述的仪器,还包括光偏转元件,所述光偏转元件配置为将沿所述散射轴散射的光偏转到所述检测器。

14. 根据权利要求13所述的仪器, 其中, 所述光学元件、所述样品承载件和所述光偏转元件支撑在主体上, 所述主体可选地配置成接纳在包括所述光源和所述检测器的光学仪器中。

15. 根据权利要求1所述的仪器, 还包括附加的检测器, 所述附加的检测器配置为检测被所述样品位置处的样品从所述有效束散射的光, 所述附加的检测器定位成检测沿与所述照射轴成 85° 至 95° 的角度的经限定的散射轴的散射光。

16. 一种使用动态光散射表征分散在样品中的颗粒的方法, 所述方法包括:

将所述样品放置在样品承载件上或样品承载件中;

使用光源来产生照射束;

使用放置在所述光源和所述样品之间的光学元件来修改所述照射束, 所述光学元件配置为接收来自所述光源的所述照射束以生成修改束, 所述修改束与自身干涉以沿照射轴在所述样品中生成有效束, 并且在远场中发散以沿所述照射轴产生暗区域, 所述暗区域在距所述样品一定距离处基本上不被照射;

使用放置在距所述样品一定距离处的检测器, 检测沿与所述照射轴成 0° 至 10° 的角度的经限定的散射的轴从所述样品前向或后向散射的光。

17. 一种光学组件, 包括:

主体, 所述主体被接纳在比色皿支托中, 所述主体被配置为支撑或容纳液体样品;

光学元件, 所述光学元件附接于所述主体并且位于所述主体与光源之间, 所述光学元件配置为修改来自所述光源的光以生成修改束, 所述修改束: a) 与自身干涉以在所述主体中生成沿照射轴传播的有效束, 和b) 在远场中发散以沿所述照射轴产生暗区域, 所述暗区域在距所述主体一定距离处基本上不被照射。

18. 根据权利要求17所述的光学组件, 其中所述主体被配置为容纳液体样品, 并且允许来自所述主体外部的照射光与所述样品连通, 以及允许散射的光从所述样品连通到所述主体外部。

19. 根据权利要求17所述的组件, 还包括光偏转元件, 所述光偏转元件附接于所述主体并且定位在所述暗区域中, 所述光偏转元件配置为将所述液体样品散射的在所述照射轴方向上的光沿与所述照射轴成非零角度的轴转向。

20. 一种非暂时性机器可读介质, 包括被配置为操作光学仪器的计算机程序, 所述光学仪器包括: 光源, 所述光源用于沿照射轴照射样品位置; 以及检测器, 所述检测器配置为检测被所述样品位置处的样品远离所述照射轴散射的光;

其中所述计算机程序被配置为确定所述光学仪器中是否存在根据权利要求17所述的光学组件, 并且其中:

如果所述计算机程序确定不存在所述光学组件, 则以第一模式操作来执行离轴散射测量; 和

如果所述计算机程序确定存在所述光学组件, 则以第二模式操作来执行零角度散射测量。

21. 根据权利要求20所述的机器可读介质, 其中, 所述计算机程序被配置为计算所述样品的物理性质。

22. 根据权利要求21所述的机器可读介质, 其中, 所述物理性质包括颗粒大小。

颗粒表征仪器

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于表征颗粒的仪器,特别是涉及一种通过检测从含有颗粒的样品散射的光来表征颗粒的仪器。

背景技术

[0002] 样品散射的光用于各种实验技术以确定样品中颗粒的性质。例如,电泳光散射、动态光散射、消偏振动态光散射和静态光散射都可用于获取颗粒的性质,诸如颗粒形状、颗粒大小分布或分子量。

[0003] 通常,这样的实验涉及用光源照射样品,并在明确的检测角度处检测从样品散射的光的强度。参考照射光束的方向来测量散射角,照射光束的方向定义了零轴,其也可以称为照射轴,根据照射轴可以测量散射的角度。

[0004] 对于某些应用,希望以低角度(例如相对于照射轴 $<10^\circ$)测量散射的光。在低角度处检测散射光可能是困难的。照射光束沿照射轴继续穿过样品。从入射光分离散射光可能是具有挑战性的,特别是如果入射光和散射光的波长和偏振相同的话。因此,诸如低角度光散射(LALS)之类的低角度技术检测以非零角度散射的光,并且假设在小的非零角度处的散射光的强度与零角度散射光的强度相同(即,在照射光束的传播方向上沿照射轴从样品散射的光)。这些假设限制了根据这些测量确定的颗粒特性的准确度。

[0005] 照射光还限制了后向散射光的检测。与照射轴成 180° 或近似 180° 散射的光(“ π 散射光”)与射入的入射光重合。入射光不仅使隔离散射变得困难,而且也使定位检测器以测量遮蔽入射光的散射风险困难。

发明内容

[0006] 根据本发明的第一方面,提供了一种颗粒表征仪器,包括:光源;限定样品位置的样品承载件;光学元件,所述光学元件位于光源和样品承载件之间,所述光学元件配置为修改来自光源的光以生成修改束,所述修改束:a)与自身干涉以在样品位置处生成有效束;b)在远场中发散以沿照射轴产生暗区域,所述暗区域在距样品位置一定距离处基本上不被照射;以及检测器,在距样品位置一定距离处,所述检测器配置为检测被样品位置处的样品从有效束散射的光,所述检测器定位成检测沿与照射轴成 0° 到 10° 的角度的散射轴的前向或后向散射光。

[0007] 所述样品承载件可包括用于保持液滴或液体样品的液滴表面。样品承载件可包括池或比色皿或样品支架以用于安装样品。样品位置可以是固定点,或者可以是体积,例如比色皿的样品体积。

[0008] 根据本发明的第二方面,提供了一种颗粒表征仪器,包括:光源;样品池;光学元件,位于光源和样品池之间,所述光学元件配置为修改来自光源的光以生成修改束,所述修改束:a)与自身干涉以在样品池中生成沿照射轴传播的有效束,以及b)在远场中发散以沿照射轴产生暗区域,所述暗区域在距样品池一定距离处基本上不被照射;以及检测器,在距

样品池一定距离处,所述检测器配置为检测被样品池中的样品从有效束散射的光,所述检测器定位成检测沿与照射轴成 0° 到 10° 的角度的散射轴的前向或后向散射光。

[0009] 样品池可包括用于保持液滴或液体样品的液滴表面。样品池可包括比色皿。样品池可以限定样品位置。样品位置可以是固定点,或者可以是体积,例如比色皿的样品体积。

[0010] 这种仪器可用于测量零角度和/或 π 角度散射光。因此,有效束用作惯常散射仪器的入射光,沿零轴照射样品,使得光被样品散射。与惯常仪器不同,所述修改束沿照射轴(即零轴)产生暗区域。被样品以零角度(与照射轴成 0°)或低角度散射的光将沿照射轴行进到暗区域,散射光在那里可以在基本上没有修改束的情况下被检测到。类似地,后向散射光或以接近 180° 的角度散射的光,可以在修改束的样品池之前的暗区域中检测到。

[0011] 基本上不被照射意味着足够暗,使得暗区域中的光强度与所述距离处最亮区域中的光强度的比率小于 10^{-6} (或小于 10^{-5} 、或 10^{-5} 、或 10^{-4})。

[0012] 修改光可以包括衍射、折射、遮蔽(例如,用不透明的盘或孔)、反射(例如,用弯曲表面,其也可以包括孔),或这些效果的某种组合。

[0013] 光源可以是激光器。光源可以提供波长在280nm至2000nm范围内的光。

[0014] 所述仪器可以是成像系统——即其中在样品池内/在样品位置处形成图像,诸如光源或仪器的入瞳或出瞳或任何其他部分的图像;或者可以是非成像系统——即其中在样品池中/在样品位置处没有形成图像,例如使用聚焦或准直激光束作为光源,或者聚焦或准直光纤检测路径的系统。

[0015] 照射轴可以与来自光源的光的入射轴平行和/或重合。

[0016] 检测器可以是定位成检测前向散射光的第一检测器,并且仪器还可以包括定位成检测后向散射光的第二检测器。这种示例能够同时检测零角度和 π 角度散射光。可替代地,所述仪器的所述检测器或一个检测器可以定位成检测零角度(或零角度的 10° 内)或 π 角度(或 π 角度的 10° 内)的光。

[0017] 在第一方面或第二方面的一些实施方式中,检测器可包括有效检测器区域。检测器的位置可以参考有效检测器区域的质心。有效检测器区域可以完全位于暗区域内。例如,有效检测器区域不能接收任何修改束,或者有效检测器区域只能接收到可忽略量的修改束。如果暗区域中的修改束的强度与距样品池一定距离处的最亮区域中的修改束的强度的比率小于 10^{-6} ,则认为修改束的量可以忽略不计。

[0018] 检测器可以通过直接检测散射光来检测散射光,或者可以使用外差检测或零差检测方案。仪器可以包括用于外差检测或零差检测的参考束,所述参考束可以在检测器之前(或在检测器处)与散射光混合。

[0019] 在第一方面或第二方面的一些实施方式中,仪器可包括多个检测器,每个检测器在距样品位置一定距离处,并配置为检测被样品位置处的样品从有效束散射的光,检测器定位成检测沿与照射轴成 0° 至 10° 的角度的散射轴的前向或后向散射光。特别地,多个检测器中的每个可以配置为检测前向散射光;或者,多个检测器中的每个可以配置为检测后向散射光。多个检测器中的一个或多个检测器可以定位成检测沿与多个检测器中的其他检测器不同的散射轴的光。例如,多个检测器中的第一检测器可以定位成检测沿与照射轴成第一角度的散射轴的光,并且多个检测器中的第二检测器可以定位成检测沿与照射轴成第二角度的散射轴的光,第一角度和第二角度中的每个在与照射轴成 0° 至 10° 的范围内。第一角

度可以在与距照射轴所成的第一方向上(例如,顺时针方向),和第二角度可以在与照射轴所成的第二方向上(例如,逆时针方向)。在这种情况下,第一角度的大小可以等于第二角度的大小。第一角度和第二角度都可以在与照射轴所成的相同方向上(例如,顺时针方向),但是第一角度的大小可以与第二角度的大小不同。多个检测器可包括任何数量的检测器,例如两个、三个、四个或五个检测器。通过这样的布置,两个或更多个检测器可以定位成接收以近似零角度散射的光。所述仪器可以配置为比较由至少两个检测器接收的信号以估计零角度信号。

[0020] 任何实施方式的所述检测器或所述多个检测器可以配置为检测角度范围内的散射光。例如,所述检测器或所述多个检测器可以配置为检测 1° 或 2° 或 3° 或 4° 或 5° 范围内的光。例如,所述检测器或所述多个检测器可以配置为检测在从期望角度的角度范围内散射的光,例如从期望角度延伸 $\pm 0.5^{\circ}$ 或 $\pm 1^{\circ}$ 或 $\pm 1.5^{\circ}$ 或 $\pm 2^{\circ}$ 或 $\pm 2.5^{\circ}$ 的范围。期望角度可以是与照射轴成 0° 或 0° 到 10° 之间的任何角度。检测到的角度范围可以对应于检测器的有效检测器区域所对的散射光的角度。在散射光通过光纤耦合到检测器的情况下,检测到的角度范围可以对应于光纤入口所对的散射光的角度。

[0021] 在一些实施方式中,有效束可以近似于沿照射轴行进的平面波,或者具有爱里斑强度分布的沿照射轴行进的平面波。例如,有效束的强度分布可以包括在有效束的中心处的中心强度峰值,以及在距有效束的中心一定距离处的次级强度峰值。次级强度峰值可以例如具有不大于中心强度峰值的强度的10%的强度。

[0022] 如本文所使用,强度分布是指光沿束在特定距离处的、作为所述距离处的束的横截面上的位置的函数的强度。

[0023] 有效束可以近似于平面波。特别地,有效束可以在样品池/样品位置上是平面的,或者在样品池/样品位置的一部分上是平面的。在一些实施方式中,有效束可以近似于贝塞尔束。

[0024] 在一些实施方式中,光学元件可以是轴锥透镜(即具有锥形表面的透镜)或包括轴锥透镜。光源可以例如配置为向轴锥透镜提供包括平面波的光。轴锥透镜可以例如修改光,使得光在样品池中/在样品位置处聚焦,在样品池中/在样品位置处形成近似于贝塞尔束的有效束;并且使得远离样品池/样品位置的修改束形成以照射轴为中心的环,其中暗区域在环内侧。

[0025] 在一些实施方式中,光学元件可以是遮蔽透镜或包括遮蔽透镜,所述遮蔽透镜包括折射元件和光阻挡遮蔽元件,所述光阻挡遮蔽元件定位成阻挡沿折射元件的光轴的光。折射元件可以是诸如平凸透镜或双凸透镜之类的透镜。遮蔽元件可以是放置在透镜上的遮罩、涂层或贴纸,或者是放置在透镜附近的实体物体。例如,可以通过粘附、喷涂、电镀或气相沉积将材料涂覆到透镜上。遮蔽元件可包括诸如铜之类的金属。遮蔽元件对于由光源发射的波长的光可以为80%到100%不透明,并且优选地,对于这种波长的光为95%到100%不透明。遮蔽元件的大小可以参考遮蔽透镜的直径来限定。遮蔽元件的直径可以是遮蔽透镜的直径的0.01到0.7倍,或者在遮蔽透镜直径的0.1到0.4倍之间。

[0026] 遮蔽透镜可以修改来自光源的光,使得光在样品池中/在样品位置处聚焦,在样品池中/在样品位置处形成包括近似于爱里斑分布的强度分布的有效束;并且使得远离样品池/样品位置的修改束形成以照射轴为中心的环,其中暗区域在环内侧。

[0027] 遮蔽元件可以例如是检测器,诸如被定位成检测后向散射光的所述检测器或第二检测器。

[0028] 在一些示例中,透镜可包括穿过其中心的孔;定位成检测后向散射光的所述检测器或第二检测器可位于孔内。

[0029] 在一些示例中,光学元件可以包括:分束器,配置为将来自光源的光分成第一部分和第二部分;以及至少一个透镜,定位成接收第一部分和第二部分。所述至少一个透镜可以配置为将第一部分和第二部分引导到样品池/样品位置上。可替代地,光源可以是第一光源,并且所述仪器可以包括第二光源,所述第二光源被配置为产生与第一光源的光相干地相关的光。来自第一光源的光可以用作第一部分,并且来自第二光源的光可以用作第二部分。

[0030] 在这样的布置中,所述至少一个透镜可以通过将光的第一部分和第二部分聚焦到样品池/样品位置上来修改来自光源的光,在样品池/样品位置中形成包括近似于爱里斑分布的强度分布的有效束。远离样品池/样品位置,第一部分和第二部分发散,在两个部分之间产生暗区域。

[0031] 光学元件还可包括至少一个镜子,所述镜子布置为重新引导第一部分或第二部分,使得当第一部分和第二部分入射到所述至少一个透镜上时沿平行方向行进。

[0032] 分束器可以配置为使得第一部分和/或第二部分的强度在由光源发射的光的强度的40%至60%之间。优选地,第一部分的强度等于第二部分的强度或相对于第二部分的强度在小于5%的范围内浮动。

