



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110402380 B

(45) 授权公告日 2022.06.10

(21) 申请号 201780087992.8

戴维·布赖斯

(22) 申请日 2017.10.24

(74) 专利代理机构 成都超凡明远知识产权代理有限公司 51258

(65) 同一申请的已公布的文献号

专利代理人 王晖 吴莎

申请公布号 CN 110402380 A

(43) 申请公布日 2019.11.01

(51) Int.CI.

(30) 优先权数据

G01N 15/02 (2006.01)

15/454,814 2017.03.09 US

G01N 27/447 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

G01N 15/00 (2006.01)

2019.09.04

G01N 21/47 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/GB2017/053204 2017.10.24

DE 202016006846 U1, 2016.12.23

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 2016034902 A1, 2016.03.10

W02018/162869 EN 2018.09.13

US 2014152986 A1, 2014.06.05

(73) 专利权人 马尔文帕纳科公司

US 2015115174 A1, 2015.04.30

地址 英国伍斯特郡

CN 87214585 U, 1988.06.29

(72) 发明人 贾森·塞西尔·威廉·科比特

CN 106333650 A, 2017.01.18

审查员 林明娜

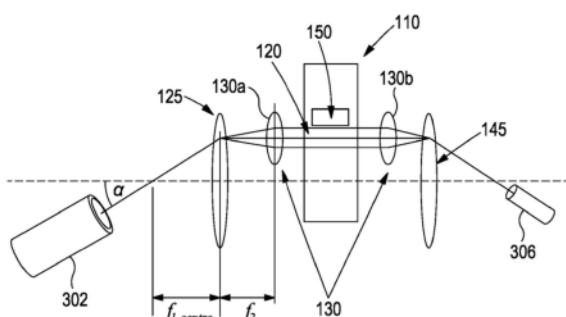
权利要求书4页 说明书17页 附图11页

## (54) 发明名称

利用可调焦透镜的粒子表征

## (57) 摘要

一种粒子表征设备，包括：光源(302)，该光源用于利用光束照射样品；检测器(306)，该检测器布置成检测来自光束(108)与样品的相互作用的散射光；可调焦透镜(125、145)，该可调焦透镜布置成从散射体积收集用于检测器(306)的散射光和/或将光束(108)引导到样品中；样品保持器(110)，该样品保持器具有一对相对的电极，并且被配置为将样品保持在该对电极之间的测量体积中的适当位置，使得样品的平面表面与电极表面正交地对准，该平面表面(150)邻近散射体积，其中，对可调焦透镜(125、145)的调整引起通过使散射体积移动对平面表面(150)和散射体积的相对位置的调整。



1. 一种粒子表征设备,所述粒子表征设备被配置为确定待测试样品的平面表面的zeta电位,所述设备包括:样品保持器,所述样品保持器具有一对相对的电极,并且被配置为将所述样品保持在该对电极之间的测量体积中的适当位置,使得所述样品的所述平面表面与电极表面正交地对准,所述平面表面邻近散射体积;光源,所述光源用于利用光束照射所述散射体积;检测器,所述检测器被布置成检测来自所述光束与所述散射体积的相互作用的散射光;可调焦透镜,所述可调焦透镜被布置成从所述散射体积收集用于所述检测器的所述散射光和/或将所述光束引导到所述散射体积中;其中,对所述可调焦透镜的调整引起通过使所述散射体积移动对平面样品表面和所述散射体积的相对位置的调整。

2. 根据权利要求1所述的设备,所述设备被配置为使得对所述平面样品表面和所述散射体积的相对位置的调整不包括使照射光学路径或检测光学路径中的任何光学元件平移。

3. 根据权利要求1所述的设备,还包括聚焦透镜,所述聚焦透镜设置在所述可调焦透镜和所述样品之间。

4. 根据权利要求3所述的设备,其中,所述聚焦透镜具有在所述可调焦透镜的主平面上的焦点。

5. 根据权利要求3或4所述的设备,其中,所述聚焦透镜具有在样品池内的焦点,所述样品池被配置为接收所述样品保持器。

6. 根据权利要求1所述的设备,其中,所述可调焦透镜包括照射可调焦透镜,所述照射可调焦透镜被配置为将所述光束引导到所述散射体积中。

7. 根据权利要求1或权利要求6所述的设备,其中,所述可调焦透镜包括检测可调焦透镜,所述检测可调焦透镜被配置为收集用于所述检测器的所述散射光。

8. 根据当引用权利要求6时的权利要求7所述的设备,其中,所述设备能够被配置为协同地调整所述照射可调焦透镜和所述检测可调焦透镜。

9. 根据权利要求1所述的设备,其中,所述散射体积的位置能够在不使透镜或透镜元件平移的情况下进行调整。

10. 根据当引用权利要求6时的权利要求7所述的设备,包括:检测光学路径,所述散射光通过所述检测光学路径到达所述检测器;以及照射光学路径,所述光束从所述光源通过所述照射光学路径到达所述散射体积,其中:

所述可调焦透镜具有光轴,

所述检测光学路径在所述检测可调焦透镜的与所述散射体积相反的一侧上与所述光轴成第一非零角度,

所述照射光学路径在所述照射可调焦透镜的与所述散射体积相反的一侧上与所述光轴成第二非零角度。

11. 根据权利要求10所述的设备,其中,所述第一非零角度和第二非零角度基本上相等。

12. 根据权利要求11所述的设备,其中,所述第一非零角度和/或第二非零角度在5度至15度之间,和/或能够为10度或以下或者为5度或以下。

13. 根据权利要求10至12中任一项所述的设备,其中,在所述散射体积处所述检测光学路径和所述照射光学路径之间的角度为10度或以下。

14. 根据权利要求10至12中任一项所述的设备,其中,当所述可调焦透镜被调整时,所

述检测光学路径和所述照射光学路径两者在所述测量体积中保持基本上平行于所述平面样品表面。

15. 根据权利要求10至12中任一项所述的设备,其中,所述照射光学路径和所述检测光学路径位于不同的平面中。

16. 根据权利要求10至12中任一项所述的设备,包括光源耦合透镜,所述光源耦合透镜布置在所述照射光学路径上处于所述光源和所述可调焦透镜之间,所述光源耦合透镜被布置成将所述照射光学路径聚焦在所述可调焦透镜的主平面上。

17. 根据权利要求10至12中任一项所述的设备,包括检测器耦合透镜,所述检测器耦合透镜布置在所述检测光学路径上处于所述检测器和所述可调焦透镜之间,所述检测器耦合透镜被配置为将所述检测光学路径聚焦在所述可调焦透镜的主平面上。

18. 根据权利要求10至12中任一项所述的设备,其中,所述照射光学路径位于第一平面中,并且所述检测光学路径位于第二平面中,并且所述第一平面与所述第二平面成非零角度。

19. 根据权利要求18所述的设备,其中,所述第一平面和所述第二平面之间的角度限定散射角度。

20. 根据权利要求1所述的设备,所述设备被配置为使得下述方式引起所述散射体积的增加:所述方式即通过改变所述可调焦透镜的焦距,将所述散射体积的位置移动得更接近所述平面样品表面。

21. 根据权利要求1所述的设备,还包括分束器,所述分束器被配置为将照射光束中的一些照射光束引导到所述检测器上,以与来自检测光学路径的所述散射光混合。

22. 根据权利要求21所述的设备,还包括致动器,所述致动器用于使照射光学路径和/或所述检测光学路径中的至少一个光学元件移动/振动,以便通过所述照射光学路径和/或所述检测光学路径的空间光调制来促进调制的外差光学检测。

23. 根据权利要求1所述的设备,包括处理器,所述处理器被配置为基于所述检测器的输出执行所述zeta电位测量。

24. 根据权利要求1所述的设备,其中,所述可调焦透镜包括可变形透镜。

25. 根据权利要求1所述的设备,其中,所述可调焦透镜包括折射率能通过施加刺激被改变的材料。

26. 根据权利要求1所述的设备,其中,所述可调焦透镜被布置成收集下述中至少之一:前向散射光、后向散射光和侧向散射光。

27. 一种粒子表征设备,包括:光源,所述光源用于利用光束照射样品;检测器,所述检测器被布置成检测来自所述光束与所述样品的相互作用的散射光;以及可调焦透镜,所述可调焦透镜被布置成从散射体积收集用于所述检测器的所述散射光和/或将所述光束引导到所述样品中,其中,所述设备被布置成使得对所述可调焦透镜的焦距的调整引起所述散射体积的位置的变化,而不引起照射光学路径和检测光学路径之间的角度的变化。

28. 根据权利要求27所述的设备,其中,沿着所述照射光学路径和/或所述检测光学路径在所述可调焦透镜和所述样品之间设置有聚焦透镜。

29. 根据权利要求28所述的设备,其中,所述聚焦透镜能够具有在所述可调焦透镜的主平面上的焦点。

30. 根据权利要求28所述的设备,其中,所述聚焦透镜具有在样品池内的焦点。
31. 根据权利要求27所述的设备,其中,所述散射体积的位置能够在不使透镜或透镜元件平移的情况下进行调整。
32. 根据权利要求27至31中任一项所述的设备,还包括样品池和/或样品池保持器,用于接收所述样品。
33. 根据权利要求27至31中任一项所述的设备,包括:检测光学路径,所述散射光通过所述检测光学路径到达所述检测器;以及照射光学路径,所述光束从所述光源通过所述照射光学路径到达所述样品;其中,所述检测光学路径和所述照射光学路径中至少之一通过所述可调焦透镜。
34. 根据权利要求33所述的设备,其中,所述检测光学路径和所述检测光学路径两者都通过所述可调焦透镜。
35. 根据权利要求27至31中任一项所述的设备,其中,所述可调焦透镜包括光轴,并且检测光学路径与所述光轴成第一非零角度,并且所述照射光学路径与所述光轴成第二非零角度。
36. 根据权利要求35所述的设备,其中,所述第一非零角度和第二非零角度基本上相等。
37. 根据权利要求36所述的设备,其中,所述第一非零角度和/或所述第二非零角度均在5度至15度之间,和/或为10度或以下或者为5度或以下。
38. 根据权利要求37所述的设备,其中,在所述散射体积处所述检测光学路径和所述照射光学路径之间的角度为10度或以下。
39. 根据权利要求27至31中任一项所述的设备,其中,所述照射光学路径和所述检测光学路径位于共同平面中。
40. 根据权利要求33所述的设备,其中,所述检测光学路径和所述照射光学路径在距所述可调焦透镜一定距离的第一位置处相交。
41. 根据权利要求40所述的设备,其中,所述第一位置在所述可调焦透镜的光轴上。
42. 根据权利要求40所述的设备,其中,所述可调焦透镜能操作以具有使所述可调焦透镜的焦点与所述第一位置共同定位的焦距。
43. 根据权利要求42所述的设备,其中,所述可调焦透镜在所述焦点与所述第一位置被共同定位时是无动力的。
44. 根据权利要求27至31中任一项所述的设备,所述设备被配置为使得下述方式引起所述散射体积的减小:所述方式即通过改变所述可调焦透镜的焦距,将所述散射体积在所述样品中所处的位置移动得更接近所述光源。
45. 根据权利要求27至31中任一项所述的设备,还包括分束器,所述分束器被配置为将照射光束中的一些照射光束引导到所述检测器上,以与来自所述检测光学路径的所述散射光混合,这使得能够在所述检测器处进行外差光学检测。
46. 根据权利要求45所述的设备,还包括致动器,所述致动器用于使所述照射光学路径和/或所述检测光学路径中的至少一个光学元件移动/振动,以便通过所述照射光学路径和/或所述检测光学路径的空间光调制来促进调制的外差光学检测。
47. 根据权利要求27至31中任一项所述的设备,其中,所述可调焦透镜包括可变形透镜

和/或折射率能通过施加刺激被改变的材料。

48. 根据权利要求28所述的设备,其中,所述可调焦透镜被配置为改变入射在所述聚焦透镜上的光束的宽度。

49. 根据权利要求27至31中任一项所述的设备,还包括处理器,所述处理器被配置为使用所述检测器的输出执行动态光散射测量。

50. 一种执行动态或静态光散射测量的方法,包括:

用光束照射样品,从而通过所述光束与所述样品的相互作用产生散射光;

沿着与所述光束在所述样品内于检测区域处交会的检测光学路径检测散射光,从而获得数据;

通过使在照射光学路径和检测光学路径中的至少一者中的可调焦透镜的焦距改变,来调整下述中至少之一:所述检测区域的位置;所述检测区域的体积;或者在所述检测区域处所述照射光学路径和所述检测光学路径之间的角度;

在执行至少一个通过改变所述可调焦透镜的焦距进行的调整的步骤之后,重复至少一次对应的检测散射光的步骤;

使用根据所述可调焦透镜的至少一个焦距获得的数据执行静态或动态光散射测量。

51. 根据权利要求50所述的方法,还包括:执行动态光散射测量,其中每个调整步骤至少改变所述检测区域的位置,并且每个调整步骤对与先前调整步骤对应的测量数据为响应性的。

52. 根据权利要求51所述的方法,包括:确定用于动态光散射测量的最佳测量位置。

53. 根据权利要求52所述的方法,其中,确定最佳测量位置包括:使用所述测量数据的平均计数率,和/或获得从所述测量数据产生的相关图的截距。

54. 根据权利要求50至53中任一项所述的方法,包括:通过从由调整所述可调焦透镜的焦距实现的多个散射角度获得测量数据,来执行动态或静态光散射测量。

55. 根据权利要求50至53中任一项所述的方法,还包括:提供样品池内的粒子的估计浓度。

56. 根据权利要求50至53中任一项所述的方法,其中,所述方法包括测量所述样品内的粒子的浓度。

57. 根据权利要求50至53中任一项所述的方法,包括使用权利要求1至49中任一项所述的设备。

## 利用可调焦透镜的粒子表征

[0001] 本发明涉及用于粒子表征的方法和设备。

[0002] 光子相关光谱学(或动态光散射,DLS)测量从粒子悬浮体散射的时间分辨信号。使用散射信号的相关函数来确定样品的弛豫时间,从该弛豫时间可以估计粒子大小分布。当悬浮体中的每个粒子仅散射照射光束(例如激光)的光而不散射已经从其他粒子散射的光时,该技术效果最佳。在高浓度下,多次散射倾向于使该技术退化。

