

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6517193号
(P6517193)

(45) 発行日 令和1年5月22日 (2019.5.22)

(24) 登録日 平成31年4月26日 (2019.4.26)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 21/17 (2006.01)
GO 1 N 21/41 (2006.01)
GO 1 N 21/47 (2006.01)
GO 1 N 21/59 (2006.01)

GO 1 N 21/17 A
GO 1 N 21/41 Z
GO 1 N 21/47 A
GO 1 N 21/59 Z

請求項の数 13 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2016-517729 (P2016-517729)
(86) (22) 出願日 平成26年6月6日 (2014.6.6)
(65) 公表番号 特表2016-520847 (P2016-520847A)
(43) 公表日 平成28年7月14日 (2016.7.14)
(86) 国際出願番号 PCT/IB2014/062017
(87) 国際公開番号 W02014/195917
(87) 国際公開日 平成26年12月11日 (2014.12.11)
審査請求日 平成29年6月6日 (2017.6.6)
(31) 優先権主張番号 61/832, 699
(32) 優先日 平成25年6月7日 (2013.6.7)
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(31) 優先権主張番号 61/834, 330
(32) 優先日 平成25年6月12日 (2013.6.12)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 505307747
マルバーン インストゥルメンツ リミテ
ッド
イギリス、ウースターシャー ダブリュア
ール14 1 エックスゼット、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 (番地なし)
(74) 代理人 110000578
名古屋国際特許業務法人
(72) 発明者 リュイス イー. ネイル
アメリカ合衆国 メリーランド州 210
46 コロンビア ナンバー 200 リ
ー ディフォレスト ドライブ 7221

審査官 横尾 雅一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アレイベースの試料特性評価

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

光学試料の特性評価方法であって

少なくとも1つの2次元検出器アレイアセンブリに近接する試料ホルダに試料を支持することと、

前記試料を少なくとも1つの照明ビームで照明することと、

前記2次元アレイアセンブリを用いて、照明された前記試料における屈折による、前記少なくとも1つの照明ビームの一部分のたわみ量を検出することと、

たわみ量を検出する前記工程の結果に基づいて試料の屈折率に関する情報を導出することと、

前記少なくとも1つの照明ビームの曖昧化を検出することと、

曖昧化を検出する前記工程の結果に基づいて粒子の空間寸法を検出することと、
を含む方法。

【請求項 2】

前記少なくとも1つの照明ビームは2次元照明ビームを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記照明することは照明ソース及び移動ミラーによってなされる、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

曖昧化を検出することは、曖昧化範囲又は曖昧化持続期間を検出することを含む、請求

項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記試料ホルダはキャピラリーチューブであり、前記試料を支持することはクロマトグラフィーカラムから溶出する流動試料を提供する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記試料を支持することは、前記試料の勾配を設定することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記試料ホルダはフローセルであり、

前記少なくとも 1 つの照明ビームは 2 次元照明ビームを含み、

当該方法はさらに、前記少なくとも 1 つの照明ビームと、前記 2 次元アレイアセンブリによって照明された前記試料中の粒子との間の相互作用を、前記粒子が前記 2 次元照明ビームを通過する際に検出することと、前記相互作用を検出する工程の結果に基づいて前記粒子に関する情報を導出することと、を含む、請求項 1 ～ 6 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

試料を保持するための試料ホルダと、

前記試料ホルダ内の試料を少なくとも 1 つの照明ビームで照明するように構成された少なくとも 1 つの照明ソースであって、前記試料ホルダ及び前記少なくとも 1 つの照明ビームは、前記少なくとも 1 つの照明ビームが前記試料の屈折率に関連する量だけ屈折するように構成される、少なくとも 1 つの照明ソースと、

前記試料ホルダに近接して配置された 2 次元検出器アレイであって、前記少なくとも 1 つの照明ソースから概して前記試料ホルダに対向しており、屈折した照明ビームを検出するように配置され、前記試料中の粒子による、前記少なくとも 1 つの照明ビームの一部分の曖昧化を検出するように構成された、2 次元検出器アレイと、

前記 2 次元検出器アレイによって検出されたたわみ光の位置から試料屈折率を計算するように構成された画像分析論理回路と、を含む、

前記画像分析論理回路は、相互作用を検出する工程の結果に基づいて前記試料中の前記粒子に関する情報を導出するように構成され、前記粒子に関する情報を導出することは、粒子の空間寸法及び／又は粒子の屈折率を定めることを含む、

試料の特性検出装置。

【請求項 9】

前記照明ソースは、前記試料ホルダ内の試料の異なる部分を照明するように構成され、前記照明ソースは任意で移動ミラーを含む、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 10】

前記試料ホルダに近接して配置され、前記 2 次元検出器アレイに対してある角度で配置されたさらなる 2 次元検出器アレイをさらに備える、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 11】

前記試料ホルダ内の前記試料をさらなる照明ビームによって照明するように構成されたさらなる照明ソースを備え、該さらなる照明ソースは、前記照明ソースとタイプが異なる、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 12】

前記試料ホルダはキャピラリーチューブであり、当該装置は前記試料ホルダの上流にクロマトグラフィーカラムを備える、請求項 8 ～ 11 の何れか 1 項に記載の装置。

【請求項 13】

当該装置は撮像レンズを含まない、請求項 8 ～ 12 の何れか 1 項に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

[発明の分野]

本発明は、液体試料、固体試料、溶液、スラリー、及び懸濁液などの試料の特性を検出

10

20

30

40

50

するための方法及び装置に関する。

〔発明の背景〕

生物材料及び細胞などの試料の顕微ミラー画像を取得するために提案されているのが、レンズレスマイクロ流体検出技術である。この技術は、高解像度画像検出器に極めて近接して懸濁試料の画像を取得することにより機能する。そのサイズの小ささゆえに、顕微ミラー、スマートペトリ皿、及びポイントオブケア診断システムを含むライフサイエンス分野における様々なアプリケーションでの使用が提案されることになった。

〔発明の概要〕

本出願の明細書、図面、及び特許請求の範囲に関連して多くの実施形態が提示されている。

10

【0002】

本発明によるシステムは、様々な異なる材料の微小試料を様々な方法で安価に特徴付けるのに役立つ。これらのシステムは、医薬品、パーソナルケア製品、食料品、顔料、並びに及び生体材料の開発及び製造などの研究や工業環境だけでなく、金属、鉱業、鉱物(MMM)の分野で適用可能である。その汎用性や微小試料を特徴付ける能力は、材料の迅速な開発に役立ち、その取り扱い及び製造における継続的な品質管理及び品質保証を提供できる。