[0033] 在一些示例中,所述至少一个透镜可包括两个透镜,每个透镜定位成仅接收第一部分和第二部分中的一个,并将所述部分引导到样品池/样品位置上。

[0034] 在替代示例中,单个透镜可以定位成接收来自光源的光的两个部分,并且单个透镜可以配置为将光的两个部分都引导到样品池/样品位置上。

[0035] 在这样的示例中,单个透镜可以定位成使得第一部分和第二部分入射在透镜上的相对于透镜的光轴的相对位置处。例如,单个透镜可包括穿过透镜的中心和透镜的焦点的中心光轴。单个透镜可以配置成使得在被透镜折射之后:光的两个部分中的第一部分的光矢量具有垂直于所述透镜的所述光轴的第一分量;光的两个部分中的第二部分的光矢量具有垂直于所述透镜的所述光轴的第二分量;其中第一分量和第二分量总和为零。

[0036] 在一些示例中,所述仪器还可以包括光阻挡器,诸如可操作以阻挡光的一部分的束收集器。然后可以使用光的未阻挡的部分来照射样品池/样品位置,从而可以进行惯常的高角度(即与照射轴成 $>10^\circ$)的散射测量。

[0037] 在先前描述的示例仪器中的任一种中,所述仪器还可包括光偏转元件,例如镜子,所述镜子被配置为沿散射轴将散射的光偏转到检测器。

[0038] 例如,检测器可以远离照射(零)轴定位。光偏转元件可用于将已经以 $0-10^\circ$ 的范围内的角度散射的光偏转朝向检测器。在特定示例中,检测器可以与照射轴成 15° 至 20° 之间的角度定位。光偏转元件可用于将零角度或低角度散射偏转到这种检测器。检测器自身可以处于由修改束界定的暗区域中,或者可以定位在修改束之外的区域中。

[0039] 上述示例仪器中的任一种可包括旋转衰减器。旋转衰减器可以位于光源和样品承载件之间,例如在光源和光学元件之间或者在光学元件和样品承载件之间。旋转衰减器可

以位于样品承载件和检测器或所述检测器或所述多个检测器之间。

[0040] 本发明的一个方面包括一种光学组件,所述光学组件用于使仪器适应于检测与照射轴成零度散射的光,所述光学组件包括:

[0041] 主体,所述主体可被配置为接纳在比色皿支托中,其配置为容纳液体样品,使得来自主体外部的照射光能够与样品连通,和将散射的光从样品连通到主体外部;

[0042] 光学元件(诸如轴锥镜或遮蔽透镜),其附接于主体,所述光学元件配置为修改来自光源的光以生成修改束,所述修改束:a)与自身干涉以在主体中生成沿照射轴传播的有效束,以及b)在远场中发散以沿照射轴产生暗区域,所述暗区域在距样品池/样品位置一定距离处基本上不被照射。

[0043] 可以提供光偏转元件,其附接于主体,并且定位在暗区域中。光偏转元件可以被配置为将在照射轴的方向上的从液体样品散射的光沿与照射轴成非零角度的轴转向。

[0044] 所述主体可以配置为接纳在包括光源和检测器的光学仪器中(例如,如关于其他实施方式所描述的)。所述主体可以是至少部分透明的。包括所述光学元件、所述样品池(或样品承载件)和所述光偏转元件的所述主体可以从光学仪器中移除并替换到光学仪器中。所述主体可以被配置为由光学仪器的样品支托例如比色皿支托接纳。所述仪器还可包括比色皿,所述比色皿配置为由同一样品支托接纳。

[0045] 主体可以配置为样品支托,用于保持液体。主体可以配置为保持诸如毛细管之类的样品支托或比色皿,所述比色皿具有比主体更小的外部尺寸。主体可以包括对准特征,用于准确地在主体内对准样品支托。

[0046] 当改装现有系统以增加零角度测量能力时,这种布置可能特别有用。现有仪器可以具有检测器,所述检测器定位成接收惯常的“低角度”散射,例如与照射轴成约 17° 散射的光。光偏转元件可以添加到现有仪器中以将零角度散射光(或距照射轴在 0 至 10° 之间散射的光)引导朝向现有检测器。通过将光学元件、样品池(或样品承载件)和光偏转元件放置在支撑主体上,可以根据需要将这些元件插入现有系统中并从现有系统中移除。例如,可以临时改装包括光源和检测器的现有系统,以实现进行零角度和低角度散射测量。

[0047] 在替代示例中,可以从主体中省略光偏转元件。然后可以由暗区域内的检测器检测零角度和低角度散射光,如上所述。

[0048] 本发明的一个方面包括一种非易失性机器可读介质,包括配置为操作光学仪器的计算机程序,所述仪器包括:光源,用于沿照射轴照射样品位置;以及检测器,配置为检测被样品位置处的样品远离照射轴散射的光。所述计算机程序配置为确定仪器中是否存在光学组件。如果所述计算机程序确定不存在光学组件,则所述计算机程序以第一模式操作,以执行离轴散射测量;且如果所述计算机程序确定存在光学组件,则所述计算机程序以第二模式操作,以执行零角度散射测量。

[0049] 当不存在光学仪器时,计算机程序以惯常方式操作光学仪器,例如操作光源照射样品并操作检测器检测已与照射轴成 17° 散射的光(或者与测量设置对应的一些其他角度)。当存在光学仪器时,所述计算机程序修改光学仪器的操作,以执行零角度散射测量。实际上,在第二模式中,所述计算机程序操作光学仪器,如同它是如上所述的颗粒表征仪器。例如,所述计算机程序可以重新解释从检测器接收的任何测量结果,以将所述测量结果确认为以零角度散射的光。

[0050] 本发明的一个方面包括用于计算光学仪器的样品池中(或样品位置处)的样品的物理性质的计算机程序,所述仪器包括:光源,用于沿照射轴照射样品;以及检测器,定位成检测被样品沿与照射轴成第一角度散射的光;其中,所述计算机程序配置为确定仪器中是否存在光学组件,并且其中:如果所述计算机程序确定不存在光学组件,所述计算机程序配置为通过基于在第一角度的散射角度执行计算来确定物理性质;并且如果所述计算机程序确定存在光学组件,则所述计算机程序配置为通过基于零角度散射角度执行计算来确定物理性质。

[0051] 计算物理性质可以包括执行电泳光散射计算、动态光散射计算、消偏振动态光散射计算和/或静态光散射计算。物理性质可包括颗粒形状、颗粒大小(例如颗粒大小分布)和分子量中的至少一种。

[0052] 当不存在光学组件时,检测器检测到的光是以第一角度散射的光。因此,所述计算机程序在计算物理性质时使用第一角度作为散射角度。

[0053] 当存在光学组件时,检测器检测到的光是零角度散射光,所述零角度散射光已通过组件重新引导到仪器的离轴检测器。因此,所述计算机程序使用零角度作为散射角执行计算。

[0054] 确定仪器中是否存在光学组件可以包括检查用户可控变量,所述用户可控变量指示是否正在使用光学组件。可替代地或另外地,来自传感器的输出可用于检测何时正在使用光学组件。

[0055] 上述计算机程序可以设置在与光学仪器相关联的硬件上,或可以存储在任何计算设备的存储器中,或设置在计算机可读介质上,所述计算机可读介质可以是实体计算机可读介质,诸如盘或存储器设备,或者可以体现为瞬态信号。这种瞬态信号可以是网络下载,包括互联网下载。

[0056] 在上述示例仪器中的任一种中,仪器还可包括附加检测器,所述附加检测器配置为检测被样品池中/样品位置处的样品从有效束散射的光。例如,所述附加检测器可以定位或可定位成检测沿与照射轴成 85° 至 95° 的角度的散射轴的散射光(“侧向散射”光)。可替代地,所述附加检测器可以定位或可定位成测量以任何其他角度散射的光。附加检测器可以例如允许侧向散射光的测量与零角度和/或 π 角度散射光的测量同时进行。同时测量以多个角度散射的光,特别是沿两个正交方向散射的光,可以在从测量结果中提取颗粒性质时提供增强的能力或准确度。也可以顺序地进行多个角度处的测量。

[0057] 在上述示例仪器中的任一种的一些示例中,仪器还可包括扩束器,所述扩束器被布置为在来自光源的光入射到光学元件上之前增大光的束宽度。对束进行扩展可能是必要的,以确保足够的光穿过光学元件,以成功地照射样品池/样品位置。例如,可以扩展束以增加入射光通过遮蔽元件的比例。

[0058] 所述仪器可包括处理器,所述处理器配置为根据检测器的输出来确定颗粒的特性。所述仪器可以配置为执行电泳光散射测量、动态光散射测量、消偏振动态光散射测量和/或静态光散射测量。所述特性可包括颗粒形状、颗粒大小分布和分子量中的至少一种。

[0059] 所述仪器可包括样品流动系统,用于将样品流入样品池/样品承载件。所述仪器可包括色谱系统、自动滴定仪系统、自动定量给料系统和/或自动取样系统。

[0060] 在一些示例中,检测器可包括滤光装置,所述滤光装置包括透镜和孔。例如,孔可

以是共焦光阑或场光阑,或两者的某种组合。在仪器包括成像系统的情况下,例如,所述滤光装置可以用于在光抵达光学传感器之前对未从样品池中/样品位置处的图像平面中的图像散射的散射光进行过滤。检测器可包括光纤。在被所述滤光装置过滤之后,散射光可以耦合到光纤中。

[0061] 在上述示例中的任一种中,光学元件(或其一部分)可沿光轴或照射轴移动。例如,遮蔽透镜或轴锥透镜可沿其光轴移动。可替代地或另外地,上述示例中的任一种可包括位于光学元件和样品池/样品位置之间的附加透镜(例如,非侵入性后向散射(NIBS)透镜)。附加透镜可以是例如沿其光轴或照射轴可移动的。可移动光学元件和/或附加透镜可以允许调整修改束在样品池中/样品位置处的焦点的位置。例如,如果待测量的样品是稀释的或包括小颗粒,则焦点可以理想地位于样品池/样品位置的更靠近光学元件的边缘。

[0062] 根据本发明的其他方面,提供了一种表征分散在样品中的颗粒的方法,所述方法包括:将样品放置在样品池中(或在样品承载件的样品位置处);提供光源以照射样品池(或样品位置);修改来自光源的光以生成修改束,所述修改束与自身干涉以沿照射轴在样品池中(或样品位置处)生成有效束,以及在远场中发散以沿照射轴产生暗区域,所述暗区域在距样品池(或样品位置)一定距离处基本上不被照射;检测沿与照射轴成 0° 到 10° 的角度的散射轴从样品前向或后向散射的光。

[0063] 修改来自光源的光可以包括使用放置在光源和样品池(或样品位置)之间的光学元件,所述光学元件配置成修改来自光源的光以生成修改束。

[0064] 检测光可包括使用放置在距样品池(或样品位置)一定距离处的检测器。

[0065] 光学元件可包括以上关于第一方面和/或第二方面描述的任何光学元件。任何方面的任何特征都可以与任何其他方面的任何特征一起使用。

[0066] 在一些示例中,检测器可包括有效检测器区域,并且所述方法可以包括将有效检测器区域完全定位在暗区域内。

[0067] 详细描述

[0068] 通过示例并参考随附附图进一步详细描述本发明,在附图中:

[0069] 图1是惯常散射实验的示意图;

[0070] 图2是根据本发明的用于测量零角度散射的散射仪器的示意图;

[0071] 图3示出了图2中所示仪器的替代布置;

[0072] 图4示出了图2中所示仪器的其他替代布置;

[0073] 图5a是示例性光学元件的示意图;

[0074] 图5b示出了由图5a中的光学元件产生的修改束的强度分布;

[0075] 图6a是替代示例性光学元件的示意图;

[0076] 图6b示出了由图6a中的光学元件产生的修改束的强度分布;

[0077] 图6c示出了图6a的光学元件的替代布置;

[0078] 图7是替代示例性光学元件的示意图;

[0079] 图8是替代仪器的示意图;

[0080] 图9是用于从来自样品槽的散射中检测散射的仪器的示意图;

[0081] 图10a和图10b示出了滤光系统的替代方案;

[0082] 图11和图12示出了低角度散射测量的实验结果;以及

[0083] 图14是用于测量样品的液滴的仪器的示意图。

[0084] 图1示出了惯常的散射仪器100。惯常的散射仪器包括光源101、样品池102和检测器103。光源101配置为沿照射轴105发射照射光束104。样品池位于照射轴105上。光束104照射样品池中的样品。一些光束104从样品中的颗粒散射。检测器定位成检测散射光(由图1中的箭头表示)。

[0085] 在其他实施方式中,所述仪器可包括限定样品点的任何样品承载件,例如液滴表面、比色皿或样品支架。在下面的描述中,仅描述了样品池,但应当理解的是,在任何描述的示例中,可以用任何形式的样品承载件替换样品池,其中修改束用于照射样品承载件的样品位置。

[0086] 在大多数情况下,样品池102和样品对于入射光104基本上是透明的——只有一小部分光被散射。因此,光104中的大多数在穿过样品池102之后继续沿照射轴105行进。光104的强度远大于任何散射光的强度。如果检测器103放置在照射轴105上(由图1中的虚线的检测器所示的位置),则检测信号将由照射光束104主导。如果不是不可能的话,确定检测到的信号的哪一部分是由零角度散射光引起的将是非常困难的。因此,诸如仪器100之类的传统仪器不测量零角度散射光。替代地,检测器103可以放置为与照射轴105成尽可能小的角度,同时避免在检测器处接收照射光束104。例如,在Malvern Instruments生产的Zetasizer仪器中,检测器与照射轴105成17°角放置。

[0087] 尽管对于惯常设备是不可能的,但是仍期望测量以接近零角度的非常小的角度甚至是零角度自身散射的光。下面描述可能使用的用于表征颗粒的低角度或零角度测量。

[0088] 在一般的光散射模型中,准直光从明确的入射角度和出射角度进入并被样品散射。整个实验装置由 q -矢量巧妙地描述,其中,

$$[0089] \quad |q| = \frac{4\pi}{\lambda} \sin\left(\frac{\theta}{2}\right) \quad (1)$$

[0090] 并且 λ 是照射光在空气中的波长。

[0091] 电泳光散射

[0092] 接近零散射,扩散分量 $D_T \propto |q|^2$ 被抑制,使得更准确地测量电泳迁移率,非常小的颗粒的 $\Phi = |q| \mu E$ 。这导致电动电位测量的准确度和精度的提高,特别是对于多分散或多模态电动电位分布^[1]。用于此的应用空间较大并且可以包括所有类型的蛋白质、脂质、纳米胶体。

[0093] 动态光散射

[0094] 动态光散射(Dynamic Light Scattering,DLS)信号的光学展宽,具有特征宽度,从等式(1)可以看到, $|q| \propto D_T$ 明显与角度有关,并且这在分辨率上形成了限制,采用这种分辨率可以解决多模态样品的模式。零角度或接近零角度处的测量可能会增大多模DLS减少的分辨率,诸如NNLS(Non-negative Least Squares,非负最小二乘法)^[2]。

[0095] 相反,动态光散射需要假设单散射光,以便将相关图与诸如累积量^[3]和NNLS之类的模型准确拟合。然而,当接近后向散射角度时,高阶散射的弛豫时间接近单散射光的弛豫时间^[4]。随着以下条件,所述近似的准确度提高:照射激光与检测路径之间的角度接近零;样品浓度接近稀释极限;并且当样品内的检测位置时(照射和检测到的光路的交点)接近样品池的壁。