[0003] 在小范围的后向散射角度内,多次散射的信号可以具有与单次散射的信号几乎相同的弛豫时间(从其计算粒子大小)。

[0004] 现有技术(其可以被称为非侵入式后向散射或NIBS)使用移动透镜将照射激光光学路径和后向散射检测光学路径置于样品池/比色皿内的可变位置中,如图1和图2所示。照射光学路径和检测光学路径的交会(intersection,交会部分、交会点)可以被称为检测区域或散射体积。

[0005] 当样品浑浊(即具有高浓度的粒子)时,检测区域可以被置位成靠近池壁,这显著减少了由于样品内缩短的照射路径长度引起的多次散射。另外,如已经描述的,可以选择后向散射角度,以该后向散射角度,多次散射的信号具有与单次散射的信号类似的弛豫时间。

[0006] 使检测区域在池内移动是有利的,并且在整个移动范围内保持所选择的检测角度也是有利的,以便结合以上提到的两个优点。

[0007] 在低粒子浓度下,可以使检测区域朝向池中心移动,或者至少远离壁的静态散射贡献。虽然与高浓度样品中的粒子的散射贡献相比,壁的静态散射贡献可以忽略不计,但是对于低浓度样品,壁的这种静态散射可能是不相关噪声(或甚至静态参考信号)的源。因此,壁的静态散射贡献可以降低信噪比。静态散射增加了相关图基线,从而减少了其截距,这是测量的信噪比的量度。因此,使检测区域远离池壁移动可以改善信噪比。

[0008] 在低样品浓度极限下,DLS受到数量波动的影响,由此除了对粒子的布朗运动的散射的贡献之外,散射信号由于检测区域内的粒子数量的波动而变化。然而,简单地扩展检测光束的大小以容纳更多粒子可能是不实际的,因为这可能使光束的大小大于单个相干区域。使用DLS的最高信噪比测量可以依赖于来自单个相干区域内的测量。

[0009] 相关图的信噪比通常根据相关图和y轴的截距来解释。为了使该值最大化,可以在检测光学路径中使用单模光纤,以从散斑场的“图像”中选择出单个空间频率。简单地增加检测光学路径的大小可能导致到这种光纤中的非最佳耦合,或者可能从不止一个相干区域收集光,这可能降低信噪比。

[0010] 期望一种用于解决或改量以上提到的问题中的至少一些问题的方法和设备。

[0011] WO2016/034902公开了一种粒子表征设备,该设备包括:样品池,该样品池用于保持样品;光源,该光源用于产生用于照射样品池中的样品的光束,从而通过光束与样品的相互作用产生散射光;聚焦透镜,该聚焦透镜用于使光束聚焦在样品内;以及检测器,该检测器用于沿着与聚焦光束在样品内相交的检测光学路径检测散射光,聚焦光束与检测光学路径在样品中的交会限定检测区域;其中,该设备包括用于改变检测区域的体积的光学布置,并且聚焦透镜是可移动的,以便随着聚焦透镜的移动改变光束和检测光学路径在样品内的

焦平面的位置,以改变样品内的检测区域的位置。

[0012] 根据本发明的第一方面,提供了一种粒子表征设备,该设备包括:光源,该光源用于利用光束照射样品;检测器,该检测器被布置成检测来自光束与样品的相互作用的散射光;以及可调焦(focus tuneable,焦点可调、焦距可调)透镜,该可调焦透镜被布置成从散射体积收集用于检测器的散射光和/或将光束引导到样品中,其中,该设备被布置成使得对可调焦透镜的焦距的调整引起散射体积的位置的变化,而不引起照射光学路径和检测光学路径之间的角度的变化。

[0013] 术语“散射体积”和“检测区域”在本公开内容中是同义词。照射光学路径和检测光学路径之间的角度是在散射体积处测量的角度,并且该角度在本公开内容中可以被称为“散射角度”。

[0014] 聚焦透镜可以设置在可调焦透镜和样品之间(例如,沿着照射光学路径和/或检测光学路径)。聚焦透镜可以包括至少一个固定焦距透镜。

[0015] 聚焦透镜可以具有在可调焦透镜的主平面上的焦点。当调整散射体积的位置时,这种布置是实现恒定散射角度的优雅方式。

[0016] 聚焦透镜可以具有在样品池(或样品)内的另外的焦点。这种布置意味着聚焦透镜使散射体积在可调焦透镜处成像。

[0017] 散射体积的位置能够在不使透镜或透镜元件平移的情况下进行调整,这可以使设备更可靠,和/或可以允许更快地调整照射光学路径和/或检测光学路径。

[0018] 设备可以包括样品池和/或样品池保持器,用于接收样品(例如样品池中的样品)。

[0019] 设备可以包括:检测光学路径,散射光通过该检测光学路径到达检测器;以及照射光学路径,光束从光源通过该照射光学路径到达样品。检测光学路径和照射光学路径都可以通过可调焦透镜。在一些实施方式中,仅检测光学路径或仅检测光学路径可以通过可调焦透镜。

[0020] 可调焦透镜可以具有光轴。检测光学路径可以与光轴成第一(非零)角度。照射光学路径可以与光轴成第二(非零)角度。第一角度和第二角度可以基本上相等。

[0021] 第一角度和/或第二角度可以在5度至15度之间,和/或为10度或以下或者5度或以下。在散射体积处检测光学路径和照射光学路径之间的角度可以为10度或以下。

[0022] 照射光学路径和检测光学路径可以位于公共平面中(或者可以不在公共平面中)。公共平面可以是水平的或竖向的(出于明显的原因,在仪器中样品池的开口可以面向上)。

[0023] 检测光学路径和照射光学路径可以在距可调焦透镜一定距离的第一位置处相交。第一位置可以在可调焦透镜的光轴上。可调焦透镜可以可操作以具有使可调焦透镜的焦点与第一位置共同定位(co-locate,共处一个位置、协同定位)的焦距。

[0024] 可调焦透镜可以在焦点与第一位置被共同定位时是无动力的(或者在焦距的操作范围的中心处)。这可能是有利的,因为可调焦透镜可以在静止或中心操作点处或附近具有更多的稳定性或线性。

[0025] 光源耦合透镜可以布置在照射光学路径上处于光源和可调焦透镜之间。检测器耦合透镜可以布置在检测光学路径上处于检测器和可调焦透镜之间。光源耦合透镜可以被布置成将照射光学路径聚焦在可调焦透镜的主平面上。检测器耦合透镜可以被配置为将检测光学路径聚焦在可调焦透镜的主平面(例如,相同的主平面)上。

[0026] 聚焦透镜可以设置在可调焦透镜和样品之间(例如,沿着照射光学路径和/或检测光学路径)。聚焦透镜可以包括至少一个固定焦距透镜。

[0027] 聚焦透镜可以具有在可调焦透镜的主平面上的焦点。聚焦透镜可以具有在样品池(或样品)内的另外的焦点。这种布置意味着聚焦透镜使散射体积在可调焦透镜处成像。

[0028] 设备可以被配置为使得通过改变可调焦透镜的焦距将散射体积在样品中所处的位置移动得更接近光源来引起散射体积的减小。通过改变可调焦透镜的焦距将散射体积在样品中所处的位置移动得进一步远离光源移动可以引起散射体积的增加。

[0029] 调整检测区域的体积可以引起对粒子表征过程的测量参数的更好的优化。这可以改善具有高和/或低粒子浓度的样品的信噪比。对于混浊样品,检测区域可以定位成靠近样品池壁,并且使用小的检测区域。对于具有低粒子浓度的样品,检测区域可以定位成远离样品池壁,并且使用相对大的检测区域。调整检测区域的位置和体积促进对测量参数的改进优化,并且能够显著改善可以被可靠表征的粒子的最低和/或最高浓度。

[0030] 检测光学路径和照射光学路径可以被聚焦在样品池内,或者可以在样品池内被准直,或者可以在这些条件之间(例如,照射路径和检测路径在样品池内会聚,但不会在样品池内聚焦)。

[0031] 可以在可调焦透镜和样品之间提供照射反射镜,以用于将照射光学路径引导到样品池中,并且照射光学路径可以被布置成不通过可调焦透镜。照射反射镜可以将照射光学路径沿着可调焦透镜的轴线引导到样品中。这种布置可以使光学对准更直接,因为更多的光学部件在公共轴线上对准,而不是彼此成角度。

[0032] 设备还可以包括分束器,该分束器被配置为将照射光束中的一些照射光束引导到检测器上以与来自检测光学路径的散射光混合。这使得能够在检测器处进行外差光学检测。

[0033] 分束器可以方便地定位在照射光学路径和检测光学路径的交会点处。

[0034] 设备还可以包括致动器,该致动器用于使照射光学路径和/或检测光学路径中的至少一个光学元件移动/振动,以便促进调制的外差光学检测(通过照射光学路径和/或检测光学路径的空间光调制)。

[0035] 设备可以被配置为执行zeta电位(zeta potential,电动电位、 $\zeta$ 电位)测量。

[0036] 检测光学路径可以包括平面反射器,并且致动器可以被配置为使平面反射器基本上垂直于反射器的平面移动,以便在空间上调制检测光学路径。

[0037] 可调焦透镜可以可操作以补偿下述中的至少一者:样品的折射率、在其内保持样品的样品池的取向、样品池的折射率、以及样品池的几何形状。

[0038] 可调焦透镜可以安装在平移台上。

[0039] 可调焦透镜可以包括可变形透镜。可调焦透镜可以包括折射率可以通过施加刺激被改变的材料。可调焦透镜可以包括光学子组件,该光学子组件包括不止一个透镜元件,其中不止一个透镜元件中的至少一个透镜元件是可移动的。

[0040] 可调焦透镜可以布置成收集下述中的至少一者:前向散射光、后向散射光和侧向散射光。

[0041] 前向散射光可以被定义为在散射体积处的传播方向具有在光束的传播方向上的分量的散射光。背散射光可以被定义为在散射体积处的传播方向具有在与光束的传播方向

相反的方向上的分量的散射光。侧向散射可以被定义为在与光束的传播方向基本上垂直的方向上传播的散射光。

[0042] 可调焦透镜可以被配置为改变入射在聚焦透镜上的光束的宽度。

[0043] 术语“可移动透镜”可以指安装在用于可控制地重新定位透镜(例如,通过旋转导螺杆)的平移布置(或平台)上的透镜。

[0044] 聚焦透镜可以将检测光学路径聚焦在样品内。

[0045] 照射光学路径和/或检测光学路径可以包括光学纤维。

[0046] 光学纤维可以包括单模光纤。

[0047] 设备还可以包括耦合透镜,该耦合透镜被布置成将检测光学路径耦合到光学纤维。

[0048] 耦合透镜可以包括渐变折射率透镜。

[0049] 设备可以可操作以使用检测器的输出执行动态光散射测量。

[0050] 设备可以包括用于执行动态光散射测量的处理器。执行动态光散射实验可以包括对从检测器获得的散射强度数据的时间系列执行相关操作,然后处理所得的相关图以确定平均粒子大小( $Z_{average}$ )、多分散指数(pdi)和粒子大小分布中的至少一者。处理相关图可以包括使用公知的累积量技术,或者可以涉及一些其他技术,诸如CONTIN或非负最小平方。

[0051] 根据第二方面,提供了一种粒子表征设备,该设备包括:光源,该光源用于利用光束照射样品;检测器,该检测器被布置成检测来自光束与样品的相互作用的散射光;可调焦透镜,该可调焦透镜被布置成从散射体积收集用于检测器的散射光和/或将光束引导到样品中;以及聚焦反射器,该聚焦反射器被配置为将照射路径和检测路径中至少之一引导到样品中。

[0052] 设备可以被配置为使得改变可调焦透镜的焦距使照射光学路径和检测光学路径在样品内的交会的角度变化,而不使散射体积的位置和/或大小更改。

[0053] 聚焦反射器可以被配置为将照射光学路径和检测光学路径引导到样品中。

[0054] 聚焦透镜可以设置在可调焦透镜和样品之间(例如,沿着照射光学路径和/或检测光学路径)。聚焦透镜可以包括至少一个固定焦距透镜。

[0055] 聚焦透镜可以具有在可调焦透镜的主平面上的焦点。

[0056] 散射角度能够在不使透镜或透镜元件平移的情况下进行调整,这可以使布置更可靠,和/或可以允许快速调整散射角度。

[0057] 设备可以包括样品池和/或样品池保持器,用于接收样品(例如样品池中的样品)。

[0058] 设备可以包括:检测光学路径,散射光通过该检测光学路径到达检测器;以及照射光学路径,光束从光源通过该照射光学路径到达样品。检测光学路径和照射光学路径都可以通过可调焦透镜。在一些实施方式中,仅检测光学路径或仅检测光学路径可以通过可调焦透镜。

[0059] 可调焦透镜可以具有光轴。检测光学路径(例如,在可调焦透镜的检测器侧上)可以与光轴成第一(非零)角度。照射光学路径(例如,在可调焦透镜的光源侧上)可以与光轴成第二(非零)角度。第一角度和第二角度可以基本上相等。

[0060] 第一角度和/或第二角度可以在5度至15度之间,和/或可以为10度或以下或者5度或以下。在散射体积处检测光学路径和照射光学路径之间的角度可以为10度或以下。

[0061] 照射光学路径和检测光学路径可以位于公共平面中(或者可以不在公共平面中)。公共平面可以是水平的或竖向的(在仪器中样品池的开口可以面向上,使得液体不会通过开口落下)。

