(19)日本国特許庁(JP)
(12)特許公報(B2)
(11)特許番号
特許第7114580号
(P7114580)

(45)発行日　令和4年8月8日(2022.8.8)
(24)登録日　令和4年7月29日(2022.7.29)

(51)国際特許分類
Ｇ０１Ｎ　15/02　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ　21/51　(2006.01)

ＦＩ
Ｇ０１Ｎ　15/02　Ａ
Ｇ０１Ｎ　21/51

請求項の数　19　（全33頁）

(21)出願番号　特願2019-519749(P2019-519749)
(86)(22)出願日　平成29年9月22日(2017.9.22)
(65)公表番号　特表2019-536997(P2019-536997A)
(43)公表日　令和1年12月19日(2019.12.19)
(86)国際出願番号　PCT/EP2017/074094
(87)国際公開番号　WO2018/069024
(87)国際公開日　平成30年4月19日(2018.4.19)
審査請求日　令和2年9月23日(2020.9.23)
(31)優先権主張番号　16193377.5
(32)優先日　平成28年10月11日(2016.10.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者　518101646
マルバーン パナリティカル リミテッド
イギリス国 ダブリューアール１４ １エックスゼット ウスターシャー マルバーン グローブウッド ロード エニグマ ビジネス パーク
(74)代理人　110000578
名古屋国際特許業務法人
(72)発明者　スカリオン リチャード
イギリス国 ダブリューアール１４ １エックスゼット ウスターシャー マルバーン エニグマ ビジネスパーク マルバーン インストゥルメンツ リミテッド内
(72)発明者　コーベット ジェイソン
イギリス国 ダブリューアール１４ １エ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　粒子特性測定装置

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
動的光散乱測定および／または静的光散乱測定を行うように構成された粒子特性測定装置であって、前記粒子特性測定装置は、
光源と、
サンプル位置を画定するサンプルキャリアと、
前記光源と前記サンプルキャリアとの間に配置された光学素子であって、前記光学素子は、前記光源からの光を修正し、修正ビームを生成するように構成され、
前記修正ビームは、
ａ）前記修正ビーム自身に干渉して、前記サンプル位置において有効ビームを照射軸に沿って生成し、
ｂ）遠視野において発散し、実質的に照光されない暗領域を、前記照射軸に沿って前記サンプルキャリアから離れた位置に生成する、光学素子と、
前記サンプルキャリア内のサンプルによって前記有効ビームから散乱された光を検出するように構成された、前記サンプルキャリアから離れて配置された検出器であって、前記照射軸から０°～１０°の角度に画定された散乱軸に沿った前方散乱光または後方散乱光を検出するように配置された検出器と、を備える粒子特性測定装置。
【請求項２】
前記サンプルキャリアはサンプルセルであり、前記修正ビームは自身に干渉して、前記サンプルセルにおいて、前記有効ビームを前記照射軸に沿って生成することを特徴とする

、請求項１に記載の粒子特性測定装置。

【請求項３】

前記検出器は、前方散乱光を検出するように配置された第１検出器であって、前記粒子特性測定装置は、後方散乱光を検知するように配置された第２検出器をさらに備えることを特徴とする、請求項１または２に記載の粒子特性測定装置。

【請求項４】

前記検出器はアクティブな検出領域を備え、前記アクティブな検出領域は、完全に前記暗領域内に位置することを特徴とする、請求項１から３のいずれか１項に記載の粒子特性測定装置。

【請求項５】

前記有効ビームは、ベッセルビームに近似していることを特徴とする、請求項１から４のいずれか１項に記載の粒子特性測定装置。

【請求項６】

前記光学素子は、アキシコンレンズであることを特徴とする、請求項１から５のいずれか１項に記載の粒子特性測定装置。

【請求項７】

前記光学素子は減光レンズであって、前記レンズは、その中心に遮光オブスキュレーション（ｏｂｓｃｕｒａｔｉｏｎ）を備えることを特徴とする、請求項１から５のいずれか１項に記載の粒子特性測定装置。

【請求項８】

前記検出器または第２検出器が後方散乱光を検出するように配置された際、前記検出器または前記第２検出器が前記遮光オブスキュレーションを形成することを特徴とする、請求項７に記載の粒子特性測定装置。

【請求項９】

前記レンズは、前記レンズの中心を貫く開口部を備え、前記検出器または第２検出器が後方散乱光を検出するように配置された際、前記検出器または前記第２検出器が前記開口内に配置されていることを特徴とする、請求項７または８に記載の粒子特性測定装置。

【請求項１０】

前記光学素子は、

前記光源からの光を第１部分と第２部分とに分割するように構成されたビームスプリッタと、

前記第１部分および前記第２部分を受光するように配置された少なくとも１枚のレンズとを備え、前記少なくとも１枚のレンズは、前記第１部分および前記第２部分をサンプルキャリアの表面に向けるように構成されたことを特徴とする、請求項１から５のいずれか１項に記載の粒子特性測定装置。

【請求項１１】

レンズが、前記光源からの前記光の両方の部分を受光するように配置され、前記レンズは光の両方の部分を前記サンプルキャリアの表面に向けるように構成され、前記レンズは、前記第１部分および前記第２部分が前記レンズの前記中心に対して前記レンズの対向する位置に入射するように、任意に配置されることを特徴とする、請求項１０に記載の粒子特性測定装置。

【請求項１２】

前記サンプルキャリアは、液体サンプルの液滴を保持するための液滴表面を備える、または、前記サンプルキャリアは、キュベットを備えることを特徴とする、請求項１から１１のいずれか１項に記載の粒子特性測定装置。

【請求項１３】

前記散乱軸に沿って散乱した光を、前記検出器へと偏光するように構成された偏光素子をさらに備えることを特徴とする、請求項１から１２のいずれか１項に記載の粒子特性測定装置。

【請求項１４】

前記光学素子、前記サンプルキャリア、および前記偏光素子は、ボディ上に支持されており、前記ボディは、前記光源と前記検出器とを備える光学装置に任意で収容されるように構成されていることを特徴とする、請求項１３に記載の粒子特性測定装置。

【請求項１５】

前記サンプル位置において、サンプルによって前記有効ビームから散乱された光を検出するように構成された追加の検出器であって、前記照射軸から８５～９５°の角度に画定された散乱軸に沿った散乱光を検出するように配置された、追加の検出器をさらに備えることを特徴とする、請求項１から１４のいずれか１項に記載の粒子特性測定装置。

【請求項１６】

動的光散乱法を用いてサンプル中に分散した粒子の特性を測定する方法であって、該方法は、

前記サンプルをサンプルキャリア上、またはサンプルキャリア内に配置することと、

前記サンプルを照光する光源を提供することと、

前記光源と前記サンプルとの間に配置された光学素子を用いて、前記光源からの光を修正することであって、前記光学素子は、前記光源からの光を修正し、修正ビームを生成するように構成され、前記修正ビームは、自身に干渉して前記サンプルにおいて有効ビームを照射軸に沿って生成し、遠視野において発散して、実質的に照光されない暗領域を前記照射軸に沿って前記サンプルセルから離れた位置に生成する、前記光源からの光を修正することと、

前記照射軸から０～１０°の角度で画定された散乱軸に沿って、前記サンプルから前方または後方に散乱した光を、前記サンプルから離れて配置された検出器を用いて検出することとを備える、方法。

【請求項１７】

液体サンプルを支持、または収容するように構成されたキュベットホルダに収容可能なボディと、

前記ボディに取り付けられ、光源からの光を修正し、修正ビームを生成するように構成された光学素子であって、前記修正ビームは、ａ）自身に干渉して、前記ボディにおいて、照射軸に沿って伝搬する有効ビームを生成する、ｂ）遠視野において発散して、実質的に照光されない暗領域を、前記照射軸に沿って前記サンプルセルから離れた位置に生成する、光学素子とを備える、光学アセンブリ。

【請求項１８】

前記ボディは、液体サンプルを収容するように構成され、前記ボディの外側からの照明光を前記サンプルへと伝送させ、散乱した光を前記サンプルから前記ボディの外側へと伝送させるように構成されていることを特徴とする、請求項１７に記載の光学アセンブリ。

【請求項１９】

前記ボディに取り付けられ、前記暗領域に配置された偏光素子であって、前記偏光素子は、前記液体サンプルから散乱した光を、前記照射軸の方向に、前記照射軸に対してゼロではない角度の軸に沿ってそらすように構成された偏光素子をさらに備えることを特徴とする、請求項１７または１８に記載の光学アセンブリ。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

［発明の分野］

本発明は、粒子特性を測定するための装置、特に、その粒子を含むサンプルから散乱した光を検出することによって、粒子特性を測定するための装置に関する。

［背景技術］

サンプルによる光の散乱は、サンプル中の粒子の特性を判定するための様々な実験手法において用いられる。例えば、電気泳動光散乱法、動的光散乱法、偏向解消動的光散乱法、および静的光散乱法は全て、粒子の形状、粒子径分布、または分子量等の粒子特性の抽出に用いることが可能である。

【０００２】

通常、このような実験には、光源を用いてサンプルを照光し、サンプルから明確に画定された検出角度で散乱した光の強度を検出することが含まれる。散乱角は、照明光ビームの方向に対して測定される。照明光ビームの方向は、ゼロ軸を画定し、照射軸とも呼ばれ、そこから散乱の角度が測定可能である。

【０００３】

いくつかの用途では、低角度（例えば、照射軸に対して１０°未満）で散乱した光を測定することが望ましい。低角度で散乱した光を検出するのは、難しい場合がある。照明光ビームは、照射軸に沿ってサンプルを貫いて進む。特に、入射光の波長および偏光と散乱光の波長および偏光とが同じ場合は、入射光から散乱光を分離するのは困難な場合がある。その結果、低角度の手法、例えば低角度光散乱法（ＬＡＬＳ）では、ゼロではない角度で散乱した光を検出し、ゼロ度でない小さな角度の散乱光の強度は、ゼロ度の散乱光（すなわち、サンプルから照射軸に沿って照明光ビームの伝搬方向に散乱した光）の強度と同一であると仮定する。このような仮定によって、これらの測定から判定される粒子特性測定の精度が制限されてしまう。

【０００４】

また、照明光は後方散乱光の検出を制限してしまう。照射軸から１８０°、または１８０°付近で散乱した光（「π散乱光」）は、入ってくる入射光と一致する。入射光は散乱光の分離を困難にするだけでなく、散乱を測定するために検出器を配置することによって、入射光を減光させてしまうというおそれがある。

［発明の概要］

本発明の第１の局面によると、光源と、サンプル位置を画定するサンプルキャリアと、前記光源と前記サンプルキャリアとの間に配置された光学素子であって、前記光学素子は前記光源からの光を修正し修正ビームを生成するように構成され、前記修正ビームはａ）前記修正ビーム自身に干渉して、前記サンプル位置において有効ビームを生成し、ｂ）遠視野において発散し、実質的に照光されない暗領域を、前記照射軸に沿って前記サンプル位置から離れた位置に生成する光学素子と、前記サンプル位置におけるサンプルによって前記有効ビームから散乱された光を検出するように構成された、前記サンプル位置から離れて配置された検出器であって、前記照射軸から０～１０°の角度の散乱軸に沿った前方散乱光または後方散乱光を検出するように配置された検出器とを備える、粒子特性測定装置が提供される。

【０００５】

前記サンプルキャリアは、液滴または液体サンプルを保持するための液滴表面を備えていてもよい。前記サンプルキャリアは、サンプルを載せるためのセルまたはキュベット、またはサンプル台を備えていてもよい。前記サンプル位置は定点でもよく、または、例えばキュベットのサンプル量等の、体積でもよい。

【０００６】

本発明の第２の局面によると、光源と、サンプルセルと、前記光源とサンプルセルとの間に配置された光学素子であって、前記光学素子は前記光源からの光を修正し修正ビームを生成するように構成され、前記修正ビームはａ）前記修正ビーム自身に干渉して、照射軸に沿って伝搬する有効ビームを前記サンプルセル中に生成し、ｂ）遠視野において発散し、前記照射軸に沿って、実質的に照光されない暗領域を前記サンプルセルから離れた位置に生成する光学素子と、前記サンプルセル中のサンプルによって前記有効ビームから散乱された光を検出するように構成された、前記サンプルセルから離れて配置された検出器であって、前記照射軸から０～１０°の角度の散乱軸に沿った前方散乱光または後方散乱光を検出するように配置された検出器とを備える、粒子特性測定装置が提供される。

【０００７】

前記サンプルセルは、液滴または液体サンプルを保持するための液滴表面を備えていてもよい。前記サンプルセルは、キュベットを備えていてもよい。前記サンプルセルは、サンプル位置を画定していてもよい。前記サンプル位置は定点でもよく、または、例えばキュベットのサンプル量等の、体積でもよい。