[0096] 静态光散射

[0097] 通常,使用瑞利方程来描述静态光散射^[1,5],

$$[0098] \quad \frac{KC}{R_\theta} = \left(\frac{1}{M_w} + 2A_2C \right) \frac{1}{P_\theta} \quad (2)$$

[0099] 其中C是样品浓度, θ 是被照射光路和检测光路之间的测量角度,每个被假定为出现在空间中的单个方向上以允许精确定义q, R_θ 是测量角度为 $\theta=0$ 处的散射光与入射光的瑞利比, M_w 是分子量, A_2 是第二维里系数以及K和 P_θ 使用以下定义:

$$[0100] \quad \frac{1}{P_\theta} = 1 + \frac{16\pi^2 n_0^2 R_G^2}{3\lambda_0^2} \sin^2\left(\frac{\theta}{2}\right) \quad (3)$$

$$[0101] \quad K = \frac{4\pi^2}{\lambda_0^4 N_A} \left(n_0 \frac{dn}{dc} \right)^2, \quad (4)$$

[0102] 其中 n_0 是折射率, R_G 是回转半径, λ_0 是激光波长, N_A 是阿伏伽德罗常数,且 dn/dc 是示差折射率增量。由于来自从散射中心的不同部分散射的小波的干涉效应,来自大颗粒的散射是各向异性的。因此,散射变成依赖于角度。然而,如果我們可以在 $\theta=0$ 处测量,那么 $\sin^2(\theta/2)$ 将为0并且 $1/P_\theta$ 将为1。得到以下优点:

[0103] a) 根据等式(3),在 $\theta=0$ 处, $1/P_\theta=1$,并且继续将散射强度与 M_w 相关,就像我们对较小分子所做的那样,用于分子量的测量的大小范围可以显著增加。

[0104] b) 通过组合等式(2)和(3)并直接在零角度处测量,可以直接确定 $1/M_w$ 。这是用于确定 M_w 的单个测量方案,与LALS或MALS相比显著减少了 M_w 测量时间。因为不需要,例如,根据Guinier图拟合到零角度,也可得到提高的 M_w 准确度。另外,这意味着对于自动取样器加载的多个样品,或者对于自动滴定的多个浓度,可以更容易地确定分子量,例如用于结合研究。

[0105] c) 可以组合零角度和直角光散射检测:直角散射可以用于非常弱的散射样品,其中大污染物的非常小的部分将主导前向角的信号。

[0106] d) 自适应光散射方案可以用于提高针对噪声的零角度散射信号和减轻污染物的影响。

[0107] e) 在Guinier图或Zimm图中组合零角度和更大角度测量将允许在截距处确定瑞利图的斜率,从而允许以高准确度直接、批量地测量回转半径 R_G 。例如,可以对在零角度和更大角度(一个或多个)处的散射的测量进行组合,例如,可以采用 17° 或 90° 的散射角;或者可以进行 0° - 17° 范围内的附加检测测量。由针孔限定的传统单模光纤或准直检测路径可用于检测光,或者本文所述的零角度光学布置的离轴版本,其中检测器处的遮蔽的阴影足够大以适于离轴测量。

[0108] 消偏振光散射

[0109] 消偏振光散射的目的是使用偏振光测量胶体运动的平移分量和旋转分量。通常,用已知偏振(例如垂直偏振)的光激发样品。检测散射光的平行于入射光并垂直于入射光偏振的分量。

[0110] 在下列等式(5)和(6)中给出了每个检测到的偏振状态的散射光的相关函数 G_2 。这里“V,H”表示入射光是垂直偏振的,并且检测到的散射是水平偏振的。“V,V”表示入射光是垂直偏振的,并且检测到的散射是垂直偏振的^[1]。

$$[0111] \quad G_{2,VH}(\tau) = (Ae^{-(\Gamma_{tr} + \Gamma_{rot})\tau})^2 + B \quad (5)$$

$$[0112] \quad G_{2,VV}(\tau) = (A_1e^{-\Gamma_{tr}\tau} + A_2e^{-(\Gamma_{tr} + \Gamma_{rot})\tau})^2 + B \quad (6)$$

[0113] 其中 Γ_{Trans} 和 Γ_{Rot} 分别是平移弛豫率和旋转弛豫率。

[0114] 注意：

$$[0115] \quad D_T = \Gamma_{Trans}/Q^2 \text{ 和 } \quad (7)$$

$$[0116] \quad \Theta = \Gamma_{Rot}/6 \quad (8)$$

[0117] 其中 Θ 和 D_T 分别是旋转运动和平移运动的扩散系数，然后我们从等式 (8) 中看到，旋转分量与检测角度无关。此外，如果在等式 (1) 中 $\theta = 0$ ，即零角度散射，那么我们可以使用等式 (5) 中的 VH 架构直接测量 Θ (不需要减去 D_T)。例如，仍然需要 D_T 将弛豫数据减小到长度和直径，因此我们仍然需要在两种偏振状态下进行测量，然而所得到的旋转分量将不依赖 D_T 中的不确定性。

[0118] 图2示出了根据本发明的仪器200的示例。仪器200可用于测量零角度和小角度散射光，诸如与照射轴成0到10°之间的角度散射的光。仪器201包括例如激光器的光源、样品池202和检测器203。检测器203位于距样品池202距离d处。待测量的样品，例如包括颗粒的悬浮液的样品，可放置在样品池202中。

[0119] 仪器200还包括光修改光学元件204。光学元件204定位成接收由光源201发射的光205。光205可以例如是准直光的束。光学元件204修改光205以产生修改束207。所述修改可以包括例如对光进行折射、衍射、反射、聚焦或遮蔽，或这些效果的某种组合。在所示的示例中，光205沿照射轴(或零轴)206入射在光学元件204上，由此可以限定被样品池中的样品散射的光的方向。

[0120] 修改束207被引导到样品池202上，使得修改束207的强度的大部分会聚在样品池202中(例如，样品池202位于沿照射轴206的特定距离处，并且修改束在该距离处的强度的至少90%位于样品池内)。

[0121] 在样品池202内，修改束207与自身干涉以产生有效束208。有效束208具有沿照射轴206行进的光束的性质。例如，有效束208可以看起来是平面波、具有爱里斑(Airy disc)强度图案的波(就好像光已穿过普通透镜)或贝塞尔束。有效束208与样品池202中的样品相互作用，使得样品“看到”有效束作为正常照射束，类似于传统仪器100中的入射光104。样品可以散射来自有效束208的光，就如同它可以散射来自仪器100中的照射光束104的光一样。可以用检测器203检测散射光。

[0122] 在穿过样品池202之后，修改束207发散，生成暗区域209，所述暗区域可以由修改束207界定，或者在所述修改束的亮部分之间。修改束207在暗区域209中的强度基本上为零——例如，足以被检测器203忽略，而不测量来自修改束207的显著信号。例如，在检测器203所在的沿照射轴206的特定距离d处，修改束207在暗区域209中的光强度与修改束207在距离d处的最亮区域中的光强度的比率可以小于 10^{-6} 。

[0123] 因此，基本上暗区域209中仅有的光是已从样品池202中的样品散射的光。检测器203可以放置在暗区域209中，在那里它可以在(基本上)没有来自修改束207的光的情况下接收散射光。在所示的示例中，检测器放置在照射轴206上的暗区域209中。特别地，检测器可以包括位于暗区209中的有效检测区域。在所述位置，检测器203可以检测从样品零角度

散射的光(即,沿与照射轴206重合的散射轴散射的光)。由修改束207产生的暗区域209允许在不会使更亮的照射光复杂化的情况下检测零角度散射光。

[0124] 代替了定位在照射轴上(例如,有效检测器区域的质心与照射轴一致),检测器203可以定位成检测从样品小角度例如大于 0° 的角度散射的光。检测器203可以定位成检测 0° 至 10° 之间的任何角度散射的光。可替代地,检测器可以重新定位,以检测其他角度处的光,诸如小角度或任何其他角度。在一些实施方式中,可以使用多于一个检测器,例如位于 0° 处的检测器和位于暗区域209内的非零角度(例如,可达 10°)处的检测器。

[0125] 图3示出了检测器203处于检测小角度散射光的位置。在这种情况下,检测器203被放置成测量沿散射轴306散射的光,所述散射轴306相对于照射轴206成一角度。例如,散射轴306和照射轴206之间的角度可以大于 0° 和/或小于 10° 。

[0126] 除了在样品池202后方生成暗区域209之外,修改束207还可以在样品池202前方生成暗区域210。暗区域210可以由与上述用于暗区域209的相同标准定义。

[0127] 图4示出了暗区域210中的检测器403。检测器403可以是重新定位到新位置的检测器203,或者检测器403可以是仪器200中的附加检测器。在所示的示例中,检测器403沿照射轴206放置。在所述位置,检测器403可以检测从样品池202中的样品在与照射轴206的前向方向成 180° 的方向上后向散射的光。类似于检测器203,检测器403还能够检测,或可重新定位成检测沿散射轴后向散射的距照射轴206的 0 至 10° 之间的光。

[0128] 在图2所示的仪器200中,所述仪器还包括在光源201和光学元件204之间的扩束器211。扩束器是可选的特征,其可用于增加光205的束宽度,例如使得光205填满光学元件204。当光源201是产生准直光205的窄束的激光器时,可以特别地使用扩束器211。扩束器可以例如是伸缩式扩束器,包括一对反射或折射光学元件。

[0129] 在上述示例中,为了方便起见,将照射轴206描述为入射在光学元件204上的光205的方向。更具体地,照射轴由有效束208在样品池202中行进的表观方向定义——因为这是光被样品散射的方向。通常但非必须地,所述方向将与入射在光学元件204上的光205的方向一致。

[0130] 图5至图7示出了可用作仪器200中的光学元件204的光学元件的示例。

[0131] 在一个示例中,光学元件204可包括轴锥透镜。轴锥透镜是具有至少一个锥形表面的透镜。

[0132] 图5a示出了仪器500的一部分,所述仪器500具有平凸轴锥透镜504,作为束修改光学元件204。仪器500可以与仪器200相同,除了具有轴锥镜504作为光学元件204。

[0133] 用来自光源201(图5a中未示出)的光505照射轴锥镜504。光505可以特别是沿照射轴506行进的平面波或高斯束。轴锥镜504修改光505以生成修改束507。修改束507首先到达样品池502内的焦点,且然后在样品池之后发散形成以照射轴为中心的环,在环内具有暗区域509。

[0134] 在样品池502内,修改束507与自身干涉以生成有效束508。如强度的空间扩展的示意图所示,所述有效束近似于贝塞尔束,在图5b中示出了强度的空间扩展作为穿过有效束508的示例性线上的位置的函数。

[0135] 有效束508可以在样品池502内的3至10mm之间的长度上存在。有效束的长度可以由光505的束宽度和/或轴锥镜504的性质确定,包括例如轴锥镜504的轴锥角度。例如,对于

0.5°的轴锥角度(α),以及25 μm 的射入光505的束半径(r),有效束的长度(z_{max})可以约为6mm。长度(z_{max})可以使用等式 $z_{\text{max}} = r / \tan \theta$ 来确定,其中 $\theta = \alpha (n-1)$,并且其中 n 是轴锥镜在入射光505的波长处的折射率。优选地,沿样品池502内的样品的照射轴506的长度应不大于有效束508的长度(z_{max})。

[0136] 在样品池502之外,修改束507发散;形成暗区域509,其中可以测量零角度和小角度散射光,如上面关于仪器200所讨论的。从该图中可以看出,修改束507围绕照射轴形成光环,其中暗区域509被所述光环包围。

[0137] 在另一示例中,光学元件204可以是遮蔽透镜。

[0138] 图6a示出了仪器600具有遮蔽透镜604,作为束修改光学元件204。仪器600可以与仪器200相同,但具有作为光学元件204的遮蔽透镜604。

[0139] 遮蔽透镜604包括透镜612和光阻挡遮蔽元件613。透镜612可以是将光聚焦到样品池602上的任何类型的会聚透镜或光学组件的任何类型的会聚布置。可替代地,可以使用反射光学器件,诸如在其中心处具有遮蔽元件613的曲面镜,所述曲面镜配置为反射光并将光聚焦在样品池602上。

[0140] 在所示的示例中,遮蔽元件613附接于透镜612的中心。遮蔽元件613可以例如是放置在透镜上的遮罩、涂层或贴纸。例如,可以通过粘附、喷涂、电镀或气相沉积将材料涂覆到透镜上。遮蔽物例如可以包括诸如铜之类的金属。

[0141] 遮蔽元件613阻挡光605入射在遮蔽透镜604上的中心部分,使得仅光605的环穿过透镜612。透镜612通过聚焦所述光环来修改它,形成修改束607。遮蔽元件613对于由光源发射的波长的光可以是80%到100%不透明,并且优选地,对于这种波长的光是95%到100%不透明。

[0142] 修改束607聚焦在样品池602中,在那里它与自身干涉以形成有效束608。有效束608看起来是沿照射轴606行进的波,具有爱里斑强度分布。

[0143] 修改束607在样品池602之后发散,形成光环,其中暗区域609在所述环内。诸如检测器603之类的检测器可以定位在暗区域609中以测量零角度和小角度散射光,如上文关于仪器200所述。修改束607还在样品池602之前形成暗区域610,使得能够通过适当放置的检测器来检测 π 角度以及接近 π 角度散射的光,如上文关于仪器200所述。

[0144] 图6b中示出了穿过有效束608的示例性线的强度分布。有效束608的强度由图6b中的虚线表示。实线表示束在穿过未遮挡的透镜后将具有的强度分布。两个分布都是爱里图形,在束的中心处具有亮度最大值,和在远离束的中心处的周期性间隔位置具有较小的亮度最大值。在最大值之间存在最小强度的点。与穿过未遮蔽的透镜的束相比,有效束的非中心最大值更强,但仍然比中心最大值的强度小得多。在每个强度最小值处存在 π 相不连续性,但是,如下文的更详细讨论,相位在焦点处是平面的,并且在沿照射轴距焦点的小距离处主要是平面的。此外, π 相不连续性可能比可以由检测器603检测到的速度快得多的局部光速到达检测器603,这意味着相位不连续性不太可能影响检测到的信号。

[0145] 在远场中,在样品池602之外,修改束607的强度分布与图5c中所示的修改束507的强度分布(即界定暗区域609的光环)相似。

[0146] 为了使任何光穿过遮蔽透镜604,来自光源601的射入光605的束宽度必须宽于遮蔽物613的直径。为实现这点,可能需要对由光源601发射的光的宽度进行扩展。在图6a中所

示的仪器600中,使用扩束器611来扩展光605的宽度。扩束器611可以与上述束扩展器211相同或类似。

[0147] 在图6a中,遮蔽元件613包括附接到或施加到透镜612上的物体。在替代示例中,遮蔽元件613可以包括(代替或附加于施加到透镜612上的物体)邻近透镜612放置的物体,使得其阻挡光605的中心部分到达样品池602。这样的物体可以放置在透镜612之前或之后。

