

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. August 2007 (16.08.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/090378 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
G01N 15/02 (2006.01) **G01N 21/47** (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2007/000218

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Februar 2007 (02.02.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 005 574.8 6. Februar 2006 (06.02.2006) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN** [DE/DE]; Senckenberganlage 31, 60325 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

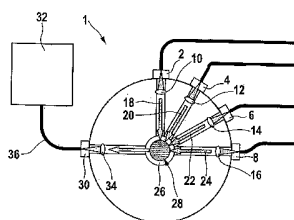
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MÄNTELE, Werner** [DE/DE]; Meisenweg 21, 63825 Blankenbach (DE). **VOGEL, Vitali** [DE/DE]; Homburger Landstr. 765, 60437 Frankfurt (DE). **KLEIN, Oliver** [DE/DE]; Gillgarten 12, 61276 Weilrod (DE). **SCHRÖDER, Lea** [DE/DE]; Schlesierweg 6, 65719 Hofheim (DE).

(74) Anwälte: **METTEN, Karl-Heinz** usw.; Boehmert & Boehmert, Hollerallee 32, 28209 Bremen (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MEASURING DEVICE FOR DETERMINING THE SIZE SIZE DISTRIBUTION AND AMOUNT OF PARTICLES IN THE NANOSCOPIC RANGE

(54) Bezeichnung: MESSVORRICHTUNG ZUR BESTIMMUNG DER GRÖSSE, GRÖSSENVERTEILUNG UND MENGE VON PARTIKELN IM NANOSKOPISCHEN BEREICH



(57) Abstract: The invention relates to a measuring device for determining the size, size distribution and/or concentration of nanoscopic particles or cavities in a sample for measurement, the turbidity of said samples or the roughness of surfaces, by means of determining the wavelength- and scattering angle-dependent intensities of a measurement beam dispersed from a sample for measurement, comprising a sample for measurement, a detector, with at least one detector input, an analyser and at least two radiation sources at a separation from each other and from the sample with a multi-wavelength spectrum or a continuous spectrum, the radiation intensities of which are adjustable and/or may be fixed, wherein each radiation source emits an essentially

parallel radiation beam in the direction of a sample for measurement and the radiation beams from different radiation sources directed at the sample for measurement may be directed or aimed at the sample for measurement at differing angles with relation to the axis between the detector inlet and the sample for measurement. The invention further relates to a method for determining the size and/or concentration of particles or cavities in the nanoscopic range in a viscous, liquid or gaseous sample for measurement with the following steps: f) provision of a measuring device in question, g) provision of a sample for measurement in the housing device for the sample for measurement, h) irradiation of the sample for measurement with at least two radiation sources having radiation of a multi-wavelength or continuous spectrum with essentially parallel radiation beams, i) detecting the radiation scattered from the sample for measurement at a given angle with a detector having a detector inlet and e) wavelength- and angle-dependent analysis of the signal intensities of the scattered radiation in an analytical unit to determine the size, size distribution and/or concentration of the nanoscopic particles in the sample for measurement. The invention also relates to a method for determining the heparin concentration in blood or blood serum samples comprising a) provision of a measuring device in question, b) provision of a blood or blood serum sample in the housing device for the sample for measurement, already mixed with at least one heparin antagonist and/or which is mixed with at least one heparin antagonist in the housing device to form an antagonist/heparin complex, c) in particular successive irradiation of the sample for measurement with at least two radiation sources having radiation with a multi-wavelength or continuous spectrum, with essentially parallel radiation beams, d) detection of the radiation scattered from the sample for measurement at a given angle by means of a detector having a detector inlet and e) wavelength- and angle-dependent analysis of the detected signal intensities in an analytical unit to determine the concentration of the antagonist/heparin complex present in the sample of measurement.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Meßvorrichtung zur Bestimmung der Größe, Größenverteilung und/oder Konzentration von nanoskopischen Partikeln oder Hohlräumen in einer Meßprobe, des Trübungsgrades solcher Meßproben oder des Rauigkeitsgrades von Oberflächen über die Bestimmung der Wellenlängen- und streuwinkelabhängigen Intensitäten von an einer Meßprobe gestreuten Meßstrahlung, umfassend eine Aufnahmevorrichtung für eine zu vermessende Meßprobe, einen Detektor, umfassend