[0062] 检测光学路径和照射光学路径可以在距可调焦透镜一定距离的第一位置处相交。第一位置可以在可调焦透镜的光轴上。可调焦透镜可以可操作以具有使可调焦透镜的聚焦点与第一位置共同定位的焦距。

[0063] 可调焦透镜可以在焦点与第一位置被共同定位时是无动力的(或者在焦距的操作范围的中心处)。这可能是有利的,因为可调焦透镜可以在静止或中心操作点处或附近具有更高的稳定性或线性。

[0064] 光源耦合透镜可以布置在照射光学路径上处于光源和可调焦透镜之间。检测器耦合透镜可以布置在检测光学路径上处于检测器和可调焦透镜之间。光源耦合透镜可以被布置成将照射光学路径聚焦在可调焦透镜的主平面上。检测器耦合透镜可以被配置为将检测光学路径聚焦在可调焦透镜的主平面(例如,相同的主平面)上。

[0065] 聚焦透镜可以设置在可调焦透镜和样品之间(例如,沿着照射光学路径和/或检测光学路径)。聚焦透镜可以包括至少一个固定焦距透镜。

[0066] 聚焦透镜可以具有在可调焦透镜的主平面上的焦点。聚焦透镜可以具有在样品池(或样品)内的另外的焦点。这种布置意味着聚焦透镜使散射体积在可调焦透镜处成像。

[0067] 设备可以被配置为使得通过调整可调焦透镜来减小散射角度引起散射体积的减小。通过调整可调焦透镜来增加散射角度可以引起散射体积的增加。

[0068] 检测光学路径和照射光学路径可以被聚焦在样品池内,或者可以在样品池内被准直,或者可以在这些条件之间(例如,照射路径和检测路径在样品池内会聚,但不会在样品池内聚焦)。

[0069] 可以在可调焦透镜和样品之间提供照射反射镜,以用于将照射光学路径引导到样品池中,并且照射光学路径可以被布置成不通过可调焦透镜。照射反射镜可以将照射光学路径沿着可调焦透镜的轴线引导到样品中。这种布置可以使光学对准更直接,因为更多的光学部件在公共轴线上对准,而不是彼此成角度。

[0070] 设备还可以包括分束器,该分束器被配置为将照射光束中的一些照射光束引导到检测器上以与来自检测光学路径的散射光混合。这使得能够在检测器处进行外差光学检测。

[0071] 分束器可以方便地定位在照射光学路径和检测光学路径的交会点处。

[0072] 设备还可以包括致动器,该致动器用于使照射光学路径和/或检测光学路径中的至少一个光学元件移动/振动,以便促进调制的外差光学检测(通过照射光学路径和/或检测光学路径的空间光调制)。

[0073] 设备可以被配置为执行zeta电位测量。

[0074] 检测光学路径可以包括平面反射器,并且致动器可以被配置为使平面反射器基本上垂直于反射器的平面移动,以便在空间上调制检测光学路径。

[0075] 可调焦透镜可以安装在平移台上。

[0076] 可调焦透镜可以包括可变形透镜。可调焦透镜可以包括折射率可以通过施加刺激被改变的材料。可调焦透镜可以包括光学子组件,该光学子组件包括不止一个透镜元件,其

中不止一个透镜元件中的至少一个透镜元件是可移动的。

[0077] 可调焦透镜可以布置成收集下述中的至少一者:前向散射光、后向散射光和侧向散射光。

[0078] 可调焦透镜可以被配置为改变入射在聚焦反射器上的光束的位置(和/或光束的宽度)。

[0079] 聚焦反射器可以将检测光学路径聚焦在样品内。

[0080] 照射光学路径和/或检测光学路径可以包括光学纤维。光学纤维可以包括单模光纤。设备还可以包括耦合透镜,该耦合透镜被布置成将检测光学路径耦合到光学纤维。耦合透镜可以包括渐变折射率透镜。

[0081] 设备可以可操作以使用检测器的输出执行动态光散射测量。设备可以被配置为使用检测器的输出执行静态光散射测量。

[0082] 仪器可以包括处理器,该处理器被配置为:执行一组测量,通过控制可调焦透镜使各个测量针对不同的散射角度被执行;然后根据检测器针对该组测量的输出确定静态光散射测量。处理器可以被配置为使用Rayleigh或米氏Mie散射理论以使以不同散射角度散射的强度模式与粒子大小或粒子大小分布相关。

[0083] 设备可以包括用于执行动态光散射测量的处理器。执行动态光散射实验可以包括对从检测器获得的散射强度数据的时间系列执行相关操作,然后处理所得的相关图以确定平均粒子大小( $Z_{average}$ )、多分散指数(pdi)和粒子大小分布中的至少一者。处理相关图可以包括使用公知的累积量技术,或者可以涉及一些其他技术,诸如CONTIN或非负最小平方。

[0084] 根据本发明的第三方面,提供了一种粒子表征设备,该设备包括:光源,该光源用于利用光束照射样品;检测器,该检测器被布置成检测来自光束与样品的相互作用的散射光;可调焦透镜,该可调焦透镜被布置成从散射体积收集用于检测器的散射光和/或将光束引导到样品中;样品保持器,该样品保持器具有一对相对的电极,并被配置为将样品保持在该对电极之间的测量体积中的适当位置,使得样品的平面表面与电极表面正交地对准,该平面表面邻近散射体积,其中,对可调焦透镜的调整引起通过使散射体积移动对平面表面和散射体积的相对位置的调整(例如,当平面表面保持静止时)。

[0085] 可以在不使光源平移和/或不使照射光学路径或检测光学路径中的任何光学元件平移的情况下进行这种调整。

[0086] 聚焦透镜可以设置在可调焦透镜和样品之间(例如,沿着照射光学路径和/或检测光学路径)。聚焦透镜可以包括至少一个固定焦距透镜。

[0087] 聚焦透镜可以具有在可调焦透镜的主平面上的焦点。当调整散射体积的位置时,这种布置是实现恒定散射角度的优雅方式。

[0088] 聚焦透镜可以具有在样品池(或样品)内的另外的焦点。这种布置意味着聚焦透镜使散射体积在可调焦透镜处成像。

[0089] 可调焦透镜可以包括被配置为将光束引导到样品中的照射可调焦透镜。可以设置用于收集用于检测器的散射光的检测可调焦透镜。设备可以被配置为协同地(in tandem,协力地、相互合作地、串联地、一前一后地)调整照射可调焦透镜和收集可调焦透镜。

[0090] 散射体积的位置能够在不使透镜或透镜元件平移的情况下进行调整,这可以使布置更可靠,和/或可以允许更快地调整照射光学路径和/或检测光学路径。

[0091] 设备可以包括：检测光学路径，散射光通过该检测光学路径到达检测器；以及照射光学路径，光束从光源通过该照射光学路径到达样品。

[0092] 可调焦透镜可以具有光轴。检测光学路径（在检测可调焦透镜的与样品相反的一侧上）可以与光轴成第一（非零）角度。照射光学路径可以（在照射可调焦透镜的与样品相反的一侧上）与光轴成第二（非零）角度。第一角度和第二角度可以基本上相等。

[0093] 第一角度和/或第二角度可以在5度至15度之间，和/或可以为10度或以下或者5度或以下。在散射体积处检测光学路径和照射光学路径之间的角度可以为10度或以下。

[0094] 当调整可调焦透镜时，在样品中检测光学路径和照射光学路径可以保持基本上平行于平面表面。

[0095] 照射光学路径和检测光学路径可以位于不同的平面上。照射光学路径和检测光学路径的不同平面之间的角度可以限定散射角度。

[0096] 光源耦合透镜可以布置在照射光学路径上处于光源和可调焦透镜之间。检测器耦合透镜可以布置在检测光学路径上处于检测器和可调焦透镜之间。光源耦合透镜可以被布置成将照射光学路径聚焦在可调焦透镜的主平面上。检测器耦合透镜可以被配置为将检测光学路径聚焦在可调焦透镜的主平面（例如，相同的主平面）上。

[0097] 聚焦透镜可以设置在可调焦透镜和样品之间（例如，沿着照射光学路径和/或检测光学路径）。聚焦透镜可以包括至少一个固定焦距透镜。

[0098] 聚焦透镜可以具有在可调焦透镜的主平面上的焦点。聚焦透镜可以具有在样品池（或样品）内的另外的焦点。这种布置意味着聚焦透镜使散射体积在可调焦透镜处成像。

[0099] 设备可以被配置为使得通过改变可调焦透镜的焦距来将散射体积在样品中所处的位置移动得更接近平面表面引起散射体积的增加。通过改变可调焦透镜的焦距来将散射体积在样品中所处的位置移动得进一步远离平面表面可以引起散射体积的减小。在一些实施方式中，将散射体积移动得进一步远离平面表面可以引起散射体积的增加（并且将散射体积移动得接近平面表面可以引起散射体积的减小）。

[0100] 对检测区域的体积的调整可以引起对粒子表征过程的测量参数的更好的优化。

[0101] 检测光学路径和照射光学路径可以被聚焦在样品池内，或者可以在样品池内被准直，或者可以在这些条件之间（例如，照射路径和检测路径在样品池内会聚，但不会在样品池内聚焦）。

[0102] 设备还可以包括分束器，该分束器被配置为将照射光束中的一些照射光束引导到检测器上以与来自检测光学路径的散射光混合。这使得能够在检测器处进行外差光学检测。

[0103] 设备还可以包括致动器，该致动器用于使照射光学路径和/或检测光学路径中的至少一个光学元件移动/振动，以便促进调制的外差光学检测（通过照射光学路径和/或检测光学路径的空间光调制）。

[0104] 设备可以被配置为执行zeta电位测量。

[0105] 检测光学路径可以包括平面反射器，并且致动器可以被配置为使平面反射器基本上垂直于检测器的平面移动，以便在空间上调制检测光学路径。

[0106] 可调焦透镜可以可操作以补偿下述中的至少一者：样品的折射率、在其内保持样品的样品池的取向、样品池的折射率、以及样品池的几何形状。

- [0107] 可调焦透镜可以安装在平移台上。
- [0108] 可调焦透镜可以包括可变形透镜。可调焦透镜可以包括折射率可以通过施加刺激被改变的材料。可调焦透镜可以包括光学子组件,该光学子组件包括不止一个透镜元件,其中不止一个透镜元件中的至少一个透镜元件是可移动的。
- [0109] 可调焦透镜可以布置成收集下述中的至少一者:前向散射光、后向散射光和侧向散射光。
- [0110] 可调焦透镜可以被配置为改变入射在聚焦透镜上的光束的宽度。
- [0111] 聚焦透镜可以将检测光学路径聚焦在样品内。
- [0112] 照射光学路径和/或检测光学路径可以包括光学纤维。光学纤维可以包括单模光纤。设备还可以包括耦合透镜,该耦合透镜被布置成将检测光学路径耦合到光学纤维。耦合透镜可以包括渐变折射率透镜。
- [0113] 设备可以可操作以使用检测器的输出执行动态光散射测量。
- [0114] 设备可以包括用于执行动态光散射测量的处理器。执行动态光散射实验可以包括对从检测器获得的散射强度数据的时间系列执行相关操作,然后处理所得的相关图以确定平均粒子大小( $Z_{\text{average}}$ )、多分散指数(pdi)和粒子大小分布中的至少一者。处理相关图可以包括使用公知的累积量技术,或者可以涉及一些其他技术,诸如CONTIN或非负最小平方。
- [0115] 根据第四方面,提供了一种执行动态或静态光散射测量的方法,包括:
- [0116] 用光束照射样品,从而通过光束与样品的相互作用产生散射光;
- [0117] 沿着与光束在样品内在检测区域处交会的检测光学路径检测散射光,从而获得数据;
- [0118] 通过使在照射光学路径和检测光学路径中至少之一中的可调焦透镜的焦距改变,调整下述中的至少一者:检测区域的位置、检测区域的体积、或者在检测区域处照射光学路径和检测光学路径之间的角度;
- [0119] 在执行至少一个通过改变可调焦透镜的焦距进行调整的步骤之后,重复至少一次对应的检测散射光的步骤;
- [0120] 使用根据可调焦透镜的至少一个焦距获得的数据执行静态或动态光散射测量。
- [0121] 该方法可以包括执行动态光散射测量,其中每个调整步骤至少改变检测区域的位置,并且每个调整步骤对与先前调整步骤对应的测量数据为响应性的。这种方法可用于确定动态光散射测量的最佳测量位置——对于混浊样品,最佳位置可能靠近样品池壁,并且对于低浓度样品,最佳位置可能靠近样品池中心。测量数据的平均计数率是确定适当测量位置的一种方式。从测量数据产生的相关图的截距可以替代性地或附加地用于确定适当的测量位置。
- [0122] 方法可以包括通过从由通过调整可调焦透镜的焦距实现的多个散射角度获得测量数据来执行动态或静态光散射测量。多角度静态光散射测量和动态光散射测量在粒子表征领域中是公知的,但是这些通常通过使光学部件(例如光源)在物理上平移或通过使用处于不同角度的多个检测器来获得。使用可调焦透镜来选择不同的测量角度实现更快的调整时间,并且可以降低成本并简化构造(例如,通过避免平移台和/或处于不同角度的多个检测器)。
- [0123] 方法还可以包括提供样品池内的粒子的估计浓度。