[0148] 在特定示例中,检测器可以充当遮蔽元件。特别地,定位在暗区域610中以检测 π 角度散射光的检测器可以用作遮蔽元件。

[0149] 在图6c中示出了仪器600的一个示例,其中检测器653用作遮蔽元件。在该示例中,透镜611包括穿过其中心的孔614。检测器653至少部分地位于孔614内。检测器653的有效检测器区域面向样品池602,因此可以检测到 π 角度或接近 π 角度后向散射光。有效检测器区域背离入射光605,因此不会检测来自光605的重要信号。检测器653形成实体块,防止入射光605的中心部分通过,从而充当遮蔽元件。这种布置可以提供特别紧凑的用于测量 π 角度散射的系统。仪器600还可以包括检测器603,所述检测器定位成检测零角度和小角度散射光。

[0150] 在另一示例中,光学元件204可以包括两个相干光源,以及一个或多个配置为将光引导到样品池的透镜或其他光学器件。

[0151] 两个相干光源可以包括两个不同的光源,例如两个相干地相关的激光器。可替代地,两个相干光源可包括单个光源和分束器,所述分束器定位成将所述束分成第一部分和第二部分——所述第一部分和所述第二部分作为两个相干光源。

[0152] 图7示出了具有光修改光学元件704的仪器700,所述光修改光学元件包括分束器715和透镜712。仪器700可以与仪器200相同,但具有光学元件704作为光学元件204。

[0153] 分束器715将来自光源701的光分成两部分:第一部分705a;和第二部分705b。在所示的示例中,所述分束器反射第一部分705a并透射第二部分705b。分束器715可以具体反射入射在其上的光的50%(或49%至51%之间)以形成第一部分705a,但是可以替代地反射任何其他百分比的来自光源701的入射光。

[0154] 在所示的示例中,反射的第一部分705a被引导到透镜712上。镜子716用于将第二部分705b引导到透镜712上。镜子716布置成反射第二部分705b,使得第一部分705a和第二部分705b在它们入射到透镜712上时沿平行方向行进。在替代示例中,可以使用附加或替代的反射光学器件或折射光学器件将光的两个部分705a、705b引导到透镜712上。

[0155] 透镜712将第一部分715a在第一方向上朝向样品池702偏转。透镜712将第二部分715b在第二方向上朝向样品池702偏转。两个偏转部分形成修改束707。第一方向与第二方向相反。在优选示例中,这通过以下来实现:定位透镜712,使得所述第一部分715a和所述第二部分715b在相对于透镜712的光轴(或中心)的相对位置处入射在透镜712上。透镜712可以关于其光轴对称。

[0156] 包括偏转的第一部分705a和第二部分705b的修改束707会聚在样品池702处。这两个部分在样品池702中相互干涉以产生有效束708。有效束708看起来是向前(即沿照射轴706)行进的平面波,其中次级强度条纹位于正交于照射轴706的方向上远离照射轴706的位置。通过将小的样品放置在次级条纹中的一个的路径中,次级条纹可以例如用于照射小的样品,诸如分离到所示样品池702的毛细管池中的样品。

[0157] 在沿照射轴远离样品池702的两个方向上,修改束分别在样品池702之后和之前发

散,在发散的束部分之间生成暗区域709和710。放置在暗区域709、710中的检测器可以检测零角度或小角度散射,并且放置在暗区域710中的检测器可以检测 π 角度或接近 π 角度散射光,如上文关于仪器200所述。

[0158] 尽管在仪器700的所示示例中,使用单个透镜712来偏转光的部分705a、705b,但在其他示例中,可以使用两个或更多个透镜。在一些示例中,部分705a、705b中的每个可以入射到单独的透镜上。透镜应定位成将所述部分偏转到样品池702处的公共点上以生成有效束708。此外,与第一部分705a和第二部分705b相干的附加光的源也可以偏转到样品池702上。例如,附加的分束器可用于将来自光源701的光分成附加的部分。

[0159] 在仪器700的一些示例中,可以例如利用束收集器来阻挡光的部分705a、705b中的一个部分。然后未阻挡的部分可以用于在不形成修改束的情况下以传统方式照射样品。可以利用检测器703或附加的检测器来检测从所述传统照射散射的光。以这种方式,可以容易地修改仪器700以进行传统的大角度散射测量。

[0160] 在某些情况下,可能希望升级现有的散射测量仪器以实现零角度或小角度散射;或者 π 角度或接近 π 角散射。例如,可能希望重新使用现有的检测器。

[0161] 图8示出了仪器800的一部分的示例。仪器800基本上类似于仪器500,但没有将检测器放置在暗区域809内,而是将检测器放置在不同的位置,在该示例中与照射轴806成 17° 。例如,这可以是现有仪器中的检测器的位置。

[0162] 仪器800包括放置在暗区域809中并且位于照射轴806上的棱镜816。所述棱镜配置为将零角度和小角度散射偏转到相对于照射轴806的不同角度——在这种情况下,散射光相对于照射轴806偏转到 17° 的角度,使得零角度散射光可以被沿与散射角成 17° 的散射轴定位的检测器检测到。棱镜可以被配置为将散射光偏转到任何其他角度,使得散射光可以被检测器检测。

[0163] 为了确保修改束807中没有或仅可忽略的量到达检测器,可以使用可选的束收集器或多个束收集器817,如图8所示(束收集器捕获光以防止光学噪声)。

[0164] 尽管图8示出了使用轴锥镜作为光学元件804的仪器800,但是偏转棱镜816和/或束收集器817可以用于包括任何其他光学元件的仪器中,特别是用于仪器200、500、600、700中。代替棱镜816,可以使用任何其他光偏转元件,例如适当定位的镜子,以将散射光偏转到检测器。

[0165] 为了进一步实现现有仪器的改装,光学元件(例如轴锥镜)804、样品池802、棱镜816和可选的束收集器817可以支撑在主体818上,主体818配置为放置在现有仪器的样品支托中。例如,主体818可以与比色皿支托兼容,并且可以是透明的(例如玻璃)。这可以使现有仪器能够易于改装而无需进行大的修改,并且可以轻易地移除新部件。例如,现有仪器的较大样品支托可以是 $12\text{mm} \times 12\text{mm}$ 比色皿支托。光学元件804、样品池802(例如毛细管池)、棱镜816和可选的束收集器817可以例如附接到基板或支托,然后可以可移除地放置到比色皿支托中以改装现有仪器。

[0166] 用于控制仪器的软件可以配置为识别主体818(或包括主体和光学元件的光学组件)何时已经放入仪器中,例如基于指示附件存在的用户输入。当使用主体时,软件可以以零角度模式操作,操作仪器以执行零角度散射测量而不是传统的大角度散射测量。当放置在仪器中时,主体或光学组件可以由软件和仪器自动检测,例如通过检测主体上的条形码。

可替代地,软件的用户可以在软件上选择零角度选项。

[0167] 在一些示例中,诸如在上述仪器中,样品池可以是井板或自动取样器托盘中的井。

[0168] 在传统仪器中,可能难以测量从样品井中的样品散射的后向散射光,特别是如果样品井的体积较小的话。即使在远离 π 角的小角度处,散射光和/或照射光也易于被井的壁阻挡。

[0169] 使用本发明的光学元件可以解决这个困难。照射光可以沿平行于井的壁的光轴直接入射到样品井上,以防止照射光被壁阻挡。以 π 角度或非常接近 π 角度散射的光的路径也将免于壁的拦截。如上所述,可以利用位于暗区域中的检测器来检测所述后向散射光。

[0170] 与井板一起使用的仪器900的示例在图9中示出。

[0171] 仪器900包括多个光源(图9中未示出)(其他数量的光源是可能的),所述多个光源产生光束905a、905b和905c。光源可以是多个激光器,或者可以是分束器,所述分束器将光的单个束分成多个束905a、905b、905c。光的各个束905a、905b、905c照射井板919的单独的井902a-c,并且由单独的光学元件904a-c修改。光学元件904a-c可包括上述光学元件中的任一个。采用多个照射束和对应的多个检测布置便于对多个井板进行并行分析。

[0172] 沿照射轴从样品井902a-c中的样品散射(即,零角度散射)的光,或者以接近零的角度散射的光,可以被分别放置在暗区域909a-c中的检测器903a-c检测。沿照射轴906a-c从样品井902a-c中的样品后向散射(即, π 角度散射)的光,或者以接近 π 角度的角度散射的光,可以被分别放置在暗区域910a-c中的检测器953a-c检测。

[0173] 在一些示例中,光学元件904a-c中的一个或多个可以包括类似于遮蔽透镜604的遮蔽透镜。在这种情况下,遮蔽元件可以是相应的后向散射检测器953a-c,类似于图6b中所示的仪器。检测器953a-c例如可以包括光学地耦合到光纤的梯度指数(Gradient Index, GRIN)透镜。检测器953a-c可以放置在透镜后面,或者通过透镜中的孔(图9中未示出)。

[0174] 在上述仪器的示例的任一种中,可以使用附加的检测器来检测以附加的角度散射的光。特别地,附加的检测器可以定位成检测与照射轴成 90° 的角度散射的光。同时测量沿与照射轴成零角度和 90° 散射的光对于获取样品中颗粒的性质特别有用。上述检测器中的任一个都可以是可移动的,以检测以附加的角度散射的光。例如,可以测量以零角度散射的光和以一个或多个非零角度散射的光,以便估计相对于零角度处的散射角度的散射强度的变化率。例如,可以使用这种测量来测量样品中的颗粒的回转半径。

[0175] 在上述仪器的示例的任一种中,仪器还可包括一个或多个独立的浓度检测器,诸如UV检测器或折射率检测器。

[0176] 由上述仪器中的任一种中的检测器采集的数据可能必须被校正以考虑有效束和来自光源的光之间的差异。例如,由于修改束的传播矢量的角度,有效束的表观传播矢量(由修改束中的传播矢量之和给出)将短于来自光源的光的传播矢量。在不校正测量数据的情况下,这种缩短可能被错误地解释为折射率的变化。

[0177] 在一些示例中,可以将散射光耦合到作为检测器系统的一部分的单模光纤中。例如,GRIN透镜可用于将散射光耦合到光纤中,如上所述。

[0178] 在仪器包括成像系统的情况下,即在样品池中形成例如光源的图像的情况下,可能难以将离轴散射光耦合到光纤中。可以耦合这种光,但是与轴上光相比,耦合效率会降低。另外,希望改善对从散焦图像散射的光的抑制,这在测量中体现为照射角度的附加范

围。

[0179] 为了减轻这些影响,可以使用滤光装置滤除来自非聚焦图像的散射。图10a和图10b示出了两种这样的滤光装置。在两种替代方案中,滤光系统包括聚光透镜1051,用于收集和聚焦从样品池1002零角度和小角度散射的光。两种替代方案都进一步包括耦合透镜对1052,所述耦合透镜对配置为将光耦合到光纤1053中,但是也可以设想其他布置。透镜中的至少一个可以是GRIN透镜。在两种情况下,来自光源的光在样品池1002中在图像平面1054处形成图像。来自图像的光被样品池1002中的样品散射。

[0180] 在图10a中,滤光装置包括共焦光阑1055——即位于从图像平面1054中的图像散射的光的聚焦点处的孔。从图像散射的光被透镜1051收集并聚焦。共焦光阑1055放置在所述图像平面散射光的焦点处。未从图像平面1054散射的被从透镜1051收集的光将聚焦在不同位置处。因此,在共焦光阑1055处,基本上仅来自图像平面1054的光将被聚焦并且能够穿过所述孔。

[0181] 在图10a中,用实线示出的散列光束表示从图像平面1054中的图像散射的光,而用虚线示出的光束表示从非聚焦图像散射的光。

[0182] 在图10b中,使用场光阑1056代替共焦光阑1055。场光阑1056包括孔,所述孔放置从图像平面1054中的图像散射的光沿特定轴,例如光轴,的焦点处。任何沿不同轴散射的光都将远离孔聚焦,且因此不会穿过孔。

[0183] 在图10b中,用实线示出的阴影光束表示沿光轴从图像平面1054中的图像散射的光,而用断线示出的光束表示离轴散射的光。

[0184] 在图11和图12中示出了使用早期原型遮蔽透镜作为光学元件的仪器所得出的示例实验结果。

[0185] 在 173° (后向散射,非成像检测)、 17° (前向散射,非成像检测) 和标称零角度 (成像光学) 的角度检测到从60nm乳胶的分散液散射的光。图11示出了这些检测角度 (线1201- 173° ; 线1202- 17° ; 线1203-零角度) 中的每个的作为延迟时间的函数的相关系数。

[0186] 在图12中显示了用于60nm乳胶的散射的其他数据。该图显示了作为 12.8° (线1301)、 3.8° (线1302) 和零角度 (线1303) 的散射角度的延迟时间的函数的相关函数。

[0187] 在图11和图12二者中,原型零角度散射检测具有比传统的小角度检测器方法 (分别为 17° 和 3.8°) 更长的相关时间。零角度检测的相关图的指数形式指示单个检测角度。这表明样品的被照射部分的被检测部分确实形成具有主要是平面相位分布的图像,然后通过单模光纤检测路径对所述图像进行取样。

[0188] 在上述示例中,描述了散装液体样品的测量。然而,根据本发明的仪器可用于研究任何形式的样品,包括例如保持在仪器的样品支架中的固体样品以及液体样品的液滴。例如,样品池可包括用于保持待研究的样品液滴的液滴表面或芯吸表面。在图13中示出了这种仪器。

[0189] 图13示出了仪器1300的一部分,其中光束1305被光学元件1304修改以产生修改束1307,修改束被引导朝向保持在样品池的液滴表面1302上的样品1357的液滴。修改束1307与自身干涉以在液滴1357内产生有效束1308。修改束1307形成暗区域1310。用检测器1353检测后向散射光。光学元件1304可以是上述任何光学元件。仪器1300可以替代地或另外地检测穿过液滴表面1302的前向散射光,类似于上述示例。

[0190] 在所示的示例中,修改束仅照射液滴的一小部分。所述仪器检测来自液滴的同一小部分的后向散射光,从而通过表面几何形状来避免束转向,并减少测量对样品的折射率的敏感度。

[0191] 在申请人的共同未决申请EP2404154中描述了包括液滴表面的样品池的示例,通过引用将该申请并入本文。

[0192] 图14A和图14B示出了由光学元件例如光学元件204产生的有效束如何近似于样品位置处的平面波。图14A示出了有效束在样品池中的强度分布,所述有效束由诸如遮蔽透镜604之类的遮蔽透镜产生,所述遮蔽透镜由具有单一波长的平面波照射。该图示出了在遮蔽透镜的焦平面143的区域中的强度的等照度线141。与图6B中所示的强度分布一样,图14示出了以光轴u,144为中心的最大峰值或中心瓣145,以及与焦平面v中距光轴的较小的最大值偏移。图14B示出了焦平面附近的相位变化,显示了在曲线图上绘制的恒定相位的线,其中y轴是距光轴的横向距离,并且x轴是距焦平面的纵向距离。

[0193] 从这些图中可以看出,距焦平面超过~5个波长(即照射光的波长),有效束表现为平面波。在距焦平面约5个波长内,相位表面比沿光轴行进的平面波所预期的更靠近在一起。然而,由于检测体积的大小(其可以定义为检测光路与照射光路的重合体积)通常是毫米级的长度,在焦平面附近的不寻常的相位变化的所述区域仅构成 $((5 \times 633\text{nm}) / 1\text{mm}) \sim 3 \times 10^{-3}$ 的小体积分数,因此可以认为其在实际用途中可忽略不计。