【図面の簡単な説明】

【0003】

【図1】試料の屈折率を測定する本発明による試料特性評価システムの概略斜視図である。

20

【図2】試料の複数の部分の屈折率を測定する本発明による試料特性評価システムの概略斜視図である。

【図3】試料の屈折率及びUV吸収率の両方を測定する本発明による試料特性評価システムの概略斜視図である。

【図4】試料の複数の部分の屈折率及びUV吸収率の両方を測定する本発明による試料特性評価システムの概略斜視図である。

【図5a】試料の屈折率及び多角度散乱特性の両方を測定する本発明による試料特性評価システムの概略斜視図である。

【図5b】図5aのシステムの概略上面図であり、第1バッフル位置を示している。

30

【図5c】図5aのシステムの概略上面図であり、第2バッフル位置を示している。

【図6a】試料の様々な部分の屈折率及び多角度散乱特性の両方を測定する本発明による試料特性評価システムの概略斜視図である。

【図6b】図6aのシステムの概略上面図であり、第1バッフル位置を示している。

【図6c】図6aのシステムの概略上面図であり、第2バッフル位置を示している。

【図7】試料勾配の異なる部分など、試料の異なる部分を励起することができる本発明による試料特性評価システムの移動ミラー付属品の概略正面図である。

【図8】フローセルを流れる試料の屈折率及び多角度散乱特性の両方を測定する本発明による試料特性評価システムの概略斜視図である。

【図9a】狭チャンネルフローセルを流れる試料の曖昧化及びたわみの両方を測定する本発明による試料特性評価システムの概略斜視図である。

40

【図9b】図9aのシステムについて異なる屈折率の範囲で観察された粒子の頻度を示す例示のヒストグラムである。

【図10】図9のシステムについての5つの連続した概略出力画像のセットである。

【図11】基準ビームを用いて多角度散乱を測定する本発明による試料特性評価システムの概略斜視図である。

【図12】試料及び基準試料の両方の屈折率を測定する本発明による試料特性評価システムの概略斜視図である。

【図13】本発明のハイスループット流体特性評価システムの実施形態の概略ブロック図である。

50

【図 1 4】試料の多角度散乱及び UV 吸収率の両方を測定する本発明による三検出器試料特性評価システムの概略上面図である。

【図 1 5】試料の多角度散乱、UV 吸収率、及び粘度を測定する本発明による三検出器試料特性評価システムの概略上面図である。

【図 1 6】LED 又は広帯域光ソース及びレーザー線を使用して、試料勾配の吸収率及び散乱性を測定する本発明による試料特性評価システムの概略斜視図である。

【発明を実施するための形態】

【0004】

[例示的な実施形態の詳細な説明]

図 1 を参照すると、本発明の試料特性評価システム 10 は、試料ホルダ 12 に保持された試料を特徴付ける。試料特性評価システム 10 は、試料ホルダに向かって出力放射線 16 を照射するように配置されたレーザーなどの照明ソース 15 を備えている。2 次元アレイ検出器 14 は、試験容器を挟んでレーザーとほぼ反対側に配置されている。画像分析論理回路 18 は、2 次元アレイ検出器のデータ出力部に動作可能に接続されている。この論理回路は、コンピュータ 19 に接続可能もしくはコンピュータ 19 を利用して実装可能、又はその両方が可能である。

【0005】

2 次元アレイ検出器 14 は、CCD や CMOS アレイ検出器などの任意の適切なタイプのアレイとすることができる。2 次元アレイ検出器 14 は、およそ 10 ミクロン以下の画素ピッチを有するもののような比較的高解像度のアレイであってもよい。一実施形態では、アレイは、ソニー 8 MP スマートフォンのカメラチップを使用して実装されている。色分解フィルタは、この実施形態では除去されているが、異なる波長の光を検出するために、他の実施形態で使用可能である。

【0006】

スペクトルフィルタを、例えばアレイ検出器チップ上に配置することによって又は別個の要素として、照明ソースと 2 次元アレイ検出器との間に設けることもできる。これらのフィルタは、システム設計者が、ノイズを除去したり興味のある 1 つ以上の波長に集中するのを可能にする。よく知られているように、これらのフィルタは、ローパス、ハイパス、又はバンドパスフィルタ、又はそれらの組み合わせであることができる。いくつかの波長での測定値を取得するために、いくつかの実施形態では、線形可変フィルタを使用することができ

【0007】

試料ホルダは、多くの異なる方法で試料を保持することができる。液体試料について、ホルダは、キュベット、キャピラリーチューブ、フローセル、液滴ホルダ、又は液体試料のための他の適切なホルダとして実装可能である。一実施形態では、液体試料ホルダは、正方形のキャピラリーチューブである。液体試料としては、溶液、スラリー、分散液、又は懸濁液などの様々な種類の液体の 1 つを挙げることができる。

【0008】

試料ホルダはまた、結晶又は粉末のような固体試料を保持するように構成されることができる。このタイプのホルダは、プラットフォーム、クランプ、又は粉末バイアルのような様々な異なる方法で実装可能である。ガス状の試料も、密封バイアルなどに収容可能である。

【0009】

画像分析論理回路 18 は、画像処理専用カードなどの専用ハードウェアを用いて、或いは 1 つ以上の汎用コンピュータプラットフォーム 19 上で実行されている 1 つ以上の専用ソフトウェアプログラムで、又はその両方で実装可能である。コンピュータは、照明ソースのオンオフやアレイ検出器の制御など、機器の他の機能を制御することができる。明瞭にするために残りの図面には図示していないが、これらのタイプの部品は、本願内で提示される実施形態の各々について提供可能である。同様に、明瞭にするために残りの全ての図面に示していないが、照明ソースは、異なる実施形態との関連で示されるビームを生成

するために使用される。

【 0 0 1 0 】

動作時には、照明ソース 1 5 は、試料出力ビーム 1 6 で、試料ホルダ 1 2 内の試料を照明する。試料は、その屈折率に関連する量だけ光を屈折させる。これにより、得られた屈折光が、試料の屈折率に対応する 1 つ以上の軸に沿ったアレイ上のある位置に落ちる。画像分析論理回路 1 8 は、その後、1 つ以上の方向におけるピクセルを数えたりサブピクセルを補間するなどにより、屈折率の値を計算することができる。図面は、x 方向が水平であるように示しているが、この実施形態及び他の実施形態は、他の方向のたわみを検出するように構成することができることに留意されたい。

【 0 0 1 1 】

図 2 を参照すると、本発明による試料特性評価システム 2 0 の別の実施形態は、試料ホルダに沿った複数の場所で試料ホルダ 1 2 に保持される試料を特徴付ける。この実施形態では、レーザーなどの複数の照明ソースが、試料ホルダに向かって出力ビーム 2 6 a ... 2 6 n を照射するように配置される。2 次元アレイ検出器 2 4 は、試験容器を挟んでレーザーの少なくともほぼ反対側に配置される。

【 0 0 1 2 】

この実施形態は、図 1 に示したものと異なり、試料は、その長さ (y 軸) に沿った複数の異なる点で照明されている。これにより、複数の試料点についての測定値を同時に検出することができる。このタイプの実施形態では、勾配が流体中に存在する場合、又は、液体クロマトグラフィーカラムなどから流体が試料ホルダを介して流れている場合のように、不均一な試料上の異なる場所での測定が可能になる。また、試料中の意図しない又は望ましくない不均一性の影響を低減するために行われる平均化も可能にし得る。

【 0 0 1 3 】

図 3 を参照すると、本発明による試料特性評価システム 3 0 のさらなる実施形態は、試料ホルダ 3 2 に保持される試料を特徴付ける。この実施形態では、試料ホルダに向けて出力放射線 3 6 を照射するように配置されたレーザーなどの第 1 の照明ソースと、試料ホルダに向けて出力放射線 3 8 を照射するように配置された紫外線吸収ソースなどの第 2 の照明ソースとが備えられている。2 次元アレイ検出器 3 4 は、試験容器を挟んでレーザーの少なくともほぼ反対側に配置されている。画像分析論理回路は、2 次元アレイ検出器のデータ出力部に動作可能に接続されている。

【 0 0 1 4 】

動作時には、照明ソースは、第 1 の試料出力ビーム 3 6 で試料ホルダ 3 2 内の試料を照明する。試料は、その屈折率に関連する量だけビームを屈折させる。これにより、得られた屈折光が、屈折率に対応する x 軸に沿ったアレイ上のある位置に落ちる。画像分析論理回路 3 8 は、その後、x 方向におけるピクセルを数えたりサブピクセルを補間するなどによって、屈折率の値を計算することができる。

【 0 0 1 5 】

システムもまた、第 2 の試料出力ビーム 3 8 で試料を照明することができる。このビームは、例えば UV 透過測定などの、透過測定を提供するように配置される。検出器で受け取られたビームの強度は、したがって、試料によるビームの吸収度を示すことになる。フィルタを使用して、この測定を、興味のある 1 つ以上のスペクトル領域に制限することが可能である。