【０００８】
　このような装置は、ゼロ度散乱光および／またはπ角散乱光を測定するために用いることが可能である。よって、前記有効ビームは、従来の散乱測定装置の入射光として作用し、光がサンプルによって散乱されるように、サンプルをゼロ軸に沿って照光する。従来の装置とは異なり、前記修正ビームは、暗領域を照射（すなわちゼロ）軸に沿って生成する。前記サンプルによってゼロ度（前記照射軸に対して０°）または低角度で散乱された光は、前記照射軸に沿って、実質的に前記修正ビームがない状態で光が検出可能な前記暗領域へと進む。同様に、後方散乱光、または１８０°に近い角度で散乱した光は、前記サンプルセルの手前に生成された修正ビームの暗領域において検出可能である。
【０００９】
　実質的に照光されないとは、前記暗領域における光度の、そこから離れた場所にある最も明るい領域における光度に対する比が、１０－６未満（または１０－5未満、または１０－5、または１０－４）となるのに十分な暗さであるということである。
【００１０】
　前記光の修正は、回折、屈折、減光（例えば不透明なディスクまたは開口部を用いて）、反射（例えば曲面を用いて、該曲面は開口部を備えていてもよい）、またはこれらの現象の組み合わせの一部を備えていてもよい。
【００１１】
　前記光源はレーザであってもよい。前記光源は２８０～２０００ｎｍの範囲の波長を有する光を供給してもよい。
　前記装置は、前記光源の像、または入射瞳または射出瞳、または前記装置のその他の部分等の像が、前記サンプルセル内、または前記サンプル位置において形成される、結像システムであってもよい。または前記装置は、例えば、集束またはコリメートされたレーザビームを前記光源として用いるシステム、または集束またはコリメートされた光学ファイバ検出経路等の、像が前記サンプルセル内、または前記サンプル位置に形成されない非結像システムであってもよい。
【００１２】
　前記照射軸は、前記光源からの光の入射軸と平行および／または一致していてもよい。
　前記検出器は、前方散乱光を検出するように配置された第１検出器であってもよく、前記装置は、後方散乱光を検出するように配置された第２検出器をさらに備えていてもよい。このような装置は、ゼロ度の散乱光とπ角の散乱光とを同時に検出することが可能であってもよい。その代わりに、前記装置の前記検出器、または前記装置の検出器の１つは、ゼロ度（またはゼロ度から１０°以内）またはπ角（またはπ角から１０°以内）の光のいずれかを検出するように配置可能であってもよい。
【００１３】
　第１の局面または第２の局面のいずれかの、いくつかの実施例において、前記検出器はアクティブな検出領域を備えていてもよい。前記検出器の位置は、前記アクティブな検出領域の重心を基準にしてもよい。前記アクティブな検出領域は、完全に前記暗領域内に位置していてもよい。例えば、前記修正ビームは前記アクティブな検出領域にて全く受光されなくてもよく、または、ごくわずかな量の前記修正ビームのみが前記アクティブな検出領域にて受光されてもよい。前記サンプルセルから離れた前記最も明るい領域における前記修正ビームの光度に対する、前記暗領域における光度の割合が１０－６未満の場合、前記修正ビームの量はごくわずかであると考えられてもよい。
【００１４】
　前記検出器は、散乱光を直接検出することによって散乱光を検出してもよく、またはヘテロダインまたはホモダイン検出方法を用いてもよい。前記装置は、ヘテロダインまたはホモダイン検出のための参照ビームを備えていてもよく、前記参照ビームは、前記検出器の手前で（または前記検出器の位置において）前記散乱光と混合されてもよい。
【００１５】
　第１の局面または第２の局面のいずれかの、いくつかの実施例において、前記装置は複

数の検出器を備えていてもよく、各検出器は前記サンプル位置から離れており、前記有効ビームから前記サンプル位置におけるサンプルによって散乱された光を検出するように構成され、前記検出器は、前記照射軸から０～１０°の角度の散乱軸に沿った前方散乱光または後方散乱光を検出するように配置されていてもよい。具体的には、前記複数の検出器はそれぞれ、前方散乱光を検出するように構成されていてもよく、または前記複数の検出器はそれぞれ後方散乱光を検出するように構成されていてもよい。前記複数の検出器のうちの１つまたは複数の検出器は、前記複数の検出器の他の検出器とは異なる散乱軸に沿って、光を検出するように配置されていてもよい。例えば、前記複数の検出器の第１検出器は、前記照射軸から第１の角度の散乱軸に沿った光を検出するように配置されていてもよく、前記複数の検出器の第２検出器は、前記照射軸から第２の角度の散乱軸に沿った光を検出するように配置されていてもよく、前記第１の角度および前記第２の角度はそれぞれ、前記照射軸から０～１０°の範囲であってもよい。前記第１の角度は、前記照射軸から第１の方向（例えば、時計回り方向）であってもよく、前記第２の角度は、前記照射軸から第２の方向（例えば、反時計回り方向）であってもよい。このような場合、前記第１の角度の大きさは、前記第２の角度の大きさと同じであってもよい。前記第１の角度および前記第２の角度は、ともに前記照射軸から同じ方向（例えば、時計回り方向）であってもよいが、前記第１の角度の大きさは、前記第２の角度の大きさと違っていてもよい。前記複数の検出器は、いくつの検出器、例えば２つ、３つ、４つ、または５つの検出器、を備えていてもよい。このような配置によって、２つ以上の検出器がゼロ度付近で散乱した光を受光するように配置されていてもよい。前記装置は、前記少なくとも２つの検出器によって受信された信号を比較し、ゼロ度信号を推定するように構成されていてもよい。

【００１６】

任意の実施例の前記検出器または前記複数の検出器は、ある角度の範囲の散乱光を検出するように構成されていてもよい。例えば、前記検出器または前記複数の検出器は、１°または２°または３°または４°または５°の範囲の光を検出するように構成されていてもよい。例えば、前記検出器または前記複数の検出器は、所望の角度からある角度の範囲内、例えば所望の角度から±０．５°、または±１°、または±１．５°、または±２°、または±２．５°の範囲、に散乱した光を検出するように構成されていてもよい。前記所望の角度は、前記照射軸から０°、または０～１０°の間の任意の角度であってもよい。検出される角度の範囲は、前記検出器の前記アクティブな検出領域によって範囲が定められた、散乱光の角度と対応していてもよい。前記散乱光が光ファイバによって検出器に結合している場合、検出される角度の範囲は、光学ファイバの入り口によって範囲が定められた散乱光の角度に対応していてもよい。

【００１７】

いくつかの実施例において、前記有効ビームは、前記照射軸に沿って進む平面波、またはエアリーディスクの強度プロファイルを有し、前記照射軸に沿って進む平面波に近似していてもよい。例えば、前記有効ビームの前記強度プロファイルは、有効ビームの中心に中心の強度のピークと、前記有効ビームの中心から離れた場所に複数の２次的な強度のピークとを備えていてもよい。前記２次的な強度のピークは、例えば、中心の強度のピークの１０％の強度と同じくらいの強度を有していてもよい。

【００１８】

ここで用いられる強度プロファイルとは、前記ビームに沿った特定の距離における光の強度であって、その距離におけるビームの断面の位置に関係する、という意味である。

【００１９】

前記有効ビームは、平面波に近似していてもよい。具体的には、前記有効ビームは、前記サンプルセル／前記サンプル位置全体が平面であっても、または前記サンプルセル／前記サンプル位置の一部が全体的に平面であってもよい。いくつかの実施例において、前記有効ビームはベッセルビームに近似していてもよい。

【００２０】

いくつかの実施例において、前記光学素子は、アキシコンレンズ、すなわち円錐面を有

するレンズであってもよく、アキシコンレンズを備えていてもよい。前記光源は、例えば、平面波を備える光をアキシコンレンズに供給するように構成されていてもよい。前記アキシコンレンズは、例えば、前記サンプルセル内で／前記サンプル位置において前記光が集束し、前記サンプルセル内で／前記サンプル位置において、ベッセルビームに近似する有効ビームを形成するように、かつ、前記サンプルセル／前記サンプル位置から離れていく前記修正ビームが前記照射軸を中心としたリングを形成し、前記リングの内側に前記暗領域を有するように、光を修正してもよい。

【００２１】

いくつかの実施例において、前記光学素子は減光レンズであってもよく、または減光レンズを備えていてもよく、前記減光レンズは、屈折要素と、屈折要素の光学軸に沿った光を遮断するように配置された遮光オブスキュレーション（ｏｂｓｃｕｒａｔｉｏｎ）要素とを備えていてもよい。前記屈折要素は、平凸レンズまたは両凹レンズ等のレンズであってもよい。前記オブスキュレーション要素は、前記レンズの表面に配置されたマスク、コーティング、またはステッカー、または前記レンズに隣接して配置された物理的な物であってもよい。材料が、例えば接着、噴霧、めっき加工、または蒸着によって、レンズの表面にコーティングされていてもよい。前記オブスキュレーション要素は、銅等の金属を備えていてもよい。前記オブスキュレーション要素は、前記光源によって照射された波長の光を８０～１００％通さなくてもよく、好ましくはそのような波長の光を９５～１００％通さなくてもよい。前記オブスキュレーション要素の大きさは、減光レンズの直径を基準に決められてもよい。前記オブスキュレーション要素は、前記減光レンズの０．０１～０．７倍、または前記減光レンズの直径の０．１～０．４倍の直径を有していてもよい。

【００２２】

前記減光レンズは、前記サンプルセル内で／前記サンプル位置において前記光が集束し、前記サンプルセル内で／前記サンプル位置において、エアリーディスクのプロファイルに近似する強度プロファイルを備える有効ビームを形成するように、かつ、前記サンプルセル／前記サンプル位置から離れていく前記修正ビームが、前記照射軸を中心としたリングを形成し、前記リングの内側に前記暗領域を有するように、前記光源からの光を修正してもよい。

【００２３】

前記オブスキュレーション要素は、例えば、前記検出器、または後方散乱光を検出するように配置された第２検出器等の、検出器であってもよい。

いくつかの例において、前記レンズはその中心を貫く開口部を備えていてもよく、前記検出器または後方散乱光を検出するように配置された前記第２検出器は、前記開口部内に配置されていてもよい。

【００２４】

いくつかの例において、前記光学素子は、前記光源からの光を第１部分と第２部分とに分割するように構成されたビームスプリッタと、前記第１部分と前記第２部分を受光するように配置された少なくとも１枚のレンズとを備えていてもよい。前記少なくとも１枚のレンズは、前記第１部分および前記第２部分を前記サンプルセルの表面／前記サンプル位置に向けるよう構成されていてもよい。その代わりに、前記光源は第１光源であってもよく、前記装置は、第１光源の光と干渉関係にある光を生成するように構成された、第２光源を備えていてもよい。前記第１の光源からの光は、前記第１部分として作用してもよく、前記第２光源からの光は、前記第２部分として作用してもよい。

【００２５】

このような配置において、前記少なくとも１枚のレンズは、光の前記第１部分および第２部分を前記サンプルセルの表面／前記サンプル位置に集束させ、エアリーディスクのプロファイルに近似する強度プロファイルを備える有効ビームを、前記サンプルセル内に／前記サンプル位置において形成することによって、前記１つまたは複数の光源からの光を修正してもよい。前記第１部分および前記第２部分は前記サンプルセル／前記サンプル位置から離れた場所で発散し、前記２つの部分の間に暗領域を生成する。

【００２６】
前記光学素子は、少なくとも１枚のミラーをさらに備えていてもよく、前記少なくとも１枚のミラーは、前記第１部分および前記第２部分が入射するとき、前記第１部分および前記第２部分が並行方向に沿って進むよう、前記第１部分または前記第２部分を方向転換させるように配置されていてもよい。
【００２７】
前記ビームスプリッタは、前記第１部分および／または前記第２部分の強度が、前記光源によって照射される光の強度の４０～６０％になるように構成されていてもよい。前記第１部分の強度は、前記第２部分の強度と同じ、または前記第２部分の強度の５％以内であることが好ましい。
【００２８】
いくつかの例において、前記少なくとも１枚のレンズは、２枚のレンズを備えていてもよく、各レンズは、前記第１部分および前記第２部分の一方のみを受光するように、かつ、受光した部分を前記サンプルセルの表面／前記サンプル位置に向けるように配置されていてもよい。
【００２９】
代替的な例において、１枚のレンズが前記光源からの光の両部分を受光するように配置されていてもよく、前記１枚のレンズは、光の両部分を前記サンプルセルの表面／前記サンプル位置に導くように構成されていてもよい。
【００３０】
このような例において、前記１枚のレンズは、前記第１部分および第２部分が前記レンズの光軸に対して前記レンズの対向する位置に入射するように配置されていてもよい。例えば、前記１枚のレンズは、前記レンズの中心と前記レンズの焦点とを通過する中心光軸を備えていてもよい。前記１枚のレンズは、前記レンズによる屈折の後、光の２つの部分うちの第１部分のポインティングベクトルが、前記レンズの光軸に垂直な第１の要素を有し、光の２つの部分のうちの第２部分のポインティングベクトルが、前記レンズの光軸に垂直な第２の要素を有し、前記第１の要素および第２の要素の和がゼロになるように構成されていてもよい。
【００３１】
いくつかの例において、前記装置は、光の２つ部分のうちの１つを遮断するように動作可能な、ビームダンプ等の遮光装置をさらに備えていてもよい。その場合、遮断されていない光の部分は、従来の高角度（すなわち前記照射軸から１０°未満）での散乱の測定が可能となるように、前記サンプルセル／前記サンプル位置を照光するために使用されてもよい。
【００３２】
前述したどの例示的な装置においても、前記装置は、前記散乱軸に沿って散乱した光を前記検出器に向かって偏向するように構成された偏光要素、例えばミラー、をさらに備えていてもよい。
【００３３】
例えば、前記検出器は、前記照射（ゼロ）軸から離れた位置に配置されていてもよい。前記偏光要素は、０～１０°の範囲の角度で散乱した光を、前記検出器に向かって偏向させるために用いることが可能である。特定の例においては、前記検出器は、前記照射軸に対して１５～２０°の間の角度で配置されていてもよい。前記偏光要素は、ゼロ度または低角度の散乱をこのような検出器に向かって偏向させるように用いることが可能である。前記検出器自体は、前記修正ビームに囲まれた暗領域に配置されてもよく、または、前記修正ビームの先の領域に配置されていてもよい。
【００３４】
前述した例示的な装置はいずれも、ロータリーアッテネータを備えていてもよい。前記ロータリーアッテネータは、前記光源と前記サンプルキャリアとの間、例えば前記光源と前記光学素子との間、または前記光学素子と前記サンプルキャリアとの間に、配置されて