[0194] 然而,在一些实施方式中,在确定颗粒特性时,可以使用模型来校正有效束与平面波的任何偏差。例如,可以将适当改变的折射率分配给偏差的区域(即,在焦平面的5-6个波长内)。

[0195] 中心瓣145沿焦平面v的轴线的横向范围可以使用以下计算:

$$[0196] \quad v = \frac{2\pi}{\lambda} \left(\frac{a}{f} \right) |r| \quad (9)$$

[0197] 其中在焦平面v中 $r = (x^2 + y^2)^{0.5}$,因此对于100mm焦距透镜,直径10mm,照射波长为633nm的光,然后对于 $v = \pi$ (即沿焦平面与中心最大值相差 π 的点), $|r| = 3.5\mu\text{m}$ 。

[0198] 对于检测光路142探测来讲这是相对小的尺寸。然而,将检测路径视为等同于检测束(由图14A中的虚线所示),入射在焦距 $f = 100\text{mm}$ 的透镜上的直径为 x_{laser} 的激光的焦点处的束腰,在折射率n(对于水=1.33)的介质中,由下式给出:

$$[0199] \quad x_{\text{focus}} = \frac{\lambda f}{n\pi x_{\text{laser}}} \quad (10)$$

[0200] 因此,检测半径为 $3.5\mu\text{m}$ 内的区域所需的透镜处的束的大小为 $x_{\text{laser}} = (633\text{nm} \times 100\text{mm}) / (1.33 \times \pi \times 3.5\mu\text{m}) = 4.3\text{mm}$ 。所述束大小很容易实现,这表明可以检测图14A中的来自中心瓣的散射。可以使用高质量、最佳形式或双合式透镜来减少可能使焦平面的区域中的图像劣化的成像像差。

[0201] 即使检测路径探测超出中心瓣的区域,例如,如果等效检测束比图14A中所示的更宽,或者检测到角度小于 10° 的光,则照射有效束仍将充分接近于平面波。如图14B所示,有效束展现出相位不连续性。然而,相位波前将以光的局部速度行进穿过样品。因此,在折射

率为 n 的分散剂中,取相位 $\phi=kx$,其中 $k=2\pi/\lambda$,则对于 π 弧度的不连续性, $x=\pi/2$,且 $\delta t=x/(c/n)=633\text{nm} \times 1.33/(c \times 2) \sim 1.4 \times 10^{-16}\text{s}$ 。换句话说,每个不连续性将在 $\sim 10^{-16}\text{s}$ 的时间尺度上穿过检测区域。所述时间尺度对于传统检测器而言太快而不能检测,且因此不连续性将不会显著影响检测器测量的信号。

[0202] 例如,如果使用自相关检测方案来检测信号,则单个检测器不能检测比其死区时间更快的事件。由于典型的现代雪崩光电二极管检测器的死区时间为 12.5ns ,因此无法检测到相前的不连续性,并且对于检测到的体积中的大多数,所述场表现为前向行进平面波,除了在焦平面的5到6个波长内的可忽略的区域,如已经讨论过的。

[0203] 另一方面,互相关检测方案能够与零时间相关,因为死区时间在两个或更多个检测器之间是不相关的。然而,在上面计算的时间尺度上,不太可能捕获足够的光子以便在没有过高输入激光功率的情况下有效地相关。这种高输入功率激光器可能在焦点处引起不希望的焦耳热,并且对于足够高的功率可能在分散剂和分散相位中都引起非线性光学效应。

[0204] 因此,由上述示例性颗粒表征仪器中的光学元件产生的有效波近似于平面波。对于所有实际可检测的用途,样品就像被传统的平面波照射,但具有允许检测零和 π -散射光的优点。

[0205] 有意地,其他实施方式在由所附权利要求限定的本发明的范围内。

[0206] 参考文献

[0207] 1) Dynamic Light Scattering, Berne and Pecora, Dover (2000)

[0208] 2) Non-negative least-squares truncated singular value decomposition to particle size distribution inversion from dynamic light scattering data., Appl Opt. 2010 Dec 1; 49 (34): 6591-6, Zhu X1, Shen J, Liu W, Sun X, Wang Y.

[0209] 3) Koppel, Dennis E. (1972). "Analysis of Macromolecular Polydispersity in Intensity Correlation Spectroscopy: The Method of Cumulants". The Journal of Chemical Physics. 57 (11): 4814. Bibcode: 1972JChPh..57.4814K. doi: 10.1063/1.1678153.

[0210] 4) G. Maret and P. E. Wolf, Z. Phys. B-Condensed Matter 65, 409-413 (1987)

[0211] 5) Static Light scattering technologies for SEC explained, https://theanalyticalscientist.com/fileadmin/tas/issues/App%20Notes/MRK1919-03_Static_light_scattering_technologies_for_GPC-SEC_explained.pdf