【 0 0 1 6 】

本実施形態では、2 つのタイプの測定が、交互に実行される。状況によっては同時に測定を行うことも可能である。

図 4 を参照すると、本発明による試料特性評価システム 4 0 の別の実施形態は、試料ホルダに沿って複数の場所で試料ホルダ 3 2 に保持された試料を特徴付ける。この実施形態では、試料ホルダに向けて出力放射線ビーム 4 6 a ... 4 6 n を照射するように配置されたレーザーなどの第 1 の照明ソースが備えられている。また、試料ホルダに向けて出力放射線ビーム 4 8 を照射するように配置された紫外線吸収ソースなどの第 2 の照明ソース

10

20

30

40

50

が備えられている。２次元アレイ検出器４４は、試験容器を挟んでレーザーの少なくともほぼ反対側に配置されている。この実施形態は、図３に示したものと異なり、試料は、その長さ（ｙ軸）に沿った複数の異なる点で照明されている。これにより、複数の試料点についての２つの測定値それぞれを同時に検出することができる。

【００１７】

図５ａを参照すると、本発明による試料特性評価システム５０のさらなる実施形態は、２つ以上の２次元アレイ検出器５４ａ、５４ｂを用いた試料ホルダ５２に保持された試料を特徴付ける。本実施形態では、アレイは同一であり、直立する縁に沿ってそれぞれに対して直角に配置されているが、他の角度、配向、及び数のアレイも使用することができるし、異なる画素数、異なる画素密度、又は異なるスペクトル感度を有するアレイなど、異なるタイプのアレイを混合してもよい。本実施形態では、アレイは、不完全な立方体の２つの面を形成し、試料ホルダがその立方体のほぼ中心に配置されているが、他の構成も可能である。レーザーなどの照明ソースからのビーム５６は、立方体の開放面を通るなどして、試料ホルダに向けられる。

【００１８】

動作時には、照明ソースは、出力ビーム５６で試料ホルダ５２内の試料を照明する。液体試料の場合には、その後、試料は、試料中の溶質の分子量又は浮遊粒子或いはその両方に関係する方法でビームを散乱させることができる。これにより通常、散乱光がアレイの異なる部分に到達し、分子量がより大きなものがあまり均一にならずに散乱する。画像分析論理回路は、その後、異なる場所で検出された異なる角度からの散乱光強度を合計し、その結果を入射ビームの強度と比較することにより、試料についての効果的な分子量を計算することができる。図５ａ及び図５ｂを参照すると、光学バップルは、０度のビームストップとしての機能を果たすことができる、或いは、ある測定からの反射などの迷光が、別の測定に影響を与えるのを防止するために使用することができる。

【００１９】

図６ａ～ｃを参照すると、試料特性評価システム６０の別の実施形態では、試料ホルダの別の部分から試料の取得が可能である。本実施形態は、図５ａ～ｃとは異なり、別の位置で照明ビーム６６が試料を照明することを可能にする。

【００２０】

図７を参照すると、複数ビーム発生器７０は、異なる位置７４ａ... ７４ｎを通過しながら、試料ホルダ７２の長さに平行に移動することができるミラーを備えた可動ミラーシステム７０を使用して実装することができる。ミラーは、これにより試料ホルダに沿った異なる場所に向けて光ビーム７６の方向を変えることができる。同期又は非同期の複数のビーム発生器を提供するその他方法もまた、検流計又は複数のソースを使用するなどして、提供可能である。

【００２１】

図８を参照すると、本発明による試料特性評価システム８０のさらなる実施形態は、導管部８３ａ、８３ｂによって供給されるフローセル８２を備える。これにより、流動試料に対して、液体クロマトグラフィーカラムの出力などの、測定又はプロセスフィードを実施することができる。本実施形態では、フローセルは、直角のレーザーベースの多角度散乱セットアップとの関連で示されているが、他のタイプのセットアップに使用することもできる。

【００２２】

図９を参照すると、本発明による試料特性評価システム９０の別の実施形態は、流動試料が供給される狭チャンネルフローセル９２を備える。このフローセルは、好ましくは比較的高速な検出器である２次元アレイ検出器９４と並列に配置することができる。２次元照明ビーム９６は、その後、狭チャンネルフローセル内の流れの方向に好ましくは少なくともほぼ垂直に、狭チャンネルフローセルを通してアレイ上に照射される。照明ビームは、円柱レンズを介してレーザーを照射するなど、さまざまな方法で製造可能である。

【００２３】

動作時には、図 9 b 及び図 1 0 に示すように、システムが、無粒子状態で動いているとき、2 次元照明ビーム 9 6 が、アレイ (画像 1 0 0 a) 上に線画像を生成する。その後、狭チャネルフローセル 9 2 を流れる不透明粒子が、ビーム 1 0 2 の一部を曖昧 (o b s c u r e) にする (画像 1 0 0 b)。ビームの曖昧化の幅は、粒子の空間寸法に関する。ビームの曖昧化の持続期間は、粒子の別の空間寸法に関する。したがって、第 2 のより小さな粒子が、例えば、ビーム 1 0 4 の一部に別の曖昧化を生じさせ、この変化をより狭く、持続期間をより短くする可能性がある (画像 1 0 0 c)。

【 0 0 2 4 】

不透明でない屈折粒子は、その屈折率に関連する量だけビーム 1 0 6 の一部を屈折させる。これにより、得られたビームの屈折部分が y 軸に沿ってオフセットされたアレイ上のある位置に落ちる (画像 1 0 0 d)。たわみの程度は、粒子の屈折率に関係し、たわみの幅は、粒子の大きさに関する。曖昧粒子及び屈折粒子は同時に検出され、オフセットビーム部 1 0 6 及び曖昧化ビーム部 1 0 8 の両方で画像が得られる (画像 1 0 0 e)。

【 0 0 2 5 】

画像分析論理回路は、検出された粒子に関連付けられた幅と持続時間を変換することにより取得した画像から粒子の大きさを導出可能である。画像分析論理回路はまた、屈折粒子の屈折率を導出可能である。次いで、これらの結果は、例えば粒子の屈折率に対して観察された粒子の数のヒストグラムの形態で、保存され、統計的に分析され、或いは他の方法で処理されて表示可能である (図 9 b)。

【 0 0 2 6 】

図 1 1 を参照すると、本発明による試料特性評価システム 1 1 0 のさらなる実施形態は、ビームスプリッタ、分岐光ファイバ、又は振動ミラーなどの基準ビーム抽出器 1 1 8 を備える。この抽出器は、散乱特性などの試料ホルダ 1 1 2 内の試料の 1 つ以上の特性の測定を実行するために使用される試料ビームに加え、基準ビームを生成する。両方のビームとも、1 つ以上の 2 次元アレイ検出器 1 1 4 によって画像化することができる。

【 0 0 2 7 】

基準ビームの使用により、対照的な測定値を比較するための基準値が提供され、試料特性の検出を向上させることができる。この基準値は、数多くのエラーのタイプを補うことができる。例えば、照明ソースの強度の変動又はドリフトを補償することができ、或いはいくつかの実施形態では、試料との相互作用によって影響を受ける前に、光ソースのスペクトル成分についての情報を提供することができる。

【 0 0 2 8 】

図 1 2 を参照すると、本発明による試料特性評価システム 1 1 0 の別の実施形態は、ビームスプリッタ、分岐光ファイバ、又は振動ミラーなどの基準ビーム抽出器 1 2 9 を備える。この抽出器は、試料ビームに加えて、基準ビームを生成する。試料ビームは、試料ホルダ 1 2 2 a を通って導かれて試料の特性の 1 つ以上の測定を実行し、基準ビームは、基準試料ホルダを介して導かれる。各試料との相互作用の後、両ビームは、1 つ以上の 2 次元アレイ検出器 1 2 4 によって記録されることができる。