いてもよい。前記ロータリーアッテネータは、前記サンプルキャリアと前記検出器、または前記１つまたは複数の検出器との間に配置されていてもよい。

【００３５】

本発明の第１局面は、照射軸に対してゼロ度で散乱した光を検出するように装置を適応させるための光学アセンブリを備えており、前記光学アセンブリは、

キュベットホルダに収容されるように構成されてもよいボディであって、液体サンプルを収容するように構成され、前記ボディの外側からの照明光を前記サンプルに伝送させ、散乱光を前記サンプルから前記ボディの外側へ伝送させるように構成されたボディと、

前記ボディに取り付けられた光学素子（例えばアキシコンレンズ、または減光レンズ）であって、前記光学素子は光源からの光を修正し、修正ビームを生成するように構成され、前記修正ビームは、ａ）前記修正ビーム自身に干渉して、前記ボディにおいて、照射軸に沿って伝搬する有効ビームを生成し、ｂ）遠視野において発散し、実質的に照光されない暗領域を、前記照射軸に沿って前記サンプルセル／前記サンプル位置から離れた位置に生成する光学素子とを備える、光学アセンブリを備える。

【００３６】

偏光要素が、前記ボディに取り付けられ、前記暗領域に配置されるように設けられていてもよい。前記偏光要素は、前記液体サンプルから前記照射軸の方向に散乱した光を、前記照射軸に対してゼロではない角度の軸に沿って逸らすように構成されていてもよい。

【００３７】

前記ボディは、光源と（例えば他の実施例に関して記載されているような）検出器とを備える光学装置に収容されるように、構成されていてもよい。前記ボディは、少なくとも部分的に透明であってもよい。前記ボディは、前記光学素子、前記サンプルセル（または前記サンプルキャリア）、および前記偏光要素を含めて、前記光学装置から取り外されても、前記光学装置に入れ替えられてもよい。前記ボディは、キュベットホルダ等の、前記光学装置のサンプルホルダに収容されるように構成されていてもよい。前記装置は、同じサンプルホルダに収容されるように構成されたキュベットをさらに備えていてもよい。

【００３８】

前記ボディは、液体を保持するためのサンプルホルダとして構成されてもよい。前記ボディは、毛細管、またはキュベット等の、前記ボディよりも小さな外形寸法を有するサンプルホルダを保持するように、構成されてもよい。前記ボディは、サンプルホルダを前記ボディに正確に整列させるための整列機能を備えていてもよい。

【００３９】

このような配置は、既存のシステムを改良してゼロ角測定機能を加えるときに、特に有用であるかもしれない。前記既存の装置は、従来の「低角度」散乱、例えば前記照射軸から約１７°で散乱した光、を受光するように配置された検出器を有していてもよい。前記偏光要素を前記既存の装置に加えて、ゼロ度散乱光（または前記照射軸から０～１０°の間で散乱した光）を前記既存の検出器に導くようにしてもよい。前記光学素子、前記サンプルセル（または前記サンプルキャリア）、および前記偏光要素を支持体に配置することによって、これらの要素は必要に応じて既存のシステムに挿入されたり、既存のシステムから取り外されたりすることが可能である。例えば、光源および検出器を備える既存のシステムを一時的に改良して、ゼロ度および低角度の散乱の測定を行うようにすることができる。

【００４０】

代替的な例において、前記偏光要素を前記ボディから省いてもよい。その場合、ゼロ度散乱光および低角度散乱光は、上述のように、前記暗領域内に配置された検出器によって検出されてもよい。

【００４１】

本発明の１局面は、光学装置を作動させるように構成されたコンピュータプログラムを備える非揮発性の機械可読媒体を備え、前記装置は、サンプル位置を照射軸に沿って照光するための光源と、前記サンプル位置におけるサンプルによって前記照射軸から離れるよ

うに散乱された光を検出するように構成された検出器とを備える。前記コンピュータプログラムは、光学アセンブリが前記装置に存在するか否かを判定するように構成されている。前記プログラムが前記光学アセンブリは存在しないと判定した場合、前記プログラムは軸外散乱測定を行うための第１モードで作動し、前記プログラムが前記光学アセンブリは存在すると判定した場合、前記プログラムはゼロ度散乱測定を行うための第２モードで作動する。

【００４２】

前記光学装置が存在しない場合、前記コンピュータプログラムは前記光学装置を従来の方法で操作して、例えば前記光源を操作してサンプルを照光し、前記検出器を操作して前記照射軸に対して１７°（または、測定計画に対応するその他の角度）で散乱した光を検出する。前記光学装置が存在する場合、前記コンピュータプログラムは、ゼロ度散乱測定を行うよう、前記光学装置の動作を修正する。実際には、前記第２モードにおいて、前記コンピュータプログラムは、上述の粒子特性測定装置であるかのように前記光学装置を操作する。例えば、前記コンピュータプログラムは、前記検出器から受信したどの測定も再定義して、ゼロ度で散乱した光として認識してもよい。

【００４３】

本発明の１局面は、光学装置のサンプルセル内の（またはサンプル位置における）サンプルの物理的特性を計算するためのコンピュータプログラムを備え、前記装置は、照射軸に沿って前記サンプルを照光するための光源と、前記サンプルによって散乱された光を前記照射軸に対して第１の角度の軸に沿って検出するように配置された検出器とを備え、前記コンピュータプログラムは、光学アセンブリが前記装置に存在するかを判定するように構成され、前記プログラムが前記光学アセンブリは存在しないと判定した場合、前記プログラムは、前記第１の角度における散乱角に基づいて計算を行うことによって前記物理的特性を判定するように構成されており、前記プログラムが前記光学アセンブリは存在すると判定した場合、前記プログラムは、ゼロ度の散乱角度に基づいて計算を行うことによって前記物理的特性を判定するように構成されている。

【００４４】

前記物理的特性を算出することは、電気泳動光散乱法による計算と、動的光散乱法による計算と、偏向解消動的光散乱法による計算と、および／または静的光散乱法による計算とを行うことを備えていてもよい。前記物理的特性は、粒子の形状、粒子の大きさ（例えば粒子径分布）、および分子量の少なくとも１つを含んでいてもよい。

【００４５】

前記光学アセンブリが存在しない場合、前記検出器によって検出される光は、前記第１の角度で散乱した光である。よって、前記コンピュータプログラムは、前記物理的特性を算出する際に、前記第１の角度を前記散乱角として用いる。

【００４６】

前記光学アセンブリが存在する場合、前記検出器によって検出される光は、前記アセンブリによって前記装置の前記軸外検出器に向けて方向転換された、前記ゼロ度での散乱光である。よって、前記コンピュータプログラムは、ゼロ度を前記散乱角度として用いて計算を行う。

【００４７】

前記装置において光学アセンブリが存在するか否かを判定することは、前記光学アセンブリが使用されているかを示す、ユーザが制御可能な変数を確認することを備えていてもよい。その代わりに、またはそれに加えて、センサからの出力を用いて、いつ前記光学アセンブリが使用されているかを検出してもよい。

【００４８】

上述のコンピュータプログラムは、前記光学装置に関連付けされたハードウェアに備えられていてもよく、または任意のコンピュータ装置のメモリに保存されていてもよく、または、例えばディスクまたはメモリ装置等の物理的なコンピュータ可読媒体であってもよい、コンピュータ可読媒体に備えられていてもよく、または過渡信号として実施されても

よい。このような過渡信号は、インターネットダウンロードを含む、ネットワークダウンロードであってもよい。

【００４９】

上記の例示的な装置のいずれにおいても、前記装置は、前記サンプルセル内のサンプル／前記サンプル位置におけるサンプル、によって前記有効ビームから散乱された光を検出するように構成された、追加の検出器をさらに備えていてもよい。例えば、前記追加の検出器は、前記照射軸から８５～９５°の角度の散乱軸に沿った散乱光（「測方散乱」光）を検出するように配置されていても、または配置可能であってもよい。その代わりに、前記追加の検出器は、その他の任意の角度で散乱した光を測定するように配置されていても、または配置可能であってもよい。前記追加の検出器によって、例えば側方散乱光の測定がゼロ度散乱光および／またはπ度の散乱光の測定と同時に、行うことが可能となってもよい。複数の角度で散乱した光を同時に測定することによって、特に２つの直交する方向に沿って散乱した光を同時に測定することによって、前記測定から粒子特性を抽出する際に、さらに高い性能または正確度がもたらされてもよい。複数の角度での測定は、連続して行われてもよい。

【００５０】

上述した例示的な装置のいずれかのいくつかの例において、前記装置は、前記光源からの光のビーム幅を、光が前記光学素子に入射する前に拡大するように配置された、ビームエキスパンダをさらに備えていてもよい。前記ビームを拡大することは、十分な光が前記光学素子を通過して、前記サンプルセル／前記サンプル位置を正常に照光することが確実に行われるようにするために必要であるかもしれない。例えば、前記ビームは、前記オブスキュレーション要素の周囲を通過する入射光の割合が増加するように、拡大されてもよい。

【００５１】

前記装置は、前記検出器の出力から粒子の特性を判定するように構成された、プロセッサを備えていてもよい。前記装置は電気泳動光散乱法の測定、動的光散乱法の測定、偏向解消動的光散乱法の測定、および／または静的光散乱法の測定を行うように構成されていてもよい。前記特性は、粒子の形状、粒子径分布、および分子量の少なくとも１つを含んでいてもよい。

【００５２】

前記装置は、サンプルを前記サンプルセル／前記サンプルキャリアに流入させるための、サンプル流入システムを備えていてもよい。前記装置は、クロマトグラフィーシステム、自動滴定システム、自動投薬システムおよび／または自動サンプリングシステムを備えていてもよい。

【００５３】

いくつかの例において、前記検出器は、光学フィルタリング装置を備え、前記光学フィルタリング装置は、レンズと開口部とを備えていてもよい。例えば、前記開口部は共焦点絞り、または視野絞り、またはその２つの組み合わせのいくつかであってもよい。前記装置が、例えば結像システムを備える場合、前記光学フィルタリング装置は、前記サンプルセル内／前記サンプル位置における像面中の像から散乱していない散乱光を、その光が光学センサに達する前にフィルタリングするために、用いられていてもよい。前記検出器は、光ファイバを備えていてもよい。散乱光は、前記光学フィルタリング装置によってフィルタリングされた後、前記光学ファイバへと結ばれてもよい。

【００５４】

上述の例のいずれにおいても、前記光学素子（またはその一部）は、前記光学軸、または前記照射軸に沿って移動可能であってもよい。例えば、前記減光レンズまたはアキシコンレンズが、その光学軸に沿って移動可能であってもよい。その代わりにまたはそれに加えて、上記の例はいずれも、前記光学素子と前記サンプルセル／前記サンプル位置との間に追加のレンズ（例えば非接触後方散乱（ＮＩＢＳ）レンズ）を備えていてもよい。前記追加のレンズは、例えばその光軸または前記照射軸に沿って、移動可能であってもよい。

前記移動可能な光学素子および／または別のレンズによって、前記サンプルセル内の／前記サンプル位置における前記修正ビームの焦点の位置が、調節可能になってもよい。例えば、測定されるサンプルが希釈されたもの、または小さな粒子を備えたものである場合、焦点は、理想的には前記サンプルセル／前記サンプル位置の中心付近に位置していてもよく、サンプルがより濃縮されたものである場合には、前記焦点は、理想的には前記サンプルセル／前記サンプル位置の端部により近い位置、すなわち前記光学素子に最も近い場所、にあってもよい。

【００５５】

本発明のさらなる局面によると、サンプル中に分散した粒子特性を測定する方法が提供される。前記方法は、前記サンプルをサンプルセル中（またはサンプルキャリアのサンプル位置）に配置することと、光源を提供して、前記サンプル（またはサンプル位置）を照光することと、前記光源からの光を修正して修正ビームを生成することであって、前記修正ビームは自身に干渉して前記サンプル中に有効ビームを照射軸に沿って生成し、遠視野において発散して実質的に照光されない暗領域を照射軸に沿って前記サンプルセル（またはサンプル位置）から離れた位置に生成する、前記光源からの光を修正することと、前記照射軸から０～１０°の角度の散乱軸に沿って、前記サンプルから前方または後方に散乱した光を検出することとを備える。

【００５６】

前記光源からの光を修正することは、前記光源と前記サンプル（または前記サンプル位置）との間に配置された光学素子であって、前記光源からの光を修正し、前記修正ビームを生成するように構成された光学素子を、用いることを備えていてもよい。

光を検出することは、前記サンプル（または前記サンプル位置）から離れて配置された検出器を用いることを備えていてもよい。

【００５７】

前記光学素子は、第１の局面および／または第２の局面に関して上述された光学素子のいずれかを備えていてもよい。いかなる局面のいかなる特徴も、他の任意の局面の任意の特徴と組み合わせて用いられてもよい。

【００５８】

いくつかの例において、前記検出器は、アクティブな検出領域を備えていてもよく、前記方法は、前記アクティブな検出領域を、完全に前記暗領域内に配置することを備えていてもよい。

