



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104704343 B

(45)授权公告日 2018.08.28

(21)申请号 201380044016.6

(22)申请日 2013.06.21

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104704343 A

(43)申请公布日 2015.06.10

(30)优先权数据

61/663,527 2012.06.22 US (续)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.02.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2013/051642 2013.06.21

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/190327 EN 2013.12.27

(73)专利权人 马尔文仪器有限公司

地址 英国伍斯特郡

(72)发明人 E·尼尔·刘易斯

约翰·麦卡弗里 肯·哈伯 (续)

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

代理人 余刚 吴孟秋

(51)Int.Cl.

G01N 15/14(2006.01)

(56)对比文件

EP 0614077 A2, 1994.09.07,
US 2009226031 A1, 2009.09.10,
US 2008317325 A1, 2008.12.25,
WO 2011006525 A1, 2011.01.20,
CN 1086313 A, 1994.05.04,
US 2005248761 A1, 2005.11.10,
US 2012045103 A1, 2012.02.23,
US 2011096157 A1, 2011.04.28,
CN 101438143 A, 2009.05.20, (续)

审查员 王艳

权利要求书2页 说明书14页 附图11页

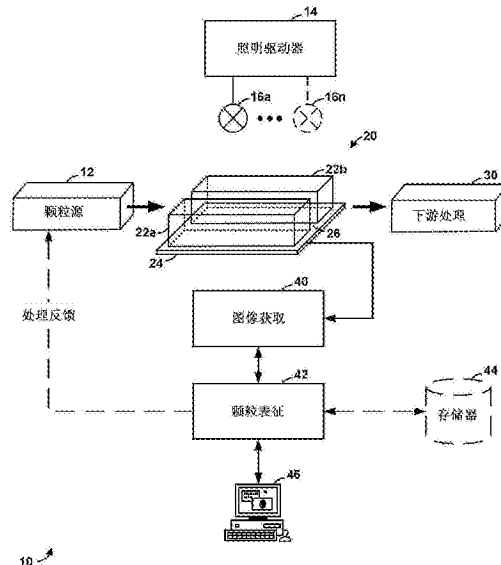
(54)发明名称

异质流体样本表征

(57)摘要

本公开涉及用于检测异质样本的性能的方法和设备,包括在工业处理中检测颗粒或流体液滴的性能。所公开的实施方式包括一种异质流体样本表征方法,包括:将探测器插入多个异质流体样本的第一样本中;将第一样本的至少第一部分吸入探测器内并且穿过二维阵列检测器;在吸取的第一样本的第一部分穿过二维阵列检测器时,对第一样本的第一部分进行照明;在吸取的第一样本的第一部分穿过二维阵列检测器时,获取第一样本的第一部分的至少第一图像;将探测器插入多个异质样本的第二样本中;将第二样本的至少第一部分吸入探测器内并且穿过二维阵列检测器;在吸取的第二样本的第一部分在流体中穿过二维阵列检测器时,对第二样本的第一部分进行照明;以及在吸取的第二样本的第一部分

在流体中穿过二维阵列检测器时,获取第二样本的第一部分的至少第一图像。



[转续页]

[接上页]

(30) 优先权数据

61/679,662 2012.08.03 US

13/841,721 2013.03.15 US

61/835,409 2013.06.14 US

(72) 发明人 彼得·贝内特 杰拉尔德·山多
托马兹·萨多夫斯基

(56) 对比文件

Guoan Zheng et al..Sub-pixel
resolving optofluidic microscope for on-
chip cell imaging.《Lab on a Chip》.2010,第
10卷(第22期),3125-3129.

1. 一种异质流体样本表征方法,包括:
对异质流体样本进行照明,所述异质流体样本包括悬浮在流体中的颗粒;
促使所述异质流体样本流过二维阵列检测器;
获取被照明的所述异质流体样本的至少一个图像;
从图像中提取总结度量,其中,所述总结度量包括从所述图像提取分散度量;
使用所述分散度量表示样本中的颗粒分散的程度;并且
报告所述分散度量的稳定性或变化率,
其中,在有来自同轴颗粒分散器的流动时发生获取图像的步骤,并且其中,所述方法进一步包括在获取步骤之后使所述颗粒返回至所述同轴颗粒分散器的步骤。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中,提取所述总结度量的步骤包括提取关于以下各项中的至少一项的信息:颗粒大小、颗粒间隔、形状、密度或流量。
3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,从所述图像提取所述分散度量的步骤将熵函数应用于所述图像。
4. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括基于所述分散度量实时调整应用于所述流体的处理。
5. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括在所述异质流体样本上执行第二测量的步骤。
6. 根据权利要求1所述的方法,其中,第二测量是激光衍射测量。
7. 根据权利要求6所述的方法,其中,所述分散度量被用于实时触发所述第二测量。
8. 根据权利要求6或权利要求7所述的方法,其中,所述分散度量被用于验证所述第二测量。
9. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括任选地通过混合所述异质流体样本或者通过对所述流体样本中的颗粒进行超声处理来分散所述异质流体样本的步骤。
10. 根据权利要求1所述的方法,其中,照明步骤包括使源频闪多个短获取周期的步骤,并且其中,获取步骤在所述多个短获取周期期间获取所述图像。
11. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括使固体的颗粒悬浮在多个所述异质流体样本中或者在多个所述异质流体样本中混合多个流体的步骤,从而在那些样本中引入异质性,并且进一步包括以分类的缩略图形式显示所述颗粒的图像的步骤。
12. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括应用颗粒表征函数的步骤以应用污染物检测函数或者伪造品检测函数。
13. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括使固体的颗粒悬浮在多个所述异质流体样本中或者在多个所述异质流体样本中混合多个流体的步骤,从而在那些样本中引入异质性,其中,促使所述异质流体样本流过二维阵列检测器的步骤包括通过使所悬浮的颗粒沿着具有包括检测器流动区域和一对旁路通道的剖面的单个流动路径流动而促使所悬浮的颗粒流过所述二维阵列检测器。
14. 一种颗粒表征仪器,包括:
用于促使悬浮颗粒流过二维阵列检测器的装置;
用于当所述悬浮颗粒在流体中流过所述二维阵列检测器时对所述悬浮颗粒进行照明的装置;

用于当所述悬浮颗粒在所述流体中流过所述二维阵列检测器时获取所述悬浮颗粒的多个图像的装置;以及

用于从用于针对至少一些所述悬浮颗粒进行获取的装置所获得的结果确定分散度量的装置,

其中,所述仪器被配置为执行任一前述权利要求所述的方法。

异质流体样本表征

技术领域

[0001] 本发明涉及用于检测异质 (heterogeneous) 流体样本的性能的方法和设备, 包括检测例如在工业处理中可使用的颗粒或流体液滴的性能。

背景技术

[0002] 提出了一种用于获取诸如生物材料和细胞 (cell) 的样本的显微图像的无透镜微流体检测技术。这些技术通过获取非常接近于高分辨率成像检测器的悬浮样本的图像来进行操作。它们小的尺寸造成提出在包括显微镜、智能培养皿 (smart petri dishes) 以及现场 (point-of-care) 诊断系统的各种生命科学应用中使用它们。

发明内容

[0003] 在一个总体方面, 本发明的特征在于一种颗粒表征 (particle characterization) 方法, 该方法包括: 使颗粒悬浮在流体中; 促使悬浮颗粒流过二维阵列检测器; 并且当悬浮颗粒流过二维阵列检测器时对悬浮颗粒进行照明。该方法还包括当悬浮颗粒在流体中流过二维阵列检测器时获取颗粒的多个图像; 以及将颗粒表征函数应用于针对至少一些悬浮颗粒的图像中。

[0004] 在优选的实施方式中, 应用颗粒表征函数的步骤可在统计上或者根据至少一个形态特征对颗粒进行分类。应用颗粒表征函数的步骤可根据其形状对颗粒进行分类。应用颗粒表征函数的步骤可根据其尺寸对颗粒进行分类。应用颗粒表征函数的步骤可在统计上对颗粒进行分类。照亮步骤可包括使源频闪多个短获取周期的步骤以及在多个短获取周期获取图像的步骤。该方法可进一步包括以分类的缩略图形式显示颗粒的图像的步骤。悬浮步骤、促使步骤、获取步骤以及应用步骤可执行作为分子微生物方法的一部分。悬浮步骤、促使步骤、获取步骤以及应用步骤可以是制造过程质量保证周期的一部分。悬浮步骤、促使步骤、获取步骤以及应用步骤可以是制造过程质量控制评估的一部分。悬浮步骤、促使步骤、获取步骤以及应用步骤可应用评估分散步骤。悬浮步骤、促使步骤、获取步骤以及应用步骤可应用于药物组合物颗粒中。应用颗粒表征函数的步骤可应用污染物检测函数 (contaminant detection function)。应用颗粒表征函数的步骤可应用伪造品检测函数 (counterfeit detection function)。该方法可进一步包括: 在颗粒悬浮在相同的流体的情况下执行另外的颗粒表征操作的步骤。另外的颗粒表征操作可包括激光衍射步骤。另外的颗粒表征操作可与促使步骤、获取步骤以及应用步骤并行地发生。另外的颗粒表征操作可与促使步骤、获取步骤以及应用步骤串行地发生。该方法可进一步包括从在获取步骤中接收到的图像数据提取单独颗粒的图像, 并且将这些提取的图像通过通信信道传输至用户计算机的步骤。促使悬浮颗粒流过二维阵列检测器的步骤可促使颗粒沿着具有包括检测器流动区域和一对旁路通道的剖面的单个流动路径流动。促使悬浮颗粒流过二维阵列检测器的步骤可促使颗粒沿着具有基本上无零流动 (zero-flow) 区域的路径流动。促使悬浮颗粒流过二维阵列检测器的步骤可促使悬浮颗粒以每分钟至少一公升的流速流动。

[0005] 该方法可进一步包括将统计函数应用于二维阵列检测器的图像数据以测量(gage)异质性(heterogeneity,不均匀性/多相性)的步骤。统计函数可涉及在多个获取的图像中计算熵的量。可从在每个获取的图像中的像素值或者相邻像素值之间的差值为给定值的概率的总和来计算所述熵的量(measure)。

[0006] 流体可以是液体。这些颗粒可以是单独颗粒或者在流体中悬浮的颗粒的聚结物,该流体可以是液体或气体。这些颗粒可交替地为在第二液体或气体中分散的第一液体的液滴,第一流体和第二流体是不能混合的。颗粒可以是固体的、多孔的或空心的。颗粒可以是生物颗粒,诸如细胞、蛋白质或病毒颗粒。

[0007] 在另一个总体方面,本发明的特征在于一种颗粒表征仪器,该仪器包括:二维阵列检测器;通道壁,其安装到检测器中,用于限定通道以保持包含样本的流体与二维检测器相接触;驱动器,用于使流体移动穿过通道;成像照明源,被定位为当流体与二维检测器相接触时对流体中的颗粒进行照明;以及被定位为对流体中的颗粒进行照明的相干散射照明源

[0008] 在优选的实施方式中,相干散射照明源被定位为当流体与二维检测器相接触时与流体相互作用,并且其中,二维检测器被定位为检测来自通过成像照明检测器进行照明的颗粒的光并且检测由通过相干散射照明源进行照明的流体中的颗粒散射的光。该仪器可进一步包括散射检测器,该散射检测器被定位为接收由相干散射照明源照明的在流体中的颗粒散射的光。