【 0 0 2 9 】

基準試料の使用により、対照的な測定値を比較するための基準値が提供され、試料特性の検出を向上させることができる。この基準値は、数多くのエラーのタイプを補うことができる。試料ビームからの基準値と同様に、照明ソースの強度の変動又はドリフトを補償することができ、或いはいくつかの実施形態では、試料との相互作用によって影響を受ける前に、光ソースのスペクトル成分についての情報を提供することができる。それによりまた、試料を、試料の既知の成分などの既知の標準と比較することが可能になる。

【 0 0 3 0 】

図 1 3 を参照すると、本発明のハイスループット流体解析システム 4 0 の実施形態では、プローブ 1 3 5 を使用して、マルチウェルプレート 1 3 2 のウェル 1 3 2 a 1 . . . 1 3 2 i n 又はカルーセルなどの、異なる容器中で保持された数多くの液体試料の連続した測定を行う。ポンプ又は他の圧力ソースを含むことができる負 / 正圧駆動装置 1 3 8 は、

10

20

30

40

50

マニホールドを介して1つ以上のキャピラリーシッパータブに油圧により接続されている。キャピラリーチューブは、1つ以上の2次元アレイドテクター132に近接して配置され、1つ以上の照明ソースによって照明される。アレイドテクター及びソースは、本出願の他の実施例で提示されるいずれの種類の測定も実行するように構成されることができる。

【0031】

既製のx-y-zステージが、プローブ下に試料を連続的に配置するために設けられているが、他の種類の機構を容器及びプローブを互いに対して配置するために使用することができる。洗浄及び廃棄物容器もまた、プレートに、又は別々にのいずれかで提供することができる。

【0032】

動作時には、プローブ下に第1のウェルを配置し第1の試料を選択することによって、x-y-xステージが始動される。この試料は、試料ホルダとして機能するキャピラリーチューブの中に引き込まれ、測定が行われる。次に、試料が容器に戻されるか廃棄され、別の試料についてプロセスが繰り返されることことができる。プロセスが、無人で実行されるように自動化することができるのが好ましい。

【0033】

図14を参照すると、本発明による試料特性評価システム140のさらなる実施形態は、3つの2次元アレイドテクター144a、144b、144cを備えており、それらはすべて同じy方向に配向されているが、離間した三角形の内側に面している。この場合、これらの検出器は、各頂点に開口部を有する二等辺三角形を形成する。三角形の内部、この場合には三角形の重心、には試料ホルダ142が配置される。

【0034】

レーザーなどの第1の照明ソースは、第1の2次元アレイドテクター144a及び第2の2次元アレイドテクター144bとの間の開口部を通して試料ホルダ142に向けられる第1のビーム146aを提供する。UVソースなどの第2の照明ソースは、第2の2次元アレイドテクター144b及び第3の2次元アレイドテクター144cとの間の開口部を通して試料ホルダに向けられる第2のビームを提供する。2つのソースは、連続するサンプリング間隔の間に試料ホルダ内の試料と別々に相互作用するように切り替えられたり、ストロークされるが、いくつかの実施形態においては、同時測定を行うことも可能である。

【0035】

動作時には、第1のソースは、試料を励起し、得られた散乱を、3つの2次元アレイドテクター144a、144b、144cのうちの1つ以上によって検出する。より具体的には、第3の2次元アレイドテクター144cは、散乱しない低角前方散乱放射線を検出し、第1及び第2の2次元アレイドテクターは、90°及びその他の高角度散乱放射線を検出する。検出された散乱放射線は、分析論理回路により分析可能である。試料は、第1のソースからのビームを屈折させることができるし、得られたたわみは第1の2次元検出器144aによって検出することができる。第2のソースは、試料にUV放射線を当て、試料によって吸収されない放射線は、第1の2次元アレイドテクター144aに送られ第1の2次元アレイドテクター144aによって検出される。

【0036】

本実施形態は、中央に中心試料ホルダを有する離間二等辺三角形に構成された3つの2次元検出器アレイドを用いて示されているが、他のアレイドの数、アレイドの配置、アレイドの向き、及び試料位置も可能である。

【0037】

図15を参照すると、本発明による試料特性評価システム150の別の実施形態は、3つの2次元アレイド検出器154a、154b、154cを備えており、それらはすべて同じy方向に配向されているが、離間した三角形の内側に面している。この場合、これらの検出器は、各頂点に開口部を有する二等辺三角形を形成する。三角形の内側には、この場合、第1の2次元アレイド検出器154aに対して配置されたキャピラリーチューブである試料ホルダ152がある。

【0038】

レーザーなどの第1の照明ソースは第1の2次元アレイ検出器154a及び第2の2次元アレイ検出器154bの間の開口部を通して試料ホルダ152に向けられる第1のビーム156aを提供する。UVソースなどの第2の照明ソースは、第2の2次元アレイ検出器144b及び第3の2次元アレイ検出器144cの間の開口部を通して試料ホルダに向けられる第2のビームを提供する。2つのソースは、連続するサンプリング間隔の間に試料ホルダ内の試料に別々に相互作用するように切り替えられたり、ストロークされるが、いくつかの実施形態においては、同時測定を行うことも可能である。

【0039】

この実施形態は、図14に関連して説明したものと異なり、すべて参照により本明細書に組み込まれる2013年3月16日出願の米国出願番号13/844,951、2013年2月21日出願の13/773,259、2013年2月20日出願の13/772,310、2013年3月15日出願の13/842,378に記載されているように、多少異なるジオメトリに応じて散乱を検出し、さらに粘度の測定を可能にする。したがって、試料のUV透過率を検出することに加えて、第1の2次元アレイ検出器は、流体のメニスカスがキャピラリーチューブを通して移動するのにかかる時間を測定することにより、その粘度も検出する。

【0040】

図16を参照すると、本発明による試料特性評価システム160のさらなる実施形態は、2次元アレイ検出器164及び、この場合、2次元アレイ検出器に近接配置されたキャピラリーチューブである試料ホルダ162を備える。円柱レンズを備えたレーザーなどの第1の照明ソースは、少なくとも2次元アレイ検出器の平面にほぼ平行でキャピラリーチューブの縦軸に沿うことができる第1の方向で試料ホルダ162に向けられている第1の2次元ビーム166aを提供する。UVソースなどの第2の照明ソースは、好ましくは検出器と直角など、異なる角度で、試料ホルダに向けられた第2のビームを提供する。2つのソースは、連続するサンプリング間隔の間に試料ホルダ内の試料と別々に相互作用するように切り替えられたりストロークされるが、いくつかの実施形態においては、同時測定を行うことも可能である。

【0041】

動作時には、第1のソースの出力ビームは、試料による散乱を引き起こしてアレイにより検出され、第2のソースの出力は、部分的に試料を透過し、アレイにより検出される。本実施形態では、2つのタイプの測定を、勾配が存在する試料上で実行することが可能になる。

【0042】

いくつかの実施形態を上記に提示したが、基本原則の置換に依存する数多くの実装が実現可能である。図14及び16の実施形態は、例えば、勾配が存在する試料についての広い範囲の散乱角を測定するために組み合わせることができる。測定値の特定の組み合わせが示されている一方で、ラマン、IR、NIR、蛍光性、及び反射率測定などの他のタイプの測定値を、種々の実施形態及びその変形に組み込むことができる。これらの測定の各々は、特定の組み合わせのソース、フィルタ、検出器を用いて製造可能である。

【0043】

また、レンズは、上記の各実施形態においてビームの生成のために利用可能であるが、その各々が、撮像レンズなしでも動作可能であることが気付かれるべきである。その結果、本発明のシステムは、比較的安価でかつ結像レンズを整合させたり掃除せずとも構築することができる。

【0044】

本発明をその数多くの具体的な実施形態に関連して説明した。しかし、これで、本発明の範囲に含まれる多くの変更が当業者には明らかなはずである。また、特許請求の範囲の提示の順序は、特許請求の範囲における任意の特定の用語の範囲を限定するように解釈されるべきではない。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 5 】

あらゆる従属請求項のいかなる特徴も他の従属請求項の特徴のいくつとでも、及び特徴のあらゆる組合せと組み合わせられ得ることが望ましい。従属請求項の数及び組合せの全てが、独立請求項に従属して、ここに開示される。

[特許請求の範囲]

I .