【００５９】

以下に、本発明の実施形態を図面とともにさらに詳細に説明する。

【図面の簡単な説明】

【００６０】

【図１】従来の散乱実験を概略的に示した図である。

【図２】ゼロ度の拡散を測定するための、本発明による散乱測定装置の概略図である。

【図３】図２に示した装置の、代替的な配置を示す図である。

【図４】図２に示した装置の、さらなる代替的な配置を示す図である。

【図５ａ】光学素子の例の概略図である。

【図５ｂ】図５ａの光学素子によって生成された、修正ビームの強度プロファイルを示した図である。

【図６ａ】代替的な光学素子の例を、概略的に示した図である。

【図６ｂ】図６ａの光学素子によって生成された、修正ビームの強度プロファイルを示した図である。

【図６ｃ】図６ｂの光学素子の代替的な配置を示した図である。

【図７】代替的な光学素子の例を、概略的に示した図である。

【図８】代替的な装置を概略的に示した図である。

【図９】サンプルウェル内の散乱からの散乱を検出するための装置の概略図である。

【図１０ａ】光学フィルタリングシステムの代替例を示す図である。

【図１０ｂ】光学フィルタリングシステムの代替例を示す図である。
【図１１】低角度散乱を測定する実験の結果を示している。
【図１２】低角度散乱を測定する実験の結果を示している。
【図１３】
【図１４Ａ】サンプルの液滴の測定に用いる装置を概略的に示した図である。
【図１４Ｂ】サンプルの液滴の測定に用いる装置を概略的に示した図である。
【発明を実施するための形態】
【００６１】
図１は、従来の散乱測定装置１００を示している。従来の装置１００は、光源１０１と、サンプルセル１０２と、検出器１０３とを備えている。光源１０１は、照明光ビーム１０４を照射軸１０５に沿って発光するように構成されている。サンプルセル１０２は、照射軸１０５上に配置されている。光ビーム１０４はサンプルセル内のサンプルを照光する。光ビーム１０４の一部は、サンプル中の粒子から散乱される。検出器１０３は散乱光（図１中、矢印で示されている）を検出するように配置されている。
【００６２】
他の実施例において、装置１００は、液滴表面、キュベット、またはサンプル台等の、サンプルポイントを画定する任意のサンプルキャリアを備えていてもよい。以下の説明では、サンプルセルのみが説明されているが、説明されるいかなる例においても、サンプルセルは、そのサンプルキャリアのサンプルの位置を照光するために用いられる修正ビームを有する、任意の形状のサンプルキャリアと置き換えられてもよい、ということが理解されるべきである。
【００６３】
ほとんどの場合、サンプルセル１０２およびサンプルは、実質的に入射光１０４を通し、わずかな光のみが散乱される。よって、光１０４の大部分は、サンプルセル１０２を通過した後、照射軸１０５に沿って進み続ける。光１０４の強度は、いかなる散乱光の強度よりもはるかに大きい。検出器１０３が照射軸１０５上（図１中、点線で示された検出器の位置）に配置された場合、検出信号は照明光ビーム１０４が占める。検出された信号のどの部分がゼロ度の散乱光によるものかを判断するのは、不可能ではないにしろ、非常に困難である。その結果、装置１００等の従来の装置は、ゼロ度散乱光を測定せず、その代わりに、検出器１０３が照射軸１０５に対してできる限り低い角度で配置されて、照明光ビーム１０４を検出器で受光するのを避けてもよい。例えば、マルバーンインストゥルメンツ社製のゼータサイザー装置では、検出器は、照射軸１０５に対して１７°の角度で配置されている。
【００６４】
従来の装置では可能ではないが、ゼロ度に近い非常に低い角度、およびゼロ度自体で散乱した光を測定することが望ましい。低角度またはゼロ度における測定を、粒子の特性測定に用いる可能性について、以下に説明する。
【００６５】
一般的な光の散乱モデルにおいて、コリメート光は、明確に画定された入射角からサンプルに入射し、サンプルによって明確に画定された射出角から散乱される。実験装置全体は、ｑベクトルで精密かつ簡潔に示される。
【数１】

$$|q| = \frac{4\pi}{\lambda} sin\left(\frac{\theta}{2}\right) \qquad (1)$$

また、λは 、空気中の照明光の波長である。
光散乱電気泳動法
ゼロに近い散乱において、拡散成分、$D_T \infty |q|^2$は抑制されて、$\Phi = |q| \mu E$という、非常に小さな粒子の電気泳動移動度のより正確な測定が可能となっている。これに

よって、特に多分散、または多様な形態をとるゼータ電位の分布［１］を計測するための、ゼータ電位測定の正確度および精度が向上する。これを応用する範囲は広く、たんぱく質、脂質、あらゆる種類のナノコロイドの応用範囲を含んでいてもよい。
動的光散乱法
　特徴的な幅｜ｑ｜ｘD_Tを有する動的光散乱（ＤＬＳ）信号の光学的拡大は、式（１）から明らかなように、角度に依存しており、これにより、多様なサンプルの形式を決定することが可能な解像度が制限される。ゼロ度またはゼロ度付近で測定することにより、ＮＮＬＳ（非負最小二乗）［２］等の、多様な形式のＤＬＳが減少し、解像度を向上させてもよい。
【００６６】
　反対に、動的光散乱測定法では、相関曲線をキュムラント［３］およびＮＮＬＳ等のモデルに正確に適合させるため、１本の散乱光を前提とすることが要求される。しかし、後方散乱角に近づくにつれて、高次の散乱の緩和時間が、単独の散乱光［４］の緩和時間に近づく。この近似の正確度は、照射レーザと検出経路との間の角度がゼロに近づき、サンプル濃度が希釈極限に近づき、サンプル中の検出位置（照射光の光路と検出された光の光路とが交差する位置）がサンプルセルの壁に近づくにつれて向上する。
静的光散乱法
　一般的には、レーリー方程式が静的光散乱［１、５］を説明するのに用いられる。
【数２】

$$\frac{KC}{R_\theta} = \left(\frac{1}{M_W} + 2A_2C\right)\frac{1}{P_\theta} \qquad (2)$$

　式中、Ｃはサンプル濃度であり、θは照射光の光路と検出された光の光路との間の測定角であって、該光路はそれぞれ単一の方向の空間を満たし、ｑを正確に定めることを可能にしていると仮定されている。R_θは測定角θ＝０における入射光に対する散乱光のレーリー比であり、M_Wは分子量である。第２ビリアル係数A_2、およびＫ、およびP_θは、以下の式を用いて定義される。
【数３】

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

【数４】

$$K = \frac{4\pi^2}{\lambda_0^4 N_A}\left(n_o \frac{d_n}{d_c}\right)^2, \qquad (4)$$

　式中、n_oは屈折率、R_Gは回転半径、λ_0はレーザ波長、N_Aはアボガドロ数、およびｄｎ／ｄｃは示差屈折率増分である。散乱の中心の異なる部分からのウェーブレット散乱の干渉効果により、大きな粒子からの散乱は異方性である。よって、散乱は角度に依存するようになる。しかし、θ＝０で測定することが可能であれば、sin^2（θ／２）は０となり、１／P_θは１となる。結果として、以下の利点がもたらされる。
【００６７】
　ａ）式（３）から、θ＝０において、１／P_θ＝１であり、小さい分子の場合にそうするように、散乱強度とM_Wとの関係を保持させると、分子量の測定のための範囲の大きさが著しく大きくなる。
【００６８】
　ｂ）式（２）および（３）を組み合わせ、ゼロ度で直接測定をすることによって、１／M_Wを直接求めることが可能である。これは１回の測定でM_Wを求める方法であり、ＬＡ

ＬＳまたは多角度光散乱検出（ＭＡＬＳ）と比較すると、M_Wの測定回数が大きく削減される。また、例えばギニエプロットからゼロ度に適合させる必要がないため、M_Wの正確度も向上する。加えて、このことは、例えば結合研究等のための、オートサンプラに装填される複数のサンプルの分子量、または自動滴定装置による複数の濃度が、より簡単に求められ得るということである。

【００６９】

ｃ）ゼロ度および直角の光散乱検出を組み合わせることが可能である。直角散乱は、大きな汚染物質の非常に小さな破片が前角の信号を占めるであろう、非常に弱い散乱サンプルに対して用いることが可能である。

【００７０】

ｄ）適応光散乱方法を用いて、ノイズに対するゼロ度散乱信号を改善し、汚染物質の衝撃を緩和することが可能である。

ｅ）ゼロ度とより高い角度の測定をギニエプロットまたはジムプロットにおいて組み合わせることによって、レーリープロットの傾きを切片で決定することができ、それによって回転半径R_Gを高い精度で直接、一括して測定することが可能になる。例えば、ゼロ度度およびより高い角度、例えば１７°または９０°の散乱角、における散乱の測定の組み合わせ、をとることができ得る。または０～１７°の範囲で追加の検出測定を行うことができ得る。ピンホールによって画定された従来のシングルモードファイバ、またはコリメートされた検出経路を使用して、光を検出することができ得る。または本明細書に記載のゼロ度測定光学装置の軸外バージョンを使用することができ得る。当該軸外バージョンでは、検出器におけるオブスキュレーション（ｏｂｓｃｕｒａｔｉｏｎ）要素の影が、軸外測定に対応するのに十分な大きさである。

偏向解消光散乱法

偏向解消光散乱法の目的は、コロイドの動作の移行要素および回転要素を、偏光された光を用いて測定することである。通常サンプルは、既知の様態に偏向された（例えば、垂直に偏向された）光を用いて励起される。入射光に平行に偏向された散乱光の要素、および入射光に垂直に偏向された散乱光の要素が検出される。

【００７１】

それぞれ検出された偏向された状態の散乱光の相関関数G_2は、以下の式（５）および（６）に付与される。式中、「Ｖ、Ｈ」は、入射光が垂直に偏向され、検出された散乱は水平に偏向されているということを示している。「Ｖ、Ｖ」は、入射光が垂直に偏向され、検出された散乱は垂直に偏向されているということを示している［１］。

【数５】

$$G_{2,VH}(\tau) = \left(Ae^{-(\Gamma_{tr}+\Gamma_{rot})\tau}\right)^2 + B \qquad (5)$$

【数６】

$$G_{2,VV}(\tau) = \left(A_1 e^{-\Gamma_{tr}\tau} + A_2 e^{-(\Gamma_{tr}+\Gamma_{rot})\tau}\right)^2 + B \qquad (6)$$

Γ_{Trans}およびΓ_{Rot}はそれぞれ、移行緩和率および回転緩和率であり、以下を考慮する。

【数７】

$$D_T = \Gamma_{Trans}/q^2 \qquad (7)$$

【数８】

$$\Theta = \Gamma_{Rot}/6 \qquad (8)$$

ΘおよびＤ$_T$はそれぞれ、回転動作および移行動作の拡散係数であり、式（８）から、回転要素は検出角度に依存しないということが分かるということに注目されたい。さらに、式（１）においてθ＝０の場合、すなわち、ゼロ度散乱である場合、Θを直接（Ｄ$_T$を指し効く必要なく）、式（５）のＶＨ構成を用いて測定することが可能である。Ｄ$_T$は緩和データの長さおよび直径を減少させるため、依然として必要である。そのため、例えば両方の偏向状態を測定する必要が依然としてあるが、結果として生じる回転要素は、Ｄ$_T$における不確定さに依存しないであろう。

【００７２】

図２は、本発明の装置２００の例を示している。装置２００はゼロ度散乱光および低角度散乱光、例えば照射軸に対して０～１０°の間の角度で散乱した光、を測定するために用いることが可能である。装置２０１は、レーザ等の光源と、サンプルセル２０２と、検出器２０３とを備えている。検出器２０３は、サンプルセル２０２から距離ｄの位置に配置されている。測定されるサンプルは、例えば粒子の懸濁液を備えるサンプルをサンプルセル２０２に配置することが可能である。

【００７３】

装置２００は、光を修正する光学素子２０４をさらに備えている。光学素子２０４は、光源２０１により発せられた光２０５を受光するように配置されている。光２０５は、例えば光のコリメートビームであってもよい。光学素子２０４は光２０５を修正し、修正ビーム２０７を生成する。当該修正は、例えば、光の屈折、回折、反射、集束、または減光、またはこれらの現象の組合せの一部を備えていてもよい。図示された例において、光２０５は、サンプルセル内のサンプルによって散乱された光の方向を画定することが可能な照射軸（またはゼロ軸）２０６に沿って、光学素子２０４に入射する。

【００７４】

修正ビーム２０７は、修正ビーム２０７の強度の大部分が、サンプルセル２０２中に集束するように（例えばサンプルセル２０２は、照射軸２０６に沿った特定の距離の位置に配置され、その距離における修正ビームの強度の少なくとも９０％がサンプルセル内に位置するように）、サンプルセル２０２の表面に導かれる。

【００７５】

サンプルセル２０２において、修正ビーム２０７は自身に干渉し、有効ビーム２０８を生成する。有効ビーム２０８は、照射軸２０６に沿って進む光のビームの特性を有する。例えば、有効ビーム２０８は平面波、エアリーディスクの強度パターンを有する（光がノーマルレンズを通過したかのような）波、またはベッセルビームのように見えてもよい。サンプルが有効ビームを従来の装置１００における入射光１０４と同様に、通常の照明ビームとして「みなす」ように、有効ビーム２０８は、サンプルセル２０２中のサンプルと相互に作用する。装置１００における照明光ビーム１０４からの光を散乱させてもよいのと同じ様に、サンプルは、有効ビーム２０８からの光を散乱させてもよい。散乱した光は、検出器２０３で検出可能である。