[0009] 在另一个总体方面,本发明的特征在于一种颗粒表征方法,该方法包括:使颗粒悬浮在流体中;促使悬浮颗粒在流体中流过二维阵列检测器;并且当悬浮颗粒在流体中流过二维阵列检测器时,获取颗粒的多个校准图像;当悬浮颗粒在流体中流过二维阵列检测器时,对悬浮颗粒进行照明;当悬浮颗粒在流体中流过二维阵列检测器时,获取颗粒的多个样本图像;以及利用校准图像来校正颗粒的样本图像。虽然在某些情况下,可在获取样本图像之后获取,但是优选地在获取样本图像之前获取校准图像。

[0010] 在优选的实施方式中,校正步骤可执行平场(flat-field)校正。获取颗粒的多个校准图像的步骤可获取照亮图像和暗图像。该方法可进一步包括将所获取的校准图像进行平均的步骤从而在该平均步骤的结果中减少所述悬浮颗粒的影响。该方法进一步包括在平均步骤之前丢弃在校准图像中超过预定阈值的像素的步骤。

[0011] 在另外的总体方面,本发明的特征在于一种颗粒表征仪器,该仪器包括:用于促使悬浮颗粒流过二维阵列检测器的装置;用于当悬浮颗粒在流体中流过二维阵列检测器时对悬浮颗粒进行照明的装置;用于当颗粒在流体中流过二维阵列检测器时获取颗粒的多个图像的装置;以及用于将颗粒表征函数应用于针对至少一些悬浮颗粒用于获取的装置的结果的装置。

[0012] 在另外的总体方面,本发明的特征在于一种颗粒表征方法,该方法包括:使颗粒悬浮在流体中;促使第一子集的悬浮颗粒流过第一二维阵列检测器;在第一子集的悬浮颗粒流过第一二维阵列检测器时,对第一子集的悬浮颗粒进行照明;当第一子集的颗粒在流体中流过二维阵列检测器时,获取第一子集的颗粒的多个图像;促使第二子集的悬浮颗粒流过第二二维阵列检测器;当第二子集的悬浮颗粒在流体中流过第二二维阵列检测器时,对第二子集的悬浮颗粒进行照明;以及当第二子集的颗粒在流体中流过第二二维阵列检测器时,获取第二子集的颗粒的多个图像。

[0013] 在优选的实施方式中,可串行地执行促使第一子集的悬浮颗粒流过第一二维阵列检测器的步骤以及促使第二子集的悬浮颗粒流过第二二维阵列检测器的步骤。可并行地执行促使第一子集的悬浮颗粒流过第一二维阵列检测器的步骤以及促使第二子集的悬浮颗粒流过第二二维阵列检测器的步骤。该方法可进一步包括组合来自图像的信息的步骤,该图像来自第一二维阵列检测器和第二二维阵列检测器。促使第一子集的悬浮颗粒流过第一二维阵列检测器的步骤以及促使第二子集的悬浮颗粒流过第二二维阵列检测器的步骤可一起促使流过第二阵列的颗粒的平均尺寸大于流过第一阵列的颗粒的平均尺寸。促使第一子集的悬浮颗粒流过第一二维阵列检测器的步骤可促使第一子集的颗粒流过在第一检测器的前部的具有第一深度的第一通道,并且促使第二子集的悬浮颗粒流过第二二维阵列检测器的步骤可促使第二子集的颗粒流过在第二检测器的前部的具有第二深度的第二通道,并且其中,第一深度比第二深度深。促使第一子集的悬浮颗粒流过第一二维阵列检测器的步骤可促使第一子集的颗粒流过第一复合通道,该第一复合通道包括成像子通道以及比成像通道大的一个或多个旁路子通道,促使第二子集的悬浮颗粒流过第二二维阵列检测器的步骤促使第二子集的颗粒流过第二复合通道,该第二复合通道包括成像子通道以及比成像通道大的一个或多个旁路子通道。促使第一子集的悬浮颗粒流过第一二维阵列检测器的步骤可促使第一子集的颗粒流过包括成像子通道以及比成像通道大的一个或多个旁路子通道的第一复合通道,促使第二子集的悬浮颗粒流过第二二维阵列检测器的步骤促使第二子集的颗粒流过包括成像子通道以及比成像通道更大的一个或多个旁路子通道的第二复合通道。该方法可进一步包括以下步骤:促使一个或多个另外子集的悬浮颗粒流过一个或多个另外的二维阵列检测器;在流体中流过另外的二维阵列检测器时,对另外子集的悬浮颗粒进行照明;以及在流体中流过另外的二维阵列检测器时,获取另外子集的颗粒的多个图像。

[0014] 在另一个总体方面,本发明的特征在于一种颗粒表征仪器,该仪器包括:第一二维检测器;第二二维检测器;通道壁,安装至第一二维检测器和第二二维检测器中,用于限定第一通道以保持包含样本的流体与第一二维检测器相接触,并且用于限定第二通道以保持包含样本的流体与第二二维检测器接触,其中,第一通道和第二通道液压连接并且具有不同的横截面;驱动器,被配置为使流体移动穿过通道;以及成像照明源,被定位为当流体与二维检测器相接触时对流体中的颗粒进行照明。在优选的实施方式中,通道壁可限定串行通道。

[0015] 在另外的总体方面,本发明的特征在于一种颗粒表征仪器,该仪器包括:用于促使第一子集的悬浮颗粒流过第一二维阵列检测器的装置;用于在第一子集的悬浮颗粒在流体中流过第一二维阵列检测器时照亮第一子集的悬浮颗粒的装置;用于在第一子集的悬浮颗粒在流体中流过第一二维阵列检测器时获取第一子集的颗粒的多个图像的装置;用于促使第二子集的悬浮颗粒流过第二二维阵列检测器的装置;用于当在流体中的第二子集的悬浮颗粒流过第二二维阵列检测器时对第二子集的悬浮颗粒进行照明的装置;以及用于当流体中的第二子集的悬浮颗粒流过第二二维阵列检测器时获取第二子集的颗粒的多个图像的装置。

[0016] 根据本发明的系统可帮助在工业设定中表征多个不同的颗粒材料,诸如在制造药物时。这可以有助于在制造这种材料时提供质量控制和质量保证。

- [0017] 在另外的总体方面,本发明的特征在于一种异质流体样本表征方法,该方法包括:
- [0018] 将探测器(probe,探针)插入多个异质流体样本的第一样本中;
- [0019] 将第一样本的至少第一部分吸入探测器中并且穿过二维阵列检测器;
- [0020] 在吸取的第一样本的第一部分穿过二维阵列检测器时,对第一样本的第一部分进行照明;
- [0021] 在吸取的第一样本的第一部分穿过二维阵列检测器时,获取第一样本的第一部分的至少第一图像;
- [0022] 将探测器插入多个异质样本的第二样本中;
- [0023] 将第二样本的至少第一部分吸入探测器中并且穿过二维阵列检测器;
- [0024] 当第二样本的第一部分在流体中穿过二维阵列检测器时,对第二样本的第一部分进行照明;以及
- [0025] 当第二样本的第一部分在流体中穿过二维阵列检测器时,获取第二样本的第一部分的至少第一图像。
- [0026] 该方法可包括使固体颗粒悬浮在多个流体样本中或者在多个流体样本中混合多个流体的步骤,从而在那些样本中引入异质性。
- [0027] 该方法可包括另一吸取步骤:吸取样本的一个或多个部分以混合样本。
- [0028] 在获取步骤之后,可执行吸取样本的一个或多个部分以混合样本的步骤。该方法可进一步包括在另一吸取步骤之后的另外的获取图像步骤,以比吸取步骤更高的流速来执行另一吸取步骤。
- [0029] 该方法可进一步包括在获取第一样本的第一图像的步骤之后并且在吸取第二样本的第一部分的步骤之前,丢弃第一样本的第一部分的步骤。该方法可包括在丢弃第一样本的第一部分之后并且在吸取第二样本的第一部分之前清洗探测器。
- [0030] 该方法可进一步包括相对于第一样本和第二样本自动定位探测器的步骤。可由x-y平台(stage)或由x-y-z平台执行自动定位的步骤。
- [0031] 照明步骤可包括使源(例如,光源)频闪(strobe)多个短获取周期的并且在多个短获取周期获取图像的步骤。诸如获取周期可小于1秒,并且优选地小于十分之一秒。
- [0032] 该方法可包括以分类的缩略图形式显示颗粒的图像的步骤。
- [0033] 悬浮步骤、促使步骤、获取步骤以及应用步骤可被执行作为为生物样本、药物样本、工业样本执行的分子微生物方法的一部分,或者作为制造过程质量控制评估的一部分。
- [0034] 悬浮步骤、促使步骤、获取步骤以及应用步骤可用于评估分散步骤。
- [0035] 应用颗粒表征函数的步骤可应用污染物检测函数或伪造品检测函数。
- [0036] 促使悬浮颗粒流过二维阵列检测器的步骤可促使颗粒沿着具有包括检测器流动区域和一对旁路通道的剖面的单个流动路径流动,或者沿着具有基本上无零流动区域的路径流动。可促使悬浮颗粒以每分钟至少一公升的流速或者以小于大约每分钟两毫升的流速流动。
- [0037] 该方法可包括将统计函数应用于二维阵列检测器的图像数据中以便测量异质性的步骤。统计函数可包括在多个获取的图像中计算熵的量。可从在每个获取的图像中的像素值或者相邻像素值之间的差值为给定值的概率的总和来计算所述熵的量。
- [0038] 流体可以是液体,并且可以包含在流体中悬浮的固体颗粒或者聚结物,或者可交

替地为在第二液体中分散的第一液体的液滴,第一液体和第二液体不相混。

[0039] 在另外的总体方面,本发明的特征在于一种异质流体样本表征方法,该方法包括:

[0040] 对异质流体样本进行照明;

[0041] 促使异质流体样本流过二维阵列检测器;

[0042] 获取被照明的异质流体样本的至少一个图像;以及

[0043] 从图像提取总结度量(summarizing metric)。

[0044] 提取总结度量的步骤可包括提取关于颗粒大小或流量的信息,或者从图像提取分散度量(dispersion metric)。总结度量可包括关于颗粒数量或颗粒密度的信息。从图像提取分散度量的步骤可将熵函数应用于图像。

[0045] 该方法可包括分散异质流体样本的步骤。诸如分散步骤可包括混合异质流体样本或者对异质流体样本中的颗粒进行超声处理,即,将超声能量应用于流体样本中。

[0046] 可在有来自同轴颗粒分散器(in-line partical disperser)的流动时发生获取图像的步骤,并且该方法可进一步包括在获取步骤之后使颗粒返回同轴颗粒分散器的步骤。该方法可包括报告分散度量的预定状态的检测的步骤。该方法可包括报告分散度量的稳定性的检测的步骤。该方法可包括根据分散度量实时调整应用于流体的处理。该方法可包括在异质流体样本上进行第二测量的步骤。第二测量可以是激光衍射测量。分散度量可用于实时触发第二测量。分散度量可用于验证第二测量。该方法可包括报告分散度量的预定状态的检测的步骤。

[0047] 该方法可包括报告分散度量的稳定性的检测或者变化率的检测的步骤。该方法可包括根据分散度量实时调整应用于流体的处理。该方法可包括在异质流体样本上进行第二测量的步骤。第二测量可以是激光衍射测量。分散度量可用于实时触发第二测量。分散度量可用于验证第二测量。从图像提取分散度量的步骤可将熵函数应用于图像。