[請求項 1]

光学試料の特性評価方法であって、

少なくとも 1 つの 2 次元検出器アレイアセンブリに近接した、第 1 の端部及び第 2 の端部を有する試料容器内に試料を保持する工程と、

10

前記試料容器の第 1 の端部と前記試料容器の第 2 の端部との間の勾配を設定する工程と、

前記試料容器の第 1 の端部と前記試料容器の第 2 の端部との間で前記試料を照明する工程と、

前記 2 次元アレイアセンブリによって前記試料容器の第 1 の端部から前記試料容器の第 2 の端部まで照明された試料から受け取られた光を検出する工程と、を含む方法。

[請求項 2]

前記勾配が、温度勾配である、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 3]

前記勾配が、濃度勾配である、請求項 1 に記載の方法。

20

[請求項 4]

前記勾配が、組成勾配である、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 5]

前記照明する工程が、レーザーを用いる、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 6]

前記照明する工程が、広帯域光ソースを用いる、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 7]

前記照明する工程が、UV 光ソースを用いる、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 8]

前記照明する工程が、LED 光ソースを用いる、請求項 1 に記載の方法。

30

[請求項 9]

前記検出する工程によって検出される前に、前記照明する工程から光のスペクトル部分を選択する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 10]

前記検出する工程が、試料から出射する光を直接検出する、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 11]

前記試料を照明する工程が、前記勾配に沿って前記試料に対して移動する照明ビームによって行われる、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 12]

前記照明する工程が、照明ソース及び移動ミラーによって行われる、請求項 11 に記載の方法。

40

[請求項 13]

前記試料を照明する工程が、第 1 のスペクトル特性を有する第 1 のソースによって行われ、さらに、第 2 のスペクトル特性を有する第 2 のソースで試料を照明する工程を含み、前記第 1 及び第 2 のスペクトル特性が異なっている、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 14]

前記第 1 のソースが、UV ソースであり、第 2 のソースがレーザーである、請求項 13 に記載の方法。

[請求項 15]

前記照明する工程が、2 次元照明ビームによって行われる、請求項 1 に記載の方法。

50

II .

[請求項 1]

光学試料の特性評価方法であって

少なくとも 1 つの 2 次元検出器アレイアセンブリに近接する試料ホルダ内の試料を支持する工程と、

前記試料を照明する工程と、

前記 2 次元アレイアセンブリによって照明された試料のたわみ量を検出する工程と、

たわみ量を検出する工程の結果に基づいて試料の屈折率に関する情報を導出する工程と、を含む方法。

[請求項 2]

前記試料を照明する工程が、2次元の照明ビームを用いて行われる、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 3]

前記ビームの曖昧化を検出する工程をさらに含む、請求項 2 の方法。

[請求項 4]

前記ビームの曖昧化を検出する工程が、曖昧化範囲と曖昧化持続期間を検出することを含む、請求項 3 に記載の方法。

[請求項 5]

前記 2 次元の照明ビームが、円柱レンズによって生成される、請求項 4 に記載の方法。

[請求項 6]

前記試料を支持する工程が、流動試料を提供する、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 7]

前記試料を支持する工程が、前記試料の勾配を設定する工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 8]

前記検出する工程が、前記試料から出射する光を直接検出する、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 9]

光学試料の特性評価方法であって

液体試料を少なくとも 1 つの 2 次元検出器アレイアセンブリに近接するフローセルを通して流れるようにする工程と、

2 次元の照明ビームで前記試料を照明する工程と、

前記 2 次元アレイアセンブリによって照明された前記試料中の粒子間の相互作用を、前記粒子が前記 2 次元の照明ビームを通過する際に検出する工程と、

前記たわみ量を検出する工程の結果に基づいて前記粒子に関する情報を導出する工程とを含む方法。

[請求項 10]

前記検出する工程が、前記 2 次元の照明ビームの部分の曖昧化及び屈折を検出する、請求項 9 に記載の方法。

[請求項 11]

前記相互作用を検出する工程が、曖昧化範囲及び曖昧化持続期間を検出することを含む、請求項 9 に記載の方法。

[請求項 12]

前記相互作用を検出する工程が、たわみ範囲及びたわみ持続期間を検出することを含む、請求項 9 に記載の方法。

III .

[請求項 1]

光学試料の特性評価方法であって

互いに対してある角度で配置された複数の 2 次元検出器アレイアセンブリに近接する試料ホルダ内の試料を支持する工程と、

10

20

30

40

50

前記試料を照明する工程と、

第1の前記2次元検出器アレイアセンブリによって前記照明された試料から受け取られた光を検出する工程と、

第2の前記2次元検出器アレイアセンブリによって前記照明された試料から受け取られた光を検出する工程と、

前記第1及び第2の2次元検出器アレイアセンブリによって検出される光に基づいて、前記試料の少なくとも1つの特性に関する情報を導出する工程と、を含む方法。

[請求項2]

第1の前記2次元検出器アレイアセンブリによって受け取られた光を検出する工程及び第2の前記2次元検出器アレイアセンブリによって受け取られた光を検出する工程が、前記試料によって異なる角度で散乱した光を検出する、請求項1に記載の方法。

10

[請求項3]

前記支持する工程が、3つの2次元検出器アレイアセンブリに近接する前記試料を支持し、さらに、第3の前記2次元検出器アレイアセンブリによって受け取られた光を検出する工程を含む、請求項1に記載の方法。

[請求項4]

前記試料を照明する工程が、異なるスペクトル特性を有する2つのソースによって行われ、前記第1のアレイによって検出する工程が、第1の前記ソースからの光を検出し、前記第2のアレイによって検出する工程が、第2の前記ソースからの光を検出する、請求項1に記載の方法。

20

[請求項5]

前記第1のソースが、UV光ソースであり、前記第2のソースが、レーザーである、請求項4に記載の方法。

[請求項6]

前記支持する工程が、3つの2次元検出器アレイアセンブリに近接する前記試料を支持し、さらに、前記2つのソースのうちの1つから第4の前記2次元検出器アレイアセンブリによって受け取られた光を検出する工程を含む、請求項4に記載の方法。

[請求項7]

前記第1のソースが、UV光ソースであり、前記第2のソースが、レーザーである、請求項6に記載の方法。

30

[請求項8]

前記支持する工程が、3つの2次元検出器アレイアセンブリ及び近接する前記試料を支持し、さらに、前記照明された試料から第3の前記2次元検出器アレイアセンブリによって受け取られた光を検出する工程を含む、請求項1に記載の方法。

[請求項9]

前記3つの2次元アレイが、三角形に配置されている、請求項8に記載の方法。

[請求項10]

前記3つの2次元アレイが、不完全な立方体に配置されている、請求項8に記載の方法。

[請求項11]

前記3つの2次元アレイが、前記試料ホルダの外周の大部分を取り囲む、請求項8に記載の方法。

40

[請求項12]

前記検出する工程が、前記試料から出射する光を直接検出する、請求項1に記載の方法。

[請求項13]

前記照明する工程が、レーザーを用いる、請求項1に記載の方法。

[請求項14]

前記照明する工程が、ブロードバンドを利用する、請求項1に記載の方法。

[請求項15]

50

前記照明する工程が、UVを用いる、請求項1に記載の方法。

[請求項16]

前記照明する工程が、LEDを用いる、請求項1に記載の方法。

[請求項17]

前記検出する工程のうちの少なくとも1つによって検出される前に、前記照明する工程における光のスペクトル部分を選択する工程をさらに含む、請求項1に記載の方法。

IV.