【００７６】

サンプルセル２０２を通過した後、修正ビーム２０７は発散して、修正ビーム２０７の明るい部分に囲まれた、または挟まれた暗領域２０９を生成する。暗領域２０９における修正ビーム２０７の強度は、実質的にゼロであり、例えば、検出器２０３が修正ビーム２０７からの有意な信号を測定しないようにするのに、十分な程度にわずかなものである。例えば、検出器２０３が配置された照射軸２０６に沿った特定の距離ｄにおいて、暗領域２０９における修正ビーム２０７の強度の、距離ｄにおける修正ビーム２０７の最も明るい領域における強度に対する比は、１０$^{-6}$未満であってもよい。

【００７７】

よって、暗領域２０９において実質的に唯一の光は、サンプルセル２０２中のサンプル

から散乱した光である。検出器２０３は、修正ビーム２０７からの光が（実質的に）ない状態で散乱光を受光することが可能な、暗領域２０９に配置され得る。図示の例において、検出器２０３は照射軸２０６上の暗領域２０９に配置されている。具体的には、検出器２０３は、暗領域２０９に位置するアクティブな検出領域を備えていてもよい。この位置において、検出器２０３は、サンプルからゼロ度で散乱した光（すなわち、照射軸２０６と一致する散乱軸に沿って散乱した光）を検出することが可能である。修正ビーム２０７によって生成された暗領域２０９によって、ゼロ度散乱光が、より明るい照明光と結合することなく検出可能になる。

【００７８】

照射軸（例えばアクティブな検出領域の重心が照射軸と完全に一致した状態）に配置される代わりに、検出器２０３はサンプルから低角度、例えば０°より大きい角度、から散乱した光を検出するように配置されていてもよい。検出器２０３は０～１０°の間の任意の角度で散乱した光を検出するよう配置されてもよい。その代わりに、検出器２０３は他の角度、例えば低角度、または他の任意の角度、において光を検出するように配置を換えることが可能であってもよい。いくつかの実施例において、複数の検出器、例えば、０°に配置された検出器、および暗領域２０９内のゼロではない角度（例えば１０°以下）に配置された検出器、が用いられてもよい。

【００７９】

図３は、低角度の散乱光を検出するように、ある位置に配置された検出器２０３を示している。この場合、検出器２０３は、照射軸２０６に対してある角度の散乱軸３０６に沿って散乱した光を測定するように配置されている。例えば、散乱軸３０６と照射軸２０６との間の角度は、０°より大きく、および／または１０°未満であってもよい。

【００８０】

サンプルセル２０２の後方に暗領域２０９を生成するのと同様に、修正ビーム２０７は、サンプルセル２０２の前方にも暗領域２１０を生成してもよい。暗領域２１０は、暗領域２０９についての上述の基準と同一の基準によって画定されてもよい。

【００８１】

図４は、暗領域２１０における検出器４０３を示している。検出器４０３は、検出器２０３が新たな位置に配置を換えられたものであってもよく、または検出器４０３は、装置２００に追加された検出器であってもよい。図示された例において、検出器４０３は照射軸２０６に沿って配置されている。この位置において、検出器４０３は、サンプルセル２０２内のサンプルから１８０°で照射軸２０６の前方向に後方に散乱した光（すなわちπ度散乱光）を検出可能である。検出器４０３は、検出器２０３と同様に、照射軸２０６から０～１０°の間の散乱軸に沿って後方に散乱した光を、検出可能であっても、または検出するように配置を換えることが可能であってもよい。

【００８２】

図２に示された装置２００において、装置２００は、光源２０１と光学素子２０４との間にビームエキスパンダ２１１をさらに備えている。ビームエキスパンダ２１１は任意の特徴であって、例えば、光２０５が光学素子２０４を満たすように、光２０５のビーム幅を広げるために用いられてもよい。ビームエキスパンダ２１１は、光源２０１が、ビーム幅が狭いコリメート光２０５を生成するレーザである場合に、特に用いられてもよい。ビームエキスパンダ２１１は、例えば、１組の反射光学素子または屈折光学素子を備える、伸縮式のビームエキスパンダであってもよい。

【００８３】

上記の例において、照射軸２０６は便宜上、光学素子２０４に入射する光２０５の方向として説明されていた。より具体的には、照射軸２０６は有効ビーム２０８がサンプルセル２０２内を進む、見かけの方向によって画定される。それはこの方向が、サンプルによって光が散乱される方向であるためである。この方向は、概して、光学素子２０４に入射する光２０５の方向と一致するが、そうである必要はない。

【００８４】

図５～７は、装置２００において光学素子２０４として用いられてもよい、光学素子の例を示している。
一例において、光学素子２０４はアキシコンレンズを備えていてもよい。アキシコンレンズは、少なくとも１つの円錐面を有するレンズである。
【００８５】
図５ａは、ビームを修正する光学素子２０４として平凸アキシコンレンズ５０４を有する、装置５００の一部を示している。装置５００は装置２００と同一のものであってもよいが、光学素子２０４として、アキシコンレンズ５０４を有する。
【００８６】
アキシコンレンズ５０４は光源２０１（図５ａでは図示なし）からの光５０５で照光される。光５０５は特に、照射軸５０６に沿って進む平面波またはガウシアンビームであってもよい。アキシコンレンズ５０４は光５０５を修正し、修正ビーム５０７を生成する。修正ビーム５０７は、まずサンプルセル５０２内に集束し、その後、サンプルセルの後方で発散して、照射軸を中心とし、その中に暗領域５０９を有するリングを形成する。
【００８７】
サンプルセル５０２において、修正ビーム５０７は自身に干渉して、有効ビーム５０８を生成する。図５ｂに示された有効ビーム５０８を横切る例示的な線全体の位置関数として、強度の空間的な広がりが示されるように、有効ビーム５０８はベッセルビームに近似している。
【００８８】
有効ビーム５０８は、サンプルセル５０２中、３～１０ｍｍの長さで存在していてもよい。有効ビームの長さは、例えば、アキシコンレンズ５０４のアキシコンレンズ角度を含む、光５０５のビーム幅および／またはアキシコンレンズ５０４の特性によって決定されてもよい。例えば、０．５°のアキシコンレンズ角度（α）および２５μｍの入射光５０５のビーム半径（ｒ）に対して、有効ビームの長さ（z_{max}）は約６ｍｍであってもよい。長さ（z_{max}）は、式z_{max}＝ｒ／ｔａｎθ、を用いて求められてもよい。式中、θ＝α（ｎ－１）、ｎは、入射光５０５の波長におけるアキシコンレンズの屈折率である。サンプルセル５０２中のサンプルの照射軸５０６に沿った長さは、有効ビーム５０８の長さ（z_{max}）未満であることが、好ましい。
【００８９】
サンプルセル５０２を越えた場所で、修正ビーム５０７は発散し、装置２００に関して上述したとおり、その中でゼロ度散乱光および低角度散乱光が測定可能な、暗領域５０９を形成している。この図からわかるように、修正ビーム５０７は、照射軸の周囲に光のリングを、暗領域５０９がその光のリングに囲まれるように形成する。
【００９０】
別の例において、光学素子２０４は、減光レンズであってもよい。
図６ａは、ビームを修正する光学素子２０４として減光レンズ６０４を有する、装置６００を示している。装置６００は装置２００と同一のものであってもよいが、光学素子２０４として減光レンズ６０４を有する。
【００９１】
減光レンズ６０４は、レンズ６１２と、遮光オブスキュレーション要素６１３とを備える。レンズ６１２はいかなる種類の集束レンズであっても、またはサンプルセル６０２に光を集束させる光学要素の集束用の配置であってもよい。その代わりに、中心にオブスキュレーション要素６１３を有し、光をサンプルセル６０２に反射、集束するように構成された曲面ミラー等の、反射光学装置を用いてもよい。
【００９２】
図示された例において、オブスキュレーション要素６１３は、レンズ６１２の中心に取り付けられている。オブスキュレーション要素６１３は、例えばレンズ６１２に配置されたマスク、コーティング、またはステッカーであってもよい。材料が、例えば、接着、噴霧、めっき、または蒸着によってレンズ６１２にコーティングされていてもよい。オブス

キュレーション要素６１３は、例えば銅等の金属を備えていてもよい。
【００９３】
オブスキュレーション要素６１３は、光６０５のリングのみがレンズ６１２を通過するように、減光レンズ６０４に入射する光６０５の中心部分を遮断する。レンズ６１２は、この光のリングを集束することによって、リングを修正し、修正ビーム６０７を形成する。オブスキュレーション要素６１３は光源によって照射された波長の光を８０～１００％通さなくてもよく、好ましくはこのような波長の光を９５～１００％通さなくてもよい。
【００９４】
修正ビーム６０７は、自身に干渉し、有効ビーム６０８を生成する、サンプルセル６０２内に集束する。有効ビーム６０８は、照射軸６０６に沿って進むエアリーディスクの強度プロファイルを有する波のように見える。
【００９５】
修正ビーム６０７は、サンプルセル６０２の後方で発散し、その中に暗領域６０９が配置された光のリングを形成する。装置２００に関して上述したとおり、検出器６０３等の検出器を暗領域６０９内に配置し、ゼロ度散乱光および低角度散乱光を測定することが可能である。修正ビーム６０７は、サンプルセル６０２の手前にも暗領域６１０を形成し、装置２００に関して上述したとおり、適切に配置された検出器によるπ度散乱光、およびπ角度近くの散乱光の検出を可能にしている。
【００９６】
有効ビーム６０８を横切る例示的な線の強度プロファイルが、図６ｂに示されている。有効ビーム６０８の強度は、図６ｂにおいて点線で表されている。実線は、ビーム６０８が非減光レンズを通過した後に有する強度プロファイルを表す。両プロファイルは、ビームの中心に明るい強度最高点と、ビームの中心から一定間隔離れた場所に複数のより低い強度最高点とを有するエアリーパターンである。複数の強度最高点の間には、強度最小点が存在する。非減光レンズを通過するビームと比べて、有効ビームの非中心位置における複数の強度最高点は、より強度であるが、それでも中心の強度最高点よりは、はるかに低い。以下でより詳細に述べられるように、各強度最小点にはπ相の不連続点があるが、当該相は焦点において平面であり、焦点から照射軸に沿ってわずかに離れた場所においては、おおよそ平面である。さらに、π相の不連続点は、検出器６０３で検出可能である速さよりも、はるかに速い局所光速で検出器６０３到達する可能性がある。このことは、相の不連続点は、検出された信号に変化をもたらす可能性が低いということである。
【００９７】
遠視野において、サンプルセル６０２の先の修正ビーム６０７の強度プロファイルは、図５ｃに示された修正ビーム５０７の強度プロファイル、すなわち暗領域６０９を囲む光のリングに似ている。
【００９８】
いずれの光も減光レンズ６０４を通過させるためには、光源６０１からの入射光６０５のビーム幅は、オブスキュレーション６１３の直径よりも広くなくてはならない。このようにするためには、光源６０１によって照射された光の幅を広げる必要があるかもしれない。図６ａに示された装置６００では、光６０５の幅がビームエキスパンダ６１１を用いて拡大されている。ビームエキスパンダ６１１は、上述したビームエキスパンダ２１１と同一または類似したものであってもよい。
【００９９】
図６ａにおいて、オブスキュレーション要素６１３は、レンズ６１２の表面に取り付けられた、または適用されたオブジェクトを備える。代替的な例において、オブスキュレーション要素６１３は、オブジェクトを（レンズ６１２の表面に適用されたオブジェクトの代わりに、または該オブジェクトに加えて）、光６０５の中心部分がサンプルセル６０２に届くのを妨げるように、レンズ６１２に隣接して配置された、オブジェクトを備えていてもよい。このようなオブジェクトは、レンズ６１２の手前、または後方に配置されていてもよい。