- [0124] 估计的浓度可以包括浓度的定性指标。
- [0125] 方法还可以包括测量样品内的粒子的浓度。
- [0126] 根据任何方面的设备可以被配置为在距(例如样品池的)壁的不同距离处执行多个动态光散射测量。处理器可以用于表征壁附近的受阻扩散效应。
- [0127] 任何方面的特征可以与任何其他方面的特征组合。可以利用第一或第二方面的设备根据其特征来执行任何方面或实施方式的方法。根据任何方面的设备都可以被配置为执行第四方面的方法,包括其可选特征中的任何特征。
- [0128] 包括可调焦透镜的任何方面可以替代性地用移动透镜布置来实现。例如,第四方面中提到的可调焦透镜可以用类似于关于第二方面所描述的那种可移动透镜(即透镜和平移台)来代替。
- [0129] 现在将参考附图描述本发明的实施方式,其中:
- [0130] 图1是现有技术NIBS布置的示意图,其中检测区域处于第一位置;
- [0131] 图2是现有技术NIBS布置的示意图,其中检测区域处于第二位置;
- [0132] 图3是采用可调焦透镜的前向散射检测布置的示意图;
- [0133] 图4是采用在平移台上的可调焦透镜的前向散射检测布置的示意图;
- [0134] 图5是采用可调焦透镜的后向散射检测布置的示意图;
- [0135] 图6和图7是根据第一方面的采用可调焦透镜的后向散射检测实施方式的示意图,其中使用对称检测光学路径和照射光学路径;
- [0136] 图8是采用可调焦透镜的第一方面的后向散射检测实施方式的示意图,其中使用非对称检测光学路径和照射光学路径,具有第一和第二可调焦透镜元件;
- [0137] 图9是采用可调焦透镜的第一方面的后向散射检测实施方式的示意图,其中使用非对称检测光学路径和照射光学路径并且采用可移动检测器;
- [0138] 图10是采用可调焦透镜的第一方面的后向散射检测实施方式的示意图,其中使用非对称检测光学路径和照射光学路径并且采用多个检测器光纤;
- [0139] 图11是采用可调焦透镜的第一方面的后向散射检测实施方式的示意图,其中使用对称检测光学路径和后向散射光学路径并且照射光束和检测光束在样品中被准直;
- [0140] 图12是采用可调焦透镜的后向散射检测实施方式的示意图,其中使用对称检测光学路径和后向散射光学路径并且照射光束和检测光束被聚焦在样品中;
- [0141] 图13是后向散射检测实施方式的示意图,其中照射光学路径与检测光学路径不对称;
- [0142] 图14是具有可变焦距透镜的侧向散射检测实施方式的示意图;
- [0143] 图15是采用曲面反射器(例如反射镜)来将照射光学路径和检测光学路径引导到样品载体中的第二方面的后向散射检测实施方式的示意图;
- [0144] 图16是第二方面的外差后向散射检测实施方式的示意图,其中曲面反射镜将照射光学路径和检测光学路径引导到样品载体中,并且分束器用于将照射光束的一部分转移到传感器上;
- [0145] 图17是第二方面的替代性外差后向散射检测实施方式的示意图,其中平面反射镜将检测光学路径引导到样品中并且曲面反射镜将照射光学路径引导到样品中;
- [0146] 图18是第二方面的另外的替代性外差后向散射检测实施方式的示意图,其中平面

反射镜将检测光学路径引导到样品中并且曲面反射镜将照射光学路径引导到样品中；

[0147] 图19是说明根据第一方面的前向散射检测中的池深度补偿的示意图；

[0148] 图20是说明第三方面的前向散射检测布置中的竖向对准调整的示意图；

[0149] 图21是来自EP2721399的现有技术检测布置；

[0150] 图22是根据实施方式的表征悬浮在样品中的粒子的方法的概述流程图。

[0151] 参考图1和图2,示出了现有技术的NIBS布置100,其中照射光束106通过聚焦透镜130聚焦在样品池110内的样品150上。

[0152] 检测光学路径108接收由分散在样品150内的粒子从照射光束106散射的光。检测光学路径108限定检测器(未示出)的用于检测散射光的视场。检测光学路径108可以接收窄角度范围的、沿着检测轴线109以特定散射角度103为中心的散射光。检测光学路径108也通过聚焦透镜130聚焦在样品150内。

[0153] 照射光束106和检测光学路径108的交会限定了检测区域120。可以通过移动聚焦透镜130,改变聚焦透镜130的焦平面112在样品池110内的位置,来改变检测区域120在样品池110内的位置。当聚焦透镜移动得更靠近样品池时,检测体积在相同方向上移动,增加了检测区域120与池壁之间的距离102,光束106通过上述池壁以照射样品150。在图1中,检测体积120定位成比图2中的情形更靠近样品池110的该壁。

[0154] 如以上讨论的,该布置提供了对检测区域120的位置的调整,但是不能够调整检测区域120的体积。

[0155] WO2016/0349902公开了一种布置,该布置具有用以改变入射在聚焦透镜上的照射光束的宽度的扩束器。入射在聚焦透镜上的增加的光束直径引起样品内的焦平面处的较窄腰的焦点。相反,入射在聚焦透镜上的较窄的光束直径引起样品内的焦平面内的较宽腰的焦点。较窄腰的焦点等同于较小的检测区域,并且较宽腰等同于较大的检测区域。

[0156] 窄光束腰特别适用于表征具有高浓度粒子的混浊样品。具有较小体积的检测区域可以定位成更靠近样品池的壁,降低了多次散射的可能性,这种多次散射直接致使可以由仪器可靠地表征的最大粒子浓度的增加。对于具有低浓度粒子的样品,可以通过使可移动透镜进一步远离固定透镜从而增加聚焦透镜处的光束宽度来增加检测区域的大小。

[0157] 图3示出了包括可调焦透镜125(其可以是可变形透镜)的检测布置400。照射光束光学路径106入射在样品150(在样品池110内)上,并且光从样品150散射。在通过样品150之后,照射光束被捕获在光束捕集器131处。在图3的示例中,在前向散射中检测散射光。检测光学路径108通过可调焦透镜125,该可调焦透镜可操作以调整检测区域在样品150内的位置。可以设置固定耦合透镜126(例如GRIN透镜)以将检测路径108耦合到光学纤维(未示出),该光学纤维将散射光传递到检测器元件(例如光电二极管)。

[0158] 图4示出了包括图3的实施方式的所有特征的另外的检测布置400,不同之处在于可调焦透镜125安装在平移组件上,使得它可以沿着检测光学路径108被移动以改变样品池110和可调焦透镜125之间的距离。

[0159] 图5示出了在其中照射光学路径106和检测光学路径108都通过可调焦透镜125的实施方式。照射光学路径106基本上与可调焦透镜125的光轴重合。检测光学路径108是以与照射光学路径106成一角度地通过可调焦透镜125的后向散射检测路径。同样地,调整可调焦透镜125的焦距引起检测区域在样品内的位置的变化(例如,在位置1和位置2之间)。由于

检测光学路径108的有效散射角度的变化,检测区域的体积也可随着检测区域的位置的调整而改变。

[0160] 对于寻求提供大范围的测量类型的仪器,例如具有一系列池和样品类型、浓度等,可能有利的是能够改变散射体积和照射光束之间的交叠几何形状以及散射体积在样品内的位置。

[0161] 目前,前向散射光收集可能需要补偿交会位置的差异,这种差异发生在不同的样品折射率和不同的样品池材料和几何形状的情况下。已知经由附件轮内的多个不同厚度的离散光学平面来补偿这些因素。这意味着可以补偿有限数量的状况,并且由于光学平面中的公差和其组件的变化,补偿将存在一定程度的可变性。目前的布置还可能需要平移台,该平移台可以移动收集光学器件的光学元件。这些组件目前体积庞大,这使得在池区域周围越来越难以填塞附加的能力。相比之下,使用可调焦透镜的方法实现了可以涉及相对紧凑的单个部件的更简洁的方法。

[0162] 可调焦透镜125可以被布置成对前向散射光执行池补偿,并且用于收集后向散射光(例如,在非侵入式后向散射光检测布置中)。还设想了其他示例(例如,调整替代性散射角度,例如以与照射光成90度散射的光)。

[0163] 在图3至图5中,交会点‘1’示出了被设置为将散射体积定位在样品池110(样品池可以是标准的10mm或12mm样品池)的中心的可调焦透镜状况。

[0164] 可调焦透镜125可以变形以校正不同的池布置(例如,较小的池),或者将散射区域位置成更靠近样品池110的中心(或在样品池的中心处)。该变形的配置通过更改来自可调焦透镜125的聚光能力将散射体积的位置调整到交会点‘2’。在一些实施方式中,可调焦透镜125可以不被变形以调整焦点,而是可以改变透镜材料的折射率。

[0165] 实施方式的其他优点可以包括:

[0166] • 相隔距离(standoff,相隔、对峙、远距离)可能有所缓和并允许更“线性”的光学布置。如果可以有效地捕集照射光束106,则可以更靠近照射轴线(减小的散射角度)进行检测。

[0167] • 还可以针对不同池取向的开口预期连续地调整不同的折射率,而不用太关注调整(例如复制了90度,但使池布置倾斜)。

[0168] • 可调焦透镜125和池110的表征可以意味着可以基于被施加以控制可调焦透镜的驱动电流来反向计算折射率。

[0169] • 对称布置(利用前向和后向散射中的公共部分)可能是有利的。可调焦透镜125可以具有宽的焦点范围,使得普通类型的可调焦透镜适用于收集前向和后向散射光。

[0170] • 可以实现系统的“自动对准”级别

[0171] 可调焦透镜125可以定位在距样品池110的一定距离处,该距离接近其最小可用相隔范围。从可调焦透镜125到样品池110的距离可以小于40mm、30mm、20mm或10mm)。这在实现小型化光学布置方面具有若干优点。

[0172] 可调焦透镜125可以设置在平移组件(如图4所示)上。将可调焦透镜125设置在平移组件上允许根据测量的特定要求来定制交会体积。例如,一些测量(例如,在可以用于表征具有高浓度粒子的样品的小池中)将受益于具有更快的光学器件(更紧密的聚光和准直的范围),而其他测量(例如,处于低浓度)可能受益于在较低角度具有更大、更宽的交会点。

[0173] 一些可调焦透镜具有相当大的成像“彗差”。申请人已经发现,与目前使用的固体单透镜布置相比,这种成像“彗差”可能基本上不会影响光束质量。在一些实施方式中,对于偏离透镜轴线的光线可能发生的反向传播收集模式的退化的初始评估也是有希望的。

[0174] 可调焦透镜125可以与安装在平移台上的楔形光学元件一起使用。楔形光学元件可以与可调焦透镜125在相同的光学路径上(例如,检测和/或照射)。可调楔形布置可以用于提供散射体积的连续平移范围而不影响散射角度。

[0175] 一些可调焦透镜的大范围的焦点行程有利于未来的打样设计。

[0176] 可以在<http://www.optotune.com/publications-2>找到合适的可调焦透镜的示例。

[0177] 设想了一系列替代性光学布置,并且这些实施方式仅仅是说明性的。与使用平移透镜的先前已知的布置相比,可变形透镜可以提供附加的自由度。可调焦透镜改善了一系列测量交会几何形状和位置的设置。测量交会几何形状和位置可以在单个驱动控制下进行控制,并且可以由用户通过软件进行控制。

[0178] 图6和图7示出了用于粒子表征的设备,该设备包括:光源302、检测器306、可调焦透镜125、聚焦透镜130和样品池110。

[0179] 光源302被配置为利用光束沿着照射光学路径106照射样品池110的内部。样品中的粒子将对照射光束进行散射,以产生散射光。检测器306被配置为接收沿着检测路径108的散射光。

[0180] 样品池110用于容置样品(其可以包括悬浮在稀释介质诸如水或空气中的粒子)。光源302可以包括光学耦合到激光源的光学纤维。可以设置照射耦合透镜(如图7所示),以用于将来自光源302(例如,来自光纤)的光聚焦到照射光学路径106上位于点B处。检测器306可以包括耦合到检测元件的光学纤维。可以设置检测耦合透镜(图7中所示),以用于从检测光学路径106上的焦点A将光聚集到检测器306上(例如,耦合到检测器光纤)。

[0181] 检测光学路径106和照射光学路径108都以与可调焦透镜125的光轴成一角度的方式入射在可调焦透镜上。检测光学路径106和照射光学路径108中的每个光学路径都可以与光轴成相同的角度 $\alpha$ 。在一些实施方式中,可调焦透镜125、检测光学路径108和照射光学路径106的光轴都可以位于同一平面中,但这不是必需的(尽管其可能是方便的)。平面可以是竖向的或水平的。检测光学路径108和照射光学路径106可以各自在可调焦透镜的后焦距( $f_{1\text{-}centre}$ )处与可调焦透镜125的光轴相交。

[0182] 聚焦透镜130可以是固定焦距透镜,布置成将照射光学路径106和检测光学路径108聚焦在样品池110内的检测区域上。可调焦透镜125和聚焦透镜130的光轴可以重合。

[0183] 更改可调焦透镜125的焦距改变了照射光学路径106和检测光学路径108撞击聚焦透镜130的位置。可调焦透镜125可以被放置在聚焦透镜130的后焦平面上,产生下述的照射路径106和检测路径108:沿着聚焦透镜130的光轴的位置有变化,但是在相同的检测角度 $\theta$ 相遇,而不管可调焦透镜125的焦距如何。这意味着控制可调焦透镜125的焦距引起在样品池110中处于固定检测角度 $\theta$ 的可变测量位置。

[0184] 此外,聚焦透镜130被配置为将A(可调焦透镜125的平面中的检测光束光斑)的共轭图像置于A'(样品池110内)处,并且类似地将B(可调焦透镜125的平面中的照射光束光斑)的共轭图像置于B'(样品池110内)处。因此,无论从可调焦透镜125到光轴的哪条路径通

过聚焦透镜130,照射路径106和检测路径108都将以相同的方式变化并且大小保持匹配。当处理检测到的相干区域的数量时,这可能是重要的优点。

[0185] 可调焦透镜125和聚焦透镜130在其共同光轴的任一侧上的对称照射确保了照射光学路径和检测光学路径光斑大小沿着光轴、在样品中匹配,并且随着照射路径和检测路径的交会沿着光轴移动,样品内的检测角度保持不变。