[請求項1]

光学試料の特性評価方法であって

2次元検出器アレイアセンブリに近接する試料ホルダに試料を支持する工程と、

10

前記試料を照明する工程と、

前記照明された試料によって散乱され、前記2次元検出器アレイアセンブリの第1の部分によって第1の範囲の角度で受け取られた光を検出する工程と、

前記照明された試料によって散乱され、前記2次元検出器アレイアセンブリの第2部分によって第2の範囲の角度で受け取られた光を検出する工程と、

前記第1及び第2の角度で検出された放射線の量に基づいて、前記試料の特性に関する情報を導出する工程とを含む方法。

[請求項2]

前記第1の範囲の角度で前記照明された試料からの光を検出する工程が、少なくともほぼゼロ度前後を中心とする範囲での散乱光を検出し、前記第2の範囲の角度で前記照明された試料からの光を検出する工程が、前記第1の範囲外の複数の角度サブレンジからの散乱光を検出する、請求項1に記載の方法。

20

[請求項3]

前記第1の範囲で及び第2の範囲で光を検出する工程が、経時的に実行される、請求項1に記載の方法。

[請求項4]

前記検出する工程が、前記試料から出射する光を直接検出する、請求項1に記載の方法

。

[請求項5]

前記照明する工程が、レーザーを用いる、請求項1に記載の方法。

30

[請求項6]

前記検出する工程によって検出される前に、前記照明する工程から光のスペクトル部分を選択する工程をさらに含む、請求項1に記載の方法。

V.

[請求項1]

光学試料の特性評価方法であって

少なくとも1つの2次元検出器アレイアセンブリに近接する試料ホルダに試料を支持する工程と、

前記試料を照明する工程と、

前記アレイアセンブリ内の検出器の第1のサブセットによって受け取られた光を検出する工程と、

40

前記検出器の第1のサブセットによって検出された光に基づいて、前記試料の第1の特性に関する情報を導出する工程と、

前記アレイアセンブリ内の検出器の第2のサブセットによって受け取られた光を検出する工程と、

前記検出器の第2のサブセットによって検出された光に基づいて、前記試料の第2の特性に関する情報を導出する工程とを含む方法。

[請求項2]

前記支持する工程が、互いに対してある角度で配置された一対の検出器アレイを含む2次元アレイ検出器に近接する前記試料を支持しており、前記第1の特性が、第1の前記検

50

出器アレイから導出され、前記第2の特性が、第2の検出器アレイから導出される、請求項1に記載の方法。

[請求項3]

前記第1の特性に関する情報を導出する工程が、前記試料に対する屈折率測定値を導出する、請求項1に記載の方法。

[請求項4]

前記第1の特性に関する情報を導出する工程が、前記試料に対する散乱測定値を導出する、請求項1に記載の方法。

[請求項5]

前記第1の特性に関する情報を導出する工程が、前記試料に対する透過測定値を導出する、請求項1に記載の方法。

10

[請求項6]

前記照明する工程が、第1及び第2の異なるタイプの照明で前記試料を照明する工程を含み、前記検出器の第1のサブセットによって受け取られた光を検出する工程が、前記第1のタイプの照明からの光を検出し、前記検出器の第2のサブセットによって受け取られた光を検出する工程が、前記第2のタイプの照明からの光を検出する、請求項1に記載の方法。

[請求項7]

前記照明する工程が、前記試料の異なる部分を別々に照明する工程を含み、前記検出器の第1のサブセットによって受け取られた光を検出する工程が、前記試料の第1の部分からの光を検出し、前記検出器の第2のサブセットによって受け取られた光を検出する工程が、前記試料の第2の部分からの光を検出する、請求項1に記載の方法。

20

[請求項8]

前記試料の異なる部分を別々に照明する工程が、ミラーを動かす工程を含む、請求項7に記載の方法。

[請求項9]

前記試料を支持する工程が、キュベット内の前記試料を支持する、請求項1に記載の方法。

[請求項10]

前記試料を支持する工程が、キャピラリーチューブ内の前記試料を支持する、請求項1に記載の方法。

30

[請求項11]

前記試料を支持する工程が、前記キャピラリーチューブに試料を引き込む工程を含む、請求項10に記載の方法。

[請求項12]

前記試料を支持する工程が、流動試料を保持する工程を含む、請求項1に記載の方法。

[請求項13]

前記流動試料を保持する工程が、クロマトグラフィーカラムから受け取られた流動試料を保持する、請求項12に記載の方法。

[請求項14]

40

前記支持及び照明する工程、両方の検出する工程及び両方の導出する工程が、一連の試料について順次繰り返される、請求項1に記載の方法。

[請求項15]

前記試料中の勾配を確立する工程をさらに含む、請求項1の方法。

[請求項16]

バッフルを使用して前記検出器の第2のサブセットによって受け取られた光の一部から前記検出器の第1のサブセットによって受け取られた光の少なくとも一部を分離する工程をさらに含む、請求項1に記載の方法。

[請求項17]

前記アレイアセンブリ内の前記検出器の第1のサブセットによって受け取られた光を検

50

出する工程及び前記アレイアセンブリ内の前記検出器の第２のサブセットによって受け取られた光を検出する工程が、連続して行われる、請求項１に記載の方法。

[請求項１８]

前記検出する工程が、前記試料から出射する光を直接検出する、請求項１に記載の方法。

[請求項１９]

試料ホルダと、

前記試料ホルダ内の試料を照明するように配置された照明ソースと、

前記試料ホルダに近接して配置された第１の２次元検出器アレイと、

前記試料ホルダに近接して配置され、前記第１の２次元検出器アレイに対してある角度で配置された第２の２次元検出器アレイと、を備えた、光学試料の特性評価装置。 10

[請求項２０]

前記第１及び第２の検出器が、直角に配置されている、請求項１９に記載の装置。

[請求項２１]

前記照明ソースが、レーザーである、請求項１９に記載の装置。

[請求項２２]

試料ホルダと、

前記試料ホルダ内の試料の異なる部分を別々に照明するように配置された少なくとも１つの照明ソースと、

前記試料ホルダに近接して配置された少なくとも１つの２次元検出器アレイと、を備えた光学試料の特性評価装置。 20

[請求項２３]

前記照明ソースが、移動ミラーを含む、請求項２２に記載の装置。

[請求項２４]

前記少なくとも１つの照明ソースが、第１のタイプの第１のソース及び前記第１のタイプとは異なる第２のタイプの第２のソースを含む、請求項２２に記載の装置。

[請求項２５]

前記検出器の２次元アレイが、可視光検出器の２次元アレイである、請求項２２に記載の装置。

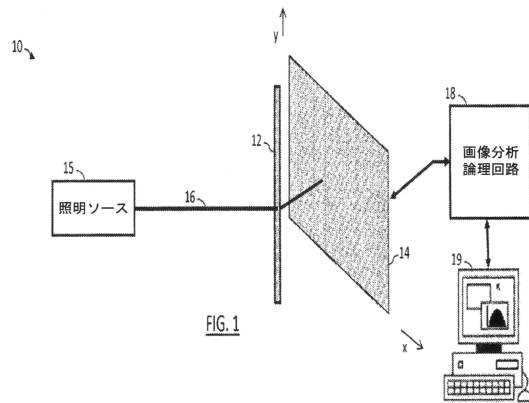
[請求項２６]

前記検出器の２次元アレイが、赤外光検出器の２次元アレイである、請求項２２に記載の装置。

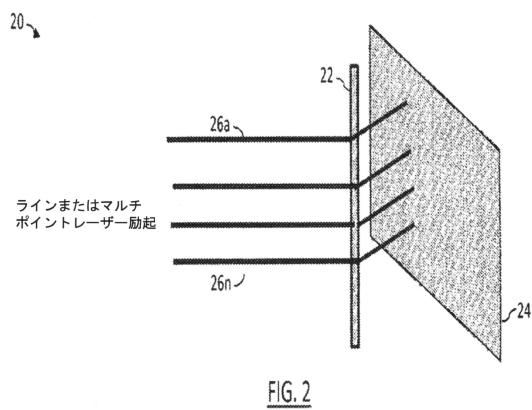
[請求項２７]