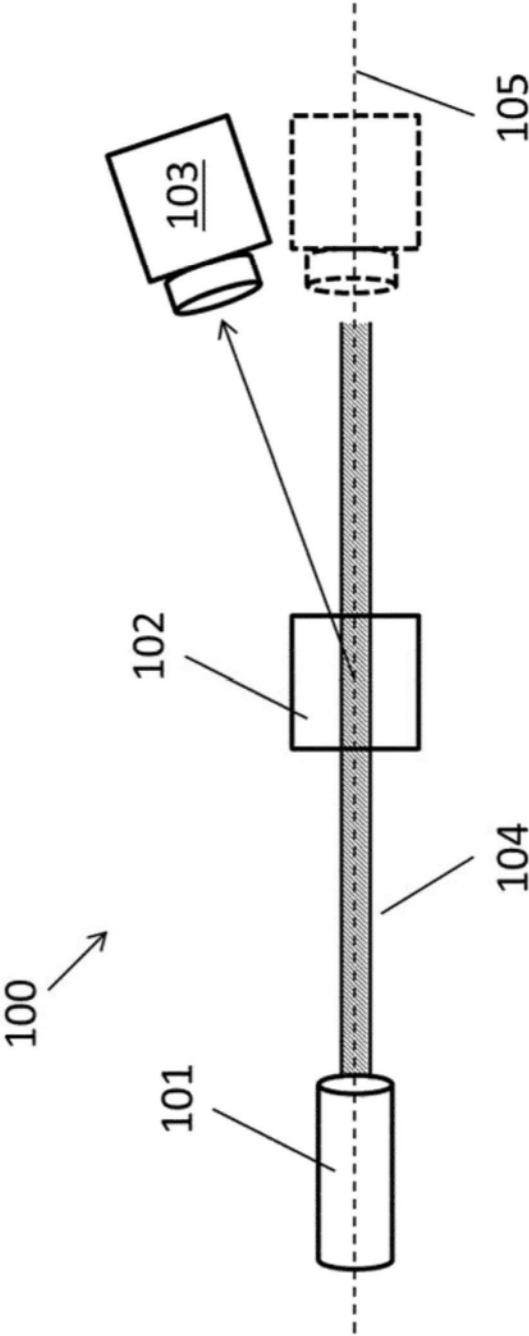


图1

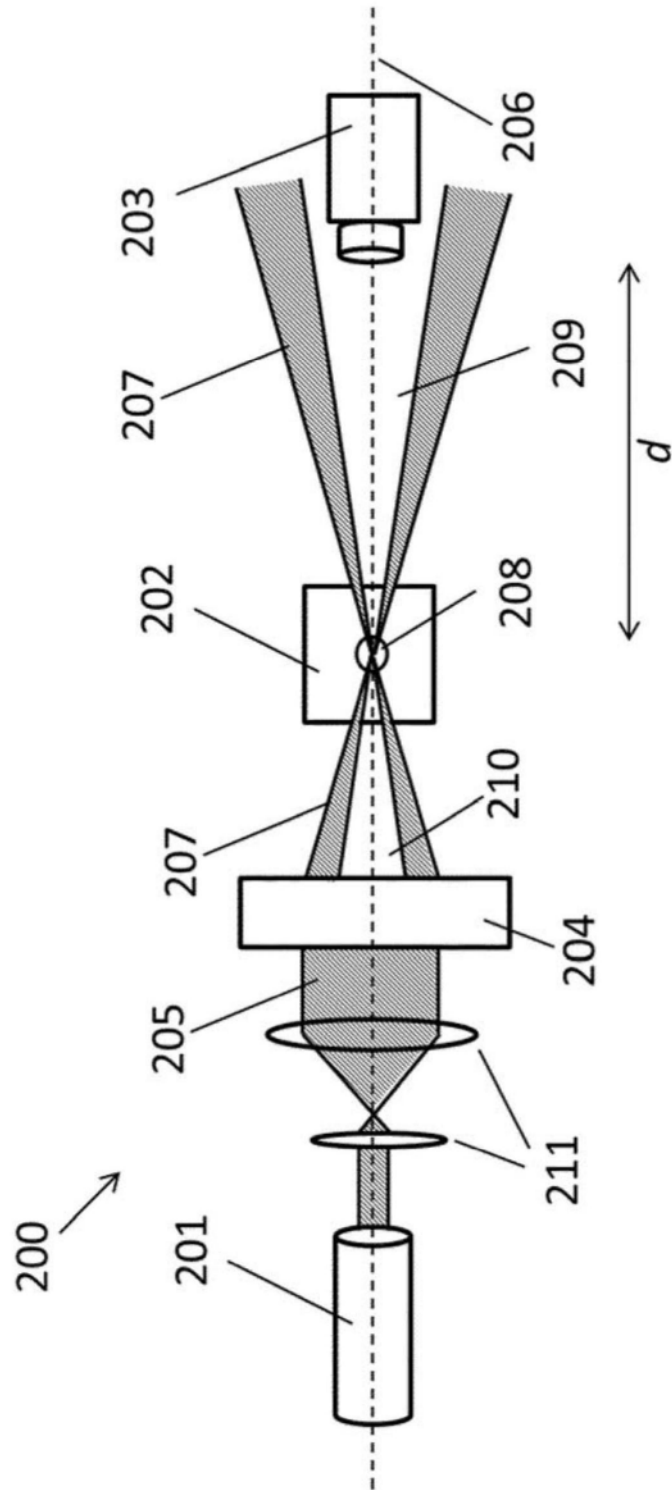


图2

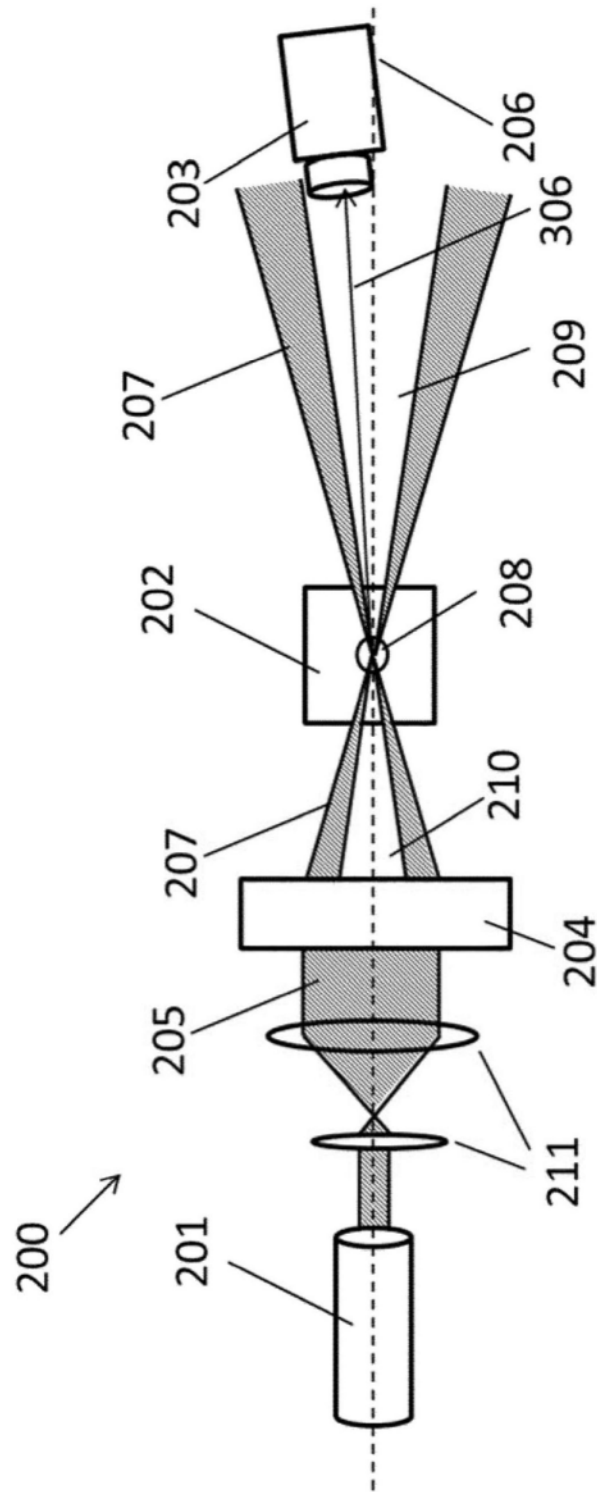


图3

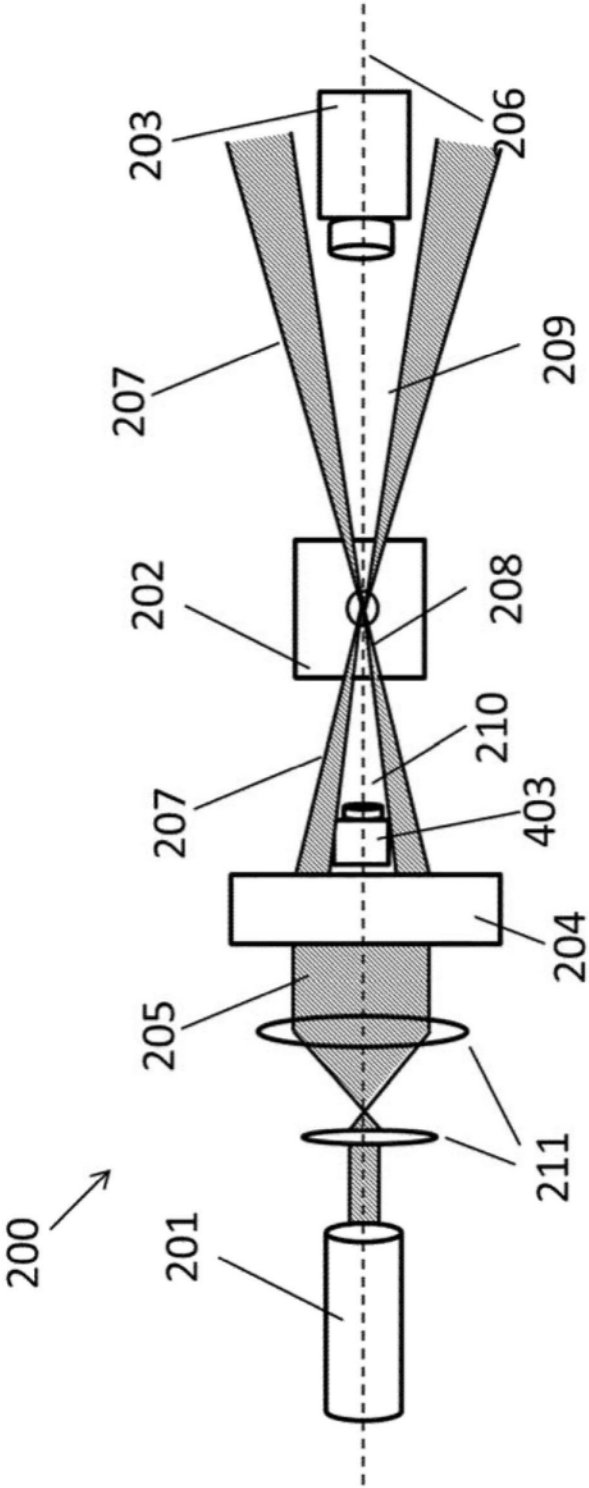


图4

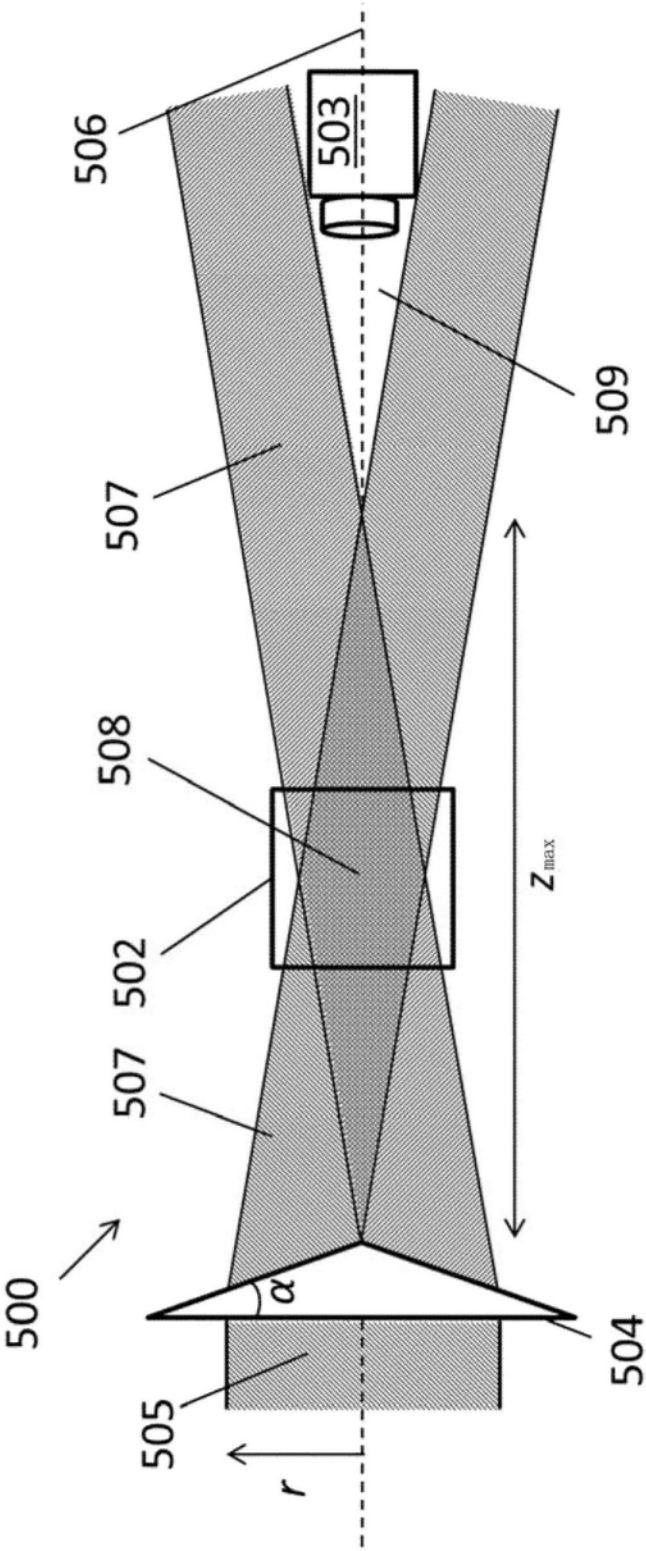


图5a

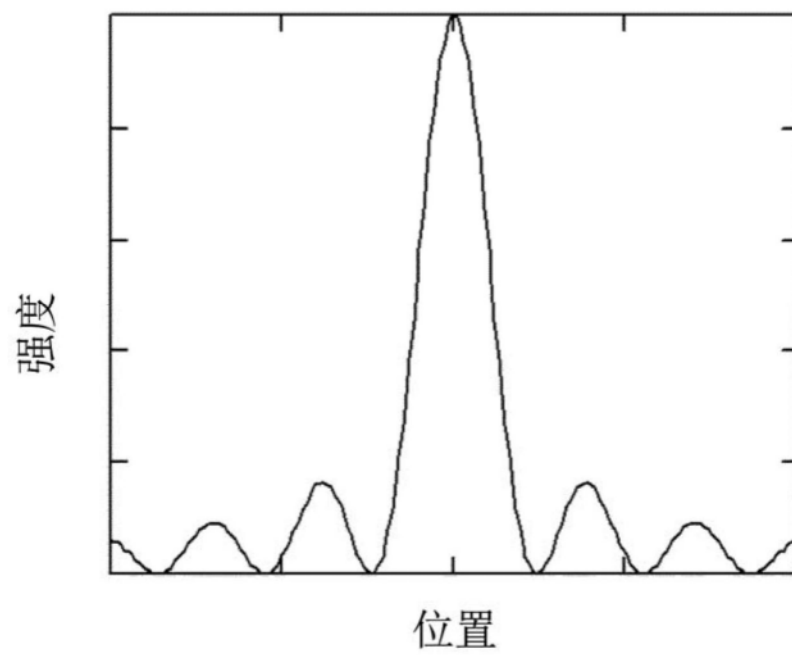


图5b