[0186] 随着可调焦透镜125的焦距改变(变化8),光斑大小将改变,致使检测区域的体积的对应改变。在一些实施方式中,如果最小光斑(并且因此检测区域)发生在最靠近池壁的位置处(其可以对应于较短的焦距),则可能是有利的,因为这使池壁和检测器之间的距离最小化,对于浓缩样品具有优点(减少了多次散射事件)。检测角度 $\theta$ 可以是任何物理上可实现的角度,但是 $\theta < 10$ 度可能是有利的,因为已知在该角度范围内多次散射光具有与单次散射光类似的弛豫时间,对于具有相对高的浓度的样品具有附加优点。

[0187] 图8示出了类似于图7的替代性实施方式,但是其中照射光学路径106和检测光学路径108与聚焦透镜130的光轴不成相同的角度(分别在可调焦透镜125的检测器侧和光源侧上)。在该实施方式中,照射光学路径106与聚焦透镜130的轴线成角度 $\alpha$ ,并且检测光学路径与聚焦透镜130的轴线成不同的角度 $\beta$ 。在该示例中,可调焦透镜125包括在照射光学路径106上的第一可调透镜元件和在检测光学路径108上的第二可调透镜元件。每个可调焦透镜元件都可以被布置成使得照射光学路径和检测光学路径分别在对应的可调焦透镜的后焦距(分别为 $f_{1a\text{-centre}}$ 和 $f_{1b\text{-centre}}$ )处与透镜元件轴线相交。这种布置在通过调整可调焦透镜125的焦距来改变样品中的散射体积的位置时产生恒定的散射角度 $\theta$ 。

[0188] 图9示出了另外的替代性实施方式,其中检测器306是可移动的,并且直接接收来自样品池110的散射光,而没有散射光通过聚焦透镜130或可调焦透镜125。检测器306能够横向于散射光移动,以在可调焦透镜125的焦距变化时跟踪样品中照射光束的变化位置,和/或能够纵向移动,例如以改变样品池中的焦斑大小。

[0189] 图10示出了另外的替代性实施方式,其中检测器306包括多个检测器光纤,布置成接收由于可调焦透镜的调整而从样品内的不同位置散射的光。

[0190] 可调焦透镜125和聚焦透镜130可以被配置为使样品中的照射光学路径106和检测光学路径108(例如,在C处)准直,如图11所示,其另外具有图7的所有特征。在图7和图12的布置中,检测光束和照射光束由聚焦透镜130聚焦(而不是准直)在样品中。

[0191] 图13示出了根据实施方式的替代性后向散射检测布置,其中检测光学路径108具有参考图11描述的所有特征。检测布置包括检测器306、可调焦透镜125、聚焦透镜130、样品池110、光源302和照射反射镜132。

[0192] 检测器306包括光学纤维,并检测来自样品的光散射(作为沿着照射光学路径106的照射的结果)。设置光纤耦合透镜以将检测光学路径108耦合到检测器光纤。检测光学路径108来自样品池110,通过聚焦透镜130、通过可调焦透镜125、通过光纤耦合透镜并进入检测器光纤306。照射光学路径106不通过可调焦透镜125,而是通过照射镜132被引导通过聚焦透镜130(例如,沿着聚焦透镜的轴线)。在图15的布置中,照射路径和检测路径在样品池110中被示出为准直的,但并不是必须这样——相反,它们可以被聚焦在样品池110中。使用单独的照射光学路径可以简化检测布置的对准:可以更容易使更多的光学元件沿着公共轴线对准。

[0193] 图14示出了侧向散射检测布置,其中照射光学路径106和检测光学路径108在样品池110中彼此成90度。检测光学路径108通过可调焦透镜125和聚焦透镜130,并被聚焦在样品池110中(尽管在另一实施方式中,其可以替代性地由样品池110中的聚焦透镜130准直)。照射光学路径106可以通过一个或多个透镜(未示出)聚焦或准直在样品池110中。一个或多个透镜可以包括固定焦距透镜或可调焦透镜。

[0194] 在侧向散射检测配置中,在照射光学路径106和检测光学路径108的重叠处的检测区域倾向于非常小(例如,小于100 $\mu\text{m}$ 的程度)并且因此可能对光源(例如激光)的指向稳定性敏感,并且对由于运输、热变化等引起的在光学床(其保持光学元件相对对准)上特别是在x方向(如图所示)上的光学对准变化敏感。

[0195] 可调焦透镜125可以用于补偿(在至少1个自由度上)任何这种光学不对准。存在准直光束而不是聚焦系统可能有益的情况,例如对于高散射应用(例如,混浊样品)。在图14所示的示例中,调整可调焦透镜125的焦距引起检测光学路径(在样品池110中,相对于照射光学路径106)在x(即竖向)上的调整。在替代性实施方式中,可调焦透镜125可以被配置为在与样品池中的照射光学路径(例如,检测光学路径108处于水平平面而不是竖向平面中)平行的z方向上或在y方向上进行补偿,或者可以被配置为用于例如使用可调焦柱面透镜和/或与照射光学路径106成复合角的检测光学路径108进行(x、y或z位置中至少之一)复合调整。

[0196] 与图14类似的布置可以用于研究受阻扩散,其中照射光学路径和检测光学路径都具有参照检测光学路径描述的相同元件。

[0197] 图15示出了具有对称检测光学路径106和照射光学路径108的后向散射检测布置。所示的检测布置包括光源302、检测器306、可调焦透镜125、聚焦透镜130、聚焦反射器/反射镜133和样品池110。检测光学路径106和照射光学路径108中的每个光学路径都与可调焦透镜125的轴线在入射侧成相同的角度 $\alpha$ 。方便地,检测光学路径和照射光学路径可以位于同一平面(例如水平或竖向平面)中。在该实施方式中,聚焦透镜130包括照射聚焦透镜130a和检测聚焦透镜130b。聚焦透镜130将照射光学路径106和检测光学路径108引导到(曲面)聚焦反射镜133上,该聚焦反射镜将照射路径106和检测路径108重新引导到样品池125内的检测区域(例如,以准直的或聚焦的光束)。在该实施方式中,当改变可调焦透镜125的焦距时,不改变检测区域的位置。相反,改变样品内的照射光学路径106和检测光学路径108之间的角度。当可调焦透镜125的焦距增加时,样品池110中的照射光学路径106和检测光学路径108之间的角度增加(并且反之亦然)。

[0198] 在另一实施方式中,可以用放置在聚焦透镜130和样品池110之间的另外的聚焦透镜代替聚焦反射镜133。

[0199] 允许调整散射角度(即,散射体积处的照射光学路径和检测光学路径之间的角度)的实施方式可以用于在多个测量角度执行静态光散射测量。在一些实施方式中,可以使用可变波长光源,使得可以改变波长和散射角度 $\theta$ (从而实现‘q’矢量的更大范围的调整)。

[0200] 图16示出了外差后向散射布置,其与图20中所示的相同,但是其包括放置在照射光学路径106和检测光学路径108的交会点处的分束器134。分束器134被配置为将照射光束的一部分从照射光学路径106引导至检测器306,作为用于与检测光学路径108上的散射光混合的参考光束,以便在检测器306处执行光学外差。分束器134可以用在本文描述的其他

实施方式中的任何实施方式中(例如,不包括反射器的实施方式),并且不限于该特定示例。

[0201] 在一些实施方式中,调制参考光束和/或散射光中的一者可能是有用的,例如以执行低频粒子移动(例如,zeta电位测量)的外差检测。照射光学路径和/或检测光学路径中的光学元件中的至少一个光学元件可以是可移动的,以便对此进行促进。

[0202] 适合于前向散射中的调制的外差检测的示例实施方式在图17中示出。该示例中的照射光学路径106与图16中所示的相同,除了聚焦反射镜133较小,并且未用于检测光学路径108中。相反,图17中的检测光学路径108被配置为检测经由平面反射镜135的前向散射。平面反射镜135将被以一系列前向散射角度散射的光引导到聚焦透镜130b,通过可调焦透镜125和分束器134,到达检测器306。平面反射镜135可以安装在可操作以移动/振动平面反射镜135(例如,在垂直于反射镜的平面的方向上)的致动器或平移台上,以便在空间上调制散射光,从而在检测器306处实现调制的外差检测。设置光束捕集器131,以在照射光束已经通过样品池110后捕获照射光束。

[0203] 图18示出了适用于调制的外差前向散射测量的替代性实施方式,其中照射光学路径106和检测光学路径108在可调焦透镜125处的相应入射角度 $\alpha$ 、 $\beta$ 是不同的,但是其在其它方面类似于图18的示例。代替在照射光学路径106和检测光学路径108的交会点处的分束器,在照射光学路径上(在可调焦透镜125之前)设置分束器并且在检测光学路径上设置复合器,以在检测器306之前将参考光束与检测光学路径108组合。在参考光束的光学路径中设置调制器136。在一些实施方式中,可以省略分束器和调制器。

[0204] 可以致动/振动任何适当的元件以提供调制,诸如检测器306或聚焦反射镜133。

[0205] 图19示出了根据本公开内容的实施方式的可调焦透镜125如何可以用于补偿样品池110的不同大小和位置和/或补偿不同样品壁折射率和/或厚度的示例。该示例是前向散射检测布置,其中照射光学路径106以轮廓形式示出,仅为了提高清晰度。任何照射光学路径都可以与本文描述的校正结合使用。

[0206] 当样品池110的横截面大时,可以使用可调焦透镜125的短焦距来将散射体积极置位成靠近样品池110的壁(例如,当样品混浊时)。当样品池110较小时,较长的焦距可能是合适的。具有不同折射率和壁厚度的样品池110将使角度检测光学路径折射到不同度,将散射体积极置位在样品池110中的不同位置中。可调焦透镜125的焦距调整可以用于补偿不同的折射率和不同的池壁厚度。

[0207] 参考图20,示出了用于测量悬浮在液体中的粒子的表面电荷和/或电泳迁移率的浸池布置,类似于EP2721399中描述的布置(并且在图21中示出)。图21示出了:光源14;样品池16,该样品池用于保持待测样品22,其中该样品的测试表面12与电解质接触;以及检测器18。仪器可以被配置为确定待测样品22的测试表面的zeta电位。

[0208] 返回参照图20,样品池110形成用于接收样品保持器150的测量室。设置用于将电场施加到样品保持器150中的样品的布置。例如,样品保持器150可以设置有一对电极,该对电极相对布置(例如彼此面向),并且可以被配置为将样品保持在该对电极之间的测量体积中的适当位置,使得样品的平面表面与电极表面正交地对准。

[0209] 在EP2721399中,设置机械致动器以关于散射体积调整样品的平面表面的位置,从该散射体积检测从固定的照射光束散射的光。图20的布置示出了可调焦透镜125、145如何可以用于改变样品的平面表面和散射体积120的相对位置(例如,以改变散射体积与平面表

面的接近程度)。

[0210] 该示例中的可调焦透镜125、145包括照射可调焦透镜125和检测可调焦透镜145。照射可调焦透镜125设置在光源和样品之间(在光源302和聚焦透镜130a之间)。检测可调焦透镜145设置在检测器306和样品之间(在检测器306和聚焦透镜130b之间)。

[0211] 在图20的示例中,光源302经由照射可调焦透镜125照射散射体积120。光源302以与照射可调焦透镜125的轴线成角度 $\alpha$ 入射在照射可调焦透镜125上,并且照射可调焦透镜125使照射光学路径折射以照射样品池内的位置。聚焦透镜130a设置在照射可调焦透镜125和样品池110之间,例如以使照射光束在样品池110内准直或聚焦。检测光学路径可以与照射光学路径关于样品池对称,具有对应的检测可调焦透镜145和聚焦透镜130b。调整可调焦透镜125、145的焦距具有改变样品池110内的散射体积120的位置(例如,在竖向方向上)的效果。利用这种布置,可以更容易地使表面电荷的测量自动化,因为不再需要调整机械致动器以及相对于照射光学路径物理地移动样品保持器。

[0212] 在本文公开的示例实施方式中的任何实施方式中,可调焦透镜可以包括可调焦距的柱面折射或反射透镜。在图20的实施方式中,可调焦透镜125可以用可调柱面透镜或镜子代替。在这种情况下,光源和可调焦透镜125之间的照射光学路径和从可调焦透镜125到检测器的后向散射检测路径都可以相对于样品中的光束的光学路径成一角度(进/出该页的平面)。在这种情况下,光束和后向散射光都将通过可调焦透镜125。这使得能够同时更改样品中的照射光学路径和检测光学路径的竖向位置。由于可调焦透镜125是柱面的,所以相同的光学功率将被赋予两个光束并且在样品内在该对光束的各自竖向位置(照射和检测)处保持相同的检测角度(在激光路径和检测路径之间)。

[0213] 光学检测路径可以在第一平面中,并且检测光学路径可以在第二平面中。第一平面和第二平面可以彼此成非零角度。第一平面和第二平面之间的角度可以限定散射角度。

[0214] 使用本文公开的光学方案,可以使用可变焦点透镜以将照射路径和检测路径的重合位置移动到单模、少模、多模光纤或到另一个光学检测布局的针孔入口中。这允许在没有任何移动部件的情况下实现非侵入式后向散射检测,显著地减少了粒子表征仪器的寿命期间的磨损并且允许以高频率(例如,大于20Hz)调制测量位置的可能性,例如对于时间分辨位置研究。

[0215] 对于促进检测区域的重新定位的实施方式存在许多其他应用。可以通过在不同位置处进行多次测量来确定浓度梯度(例如竖向浓度梯度)。可调焦透镜的重新定位速度可能比回转传统光学元件更快,使得这种分析能够更快地发生。可以探索Ge1域位置(在x、y和z方向中的至少一个方向上),例如以使用DLS研究不同的流变学域。

[0216] 在一些实施方式中,可以重新定位照射光学路径或检测光学路径以避免在低质量样品池上包含标记或表面。这种缺陷通常将导致相关图中的高计数率和低截距。如果这些特征存在于数据和/或相关图中,则设备可以被配置为尝试不同的测量位置和/或寻找具有更优的计数率和相关图截距的测量位置(通过改变可调焦透镜的焦距)。