前記検出器の２次元アレイが、紫外光検出器の２次元アレイである、請求項２２に記載の装置。

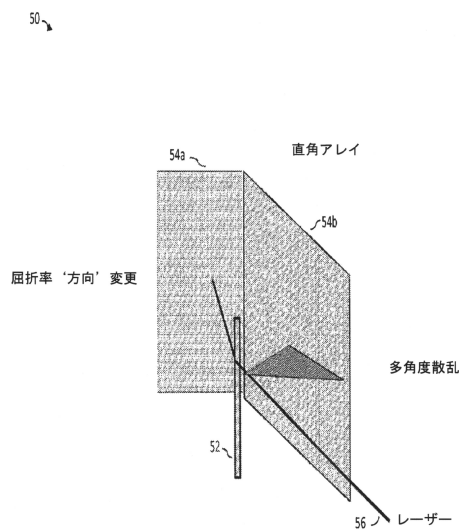
【図 1】



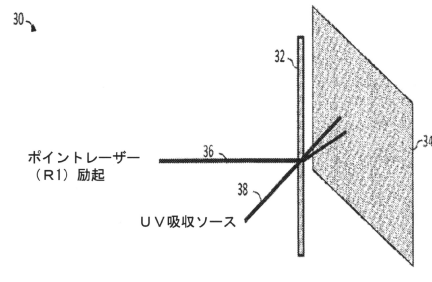
【図 2】



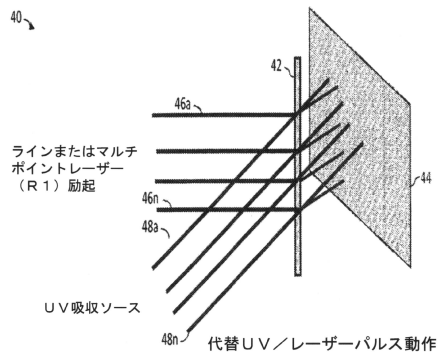
【図 5 a】



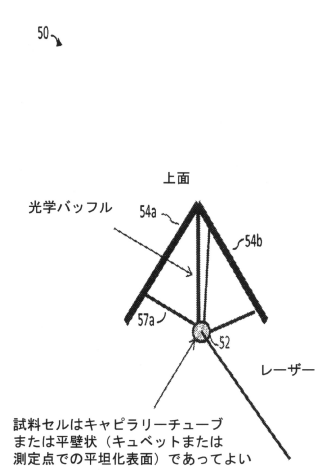
【図 3】



【図 4】



【図 5 b】



【図 5 c】

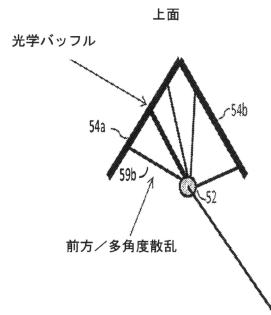


FIG. 5c

【図 6 a】

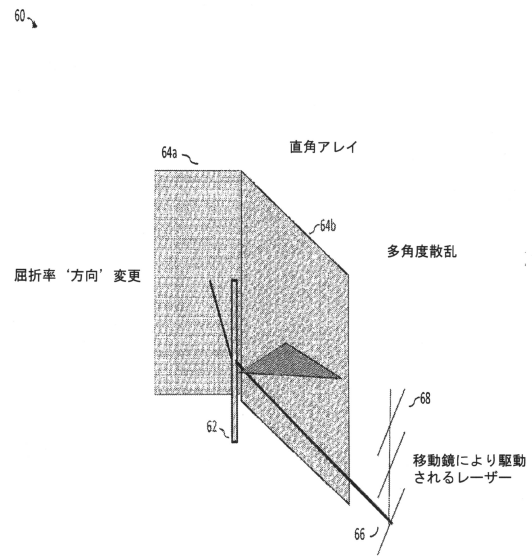


FIG. 6a

【図 6 b】

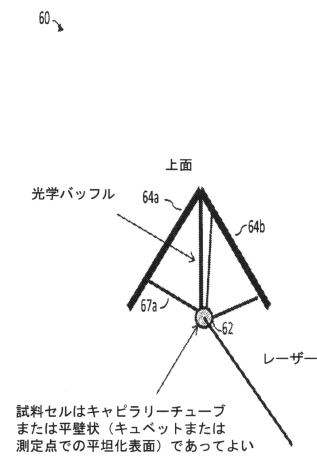


FIG. 6b

【図 6 c】

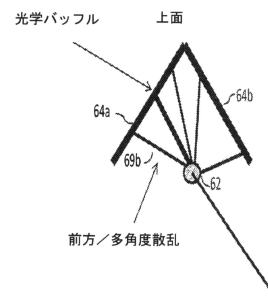


FIG. 6c

【図 7】

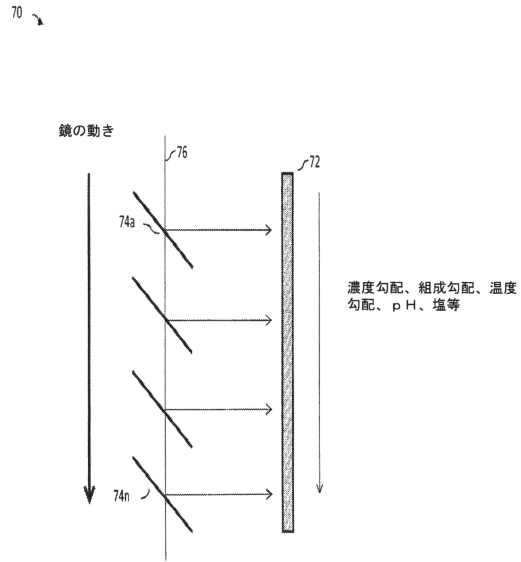


FIG. 7

【図 8】

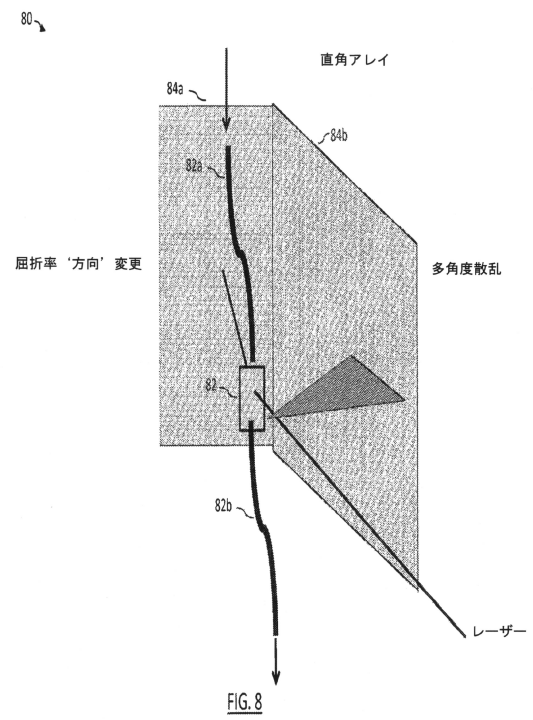


FIG. 8

【図 9 a】

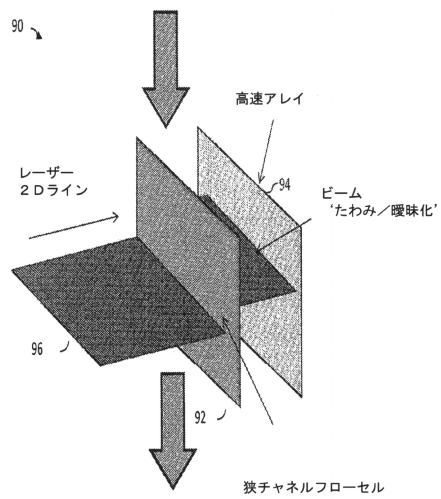
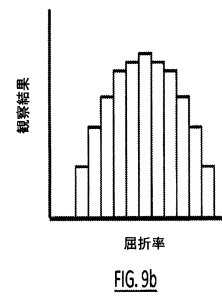