附图说明

[0048] 图1为根据本发明的颗粒表征系统的框图。

[0049] 图2A为供图1的颗粒表征系统使用的微流体单元块的图解侧视图略图。

[0050] 图2B为图2A的微流体单元块的图解端视图略图。

[0051] 图2C为图2A的微流体单元块的图解顶视图略图。

[0052] 图3为切割通过垂直于流动方向的其窗口插销的图2的微流体单元块的放大的局部横截面。

[0053] 图4为在图1的颗粒表征系统中使用图2的微流体单元块获取的图像。

[0054] 图5为在诸如图4中所示图像的图像中的颗粒的分类的缩略图。

[0055] 图6为供图1的颗粒表征系统使用的说明性湿法分散单元的示意图。

[0056] 图7为示出获取和处理用于图1的颗粒表征系统的平场校正帧的流程图。

[0057] 图8为根据本发明的三通道的串联多通道颗粒表征系统的侧视图框图。

[0058] 图9为根据本发明的双通道的并联多通道颗粒表征系统的顶视图框图。

[0059] 图10为根据本发明的高通量颗粒表征系统的一个实施方式的框图。

[0060] 图11为用于根据本发明的说明性声处理处理的流程图。

[0061] 图12为用于炭黑实验的声处理的熵对时间的图示。

[0062] 图13为在声处理实验开始时在图1的颗粒表征系统中使用图2的微流体单元块获取的炭黑样本的图像。

[0063] 图14为在声处理实验结束时在图1的颗粒表征系统中使用图2的微流体单元块获取的炭黑样本的图像。

具体实施方式

[0064] 参照图1,根据本发明的颗粒表征系统10的特征在于颗粒源12的颗粒,诸如工业处理。该处理可在颗粒上执行多个不同类型的操作,诸如创建颗粒、修改颗粒和/或混合颗粒。在一个实例中,该处理是对药剂的活性和非活性成分进行分散的分散处理。

[0065] 系统10还包括驱动一个或多个照明源16a...16n的一个或多个照明驱动器14。这些源可为各种不同的类型并且可呈现各种不同的光谱特性。一些实例包括可见波长照明源、窄带相干荧光激励源或者甚至是简单的环境光源。在优选的实施方式中,照明驱动器14包括允许产生短照明脉冲的频闪电路(strobing circuitry)。

[0066] 颗粒源12提供悬浮在穿过微流体检测单元20的液体中的颗粒。单元20包括液压通道26,该液压通道在诸如CCD或CMOS阵列检测器的二维阵列检测器24之上或者旁边穿过。可使用各种不同的技术制作这个单元20,诸如通过机加工金属块或者模制塑料部件以限定在位于检测器24之上的一对壁部22a、22b之间的通道。可通过各种已知的方式,通过微流体系统输送悬浮颗粒,诸如通过抽吸、重力或者通过毛细管作用。

[0067] 参照图2,在一个实施方式中,可在铝块中机加工单元通道块22,该铝块具有仅在其底部之上穿过其长度的圆角的具有圆角的矩形通道26。在该块的底部中的凹槽保持二维检测器24处于窗口轴27之下。然后,窗口插销28可滑入窗口轴27内,使得插销28突出至通道26中并且从而在块22的一部分中使其变窄。窗口插销28具有透明底部,光源26的光可通过该底部照进通道的窄部分内。在一个实施方式中,窗口插销的高度是可调的。

[0068] 参照图3,插销创建“带耳的”通道26,该通道包括在窗口插销28的一侧上的第一耳状物26a以及在插销28的另一侧上的第二耳状物26c。成像区域26b在这两个耳状物之间并且在插销28之下。该区域位于窗口插销28的下部透明表面与检测器阵列24的上部表面之间。因此,在总体方面,通道26具有包括检测器流动区域26b以及位于检测器流动区域26b的任一侧上的一对旁路通道26a、26c的剖面,检测器流动区域26b任选地由在二维阵列检测器24与延伸到颗粒表征仪器的微流体检测单元20内的可调插销28的端表面之间的空间限定。可调插销28优选地被配置为允许通过照明源(见图1)通过插销28的端表面对检测器流动区域26b进行照明。

[0069] 由于其未给其他几何形状的聚集或隔离造成麻烦,故已发现的是,在某些工业处理中发现该通道形状在较高压力下运行良好。人们认为这至少部分是因为该通道形状表面上未呈现任何零流动区域。这些耳状物或旁路通道26a、26c还设置了逃逸区域,用于可能另外阻塞通道的偶然的大污染物颗粒,为了确保悬浮颗粒具有清晰的图像,需要该通道较窄。通过模拟证实了与其他几何形状不同,在混合物中的不同尺寸的颗粒往往均匀地流入成像区域内而非变成隔离的,并且更大的污染物颗粒通常进入耳状物内,而非聚集在窗口插销前面。

[0070] 虽然无疑能够具有其他连接方法,但是单元通道块22可通过环氧接合剂粘合至阵

列检测器24。人们预期,更大的通道块可粘合至不止一个检测器,以便允许具有更大的单个检测区域或者不止一个检测区域。由于阵列检测器往往需要长时间进行读取,所以这几组检测器可帮助系统在每个单位时间获取更多的数据。这几组检测器还可提供可与全流速相关联的表面流速。检测器还可以90度进行定向,以便提供相同粒子场的不同视图。

[0071] 再次参照图1,在穿过微流体检测单元20之后,悬浮颗粒继续移动至下游处理30,该处理可包括在颗粒上的进一步操作、颗粒的进一步表征或者这两者。在一个实施方式中,可将悬浮颗粒提供给现货供应的激光延伸系统,用于在微流体检测之后进一步表征这些颗粒。但是在一个或多个其他类型的检测之后,甚至与其同时还可发生微流体检测。可提供与微流体单元互补的信息的检测系统包括任何类型的光学检测系统,该系统可以在悬浮颗粒上进行操作,诸如激光衍射、动态光散射(DLS)或静态光散射(SLS)。

[0072] 激光衍射是一种众所周知的用于确定颗粒大小的技术。在该技术中,来自激光的光照射到悬浮颗粒内。颗粒散射光,更小的颗粒以比更大的颗粒更大的角度散射光。可由以不同角度放置的一系列光电探测器测量散射光。这被称为样本的衍射模式。衍射模式可被用于使用Mie在20世纪初开发的光散射理论来测量颗粒的尺寸。由于仪器测量颗粒的“云”而非单独的颗粒,故其被称为“总体(ensemble)”技术。

[0073] DLS也是一种众所周知的总体技术,其中,悬浮颗粒散射激光照明。然而,在这种技术中,测量散射的时间相关的波动以理解样本中的布朗运动。这提供了关于颗粒系统的动态性能的信息,诸如颗粒的流体动力学半径。

[0074] SLS通过不同的角度静态地测量光的散射光强度,以便获得悬浮颗粒的分子量。可从英国马尔文(Malvern)的马尔文公司购买的一些仪器(诸如Zetasizer Nano)可执行DLS和SLS测量。

[0075] 上面提出的组合方法可提供对微粒系统的洞察水平,该微粒系统不能提供两个单独的测量。诸如微流体检测和激光衍射相结合,在颗粒穿过激光衍射系统之前或之后,可允许用户看见颗粒的图像。虽然激光衍射系统可仅提供精确的尺寸值,但是这是一种总体技术,该技术往往更偏爱高质量的颗粒,而非更小的颗粒。然而,由于图像与这些测量耦合,所以人们可以更好地理解激光衍射测量的意义。

[0076] 在一个实施方式中,可首先使用一种上游技术,将满足一个或多个预定标准的颗粒或者颗粒组标记为预先批准。然后,仅仅需要为预先批准的颗粒保留一种或多种下游技术的应用的数据。预先批准甚至可开启下游技术以便防止未经预先批准的颗粒发生任何下游获取。

[0077] 图像获取子系统从二维阵列检测器24获取图像。在频闪照明的情况下,该子系统可与光源同步允许高速获取颗粒图像。通过合适的频闪序列,在穿过通道时,该系统甚至可以获取不止一个图像。

[0078] 颗粒表征子系统42可将多个不同的颗粒表征函数中的一个函数应用于颗粒中,诸如通过把这些颗粒分类成限定的形态和/或颜色类别。还可计算颗粒,并且在统计上分析其发生率。以下表格列出了其中可表征颗粒各种说明性方式。

[0079]

参数	实例值	定义
ID	516	颗粒的唯一 ID – 分配以检测颗粒
放大倍率	2.50	用于进行测量的放大倍率
CE 直径 (μm)	904.14	与颗粒具有相同面积的环状物的直径
长度 (μm)	1306.35	在长轴（最小旋转能量的轴）上投影从周长的一个点到在周长上的另一个点的所有可能的线条。这些投影的最大长度是物体的长度。
宽度 (μm)	678.54	在短轴上投射从周长的一个点到在周长上的另一个点的所有可能的线条。这些投射的最大长度是物体的宽度。

[0080]

最大距离 (μm)	1318.07	在颗粒中的任何两个像素之间的最大距离
周长 (μm)	3619.42	颗粒的实际周长
长轴 °	105.52	最小旋转能量的轴
面积 (μm ²)	371550.78	用平方微米表示的颗粒的实际面积
面积 (像素)	215018	在颗粒中的像素的数量
圆度	0.785	等效面积环状物的圆周除以颗粒的实际周长= $2\sqrt{(\pi \text{ 面积})/\text{周长}}$
HS 圆度	0.616	高灵敏度圆度 (圆度平方) = $4\pi \text{ 面积}/\text{周长}^2$
凸度	0.919	凸壳的周长除以实际颗粒周长
凝性 (Solidity)	0.905	实际颗粒面积除以凸壳面积
纵横比	0.519	宽度除以长度
伸长率	0.461	1 - 纵横比
平均强度	61.310	在颗粒中的每个像素的所有灰度值的平均值
强度标准差	29.841	在颗粒中的每个像素的所有灰度值的标准差
中心 x 位置(μm)	271.5	颗粒的质量中心的 x 坐标
中心 y 位置(μm)	186.3	颗粒的质量中心的 y 坐标

[0081] 还可测量其他特征,并且然后可通过各种方法使用所测量的特征和相关联的计数和/或统计信息中的任一个以对颗粒进行评估。例如,这些特征可与所存储的已知的良好标准进行比较以评估该处理是否在预定的规格内进行操作,它们可在工作站作为图像或者以分类的缩略图形式显示给用户,或者它们可被用于调整该处理。

[0082] 该系统还可计算用于全场(full field)的平均灰度值(平均像素亮度和像素标准差)以便提供均一性的测量。相对稳定的平均亮度和标准差表明颗粒具有比较稳定的流动。亮度(或标准差)的变化意味着颗粒流动的变化。例如,在小颗粒的另外稳定流中的几个大颗粒应造成更低的平均亮度(并且容易标绘平均亮度与标准差)。这种简单计算不会提供与尺寸/形态计算所提供的一样多的信息,但是不需要任何额外的硬件也可进行该计算。如下面结合图11至图14所描述的,可执行一种用于计算分散度量的简单计算。

[0083] 通过使用不止一个光源,系统可获取关于悬浮样本颗粒的不同类型的信息。例如,第一频闪获取可在通道中获取颗粒的连续可见波长图像。然后,打开第二窄带光源以检测发荧光的任何颗粒或者检测散射模式。

[0084] 根据本发明的系统可应用于多个不同类型的处理中,诸如冶金、采矿和选矿(MMM)应用或者制造药物、个人护理产品、食品、颜料以及生物材料。在图6中示出了了湿法分散处理的应用的实例。更具体而言,湿法分散单元50包括:任选的分散剂泵52,其馈送给装有中央搅拌器54的样本槽55的顶端;以及在槽体的底端的离心泵56和同轴超声波探测器(或者“声处理系统”)58。槽体还包括:测量支线,开始于槽体的底部并且返回到槽体的顶部;以及于槽体的底部的排水管路。测量回路包括微流体检测单元20和另一个测量单元,诸如用于现货供应的激光衍射系统的单元。