【０１００】
　具体的な例において、検出器は、オブスキュレーション要素として機能してもよい。具体的には、暗領域６１０に配置され、π角度散乱光を検出する検出器がオブスキュレーション要素として用いられてもよい。
【０１０１】
　検出器６５３がオブスキュレーション要素として用いられる装置６００の一例が、図６ｃに示されている。この例において、レンズ６１１はその中心を貫く開口部６１４を備えている。検出器６５３は、少なくとも部分的に開口部６１４内に配置されている。検出器６５３のアクティブな検出領域は、π角度またはπ角度付近の後方散乱光が検出可能なように、サンプルセル６０２に対向している。アクティブな検出領域は入射光６０５とは反対の方向を向いており、光６０５からの有意な信号は検出しない。検出器６５３は物理的な遮断物を形成して、入射光６０５の中心部分が通過するのを防ぐ、オブスキュレーション要素として機能する。このような配置によって、π度散乱を測定するための、特にコンパクトなシステムが提供されてもよい。また、装置６００は、ゼロ度散乱光および低角度の散乱光を検出するように配置された検出器６０３を備えていてもよい。
【０１０２】
　別の例において、光学素子２０４は、２つのコヒーレント光源と、１枚または複数枚のレンズ、または、光をサンプルセルに導くように構成された他の光学装置を備えていてもよい。
【０１０３】
　該２つのコヒーレント光源は、２つの異なる光源、例えば２つのコヒーレントな関係のレーザ、を備えていてもよい。その代わりに、２つのコヒーレント光源は、１つの光源と、ビームを第１部分と第２部分とに分割するように配置され、当該第１部分と第２部分とが２つのコヒーレント光源として機能する、ビームスプリッタとを備えていてもよい。
【０１０４】
　図７は、ビームスプリッタ７１５とレンズ７１２とを備える、光を修正する光学素子７０４を有する装置７００を示す。装置７００は装置２００と同一のものであってもよいが、光学素子７０４を光学素子２０４として有している。
【０１０５】
　ビームスプリッタ７１５は、光源７０１からの光の２つの部分、すなわち、第１部分７０５ａと第２部分７０５ｂとに分割する。図示の例において、ビームスプリッタ７１５は第１部分７０５ａを反射し、第２部分７０５ｂを伝送する。具体的には、ビームスプリッタ７１５は、入射する光の５０％（または４９％～５１％の間）を反射して、第１部分７０５ａを形成してもよいが、その代わりに、反射する光源７０１からの入射光を他の任意の割合で反射してもよい。
【０１０６】
　図示された例において、反射した第１部分７０５ａはレンズ７１２の表面に導かれる。ミラー７１６を用いて、第２部分７０５ｂをレンズ７１２の表面に導く。ミラー７１６は、第１部分７０５ａと第２部分７０５ｂとが、レンズ７１２の表面に入射するときに並行する方向に沿って進むように、第２部分７０５ｂを反射するように配置される。代替的な例において、追加の、または代替的な反射光学装置または屈折光学装置が、光の２つの部分７０５ａ、７０５ｂをレンズ７１２の表面に導くように用いられてもよい。
【０１０７】
　レンズ７１２は、第１部分７１５ａをサンプルセル７０２に向かって第１の方向に偏向する。レンズ７１２は第２部分７１５ｂを第２の方向にサンプルセル７０２に向かって偏向する。２つの偏向された部分が、修正ビーム７０７を形成する。第１の方向は、第２の方向とは反対の方向である。好適な例において、これは、第１部分７１５ａと第２部分７１５ｂとがレンズ７１２の光軸（または中心）に対して向かい合う位置においてレンズ７１２に入射するように、レンズ７１２を配置することによって実現する。レンズ７１２は、その光学軸に対して対称である。

【０１０８】
偏向された第１部分７０５ａおよび第２部分７０５ｂを備える修正ビーム７０７は、サンプルセル７０２にて集束する。当該２つの部分はサンプルセル７０２内で互いに干渉し、有効ビーム７０８を生成する。有効ビーム７０８は、照射軸７０６と直交する方向に、照射軸７０６から離れて位置する２次的な強度の縞を有する、前方に（すなわち、照射軸７０６に沿って）進む平面波であるように見える。２次的な強度の縞は、例えば、図示されたサンプルセル７０２とは別の毛細管セル内のサンプルを、２次的な強度の縞のうちの１本の軌跡に置くことによって、当該小さなサンプルを照光するために用いられてもよい。
【０１０９】
修正ビームは、照射軸に沿ってサンプルセル７０２から離れる両方向に、発散し、発散したビーム部分の間に暗領域７０９，７１０をそれぞれサンプルセル７０２の後方および手前に生成する。暗領域７０９、７１０に配置された検出器は、ゼロ度散乱、または低角度散乱を検出可能であり、暗領域７１０に配置された検出器は、装置２００に関して上述したように、π度またはπ度付近の散乱光を検出可能である。
【０１１０】
装置７００の図示された例において、１枚のレンズ７１２は、光の第１部分７０５ａおよび第２部分７０５ｂを偏向するために用いられたが、他の例においては、２枚以上のレンズを用いることも可能である。いくつかの例において、第１部分７０５ａおよび第２部分７０５ｂはそれぞれ、別のレンズに入射してもよい。該複数のレンズは、第１２部分７０５ａおよび第２部分７０５ｂをサンプルセル７０２における共通点へと偏向するよう配置され、有効ビーム７０８を生成すればよい。さらに、第１部分７０５ａおよび第２部分７０５ｂにコヒーレントな追加の光源の光が、サンプルセル７０２へと偏向されてもよい。例えば、追加のビームスプリッタを用いて、光源７０１からの光をさらなる部分に分割してもよい。
【０１１１】
装置７００のいくつかの例において、光の第１部分７０５ａおよび第２部分７０５ｂの一方を、例えばビームダンプを用いて、遮断することが可能であってもよい。その場合、遮断されていない方の部分は、修正ビームを形成することなく、従来の方法でサンプルを照光するために用いられてもよい。従来の照明から散乱した光は、検出器７０３または追加の検出器を用いて検出されてもよい。このような方法で、装置７００は容易に改良され、従来の高角度散乱測定法をとることが可能である。
【０１１２】
状況によっては、既存の散乱測定装置をゼロ度散乱または低角度散乱、またはπ度またはπ度付近での散乱が測定可能なようにアップグレードすることが望ましいかもしれない。例えば、既存の検出器を再利用することが望ましいかもしれない。
【０１１３】
図８は装置８００の一部の例を示している。装置８００は、実質的に装置５００に類似しているが、検出器を暗領域８０９内に配置する代わりに、検出器を他の位置、この例では照射軸８０６から１７°の位置、に配置する。これは、例えば、既存の装置における検出器の位置であってもよい。
【０１１４】
装置８００は、暗領域８０９内であって、照射軸８０６上に配置されたプリズム８１６を備える。プリズム８１６は、ゼロ度散乱および低角度散乱を、照射軸８０６に対して別の角度に偏向するように構成されている。この場合、散乱光は照射軸８０６に対して１７°の角度で偏向され、ゼロ度散乱光が散乱角度から１７°の散乱軸に沿って配置された検出器によって検出可能になっている。プリズム８１６は、散乱光が検出器によって検出可能なように、散乱光をその他の任意の角度に偏向するように構成されていてもよい。
【０１１５】
修正ビーム８０７が確実に全く検出器に届かないように、またはわずかな量だけが検出器に届くようにするために、図８に示されるように（光を捕捉して光学的ノイズを防ぐ）

１つまたは複数のビームダンプ８１７が任意で用いられてもよい。
【０１１６】
図８では、アキシコンレンズを光学素子８０４として用いる装置８００が示されているが、偏向プリズム８１６および／または１つまたは複数のビームダンプ８１７が、その他の任意の光学素子を備える装置、特に装置２００，５００，６００，７００において用いられてもよい。プリズム８１６の代わりに、適切に配置されたミラー等の、その他の任意の偏光要素を用いて散乱光を検出器へと偏向させてもよい。
【０１１７】
既存の装置のさらなる改良を可能にするため、光学素子（例えばアキシコンレンズ）８０４、サンプルセル８０２、プリズム８１６、および任意で複数のビームダンプ８１７がボディ８１８上に支持され、ボディ８１８は既存の装置のサンプルホルダ内に配置されるように構成されていてもよい。ボディ８１８は、例えば、キュベットホルダと一緒に用いられてもよく、透明であってもよい（例えばガラス）。このことによって、大幅に改良を要することなく、既存の装置を容易に改良し、新たな構成要素が容易に取り外すことが可能になってもよい。例えば、既存の装置の大きなサンプルホルダは、１２ｍｍｘ１２ｍｍのキュベットホルダであってもよい。光学素子８０４、サンプルセル８０２（例えば毛細管セル）、プリズム８１６、および任意で複数のビームダンプ８１７は、例えば基板またはホルダに取り付けられ、その後、取り外し可能にキュベットホルダ内に配置して、既存の装置を改良してもよい。
【０１１８】
装置を制御するためのソフトウェアは、ボディ８１８（またはボディと光学素子とを備える光学アセンブリ）が装置内に設置されると、例えば付属品が存在する旨を示すユーザの入力に基づいて、認識するように構成されていてもよい。ボディ８１８が使用されると、当該ソフトウェアはゼロ度モードで作動し、従来の高角度散乱測定ではなく、ゼロ度散乱測定を行うように装置を作動させてもよい。ボディまたは光学アセンブリは、装置に設置されたときに、例えばボディに付されたバーコードを検出することによって、当該ソフトウェアおよび装置によって自動的に検出されてもよい。その代わりに、ソフトウェアのユーザが、ソフトウェアのゼロ度モードのオプションを選択してもよい。
【０１１９】
いくつかの例において、例えば上述の装置において、サンプルセルはウェルプレート、またはオートサンプルラーのトレイのウェルであってもよい。
従来の装置において、サンプルウェル内のサンプルから散乱した後方散乱光を測定するのは、特にサンプルウェルの体積が小さい場合には、困難であり得る。π度からわずかな角度しか離れていない場所でも、散乱光および／または照明光は、ウェルの壁によって遮断されやすい。
【０１２０】
このような問題は、本発明の光学素子を用いることによって解決することが可能である。照明光は、ウェルの壁に平行な光軸に沿って、サンプルウェルに直接入射可能であり、照明光が壁によって遮断させるのを防ぐ。π度、またはπ度に非常に近い角度で散乱した光路は、壁によって遮断されることがない。この後方散乱光は、上述したように、暗領域内の検出器を用いて検出可能である。
【０１２１】
ウェルプレートを使用した装置９００の例が、図９に示されている。
装置９００（図９には図示なし）は、光ビーム９０５ａ，９０５ｂ，および９０５ｃを生成する複数の光源（他の数の光源も可能である）を備える。該複数の光源は、複数のレーザ、または、１本の光のビームを複数のビーム９０５ａ，９０５ｂ，９０５ｃに分割する複数のビームスプリッタであってもよい。光のビーム９０５ａ，９０５ｂ，９０５ｃはそれぞれ、ウェルプレート９１９の個別のウェル９０２ａ～９０２ｃを照光し、別々の光学素子９０４ａ～９０４ｃによって修正される。光学素子９０４ａ～９０４ｃは、上述の光学素子のうちの任意の光学素子を備えていてもよい。複数の照明ビームおよび対応する

複数の検出装置を用いることによって、複数のウェルプレートの平行分析が容易になる。
【０１２２】
　サンプルウェル９０２ａ～９０２ｃ内のサンプルから複数の照射軸に沿って散乱した光（すなわち、ゼロ度散乱）、またはゼロに近い角度で散乱した光は、暗領域９０９ａ～９０９ｃ内にそれぞれ配置された検出器９０３ａ～９０３ｃによって検出されてもよい。サンプルウェル９０２ａ～９０２ｃにおけるサンプルから照射軸９０６ａ～９０６ｃに沿って後方に散乱した光（すなわち、π度散乱）、またはπ度に近い角度で散乱した光は、暗領域９１０ａ～９１０ｃにそれぞれ配置された検出器９５３ａ～９５３ｃによって検出されてもよい。
【０１２３】
　いくつかの例において、１つまたは複数の光学素子９０４ａ～９０４ｃは、減光レンズ６０４に類似した減光レンズを備えていてもよい。この場合、オブスキュレーション要素は、図６ｂに示した装置と同様に、それぞれ後方散乱検出器９５３ａ～９５３ｃであってもよい。検出器９５３ａ～９５３ｃは、例えば、光ファイバに光学的に連結されたＧＲＩＮ（屈折率分布型）レンズを備えていてもよい。検出器９５３ａ～９５３ｃは、該レンズの後方、またはレンズの開口部（図９では図示なし）を貫通して配置されていてもよい。
【０１２４】
　上記の装置の例のいずれにおいても、追加の検出器を用いて追加の角度で散乱した光を検出してもよい。具体的には、追加の検出器は、照射軸に対して９０°の角度で散乱した光を検出するように配置されていてもよい。照射軸に対してゼロ度および９０°に沿って散乱した光を同時に測定することは、サンプル中の粒子の特性を抽出するのに特に有用であるかもしれない。上記の検出器はいずれも、追加の角度で散乱した光を検出するために移動可能であってもよい。例えば、ゼロ度で散乱した光、および１つまたは複数のゼロではない角度で散乱した光は、ゼロ度の散乱角に対する散乱強度の変化率を予測するために測定されてもよい。このような測定は、例えば、サンプル中の粒子の回転半径を測定するために用いられてもよい。
【０１２５】
　上記装置の例のいずれにおいても、装置は、ＵＶ検出器または屈折率検出器等の、１つまたは複数の独立した濃度検出器をさらに備えていてもよい。
　上述の装置のいずれかにおける検出器によって収集されたデータは、有効ビームと光源からの光との差異を考慮して修正の必要がある場合がある。例えば、有効ビームの見かけの伝搬ベクトル（修正ビームにおける伝搬ベクトルの和によって与えられる）は、修正ビームの伝搬ベクトルの角度により、光源からの光の伝搬ベクトルよりも短くなる。このような短縮は、測定データを修正しなければ、屈折率の変化として間違って解釈をされてしまう場合がある。
【０１２６】
　いくつかの例において、散乱光は、検出器システムの一部として、シングルモードファイバに結合されてもよい。例えば、ＧＲＩＮレンズを用いて、上述のように散乱光を光ファイバに結合してもよい。
【０１２７】
　装置が結像システムを備える場合、すなわち、サンプルセル内に、例えば光源の像が形成される場合、軸外の散乱光をファイバに結合するのは困難な場合がある。このような光を結合するのは可能ではあるが、結合効率は、軸上の光と比べて低くなる場合がある。加えて、不鮮明な像から散乱した光を改善された態様で阻止することが望ましい、それはこのことが測定においてさらなる照射角度の測定が可能となることを明らかにしているためである。
【０１２８】
　これらの現象を緩和するため、光学フィルタリング装置を用いて非合焦像からの散乱をフィルタにかけてもよい。図１０ａおよび１０ｂは、このような２つの光学フィルタリング装置を示している。両方の代替例において、光学フィルタリングシステムは、サンプル