FIG. 9a

【図 9 b】



【図 10】

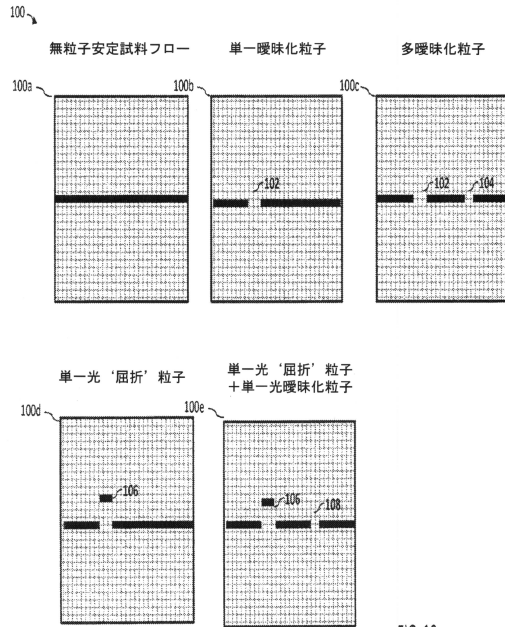


FIG. 10

【図 11】

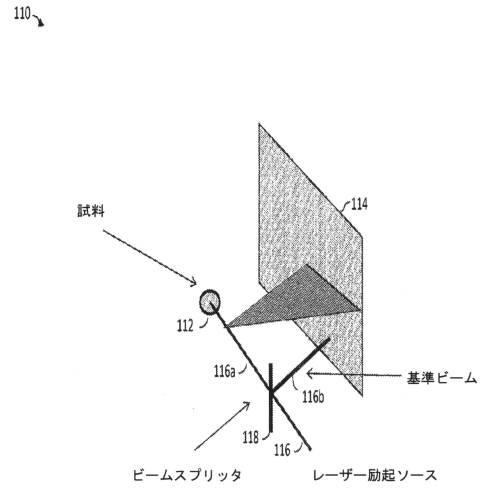


FIG. 11

【図 12】

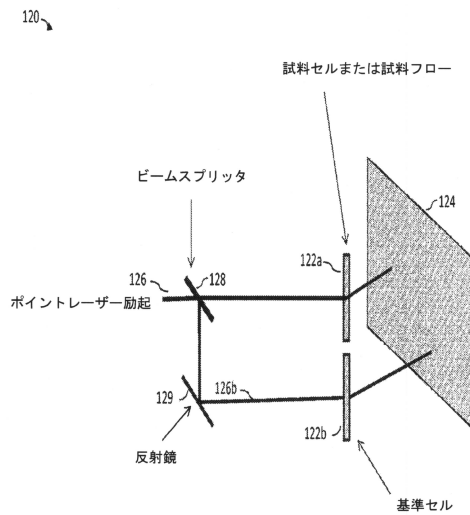


FIG. 12

【図 13】

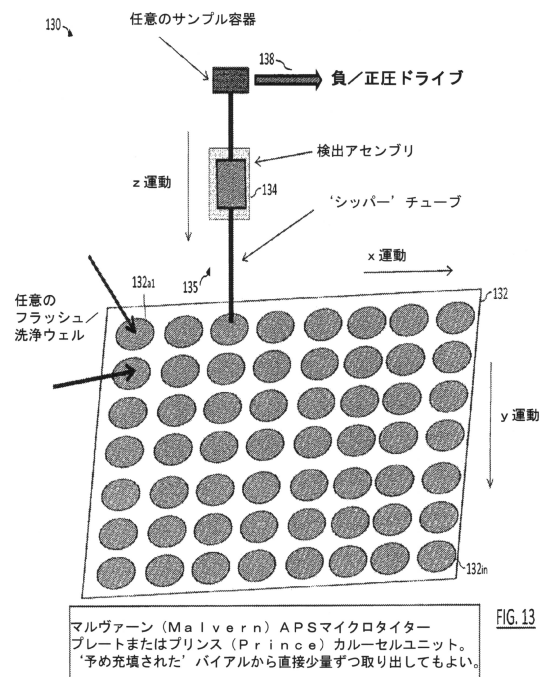


FIG. 13

【図 14】

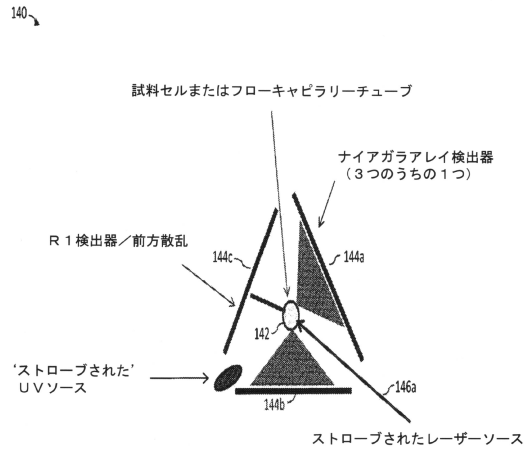


FIG. 14

【図 15】

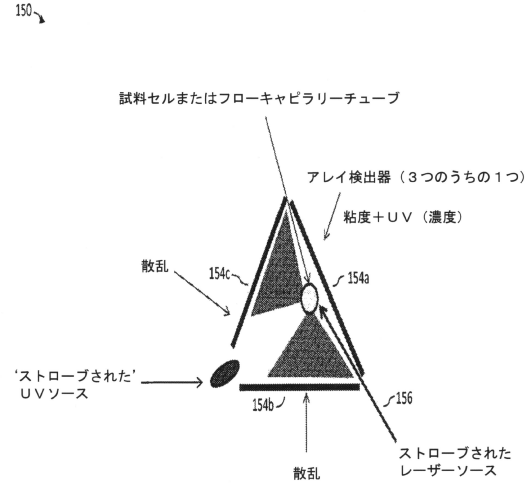
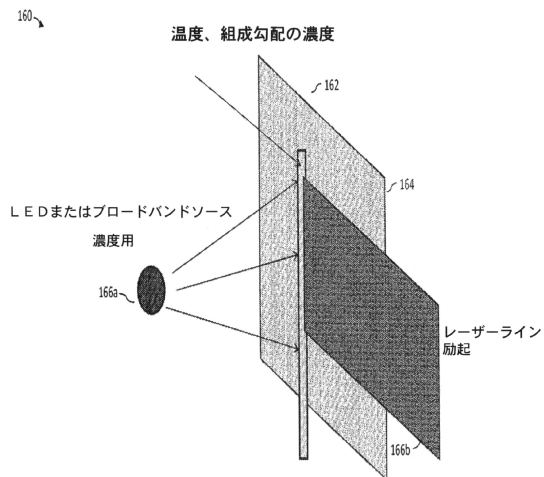


FIG. 15

【図 16】



レーザーオン、LED、ブロードバンドソースオフ
レーザーオフ、ブロードバンドソースオン。等。

FIG. 16

フロントページの続き

(56)参考文献 米国特許第04547071(US,A)
特表平09-503064(JP,A)
特開昭62-124440(JP,A)
米国特許出願公開第2007/0086918(US,A1)
特表2004-532405(JP,A)
米国特許第04360270(US,A)
米国特許出願公開第2007/0155017(US,A1)
米国特許第05835211(US,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/00 - 21/61
G01N 15/00
G01N 30/00
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)