[0085] 在操作中,分散剂泵52将分散剂送入样本室55内,搅拌器54将颗粒混合到分散剂内,并且同轴超声波探测器58分解颗粒。离心泵56使流体循环,使得可反复搅拌并且进行声处理。当再循环时,微流体检测单元20和其他单元可监控分散的颗粒。

[0086] 虽然该示图在互补检测系统的入口显示了检测单元,但是检测单元还可位于互补检测系统的回流管内。在一些实施方式中,这两个互补检测处理甚至可并联发生或者在处理导管的单独支线上发生。

[0087] 实例1

[0088] 结合图2至图3示出的通道块可通过环氧接合剂粘合至5兆像素iPhone(R)相机芯片。悬浮液由80微米和20聚苯乙烯微球的混合物构成,与悬浮在水中的更大的微球相比,是更小微球的4倍。以每分钟2公升的流速通过通道抽吸该悬浮液。

[0089] 使用频闪的白光LED对悬浮液进行照明。并未使用芯片的嵌入式关闭功能,其传感器留在获取模式中并且频闪脉冲用于限定获取周期。获取在图4中所示的图像,并且组装在图5中所示的缩略图集合(thumbnail set)。

[0090] 悬浮液还穿过可从英国马尔文的马尔文仪器有限公司购买的Mastersizer®激光衍射系统。根据预测,该系统的测量往往偏爱更大的颗粒。但是通过微流体单元的图像,可校正这种测量或者将这种测量放入恰当的环境中。

[0091] 还可根据其形态特征将颗粒图像进行分类,如在美国专利第8,111,395号中更详细地进行了讨论,通过引用将其结合于本文中。由于检测器能够获取大量数据,故与检测器耦接的本地处理器可提取颗粒本身的图像,并且仅仅将这些图像传输给用户计算机,用于进行表征。这可大幅减少通过消除白色空间的传输来传输的数据量。

[0092] 结合在通用计算机平台(其中,在处理器上执行所存储的程序指令)上运行的专用软件程序,可在图像上执行操作并且可进行控制操作,包括控制驱动器,但是还可使用专用硬件来完全或部分实现这些操作。而且,虽然该系统可分解成出于说明的目的显示的一系列模块和步骤,但是本领域的技术人员会认识到,还能够使这些模块和步骤相结合和/或不同地分割这些模块和步骤,以便实现不同的分解。

[0093] 平场校正

[0094] 颗粒表征系统10可提供软件控制,该软件控制允许颗粒表征系统在存在样本颗粒时执行平场校正,而无需净化或冲洗。该平场校正调整了成像误差源,诸如检测器的照明不匀、表面反射、缺陷(例如,表面划痕)以及不均匀的像素响应。在不净化仪器的情况下,实时执行这种校正可明显加快操作,并且由于不需要专用净化或冲洗路径,故可简化连接。

[0095] 可通过两种方式中的任一种方式执行实时平场校正。在第一种方法中,该系统获取大量帧并且计算在那些帧中的对应像素的平均值。由于在每个图像中的颗粒合理地稀

疏,并且在每个帧期间将出现在随机位置,所以平均化会减少任何颗粒的影响。因此,在一个总体方面,执行平场校正可涉及从多个校准图像中获得平均图像,并且使用所获得的平均图像校正颗粒的样本图像。

[0096] 更具体而言,颗粒印记(imprint)的强度通常减少为大约 $1/N$,其中, N 为帧的数量,因此,更高数量的帧改进了结果。通过不同数量的帧(从10个到超过100个帧)测试该方法,具有2%的模糊性(obscuraton)。良好的结果似乎要求至少50个帧,并且在100个帧的平均值中很难看到颗粒贡献。通过每秒钟可以获得7.5个帧的系统,因此,可在15至30秒内实现合理的结果。因此,在一个总体方面,用于获得平均图像的校准图像的数量优选地为50或以上,并且任选地高达100个图像。

[0097] 在第二种方法中,计算更少数量的帧的平均值而不包括具有颗粒的图像的那些部分。在这种方法中,设置表示具有颗粒的阈值电平。通过逐个帧地简单地消除超出该阈值范围的帧的区域可获得少量帧,以便获得良好的背景估计。这样做的一种简单方法是检查帧对帧差值—在任何情况下具有颗粒造成先前帧具有大差值(在由颗粒掩盖的区域中)。这种方法可能会得益于包括在任何已知条件(诸如工厂条件)下的测量。下面概述这种方法:

[0098] • 步骤1:收集 N 个连续帧;

[0099] • 步骤2:对于每个像素,在所有的 N 个帧上计算平均值和标准差 σ ;

[0100] • 步骤3:对于每个像素,对其值进行迭代并且丢弃与平均值相差 $q*\sigma$ 以上的值,其中,通过实验确定 q (通常, $q=1$);

[0101] • 步骤4:对于每个像素,获得在丢弃异常值之后剩下的值的平均值;

[0102] • 由平均值构成的“帧”表示重构背景。

[0103] 因此,在一个总体方面,在去除具有其值与平均值相差预定系数以上的像素的每个校准图像的部分之后,通过获取多个校准图像并且获得平均的多个校准图像可进行平场校正。例如,预定系数可以是每个校准图像的标准差的倍数。该倍数可以是1。例如像素的值可以是亮度值。

[0104] 可在更少的帧(例如,10至20个帧)上执行异常值去除方法,并且所产生的背景图像不存在在平均化方法中可见的颗粒“痕迹”。在获取数据(针对标准差计算像素值和平方像素值的总和)的同时可执行部分计算。还可以使该处理执行大规模并行处理,因此,适用于通用计算图形处理单元(GPGPU)加速。由于所有收集的帧被保持在用于整个处理的存储器中,故异常值去除方法存在更高存储器使用量的缺点,并且在计算上比平均化方法更昂贵。因此,在总体方面,为该平场校正方法获得的校准图像的数量可小于50,并且可在10与20之间。

[0105] 参照图7,颗粒表征系统10通过关闭照明来开始一组平场校正获取操作60(步骤62)。然后,获取多个帧,诸如100个帧(步骤64),并且使用上述平均化方法中的一个来将其平均化(步骤66)。将结果存储作为暗模式数据组(步骤68)。

[0106] 然后,颗粒表征系统10打开照明(步骤72)。然后,获取多个帧,诸如100个帧(步骤74),并且使用上述平均化方法中的一种来将其平均化(步骤76)。将结果存储作为背景模式数据组(步骤78)。

[0107] 然后,颗粒表征系统10获取样本图像帧(步骤80),并且将该帧存储作为原始帧数据组(步骤82)。然后,使用暗模式数据组(DP)和背景模式数据组(BP)校正该原始帧数据组

(RF)。可使用以下公式计算该校正：

$$[0108] \quad CF = \left[\frac{(RF - DP)}{(BP - DP)} * avg(BP - DP) \right] + avg(DP)$$

[0109] 然后,可以存储、显示或者另外处理校正帧(CF)(步骤86)。如果需要另外的样本图像帧,那么可进行重复获取和校正处理(见步骤88)。虽然平场校正解决方案以及以上精确的解决方案(具体地,用于不均匀的照明)可能不起作用,但是能够获得可以在计算上更有效的更简单的平场校正解决方案。

[0110] 参照图8,根据本发明的颗粒表征系统可以通过串行或并行的方式执行不止一种的测量。诸如三通道的串联多通道颗粒表征系统90包括三个背对背检测器92a...92c,这些检测区位于单个照明窗口94之下(虽然还可使用多个照明窗口和/或多个照明源)。在操作中,该系统允许第一检测器92a对更大的颗粒进行取样,并且允许后续检测器对越来越小的颗粒进行取样,更大的颗粒穿过旁路通道。这些结果可单独地使用或者相结合。如图9中所示,虽然串联配置目前被视为优选,但是还可建立并联多通道颗粒表征系统96,其中,在不同的并排通道上划分流量。

[0111] 可通过任何适当数量的检测器建立多通道颗粒表征系统,并且还能够在单个检测器的长度上改变通道尺寸。还可通过各种方式建立这些类型的系统。诸如这些系统可建立为复合结构,或者如图8中所示可通过与管道串联的一系列微流体检测单元20建立这些系统(见图1和图2)。根据系统要求,这些系统可包括用于一些或所有检测器的一个或多个带耳的旁路通道。诸如更小样本的系统往往具有更低的旁流,或者甚至没有旁流,并且更大的再循环系统具有更大的旁流。

[0112] 参照图10,还可使用一个或多个微流体检测单元建立高通量版本的颗粒表征系统。例如,根据本发明的单通道系统100使用采样探测器102来在容纳在不同容器(诸如转盘或多孔板(multi-well plate)114的孔(well)116)内的多个液体样本上进行连续测量。系统100使用可逆压力源104,该压力源通过同轴微流体检测单元20与吸收管106液压连接。虽然在此处示出了单通道系统,但是还可以设计不同类型的多通道高通量系统。

[0113] 在该实施方式中,虽然其他类型的机构可用于相对于彼此定位容器和探测器,但是提供现货供应的x-y-z平台,以便将样本连续地放在探测器之下。还可在板块内或者单独地提供清洗和废物容器。

[0114] 在所示出的操作序列中,x-y-z平台通过将第一孔放在探测器102之下来开始,以选择第一样本,并且压力源104将样本吸入吸收管106中并且通过检测器20。然后,图像获取模块从每个微流体检测单元中获得第一样本的图像。然后,第一样本可返回第一孔或者它可被丢入废弃的孔内,并且可在清洗孔内清洗探测器。如果具有更多的样本要处理,那么x-y-z平台可在该序列中选择下一个样本。然后,重复该处理,直到没有另外的样本要测试或者达到某个其他条件。

[0115] 高通量系统可应用于多个不同的应用中,诸如研究或质量控制/质量保证应用。在一些情况下,在通过探测器进行吸取之前,可以使要成像的材料适当地成为均匀分布的颗粒(homogenized)。然而在其他情况下,在取样之前,可执行分散步骤(诸如使用搅拌器)。在一个实施方式中,预计在探测器本身内的压力源可用于混合样本,诸如通过反复吸入和喷出样本。这可以允许在质量控制情况下检测可能另外下沉的污染物颗粒(诸如塑料片或不

锈钢)。还可以产生可以检测液体污染物的液滴,诸如硅润滑剂。

[0116] 在样本更加细微的情况下,诸如在复合蛋白质的情况下,探测器可执行第一低流速通过,以将完整的颗粒和/或聚集体成像,然后,进行更充分的混合,在拍摄第二组图像之前,这种混合可使更高密度的颗粒悬浮在样本中。在一个实例中,探测器移动到取样量杯中,通过低流速(通常<2ml/分钟)吸起小样本(例如<500l),并且将样本成像。然后,通过更高的速度将样本冲回同一个取样量杯内以便搅动样本。然后,再次将样本吸入成像流动池内以进行分析。第一图像显示任何蛋白质聚集体,但是可能未显示可能沉淀在取样量杯中的更高密度的材料(诸如钢或玻璃颗粒)。后面的图像常常显示任何更高密度的颗粒。预计这些制剂的流体密度的范围从0.997g/ml到1.08g/ml,动态粘度为1到20厘泊(centipoise)。蛋白质聚集体密度的范围应从1g/ml(松散的聚集体)到1.4g/ml(紧密的聚集体)。预计粒状污染物密度的范围从0.97g/ml(硅酮油)到8g/ml(不锈钢)。