セル１００２からゼロ度および低角度で散乱した光を集光および集束するための、集光レンズ１０５１を備えている。両方の代替例は、さらに、光を光学ファイバ１０５３へと結合するように構成された１組のカップリングレンズ１０５２を備えるが、他の配置も想定される。少なくとも一方のレンズは、ＧＲＩＮレンズであってもよい。両方の例において、光源からの光はサンプルセル１００２内の像面１０５４に、像を形成する。当該像からの光は、サンプルセル１００２内のサンプルによって散乱される。

【０１２９】
図１０ａにおいて、光学フィルタリング装置は、共焦点絞り１０５５、すなわち、像面１０５４における像から散乱した光の焦点に配置された開口部を備えている。当該像から散乱した光は、レンズ１０５１により集光および集束される。共焦点絞り１０５５は、この像面散乱光の焦点に配置される。レンズ１０５１によって集光され、像面１０５４から散乱しなかった光は、異なる位置で集束される。よって、共焦点絞り１０５５において、実質的には像面１０５４からの光のみが集束され、開口部を通過することが可能になる。

【０１３０】
図１０ａにおいて、実線で示されたハッシュ化された光ビームが、像面１０５４における像から散乱された光を表しており、一方、破線で示された光ビームは非合焦像から散乱した光を表している。

【０１３１】
図１０ｂにおいて、視野絞り１０５６が共焦点絞り１０５５の代わりに用いられている。視野絞り１０５６は、特定の軸、例えば光学軸、に沿って像面１０５４における像から散乱した光の焦点に配置された、開口部を備えている。異なる軸に沿って散乱した光はいずれも、該開口部から離れた場所で集束するため、開口部を通過しない。

【０１３２】
図１０ｂにおいて、実線で示された斜線部分の光ビームは、像面１０５４における像から光学軸に沿って散乱した光を表しており、一方、破線で示された光ビームは、軸外に散乱された光を表している。

【０１３３】
初期のプロトタイプの減光レンズを光学素子として用いた装置による、例示的な実験の結果が図１１および図１２に示されている。
１７３°（後方散乱、非結像検知）、１７°（前方散乱、非結像検知）、およびわずかゼロ度（結像光学装置）の角度で６０ｎｍのラテックス粒子の分散液から散乱した光が検出された。図１１は、これらの検出角度それぞれの相関係数（線１２０１は１７３°での、線１２０２は１７°での、線１２０３はゼロ度での相関係数）を遅延時間の関数として示している。

【０１３４】
６０ｎｍのラテックス粒子の散乱のさらなるデータが、図１２に示されている。この図は、散乱角度１２．８°（線１３０１）、３．８°（線１３０２）、およびゼロ度（線１３０３）における相関関数を遅延時間の関数として示している。

【０１３５】
図１１および図１２の両図において、プロトタイプのゼロ度散乱検出は、従来の低角度検出器の方法（１７°および３．８°それぞれにおける）よりも、長い相関時間を有する。ゼロ度検出の相関曲線の指数形式は、１つの検出角度を示している。このことにより、サンプルの照光されている部分のうち検出された部分は、おおよそ平面な位相分布を有する像を実際に形成し、その後、当該像は、シングルモードファイバ検出経路によりサンプリングされることが証明されている。
上述した例においては、大量の液体サンプルの測定について説明したが、本発明の装置は、例えば装置のサンプル台に保持された固体のサンプルや、液体サンプルの液滴を含む、あらゆる形状のサンプルを調べるために用いられてもよい。例えば、サンプルセルは、調べるサンプルの液滴を保持するための液滴表面、またはウィッキング表面を備えていてもよい。このような装置は、図１３に示されている。

【０１３６】
　図１３は、装置１３００の一部を示しており、当該装置１３００において、光ビーム１３０５は光学素子１３０４によって修正され、サンプルセルの液滴表面１３０２に保持されているサンプル１３５７の液滴に導かれる修正ビーム１３０７を生成する。修正ビーム１３０７は自身に干渉して有効ビーム１３０８を液滴１３５７内に生成する。修正ビーム１３０７は、暗領域１３１０を形成する。後方散乱光は、検出器１３５３を用いて検出される。光学素子１３０４は、上述したどの光学素子であってもよい。その代わりに、またはそれに加えて、前記装置１３００は、上述した例と同様に、液滴表面１３０２を通過する前方散乱光を検出してもよい。
【０１３７】
　図示した例において、修正ビームは、液滴のわずかな部分のみを照光する。装置は、液滴のその同じわずかな部分から後方散乱光を検出することによって、表面の形状に基づくビームステアリングを避け、サンプルの屈折率に対する測定の感度を抑制する。
【０１３８】
　液滴表面を備えるサンプルセルの例は、出願人の同時継続中の欧州特許出願公開番号第２４０４１５４に記載されており、当該欧州特許出願を本願に参照により援用される。
【０１３９】
　図１４Ａおよび１４Ｂは、光学素子、例えば光学素子２０４、によって生成された有効ビームが、どのようにサンプル位置における平面波に近似するかを図示している。図１４Ａは、単一波長を有する平面波によって照光された減光レンズ、例えば減光レンズ６０４、によって生成された有効ビームとして、サンプルセルにおける、有効ビームの強度プロファイルを示している。図１４Ａは、減光レンズの焦点面１４３の領域における強度の等照線１４１を示している。図６Ｂに示された強度プロファイルと同様に、図１４は、極大ピークまたは光軸ｕ１４４を中心にした中心ローブ１４５、および、焦点面ｖにおける光軸からオフセットしたより小さな極大ピークを示している。図１４Ｂは、焦点面付近の位相変化を図示しており、ｙ軸は光学軸からの横断距離、およびｘ軸は焦点面からの縦断距離であるグラフに示された定位相の線を示している。
【０１４０】
　これらの図からわかるように、焦点面から～５以降の波長（すなわち、照明光の波長）では、有効ビームは平面波のように見える。焦点面から約５以内の波長では、位相面は光学軸に沿って進む平面波に対して予想されるものよりも、互いに対して近くなっている。しかし、検出容量の大きさ（検出光路と照明光路とが一致する量として定義されてもよい）は通常、長さがミリオーダーであるため、この領域の焦点面付近の特有な位相変化は、（（５ｘ６３３ｎｍ）／１ｍｍ）～３ｘ１０$^{-3}$の小さな体積分率のみを構成し、従って、粒子測定の目的には、ごくわずかなものであると考えられ得る。
【０１４１】
　しかし、いくつかの実施例において、粒子の特性を測定する際に、モデルを用いて平面波からの有効ビームのあらゆる偏差を補正してもよい。例えば、適切に変更された屈折率が偏差の領域（すなわち、焦点面の５～６以内の波長）に割り当てられてもよい。
【０１４２】
　焦点面ｖの軸に沿った中心ローブ１４５の横方向の範囲が、以下の式を用いて計算されてもよい。
【数９】

$$v = \frac{2\pi}{\lambda}\left(\frac{a}{f}\right)|r| \qquad (9)$$

焦点面ｖにおいてｒ＝（ｘ^{2}＋ｙ２）０。^{5}である場合、直径１０ｍｍ、波長６３３ｎｍの照明光を有する１００ｍｍの焦点距離レンズの場合も同様であり、ｖ＝π（すなわち、

中心の最高点からπ異なる層を有する焦点面に沿った点）の場合、｜ｒ｜＝３．５μｍである。

【０１４３】

これは、検出光路１４２が分析するには、比較的小さなサイズである。しかし、検出光路が検出ビーム（図１４Ａにおいて点線で示された）と同じであるとみなすと、屈折率ｎ（水の場合は＝１．３３）の媒体における焦点距離ｆ＝１００ｍｍのレンズに入射するレーザの直径ｘｌａｓｅｒの焦点におけるビームウェストは、以下の式により、求められる。

【数１０】

$$x_{focus} = \frac{\lambda f}{n \pi x_{laser}}. \quad (10)$$

よって、半径３．５μｍ以内の領域を検出するのに必要なレンズにおけるビームの大きさは、ｘｌａｓｅｒ＝（６３３ｎｍｘ１００ｍｍ）／（１．３３ｘπｘ３．５μｍ）＝４．３ｍｍである。このビームの大きさは、容易に獲得可能であり、図１４Ａにおける中心ローブからの散乱を検出することは可能であるということを証明している。高品質、最良の形状、または対のレンズを用いて、焦点面の領域内の像を劣化させる場合がある結像収差を、低減させてもよい。

【０１４４】

検出経路が中心ローブを越えた領域を分析をする場合でも、例えば同等の検出ビームが図１４Ａに示されたものよりも広い場合、または１０°未満の角度の光が検出された場合でも、照光する有効ビームは、まだ十分に平面波に近似している。図１４Ｂに示されるように、有効ビームは、相の不連続点を示している。しかし、相の波面は局所光速でサンプルを通過して進む。よって、屈折率ｎの分散体において、相がφ＝ｋｘであり、ｋ＝２π／λである場合、不連続点πラジアンに対しては、ｘ＝π／２、およびδｔ＝ｘ／（ｃ／ｎ）＝６３３ｎｍｘ１．３３／（ｃｘ２）～１．４ｘ１０$^{－１６}$倍である。言い換えると、各不連続点は検出領域を時間尺度～１０$^{－１６}$倍で通過する。この時間尺度は従来の検出器が検出するのには速すぎるため、不連続点は検出器によって測定される信号に著しい影響を及ぼすことはない。

【０１４５】

例えば、自己相関検出方法を用いて信号を検出する場合、１つの検出器ではデッドタイムよりも早いイベントを検出することは不可能である。典型的な最新の、アバランシェフォトダイオード検出器は、１２．５ナノ秒のデッドタイムを有するため、位相面における不連続点は検出不可能であり、既に述べたとおり、界は、検出量の大部分がごくわずかな領域を除いて、前進する平面波であるかのように焦点面の５～６波長内で作用する。

【０１４６】

他方で、相互関係検出方法では、デッドタイムは２つ以上の検出器間で無相関なため、ゼロ時間と互いに関係付けることが可能である。しかし、上で計算した時間尺度で、効果的に互いに関係付けるために、過度の高入力レーザなしで、十分な光子が捕捉されるということは起こりそうにない。このような高入力レーザは、焦点位置で不要なジュール加熱を引き起こすかもしれず、また、十分に高い出力は、分散体と分散相との両方において、非線形的な光学的効果を引き起こすかもしれない。

【０１４７】

したがって、上記の粒子特性測定装置の例において、光学素子によって生成された効果的な波は、平面波に近似している。全ての実際に検出可能な目的に対して、サンプルは、従来の平面波によって照光されているかのように照光されるが、ゼロ散乱光およびπ散乱光の検出を可能にするという利点を有する。

【０１４８】

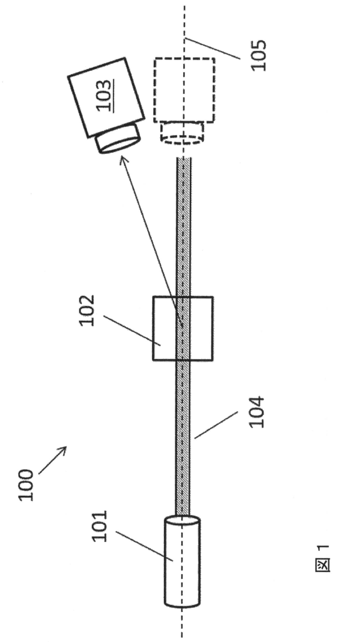
他の実施例は、付属の請求項によって定義されるように、本発明の範囲内である。

［参考文献］

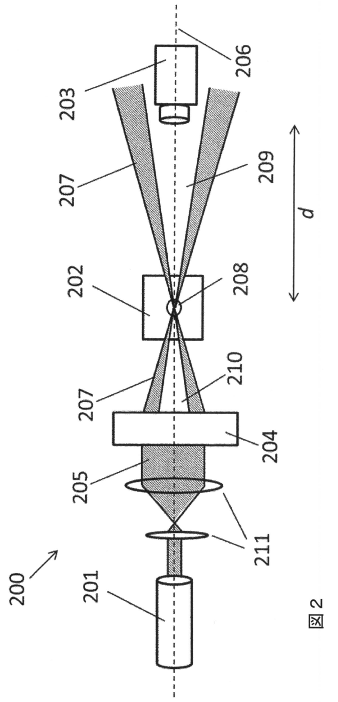
1)　Dynamic Light Scattering, Berne and Pecora, Dover (2000)
2)　Non-negative least-squares truncated singular value decomposition to particle size distribution inversion from dynamic light scattering data., Appl Opt. 2010 Dec 1;49(34):6591-6, Zhu X1, Shen J, Liu W, Sun X, Wang Y.
3)　Koppel, Dennis E. (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.
4)　G. Maret and P.E. Wolf, Z. Phys. B - Condensed Matter 65, 409-413 (1987
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