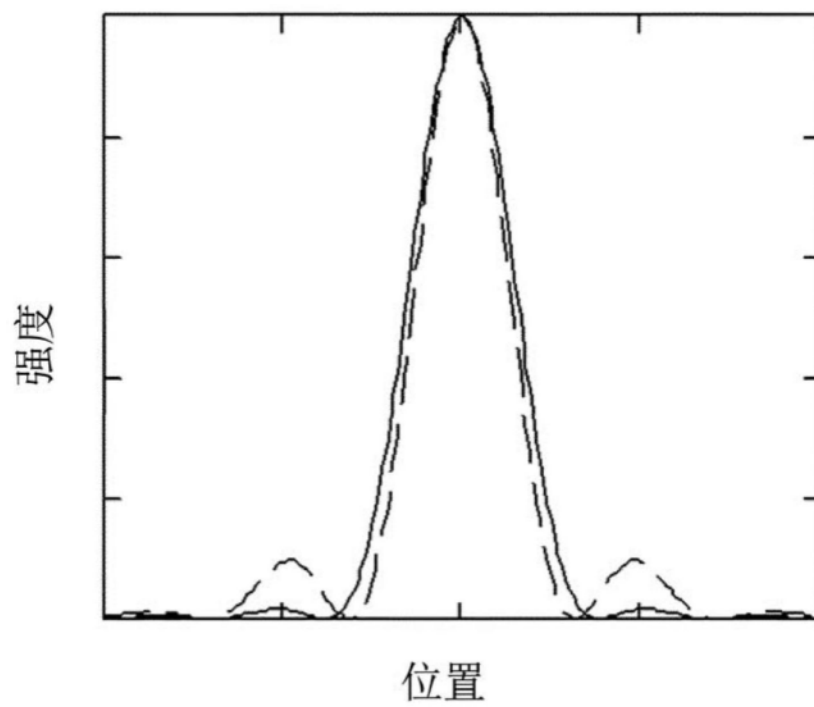


图6b

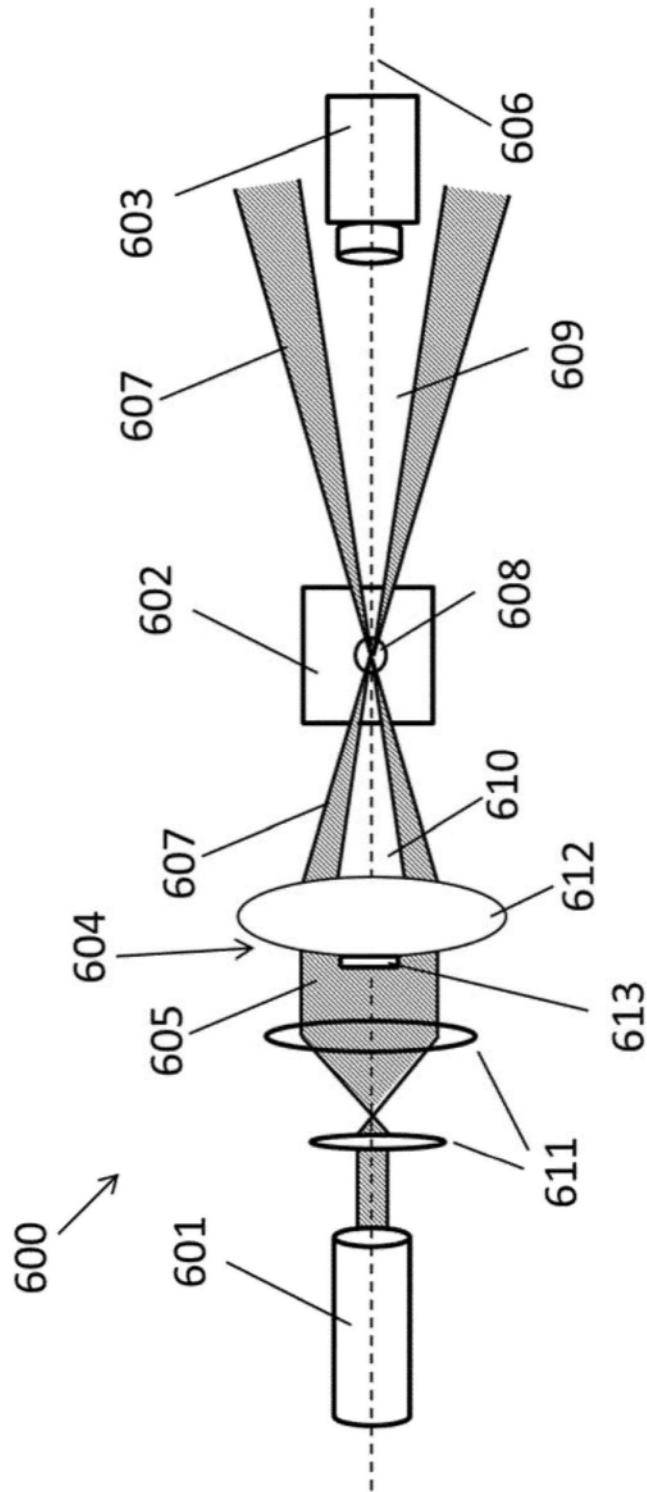


图6a

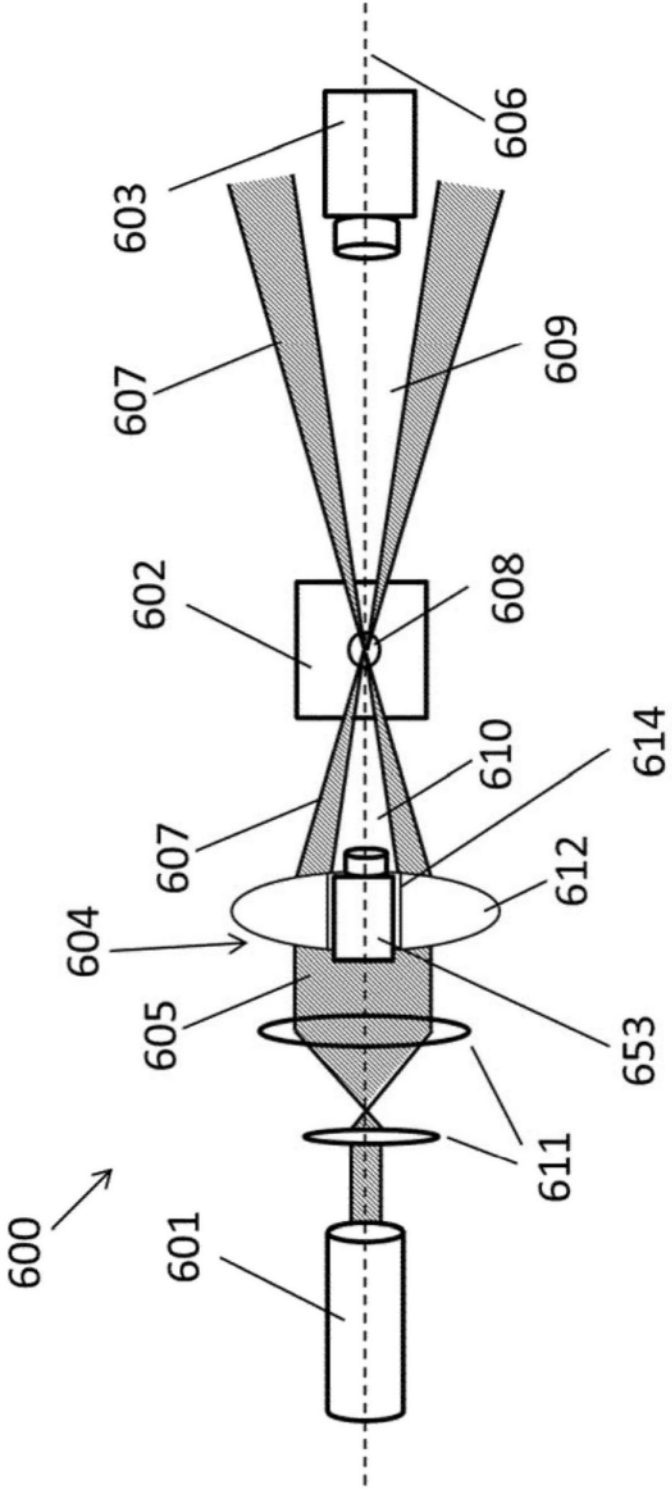


图6c

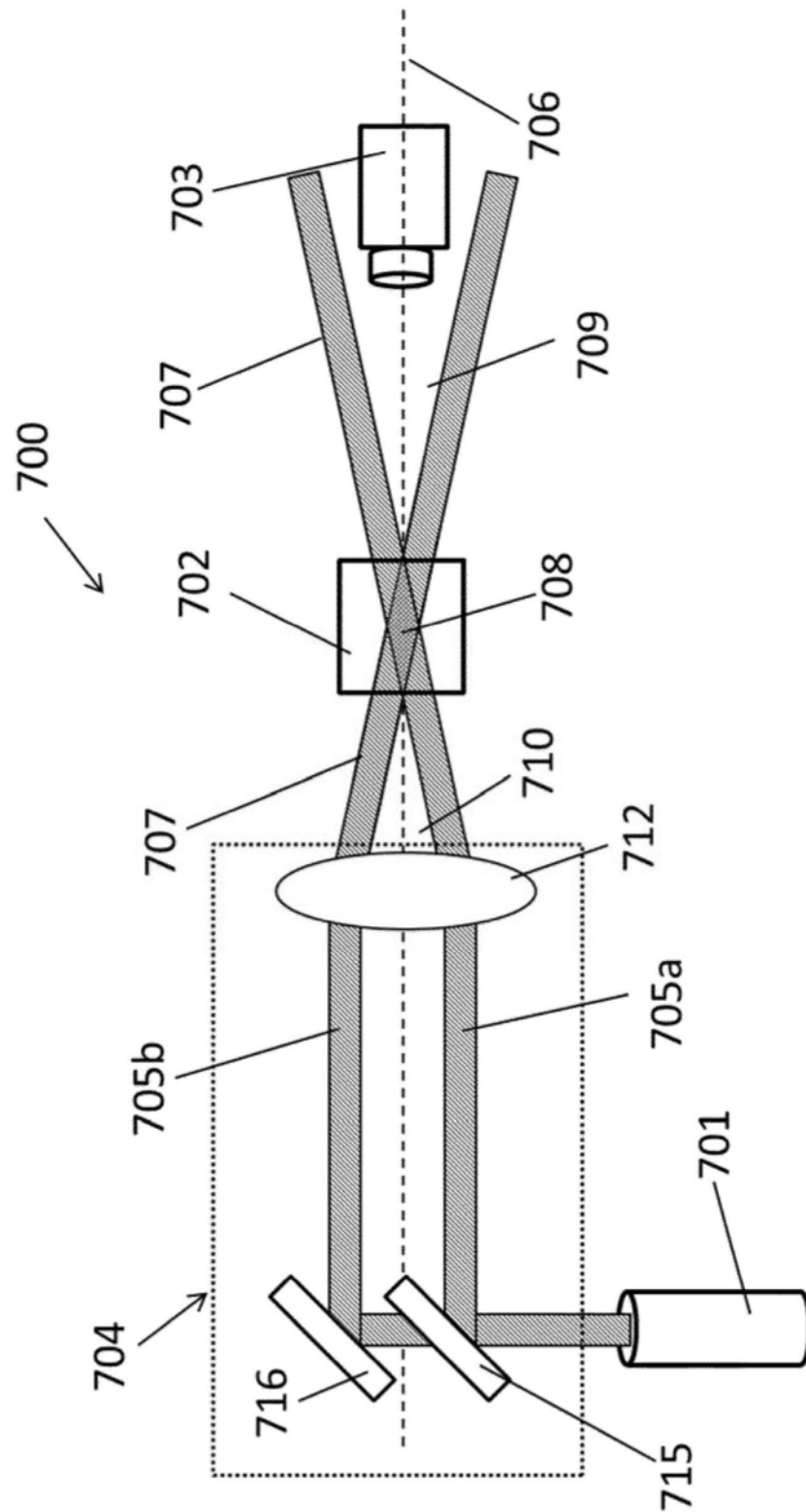


图7

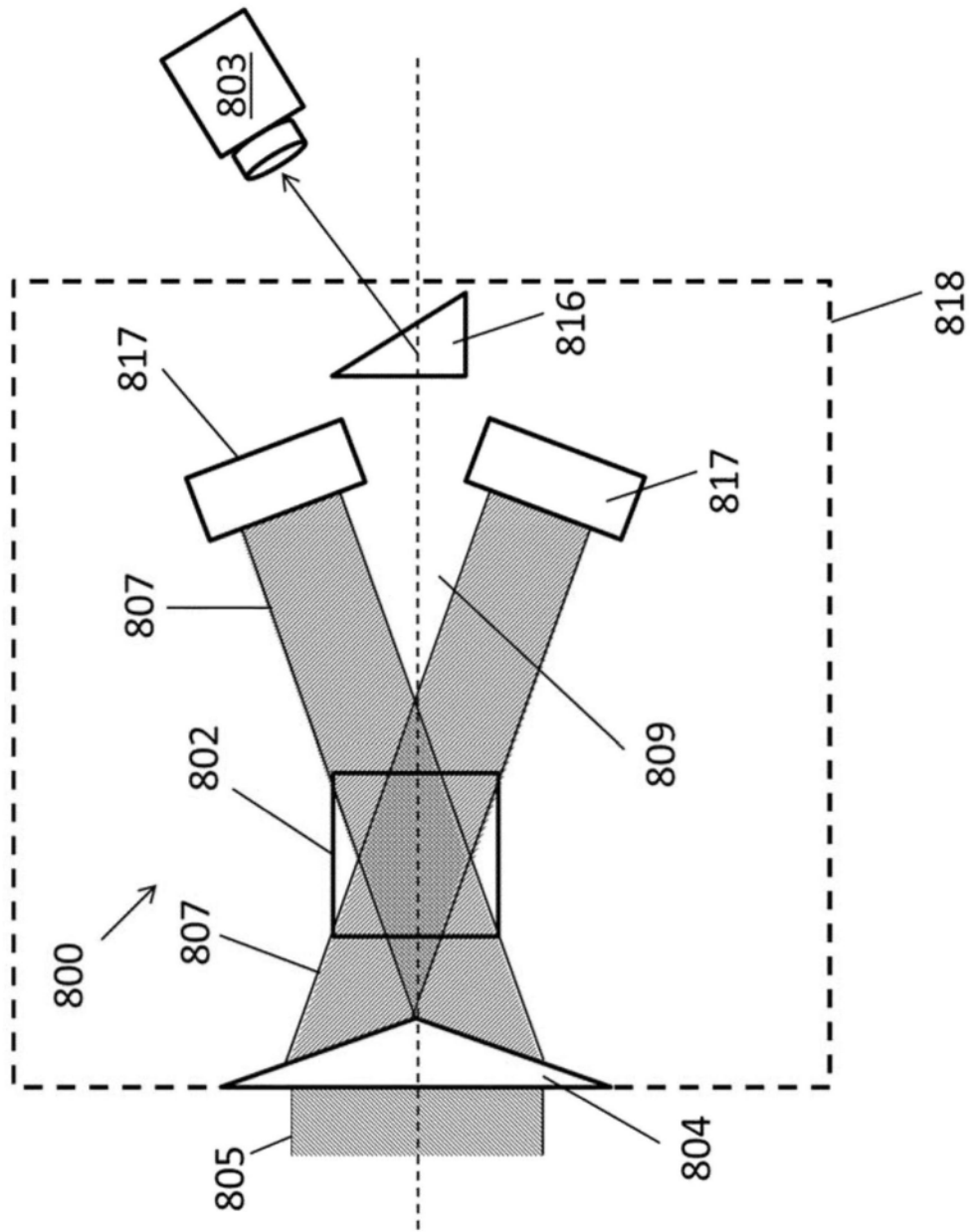


图8

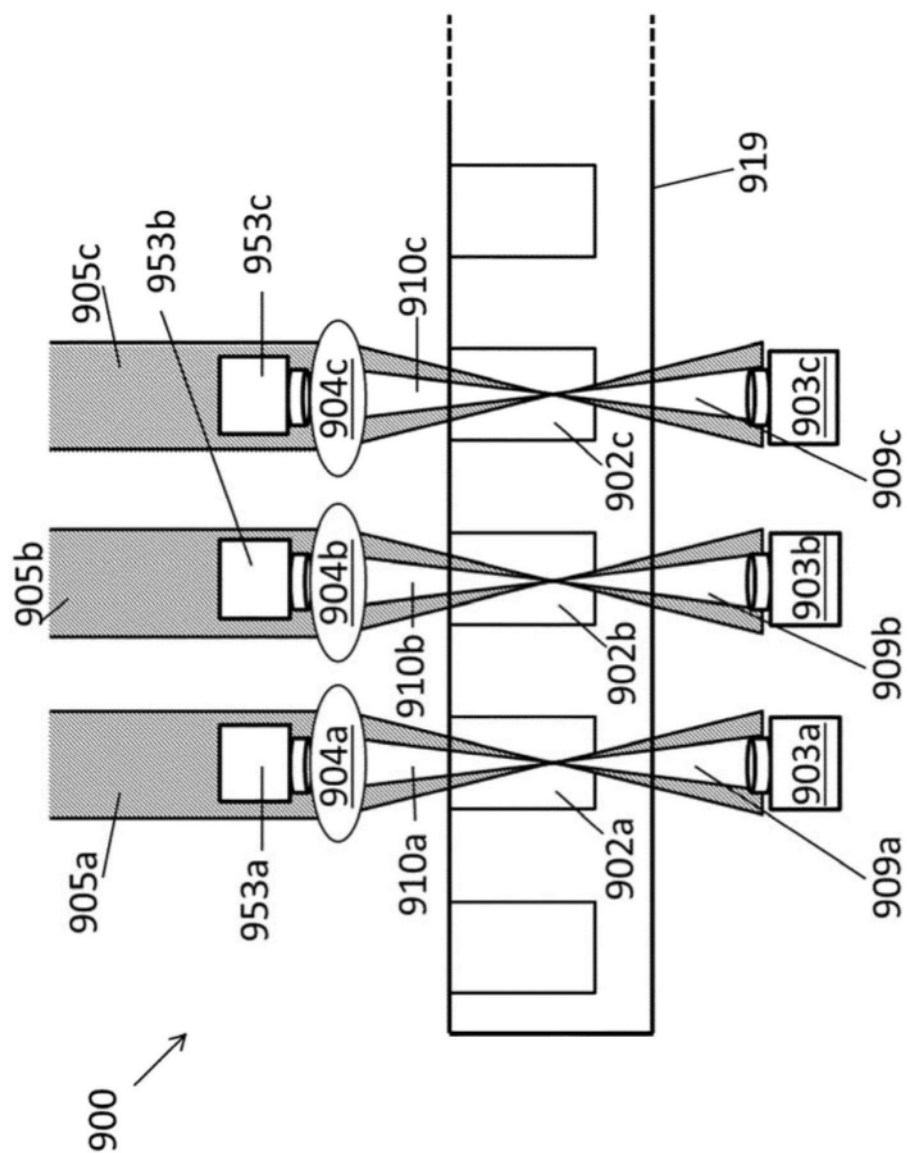


图9

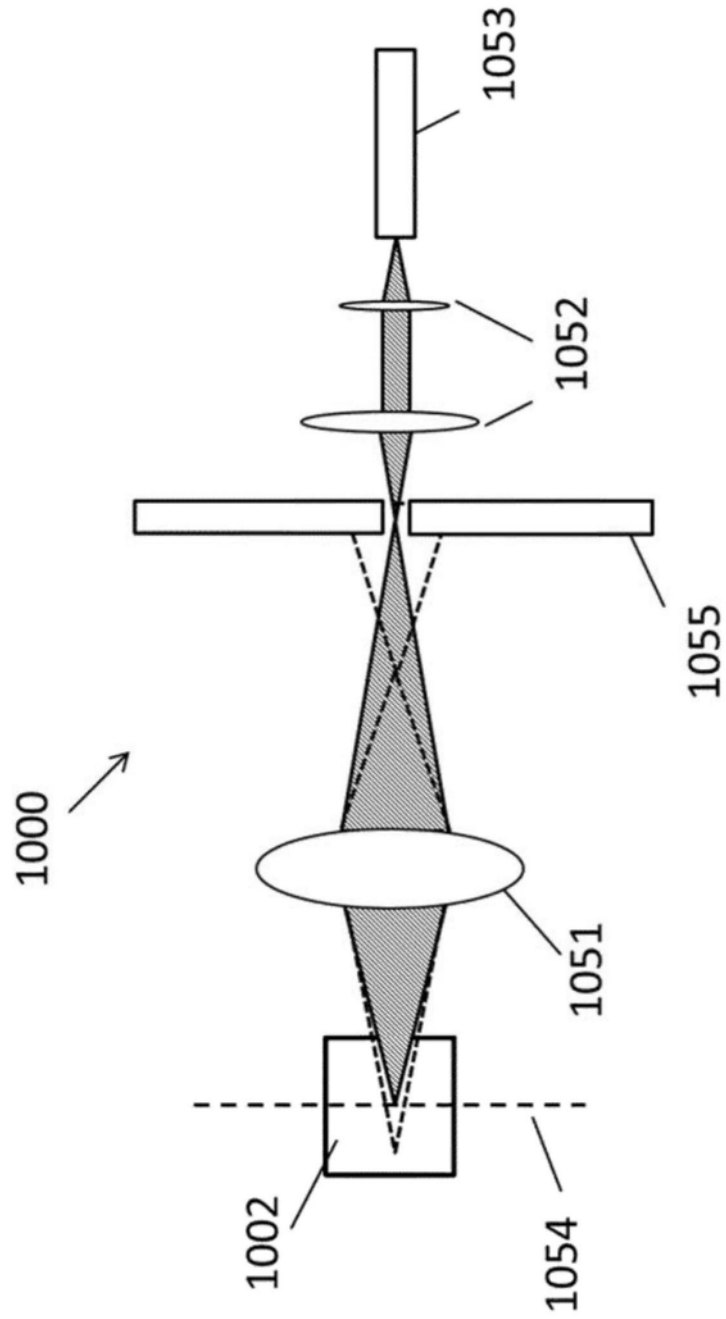