[0117] 根据本发明的系统可被配置为处理不同类型的材料。在光谱的一端,工业应用可以提供每分钟2公升或者更大的流速,具有旁路和再循环特征。在光谱的下端,处理细微蛋白质的系统可能通过以每分钟2毫升或更少的非再循环、非旁路的流速进行操作。虽然再循环流动池(具有耳状物,用于旁流)的下端流速更通常是大于1l/分钟,但是该流速可能大约为100ml/分钟。小容量(生物)流动池(没有旁流)的下端流速可能大约为100l/分钟,通常的流速为0.4ml/分钟-1.5ml/分钟。

[0118] 参照图6和图11,根据本发明的系统可应用分散度量以实时确定在称为声处理的处理中使用同轴超声波探测器50分散颗粒的程度。更具体而言,在分散开始之后,微流体检测单元20获取图像(步骤124)并且反复计算这些图像的分散度量的值(步骤126),并且通过比较该值和先前的值,确定该值是否稳定。达到稳定的分散度量值,表示在仪器中的颗粒大小达到了稳态,诸如颗粒是非聚集(主要)颗粒的状态。这种指示可用于使用其他测量单元来开始进行测量,或者验证正在进行的测量。稳定信号还可用于促使声处理停止或者减速。

[0119] 尝试了将评估成像的各种方法,并且某些方法提供了关于一个或多个图像的分散的至少一些信息,诸如组成、均匀性、复杂性或其演变的指示。但是现在优选熵函数。熵是一种测量图像“繁忙(busy)”程度的方法,并且可以根据以下函数来计算:

[0120] 熵 $= -\sum_i P_i \log_2 P_i$

[0121] 根据以上等式,具有两种计算熵的方法。 P_i 可以是在两个相邻像素之间的差值为i的概率(康乃尔笔记法(Cornell method))。或者, P_i 可以是单独像素值是I的概率(Matlab方法)。因此,在总体方面,在所获取的图像上使用统计函数以测量异质性可包括计算在多个获取的图像中的熵的量。可从在每个获取的图像中的像素值或者相邻像素值之间的差值为给定值的概率的总和来计算所述熵的量。

[0122] 其他类型的分散度量的实例可以包括执行图像处理计算或统计估计,诸如通过计算平均值、扭曲和/或标准差。还可进行更多详细类型的分析,诸如计算在最近邻之间的距离的分析和/或独立分析具有不同尺寸、不同形状或不同形状的颗粒的分析。还存在不同的方法来测试分散度量,诸如通过测试变化率、阈值或者一个或多个参数的目标范围。可执行测试以寻求终点,类似在滴定法(titration)中,但是还可用于其他方式中,诸如作为另一个场加入测量数据组内或者在处理中将其用作反馈参数,以便在容许极限内保持该处理。

[0123] 对于不同类型的处理和样品,不同的整体方法可具有不同的优点。诸如连续监控

稳定的快速计算,可能在实时工业加工环境中更有用,而针对特定的终端条件评估更复杂的函数,可能更适合于在研究设定中分析不同颗粒种类的混合物,诸如在其中具有多分散性或复合蛋白质的情况下。在某些情况下,还可取地在不同的条件下进行一系列实验,诸如通过不同的流速或搅拌速度。

[0124] 实例2

[0125] 还参照图12至图14,在图6中所示的湿法分散处理中引入了炭黑的样本,并且获取第一图像130(图13)。该初始图像示出了最初具有多个明显聚集的颗粒,并且这在下部初始分散指数(在图12中的区域121)中反射。在发生声处理时(区域123),分散指数上升,并且最后稳定在更高的水平上(区域125),如图12中所示。在稳定之后拍摄的图像(图14)确认分解了聚集的颗粒。在该实例中,如上所述,从熵的测量推导分散指数。因此,所获得的图像的熵的增大表示在样本中的颗粒的分散增加。

[0126] 现在,结合多个其特定的实施方式,描述了本发明。然而,现在,对于本领域的技术人员,预计在本发明的范围内的多个修改应显而易见。诸如虽然在所显示的实施方式中,颗粒描述为悬浮在液体中,但是这些颗粒还可悬浮在气体中,或者可为在另一种液体中的液体颗粒的悬浮液。更全面地,根据本发明的系统适用于包括连续液相或气相以及可包括液体、固体或气体的不连续相的异质流体样本。因此,其目的在于,本发明的范围仅仅受到所附权利要求的范围的限制。此外,权利要求的显示顺序不应理解为限制在权利要求中的任何特定术语的范围。