[0217] 在促进照射光学路径相对于检测光学路径的调整的实施方式中(例如,如图19所示),通过故意使照射光学路径和检测光学路径不对准,可以增加仪器的动态范围以适应更强烈散射的样品,而不会使检测器饱和。这可以比在照射光学路径和/或散射光学路径中包括衰减滤波器更简单和更优雅。

[0218] 将理解,每个示例的特征可以与其他示例的特征组合。例如,在图20的实施方式中,可以使用光纤阵列或移动检测布置(类似于图9和图10中所示的布置)代替可调焦透镜145。

[0219] 参考图22,示出了根据实施方式的示例方法。该方法包括估计或确定样品401内的粒子浓度。例如,可以测量流体内的粒子浓度(例如通过UV光谱法)。替代性地,用户可以在视觉上检查样品以确定样品内粒子浓度的定性测量(例如,以确定样品是否看上去混浊)。粒子表征仪器可以被配置为自动估计粒子浓度(例如,基于散射强度测量值或计数率),或者用户可以输入对粒子浓度的估计。

[0220] 在估计/确定粒子浓度的步骤401之后,例如响应于样品中的粒子浓度,调整检测区域的位置和体积402。

[0221] 一旦调整了检测区域,就照射检测区域,并且检测(例如在检测器处)通过照射光束与样品的相互作用而散射的光403。照射可以沿着类似于上面描述的那些的光学路径进行。类似地,检测可以沿着如上面描述的那些的光学路径进行。

[0222] 随后根据公知的动态光散射技术分析通过检测散射光获得的数据404,以便根据检测到的散射光确定样品粒子的特性。可以使用处理器来执行这种分析,并且结果可以显示在屏幕上或记录在介质(例如,计算机可读介质)上。

[0223] 尽管已经描述了在其中检测光学路径被配置为检测后向散射光的示例实施方式,但是在其他实施方式中,检测光学路径可以被配置为检测前向散射光(例如,从照射光束轴线以小于90度散射的)。此外,尽管已经描述了使用光学纤维将检测器和/或光源耦合到样品的示例,但是将理解,本发明同样适用于使用自由空间光学器件的布置。

[0224] 在各个方面或实施方式中,检测器可以向处理器提供信号,该处理器可以被配置为执行动态光散射分析或静态光散射分析以表征样品内的粒子(例如粒子大小和/或粒子大小分布)。可以提供显示器以向用户显示这种分析的结果。