图10a

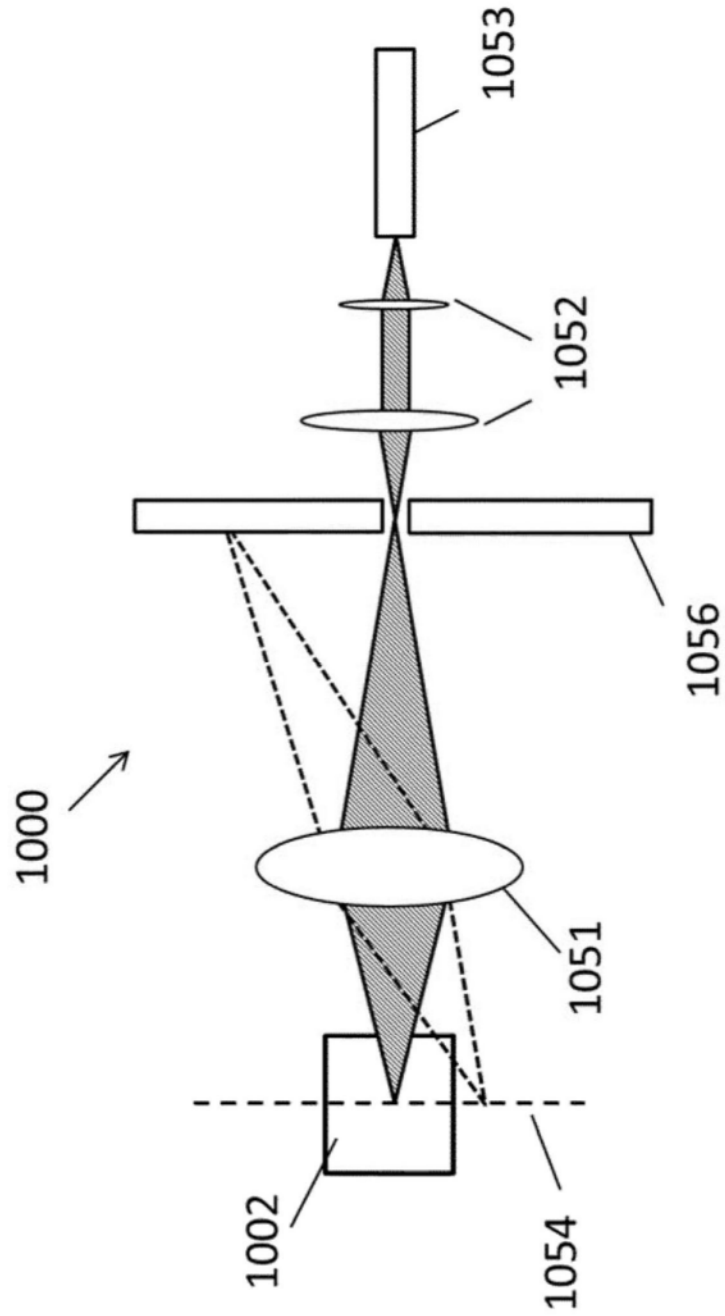


图10b

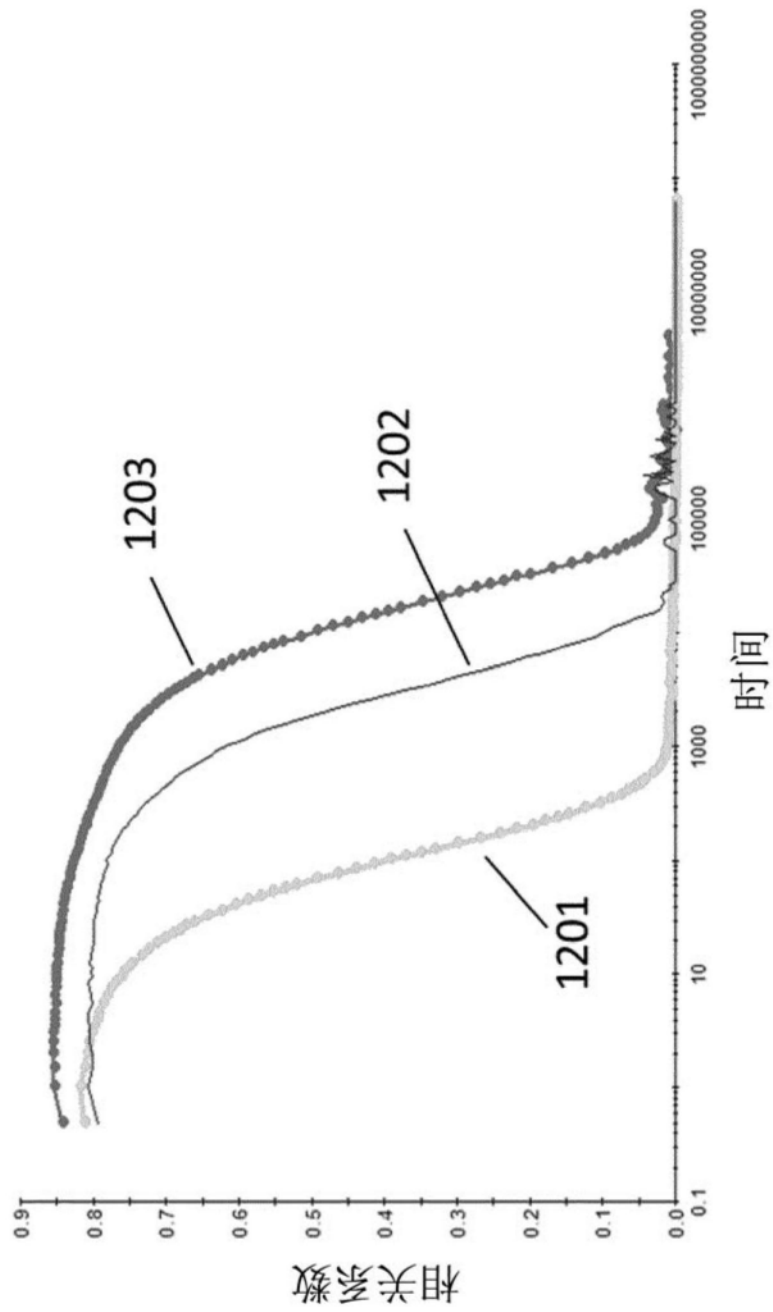


图11

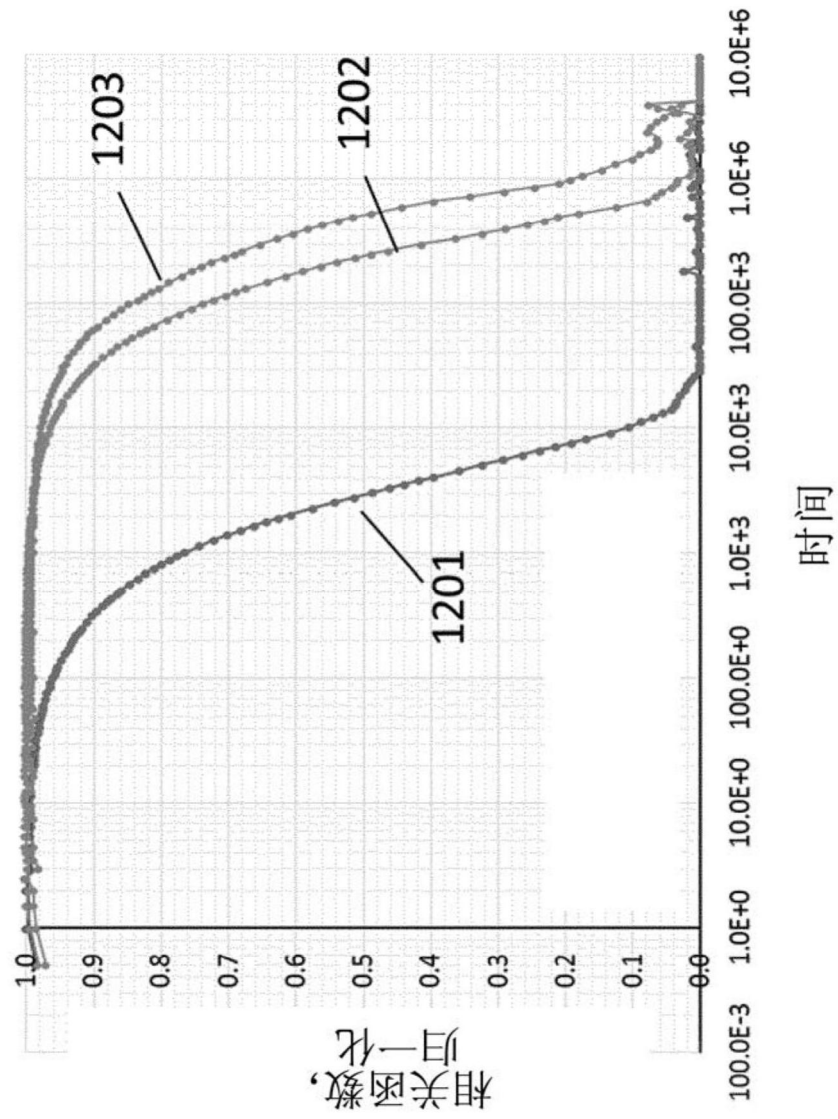


图12

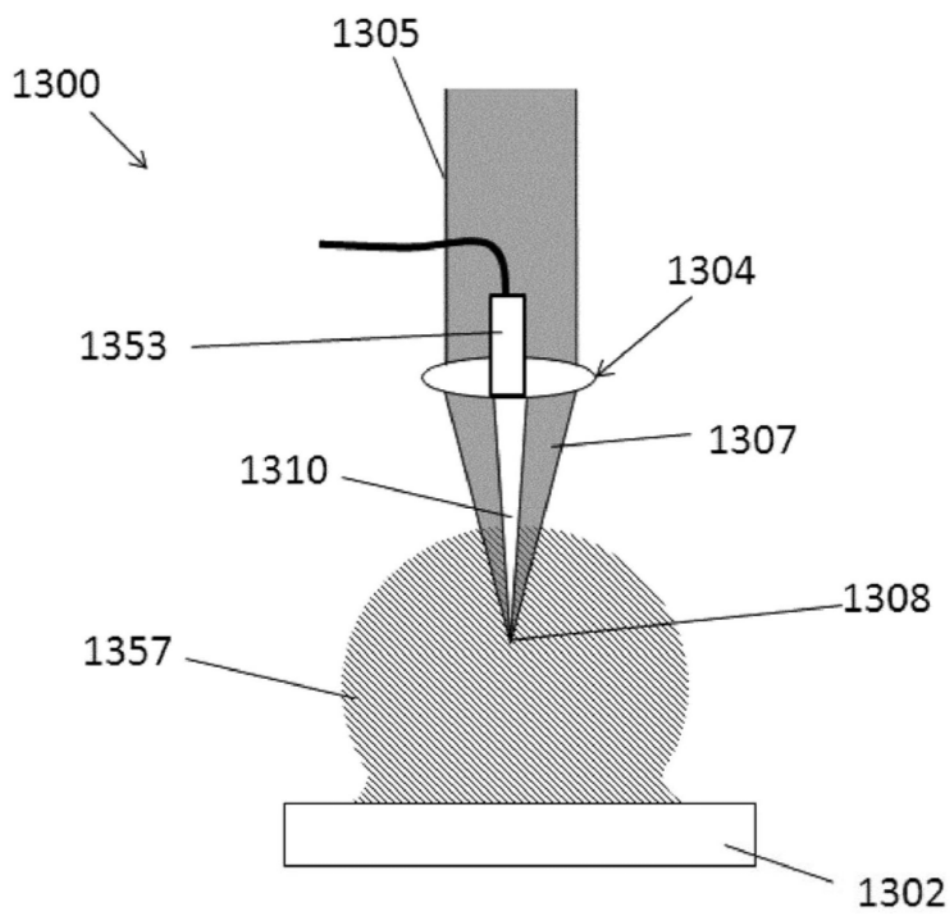


图13

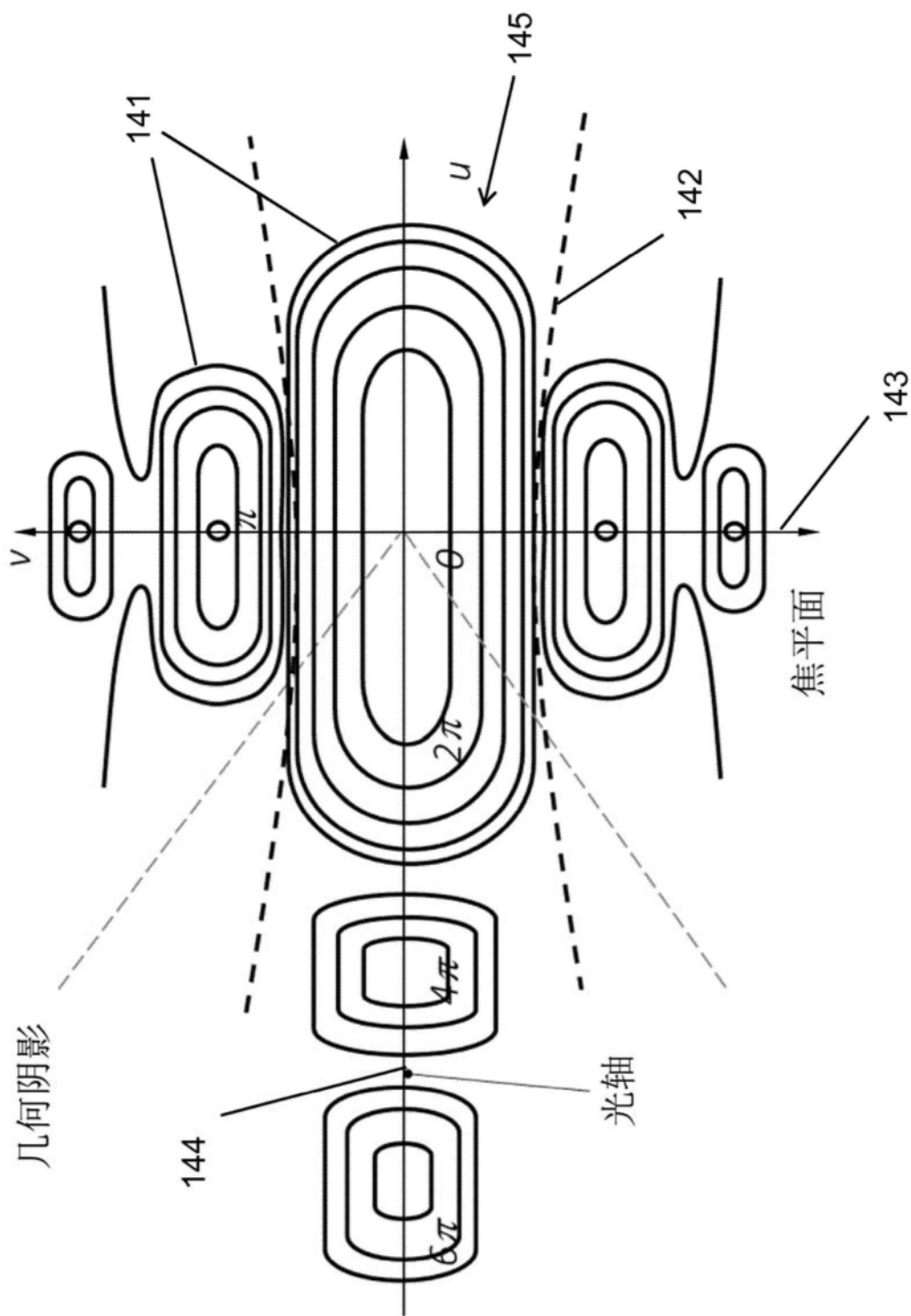


图14A

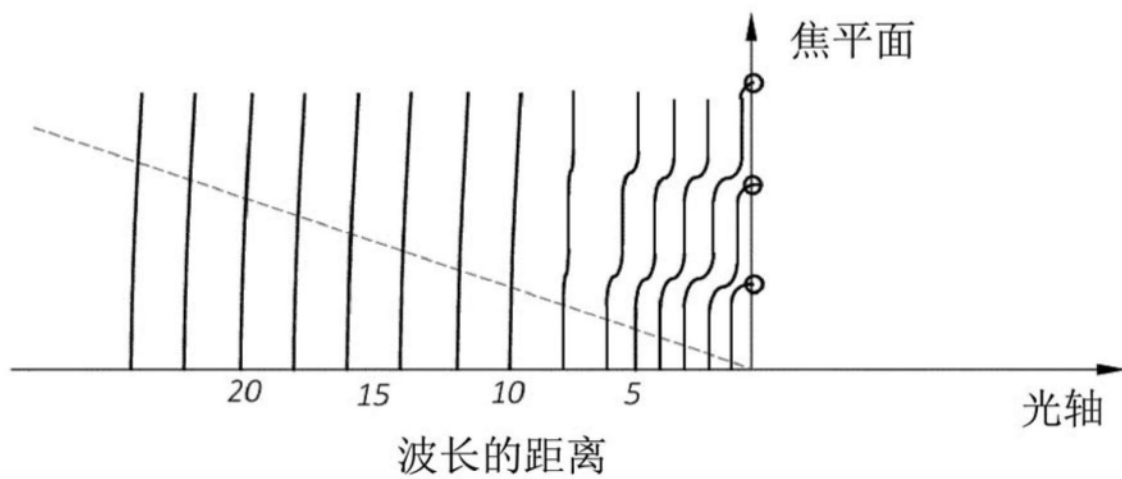


图14B