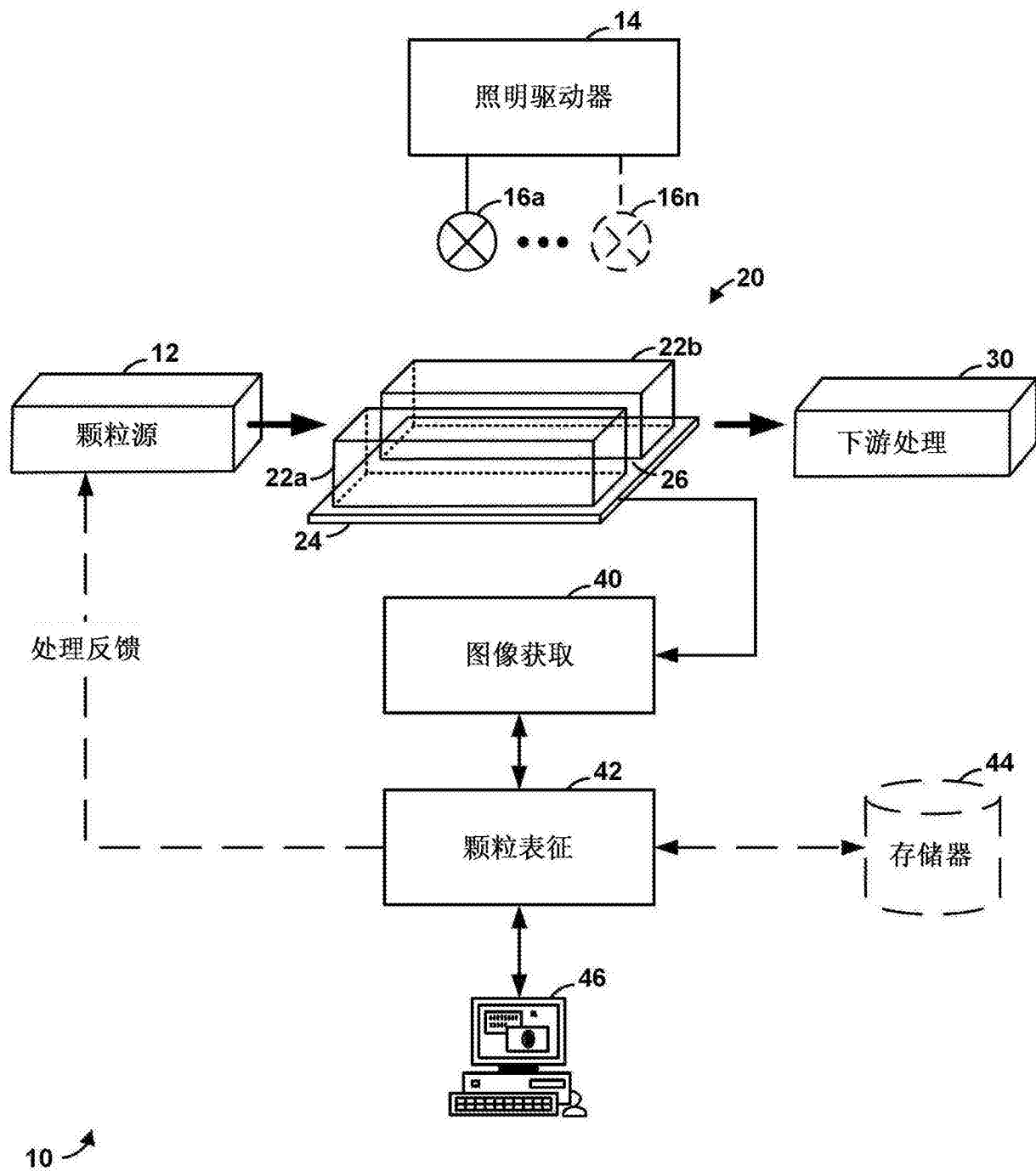


图1

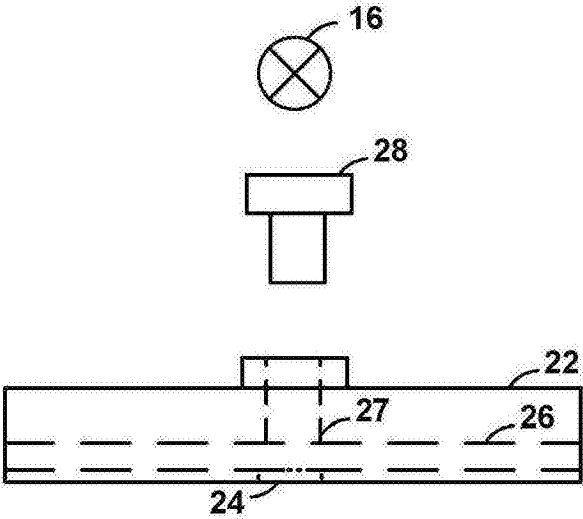


图2A

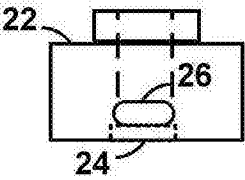


图2B

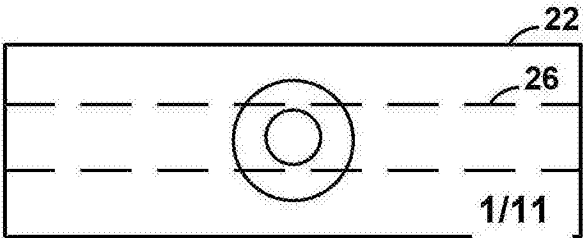


图2C