[0225] 其他变化和修改对于本领域技术人员来说将是明显的,并且旨在落入由所附权利要求限定的本发明的范围内。

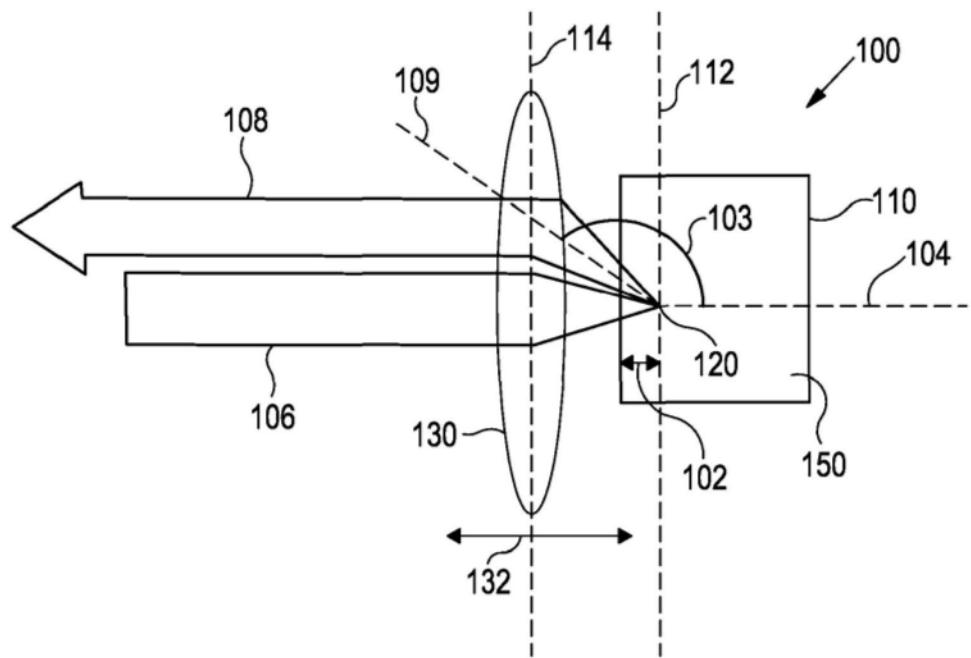


图1

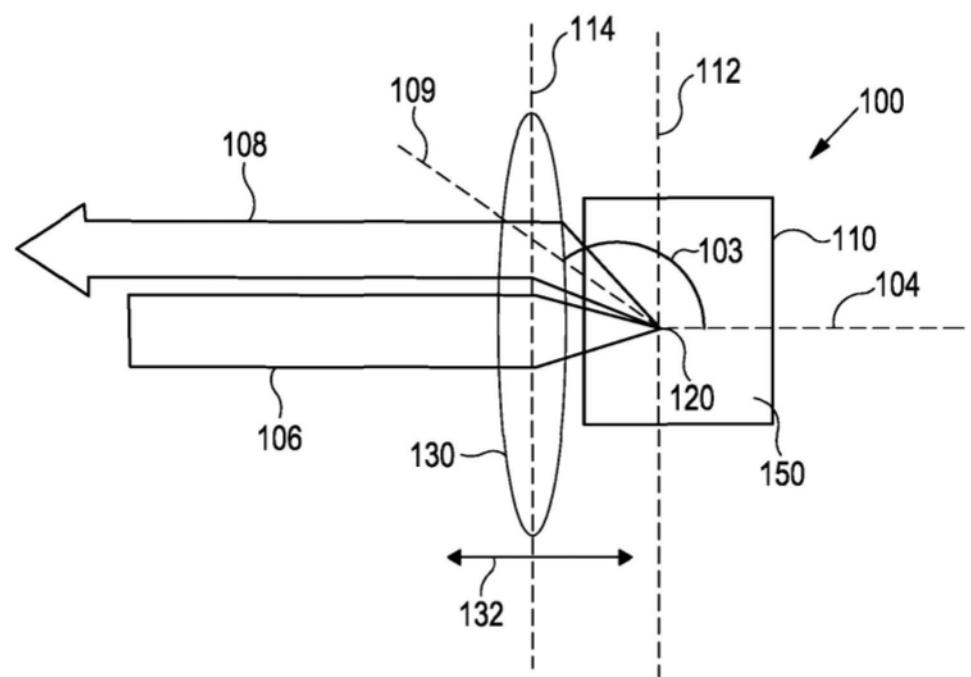


图2

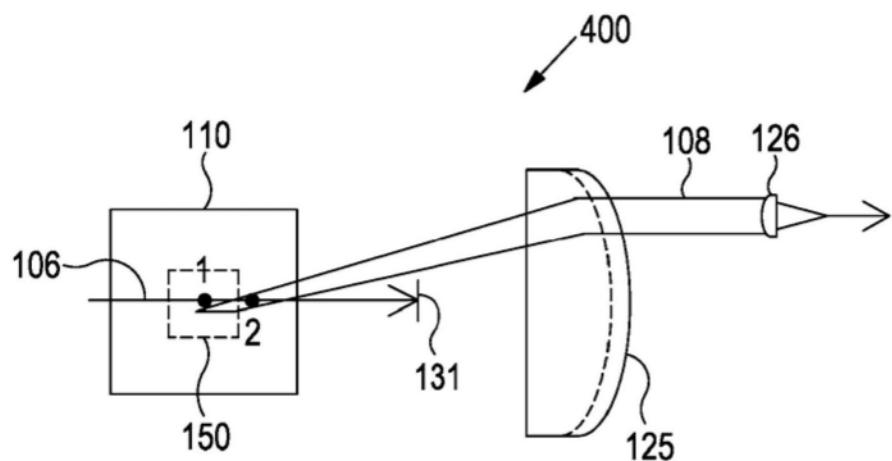


图3

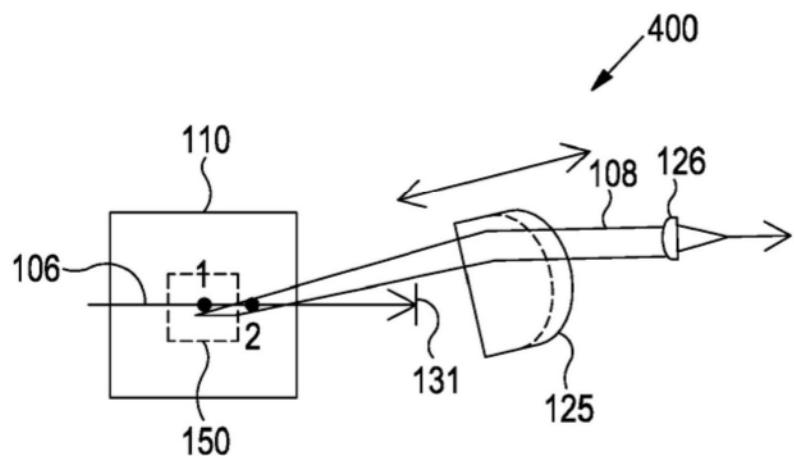


图4

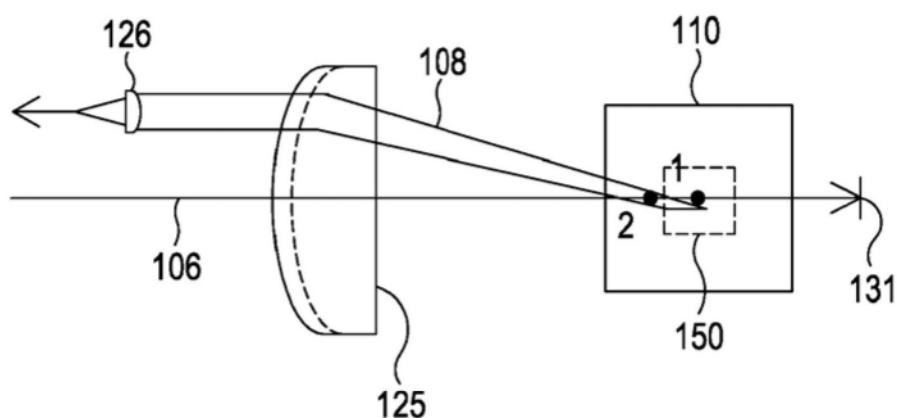


图5

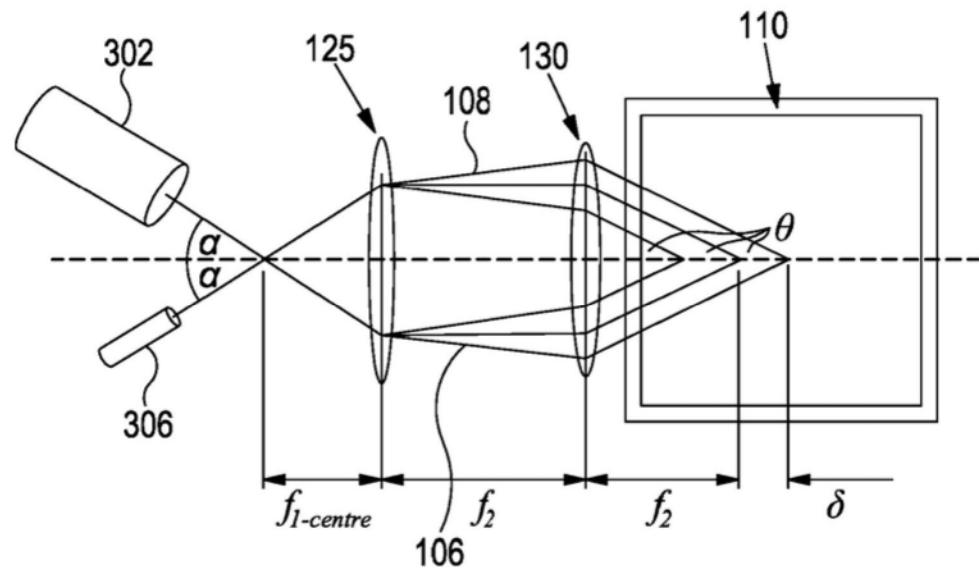


图6

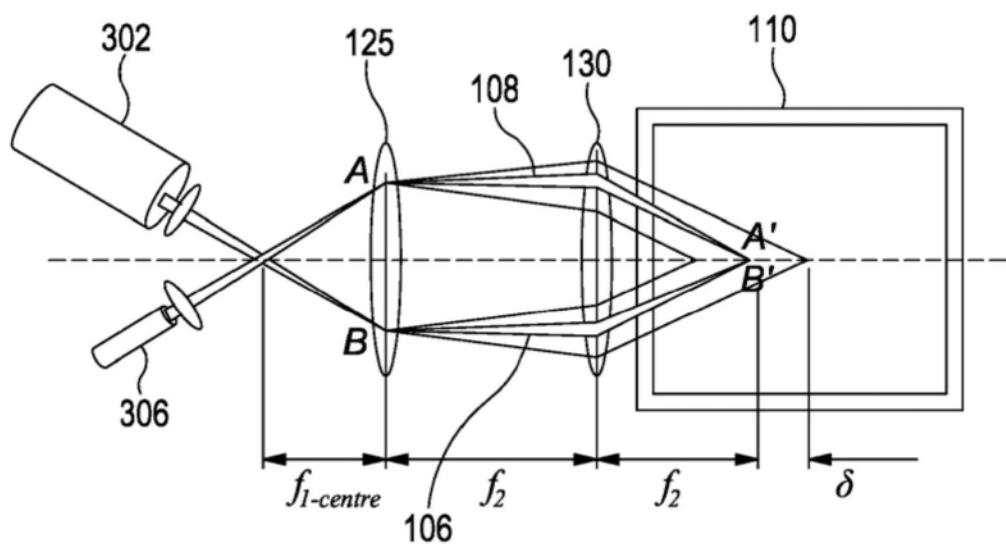


图7

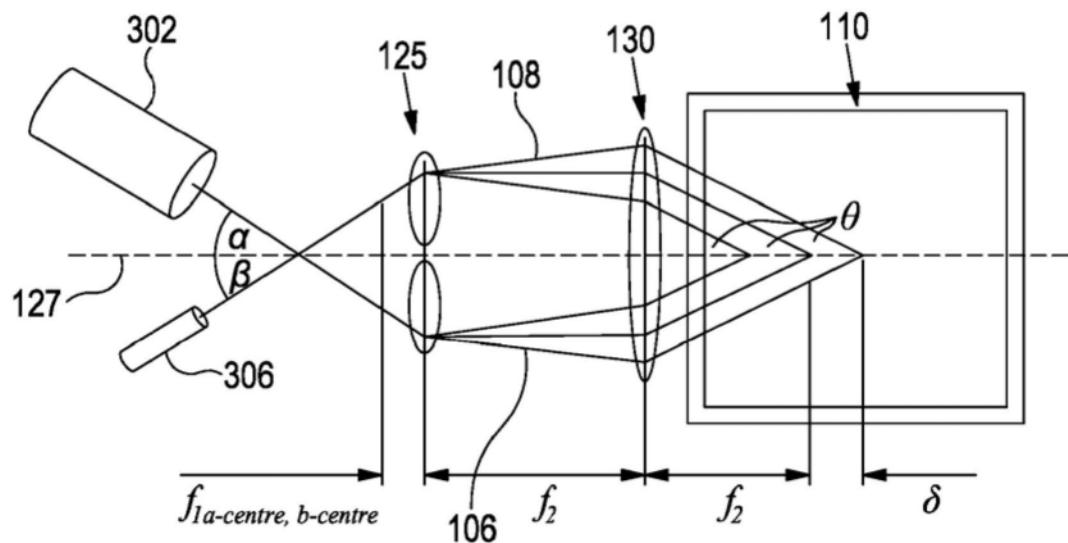


图8

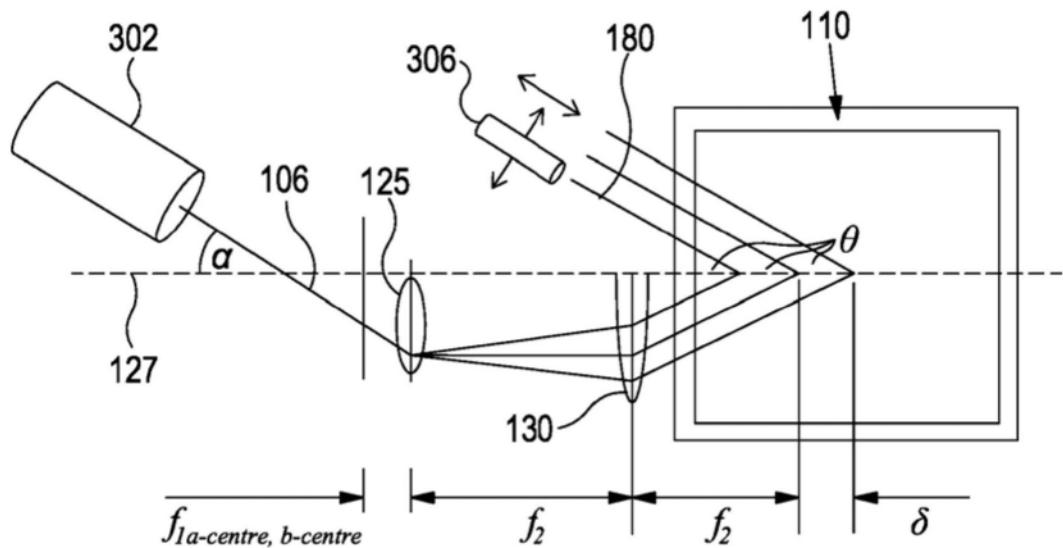


图9

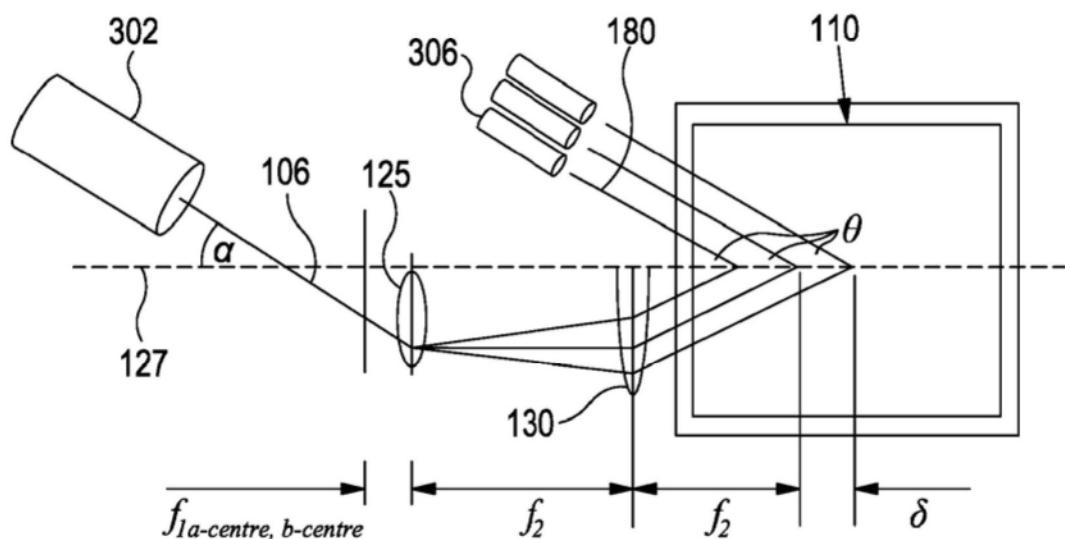


图10

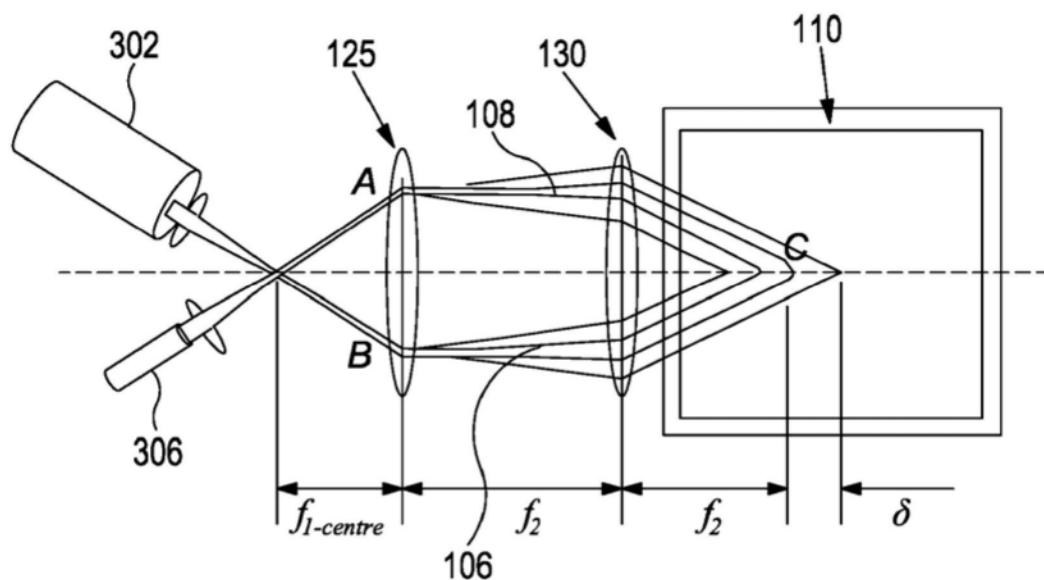