【図面】

【図１】



【図２】



【図３】

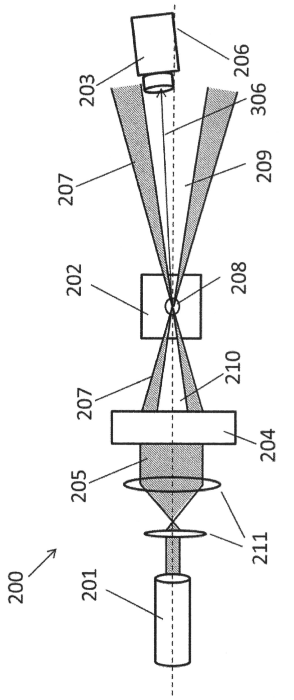


図３

【図４】

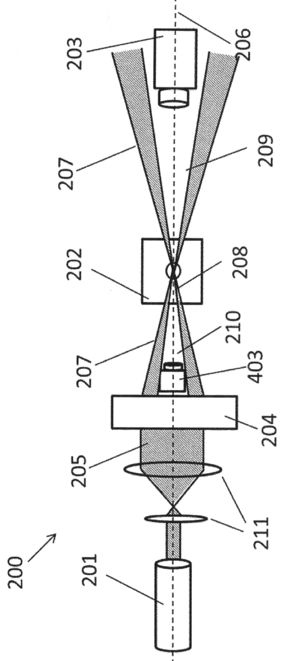


図４

【図５ａ】

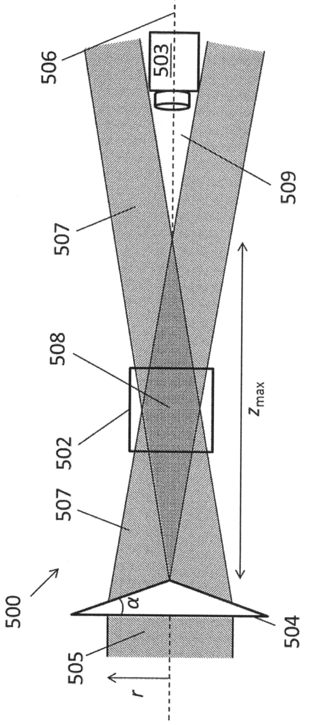


図５ａ

【図５ｂ】

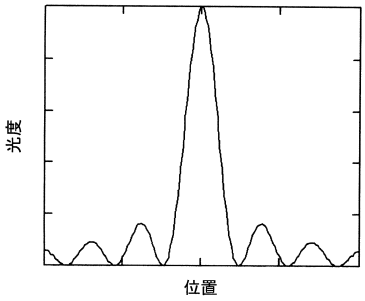


図５ｂ

【図６ａ】

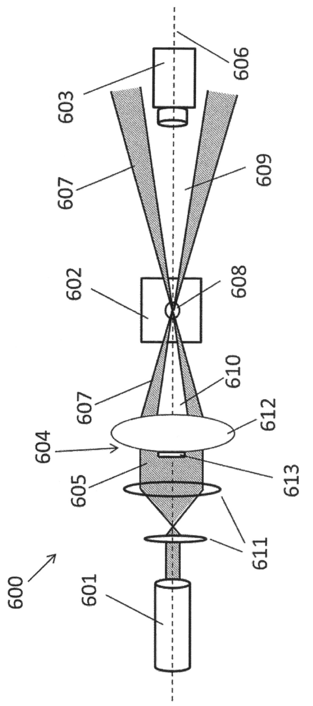


図６ａ

【図６ｂ】

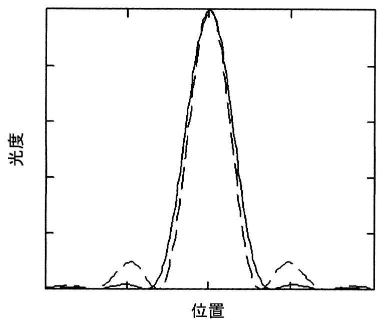


図６ｂ

【図６ｃ】

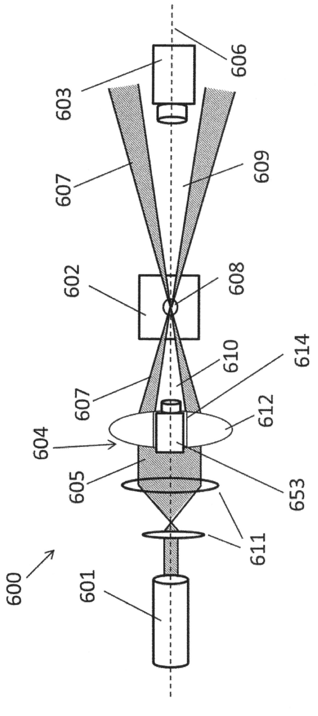


図６ｃ

【図７】

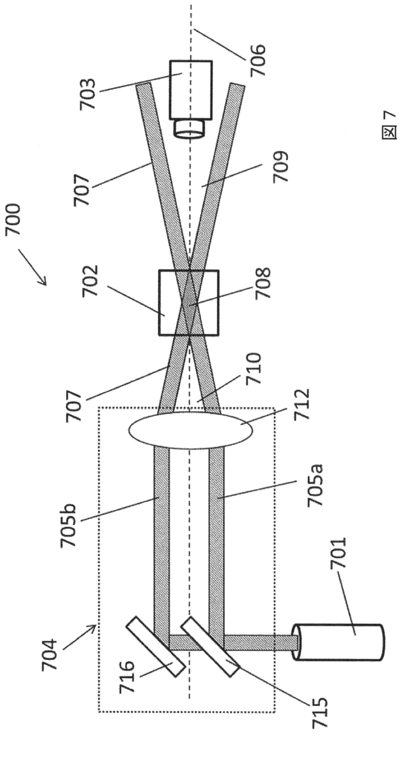


図７

【図８】

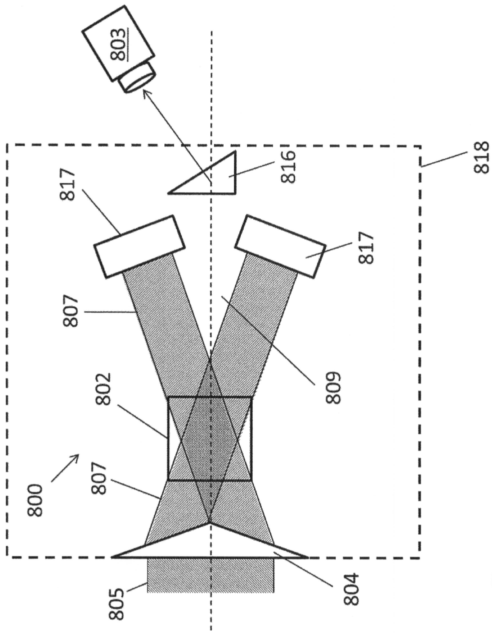


図8

【図９】

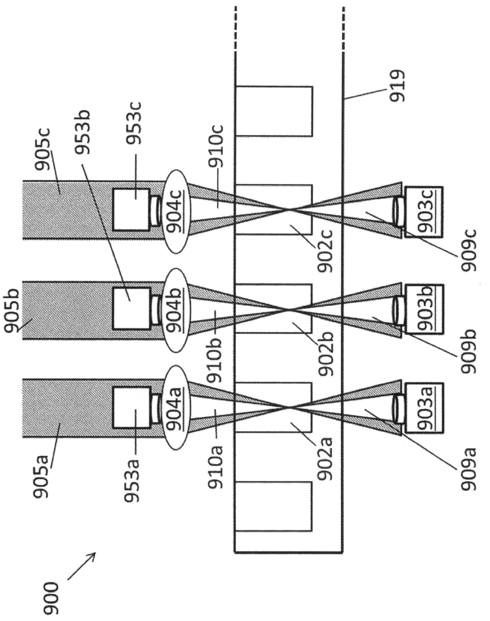


図9

【図１０ａ】

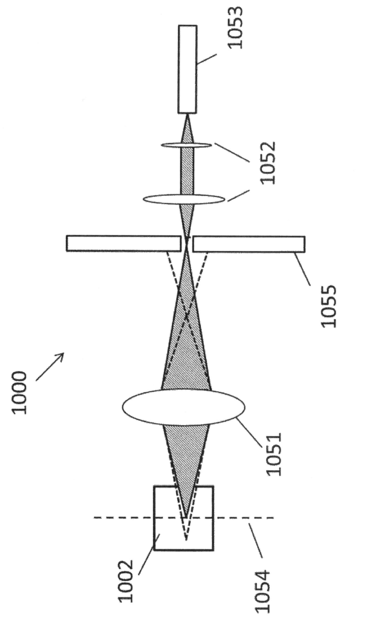


図１０ａ

【図１０ｂ】

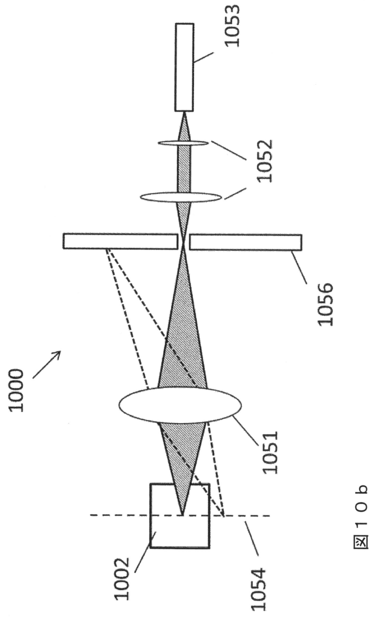


図１０ｂ

【図１１】

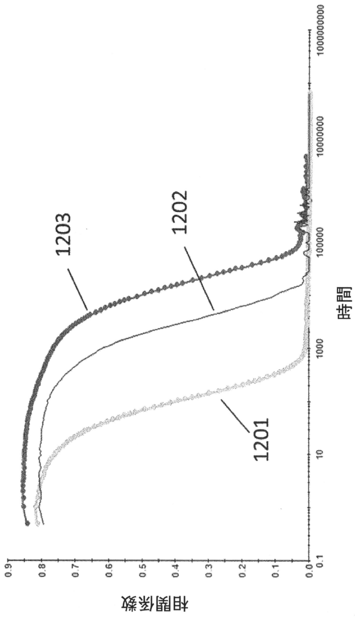


図１１

【図１２】

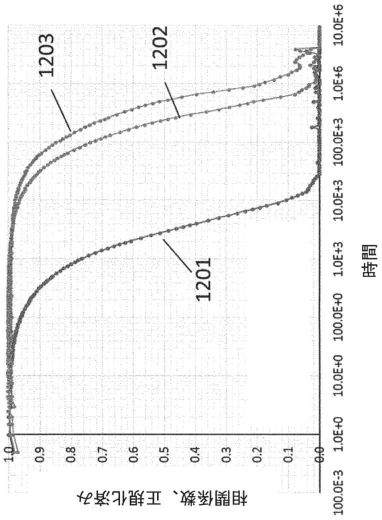


図１２

【図１３】

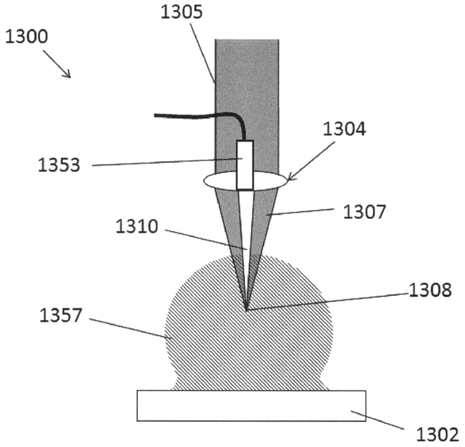


図１３

【図１４Ａ】

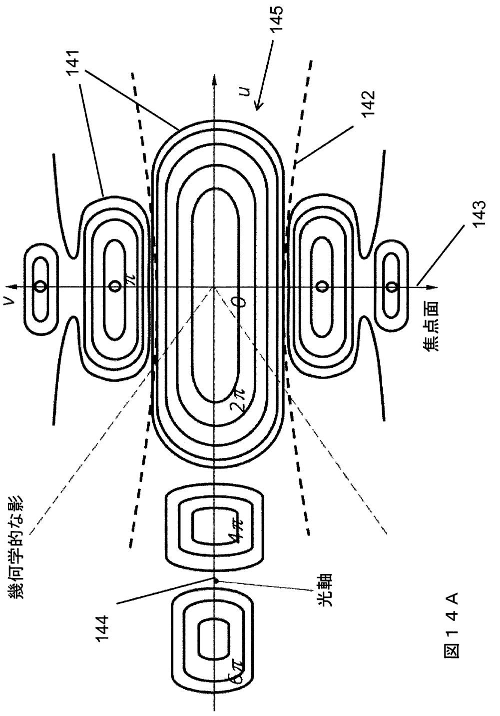


図１４Ａ

【図１４Ｂ】

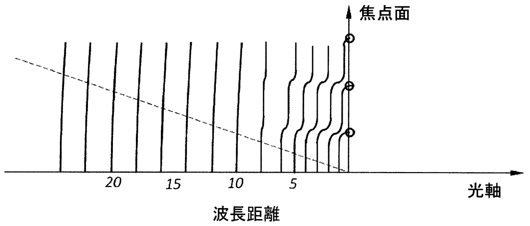


図１４Ｂ

フロントページの続き

ックスゼット　ウスターシャー　マルバーン　グローブウッド　ロード　エニグマ　ビジネスパーク　マルバーン　インストゥルメンツ　リミテッド内
審査官　海野　佳子
(56)参考文献　特表２０１０－５３２４６８（ＪＰ，Ａ）
特開２０１６－０２６３０１（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２００５／０２６４８０９（ＵＳ，Ａ１）
特表２０１５－５００４６７（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１２／１２７８８０（WO，Ａ１）
特開平０７－１８２４３９（ＪＰ，Ａ）
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｇ０１Ｎ　１５／００－１５／１４