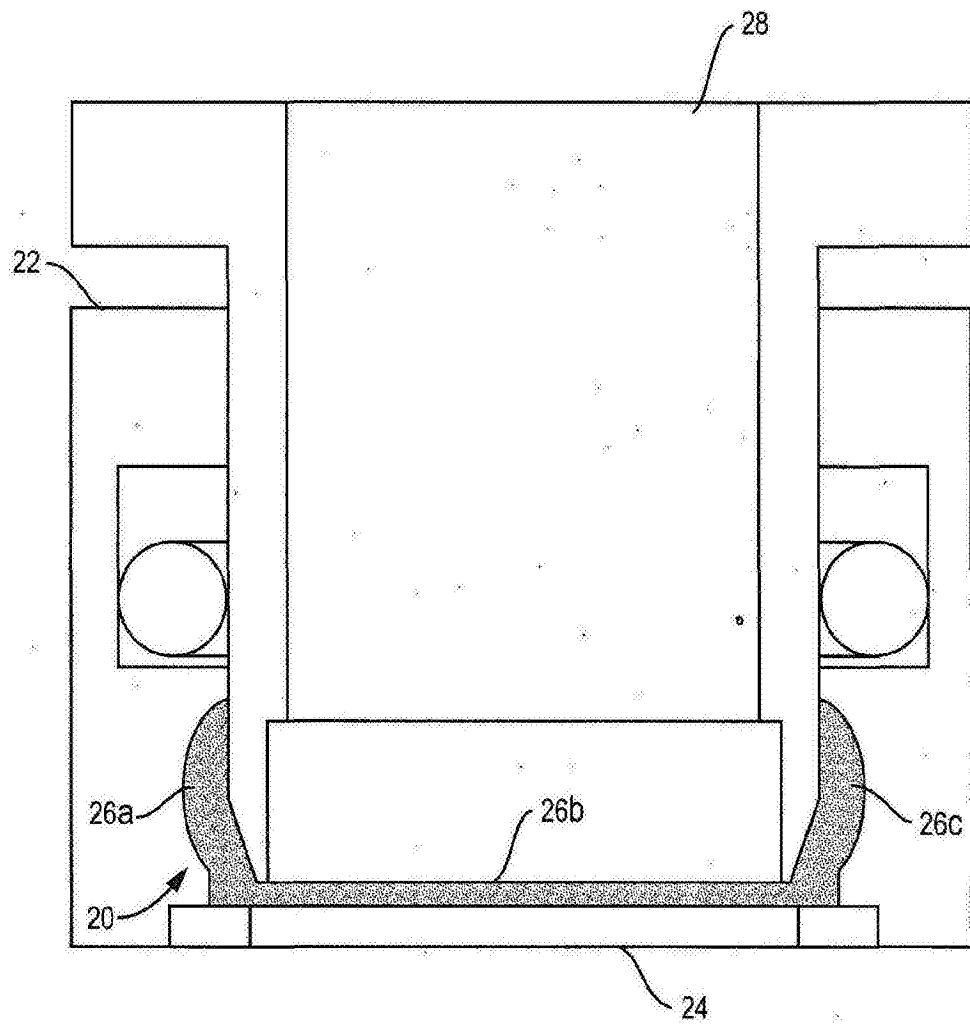


图3

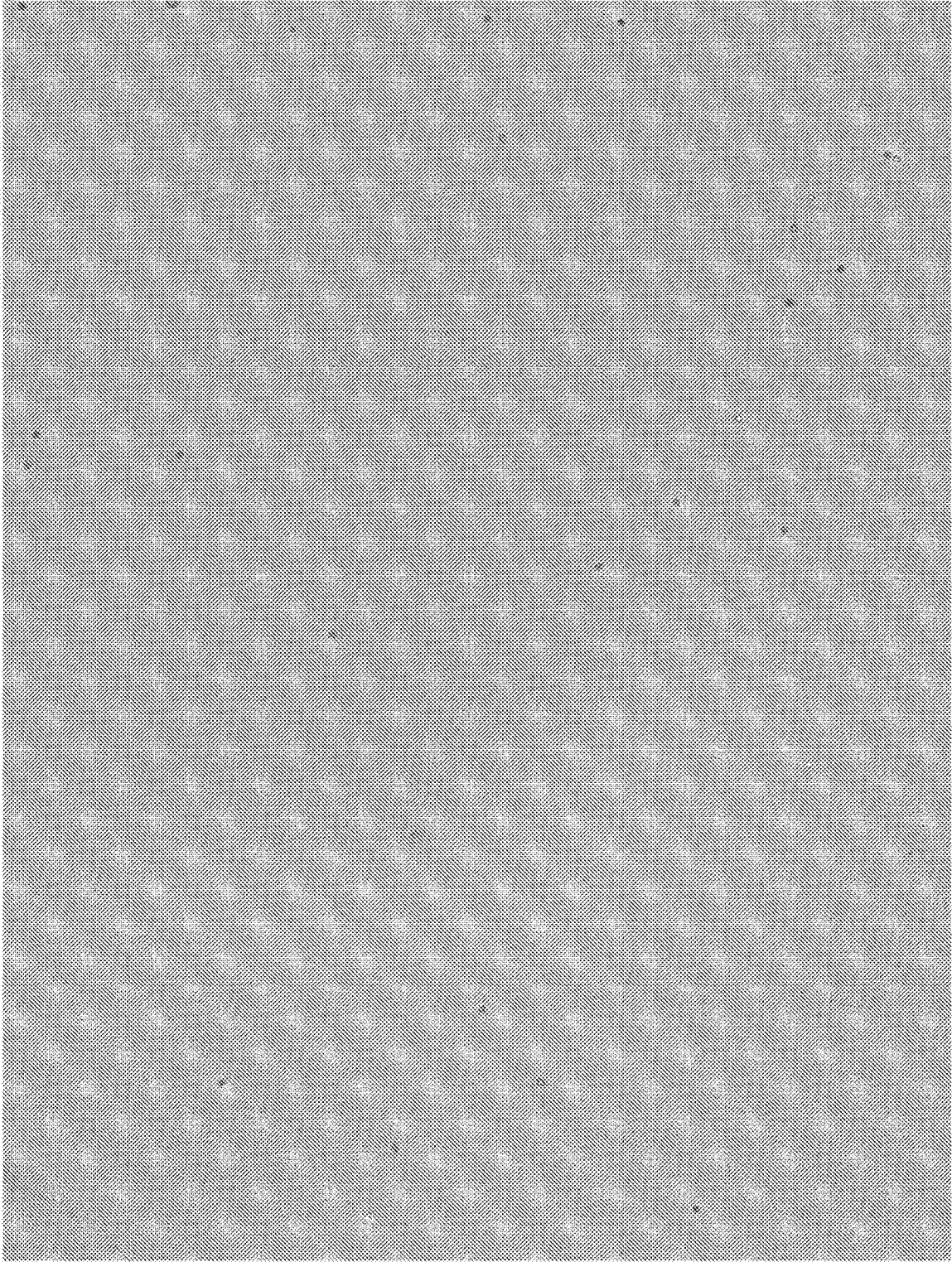


图4

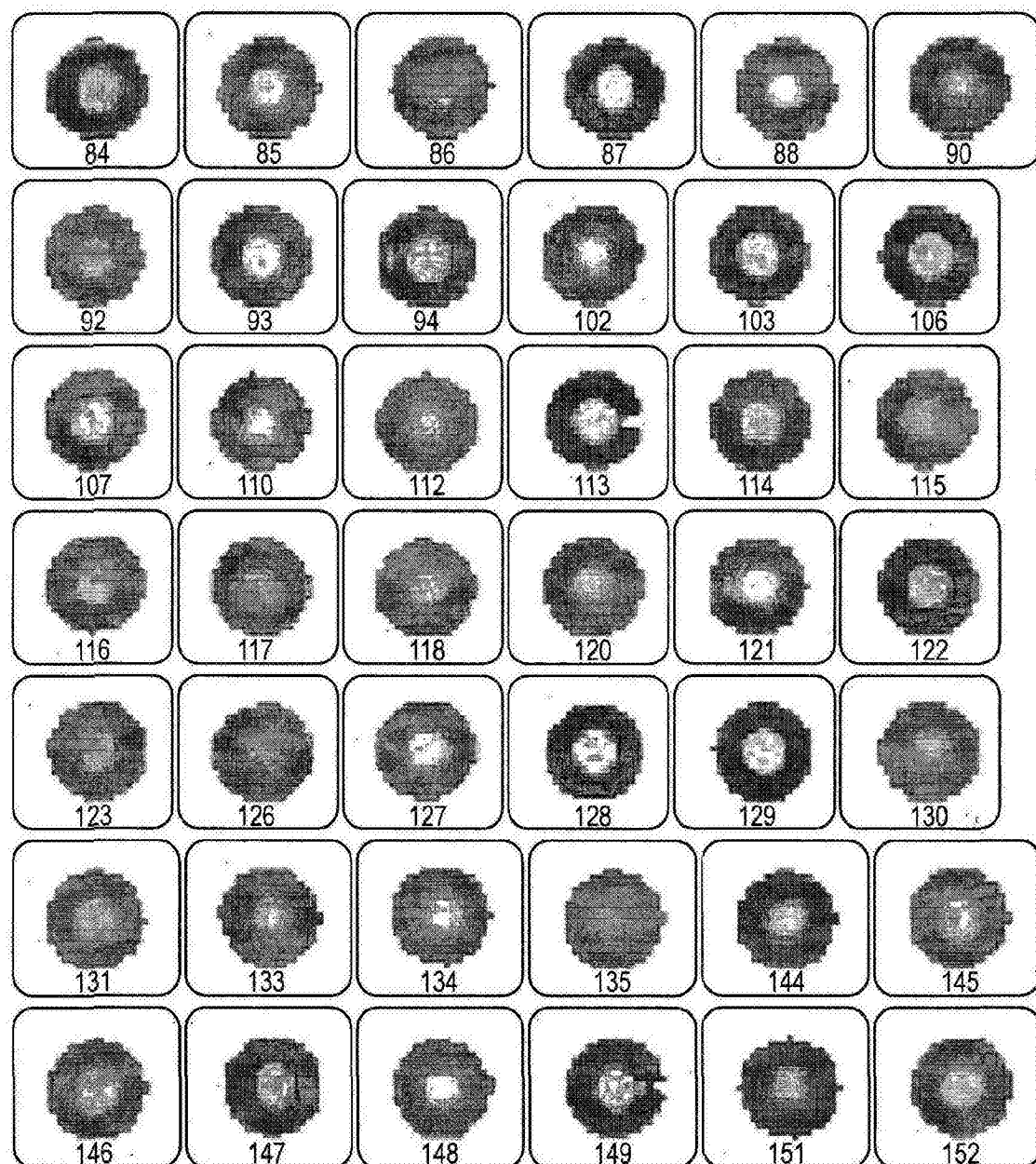


图5

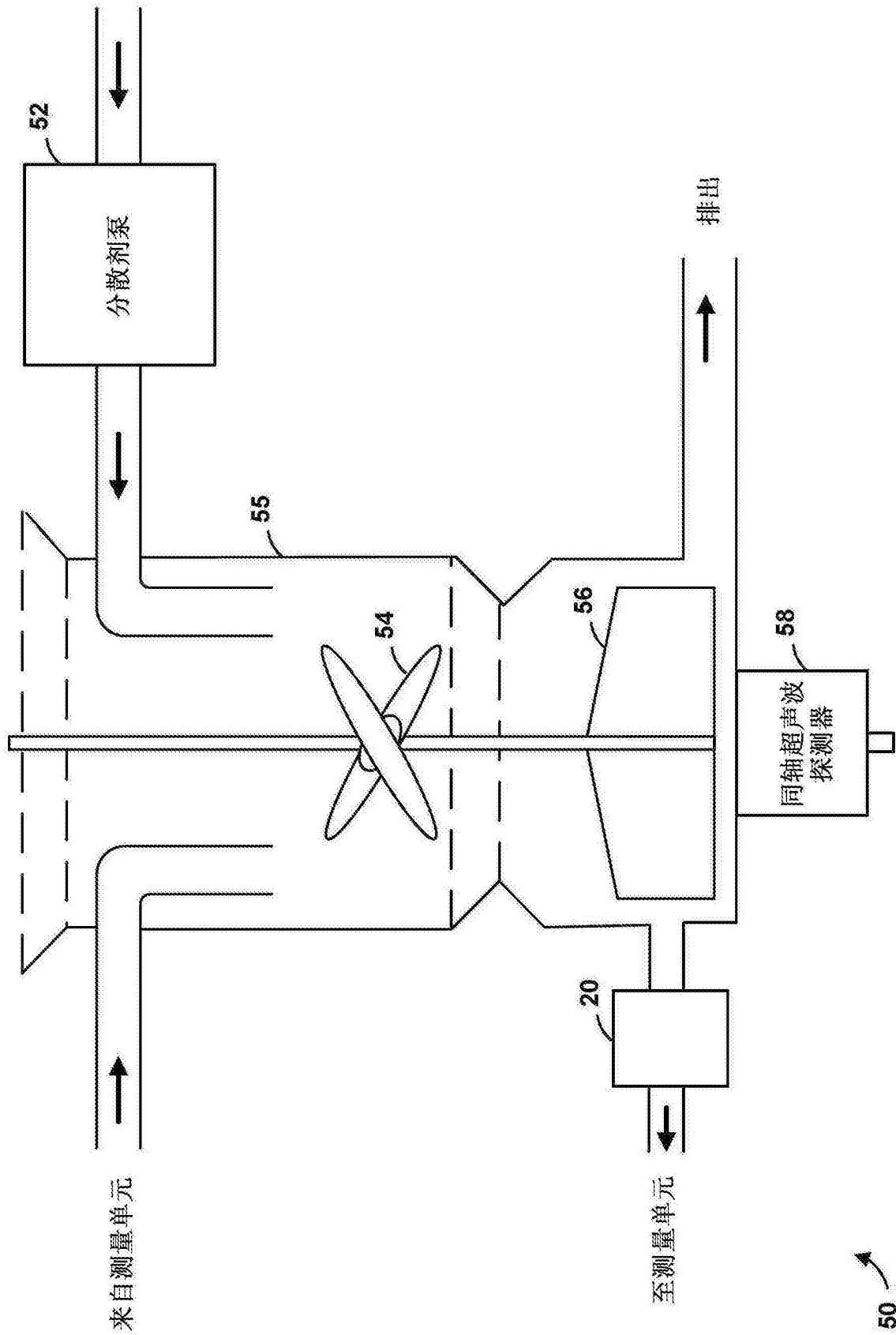
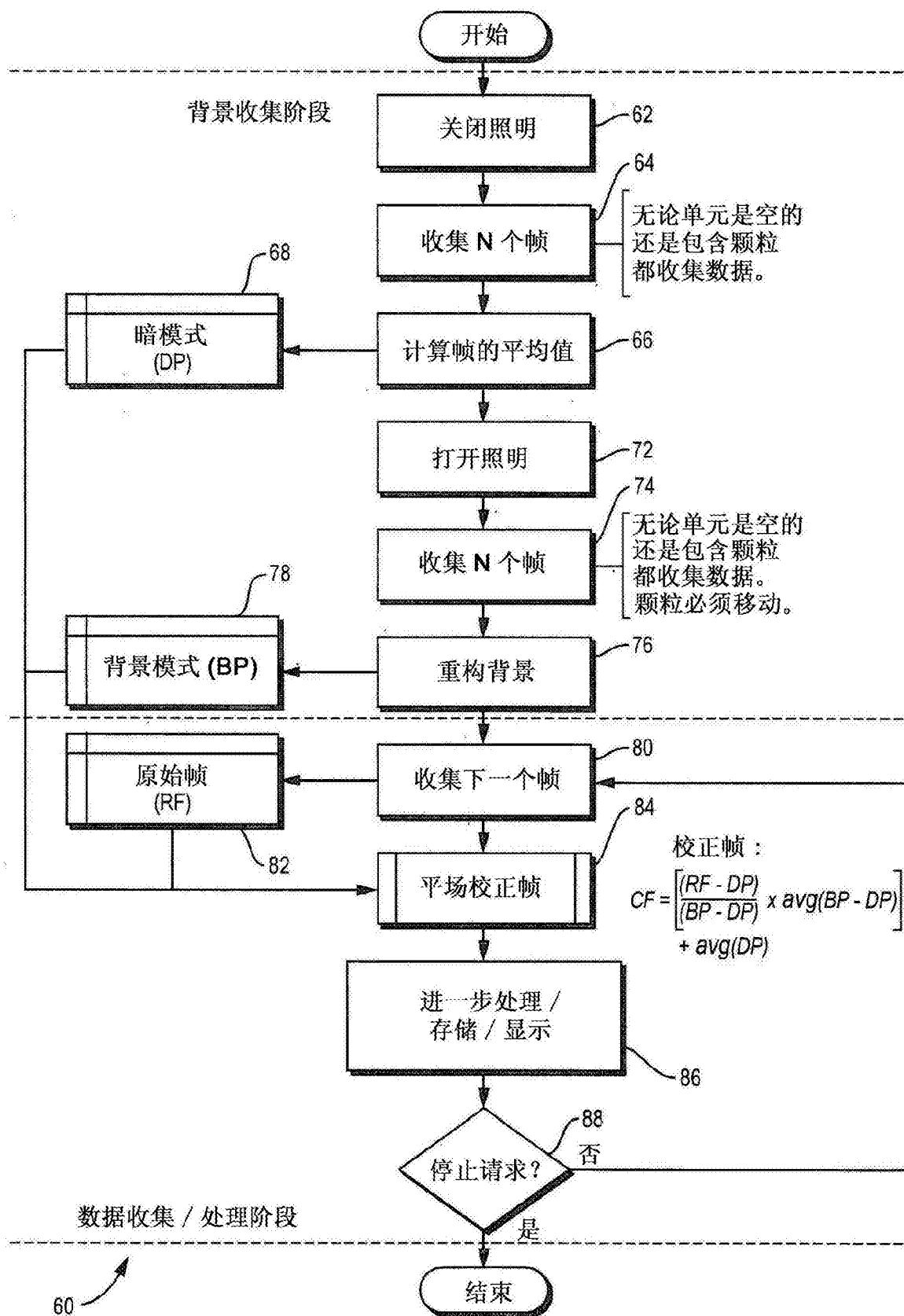