图11

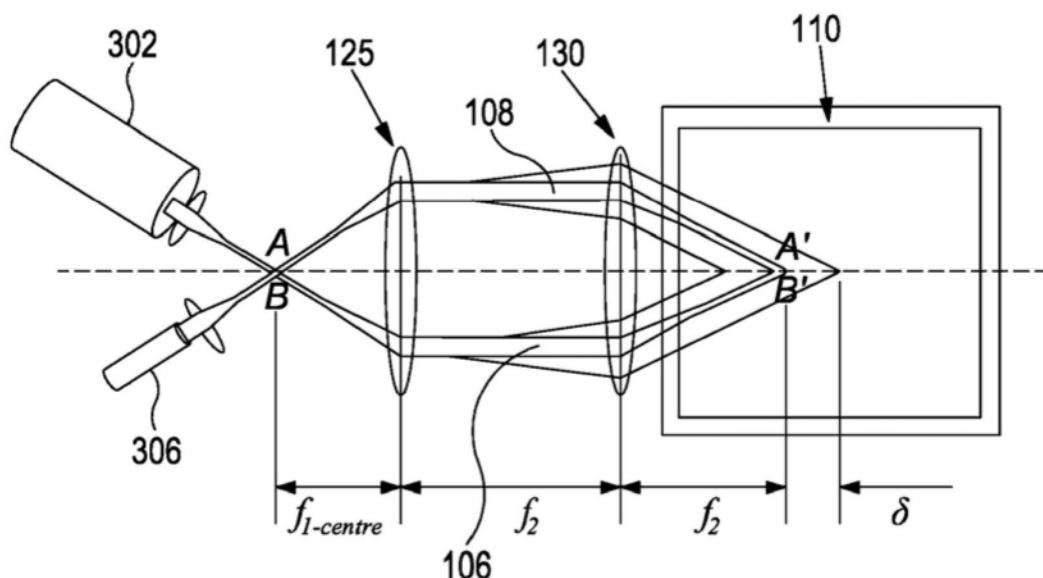


图12

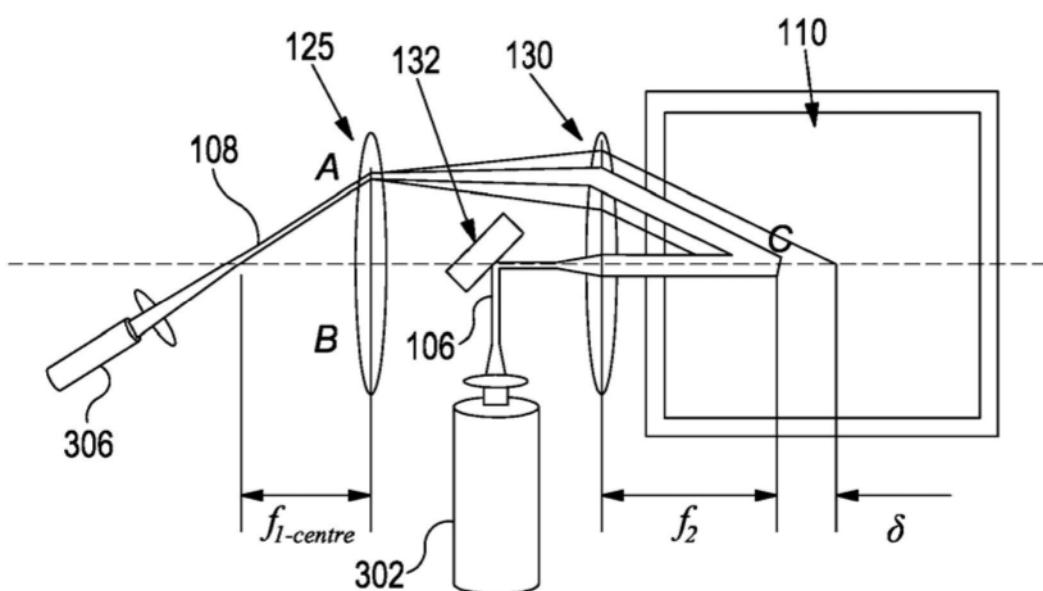


图13

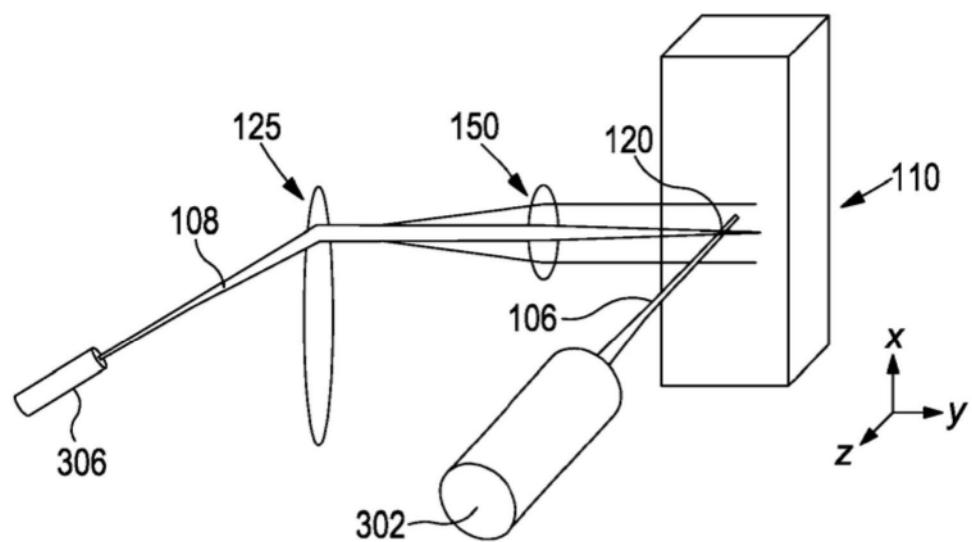


图14

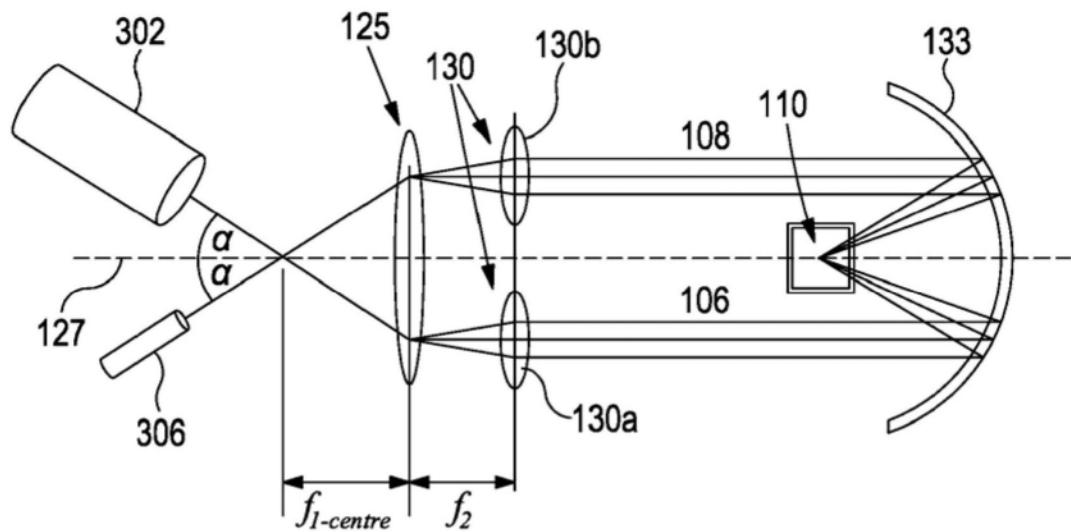


图15

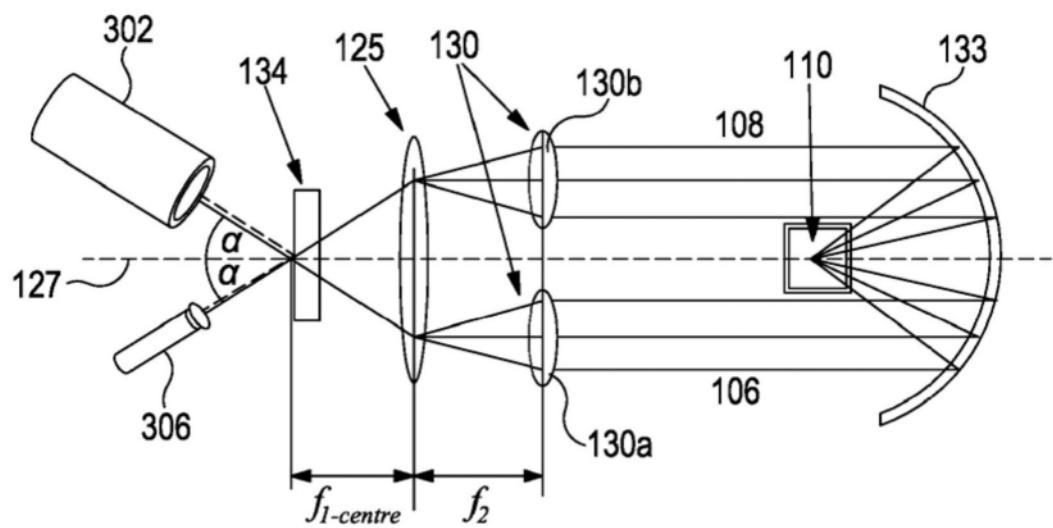


图16

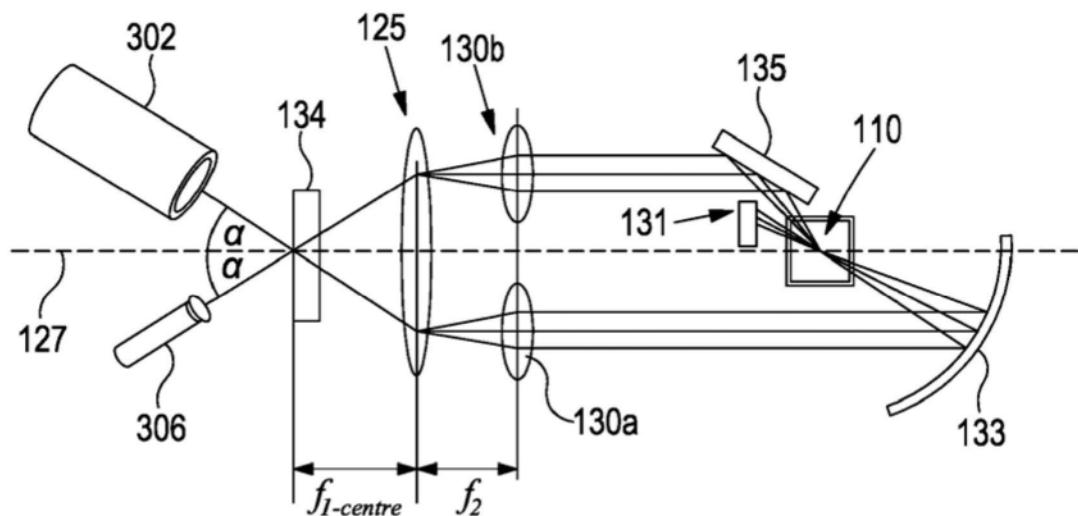


图17

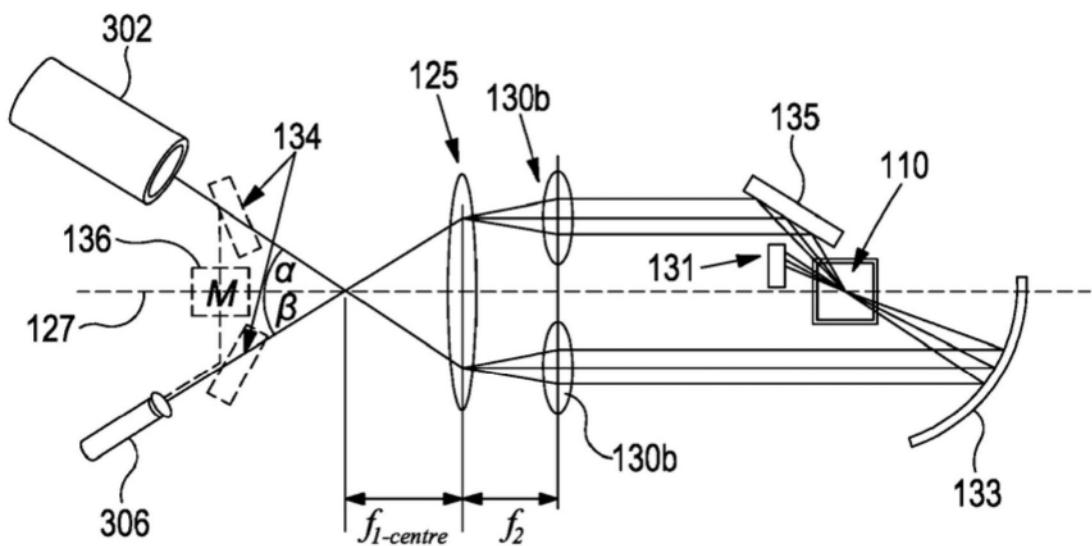


图18

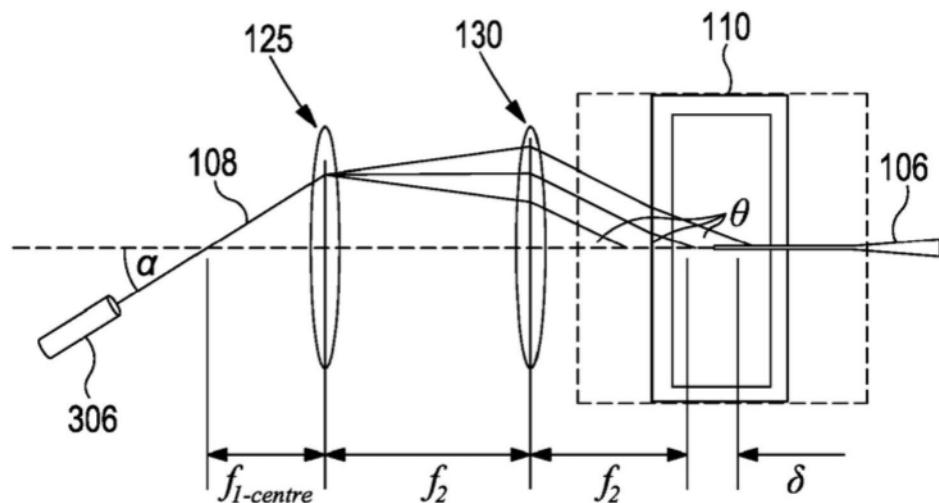


图19

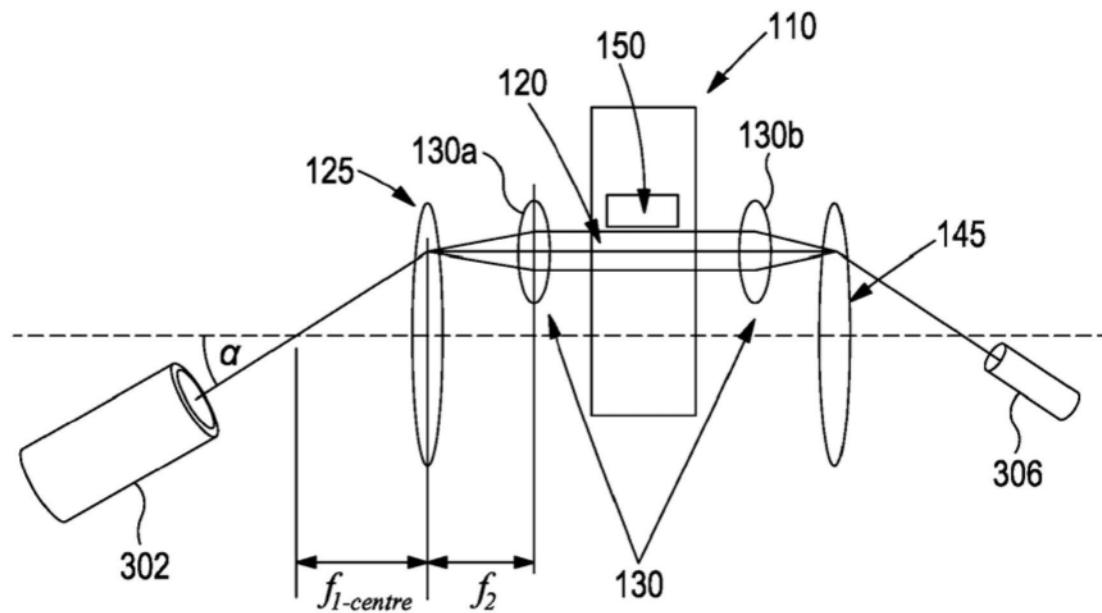


图20

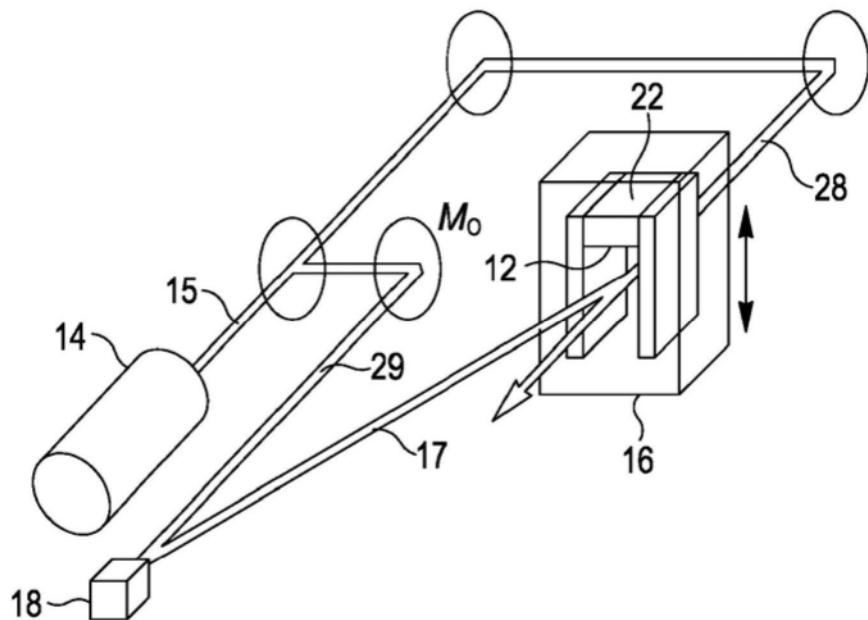


图21

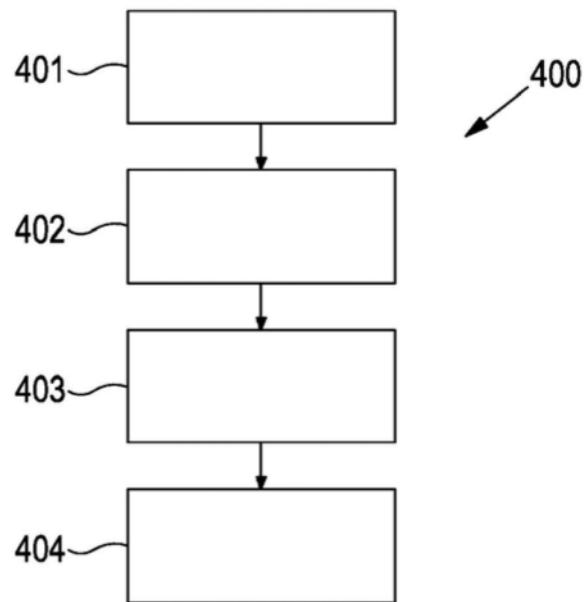


图22