图6



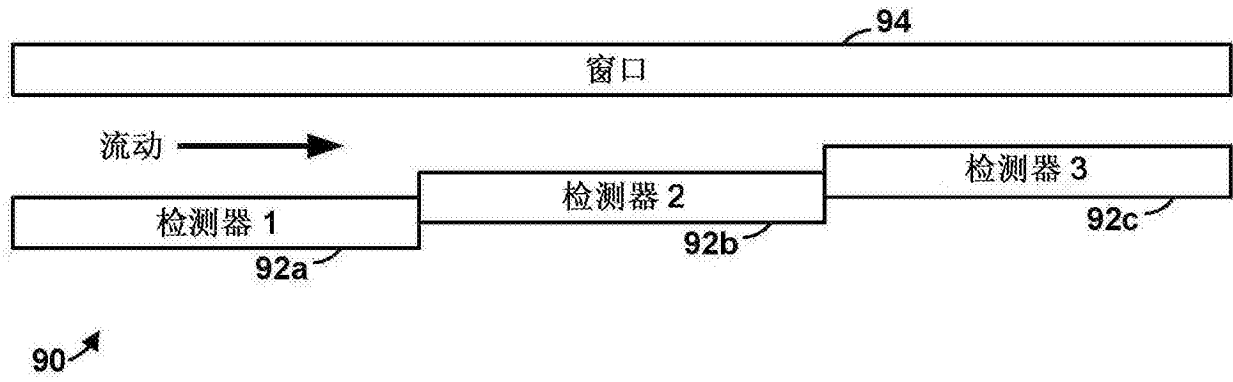


图8

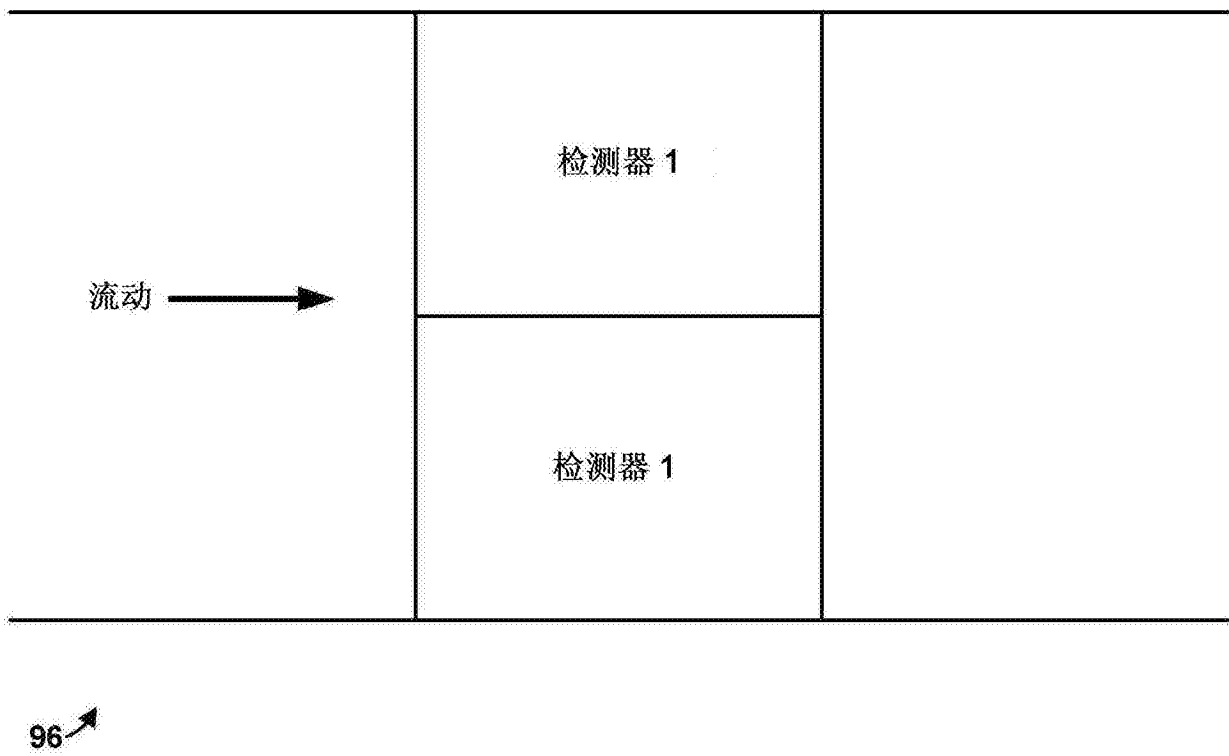


图9

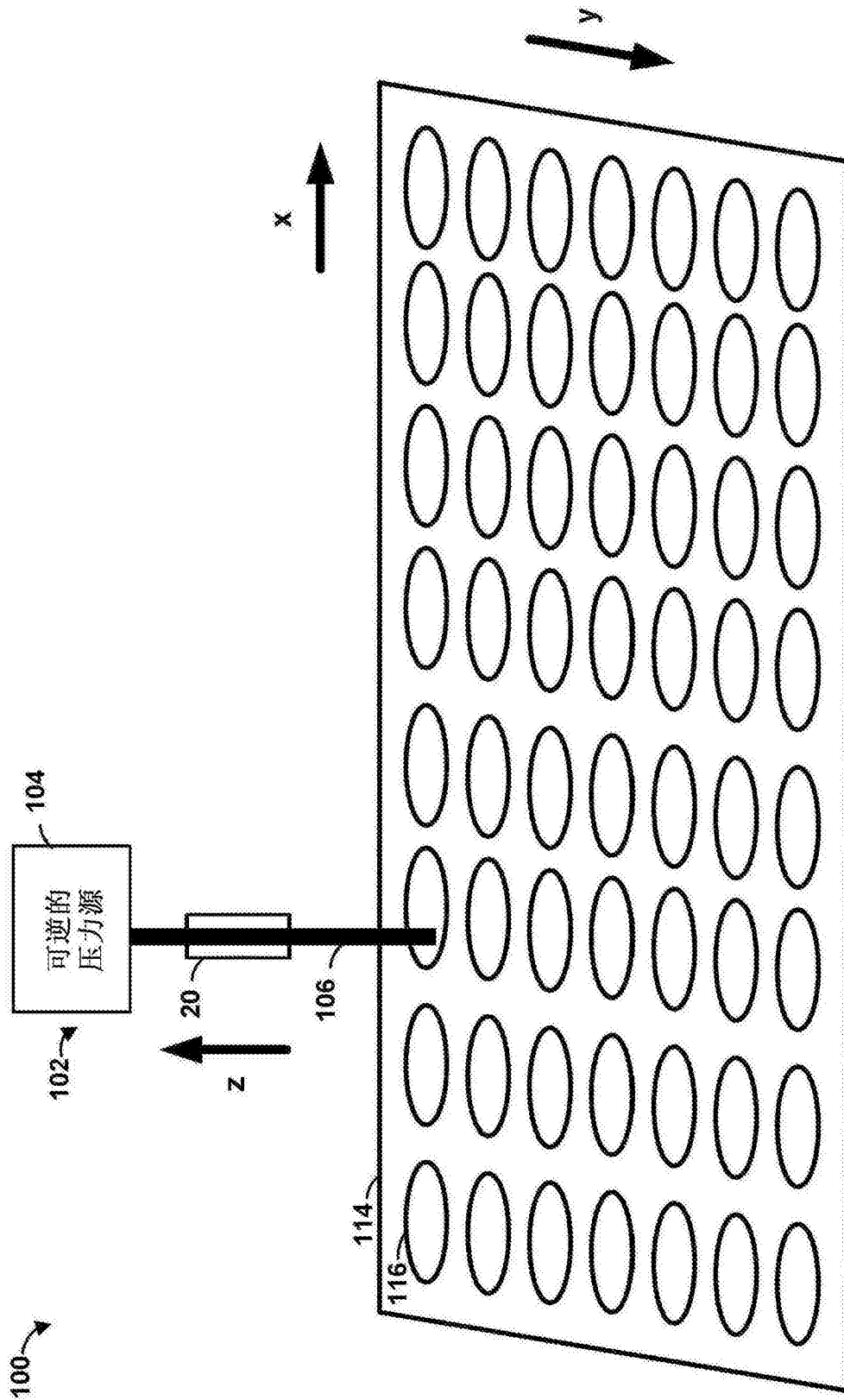


图10

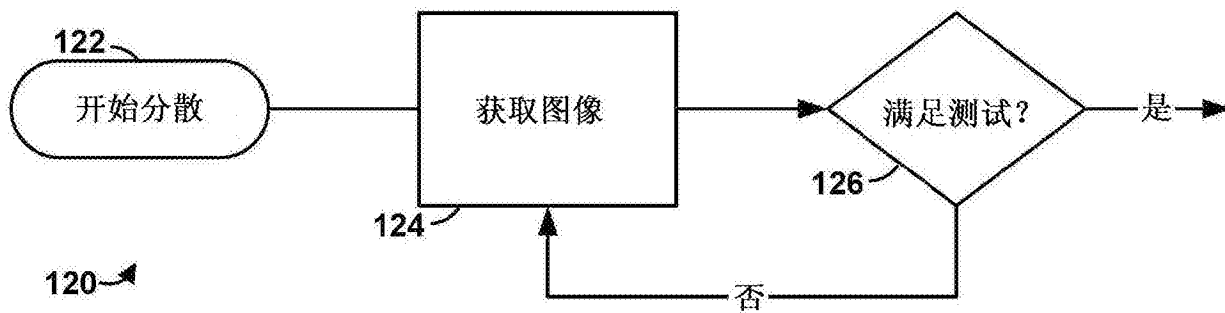


图11

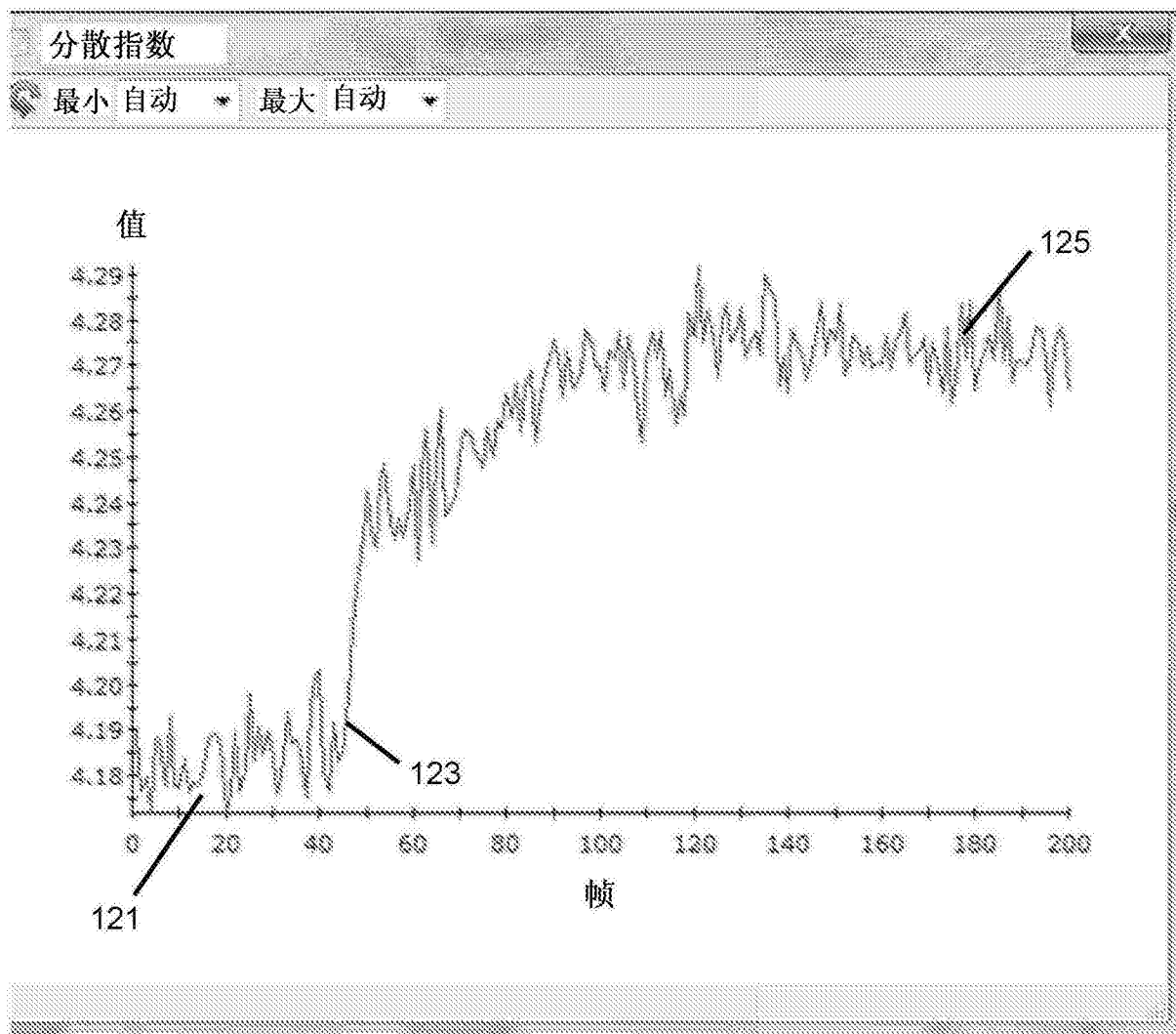


图12

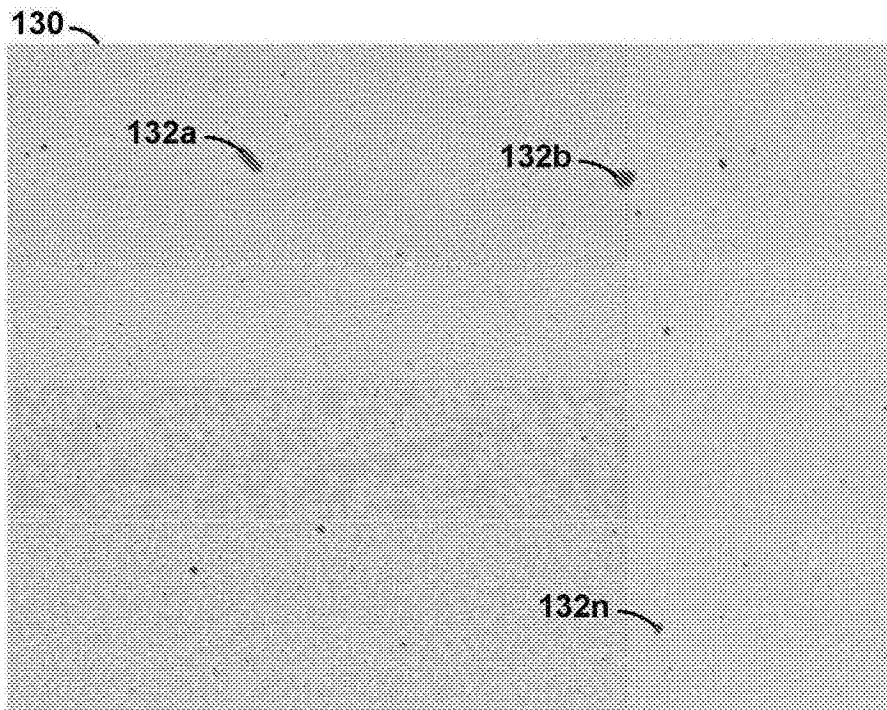


图13

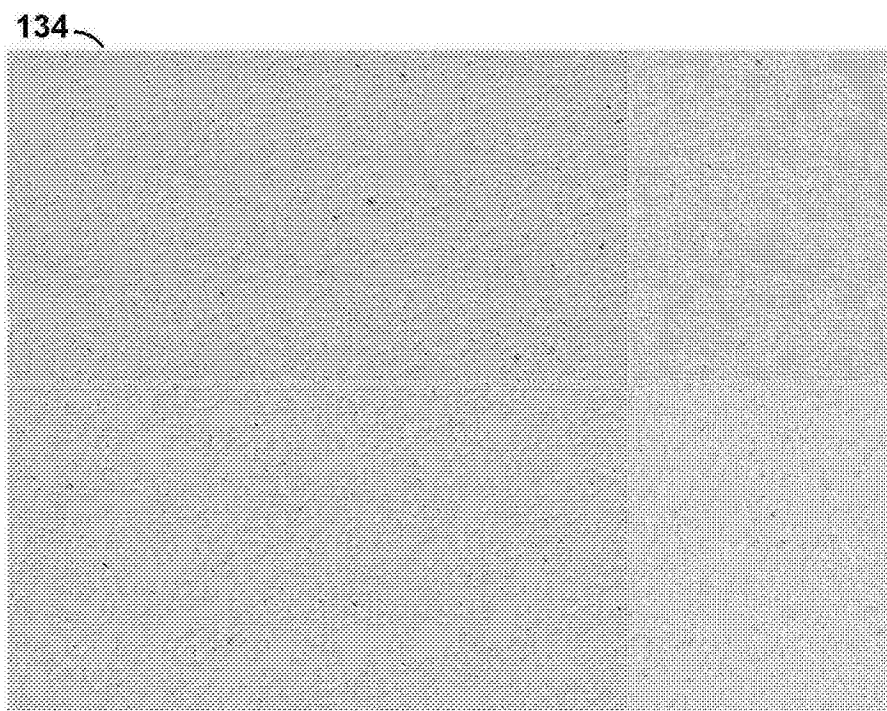


图14