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2007/090378 A2



(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,

ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

mindestens einen Detektoreinlaß, eine Auswerteeinheit und mindestens zwei jeweils beabstandet voneinander und beabstandet von der Meßprobe vorliegende Strahlungsquellen, die ein Mehrwellenlängenspektrum oder ein kontinuierliches Spektrum aufweisen und deren Strahlungsintensitäten einstellbar und/oder bestimmbar sind, wobei über die Strahlungsquellen jeweils ein Strahlenbündel an im wesentlichen parallelen Strahlen in Richtung auf eine Meßprobe emittierbar ist und wobei die auf die Meßprobe richtbaren Strahlenbündel unterschiedlicher Strahlungsquellen, bezogen auf die Achse zwischen dem Detektoreinlaß und der Meßprobe, in unterschiedlichen Winkeln auf die Meßprobe ausgerichtet oder ausrichtbar sind. Des weiteren betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Bestimmung der Größe und/oder Konzentration von Partikeln oder Hohlräumen im nanoskopischen Bereich in einer viskosen, flüssigen oder gasförmigen Meßprobe, umfassend die Schritte f) Zurverfügungstellung einer erfindungsgemäßen Meßvorrichtung, g) Zurverfügungstellung einer zu vermessenden Meßprobe in der Aufnahmevorrichtung für die Meßprobe, h) Bestrahlen der Meßprobe mit mindestens zwei Strahlungsquellen, umfassend Strahlung eines Mehrwellenlängen- oder eines kontinuierlichen Spektrums, mit Strahlenbündeln von im wesentlichen parallelen Strahlen, i) Detektieren der unter einem bestimmten Winkel an der Meßprobe gestreuten Strahlung mit einem Detektor, umfassend einen Detektoreinlaß, und e) weilenlängen- und winkelabhängiges Auswerten der detektierten Signalintensitäten der gestreuten Strahlung in einer Auswerteeinheit zur Bestimmung der Größe, Größenverteilung und/oder Konzentration der in der Meßprobe vorliegenden nanoskopischen Partikel. Außerdem betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Bestimmung des Heparinanteils in Blut oder in Blutserumproben, umfassend die a) Zurverfügungstellung einer erfindungsgemäßen Meßvorrichtung, b) die Zurverfügungstellung einer Blut- oder Blutserumprobe in der Aufnahmevorrichtung für die Meßprobe, welche bereits mit mindestens einem Heparin-Antagonisten versetzt ist und/oder welche, wenn in der Aufnahmevorrichtung vorliegend, mit mindestens einem Heparin-Antagonisten unter Ausbildung eines Antagonist/Heparin-Komplexes versetzt wird, c) insbesondere sukzessives, Bestrahlen der Meßprobe mit mindestens zwei Strahlungsquellen, umfassend Strahlung eines Mehrwellenlängen- oder eines kontinuierlichen Spektrums, mit Strahlenbündeln von im wesentlichen parallelen Strahlen, d) Detektieren der unter einem bestimmten Winkel an der Meßprobe gestreuten Strahlung mit einem Detektor, umfassend einen Detektoreinlaß, und e) weilenlängen- und winkelabhängiges Auswerten der detektierten Signalintensitäten in einer Auswerteeinheit zur Bestimmung der Konzentration des in der Meßprobe vorliegenden Antagonist/Heparin-Komplexes.

Meßvorrichtung zur Bestimmung der Größe, Größenverteilung und Menge von Partikeln im nanoskopischen Bereich

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Meßvorrichtung und ein Verfahren zur Bestimmung der Größe, Größenverteilung und/oder der Menge von nanoskopischen Partikeln oder Hohlräume in einer Meßprobe, des Trübungsgrades solcher Meßproben oder des Rauigkeitsgrades von Oberflächen fester Körper unter Verwendung von Streulicht. Ferner betrifft die Erfindung die Bestimmung von Heparin in insbesondere heparinisierten Blut- oder Blutserumproben mittels Streulicht.

Optische Methoden zur Bestimmung der Größe von Partikeln werden bereits vielfältig eingesetzt. Die Lichtstreuung nimmt unter diesen Methoden keinen geringen Raum ein. Hierbei macht man sich die Erkenntnisse der Rayleigh-, Mie-, Debye-, Rayleigh-Gans- und Fraunhofer-Streutheorien zu nutze. Während die Rayleigh-Streutheorie nur für Partikelgrößen kleiner etwa $1/10$ der Wellenlänge des einfallenden Lichts anwendbar ist und nur ein einziges Streuzentrum unterstellt, ist die Mie-Streutheorie auf Partikelgrößen im Bereich der 0,1- bis 10-fachen Meßwellenlänge anwendbar. Die Mie-Streutheorie ist jedoch sehr komplex und erfordert leistungsfähige Computer. Die Debye-Rayleigh-Gans- und Fraunhofer-Streutheorien gehen hingegen von vereinfachten Annahmen aus und sind demgemäß weniger komplex, jedoch zumeist nur für die Bestimmung größerer Partikel geeignet.

Gemäß einer ersten Ausführungsform bekannter Meßvorrichtungen zur Bestimmung der Größe von Partikeln im nanoskopischen Bereich mittels Lichtstreuung wird auf eine Lichtquelle monochromatischen Lichts, d.h. Laserlichts, und eine Vielzahl an Detektoren, die in unterschiedlichen Winkel zum zu vermessenden Probenkörper angebracht sind, zurückgegriffen. Eine derartige Vorrichtung findet sich z.B. in der DE 696 00 969 T2 beschrieben. Hierbei

kommt ein Verbundlaser-Beugungsinstrument zum Einsatz, mit dem individuelle Streusignale gezielt generiert werden können. Das in diesem Dokument beschriebene Verfahren erlaubt die Messung von Partikelgrößenverteilungen über Lichtstreuung.

In ähnlicher Weise sind der DE 197 24 228 A1 Partikelgrößenverteilungen und Konzentrationen von Partikel mit Hilfe elektrisch modulierter Lichtquellen durch Detektion der gestreuten Strahlung unter verschiedenen Streuwinkeln bestimmbar. Für eine feststehende individuelle Wellenlänge wird der Streuwinkel sukzessive durch Rotation eines Spiegels eingestellt und der jeweilige Streulichtanteil detektiert.

Gemäß einer zweiten Ausführungsform bekannter Meßvorrichtungen zur Bestimmung von Partikelgrößen bzw. Partikelgrößenverteilungen mit Hilfe einer Lichtquelle monochromatischen Lichts bedient man sich nicht einzelner lagefixiert angeordneter Detektoren, sondern eines Feldes einer Vielzahl an Detektoren. Beispielsweise wird gemäß der in der DE 195 10 034 A1 offenbarten Meßvorrichtung ein an einer dispersen Partikelprobe gestreuter Laserstrahl über ein in der Brennebene der Abbildungseinrichtung angeordnetes Feld von Fotodetektoren abgebildet und einer Auswertemeßvorrichtung zugeführt. Die gefundene Meßvorrichtung soll eine möglichst kompakte und optisch stabile Bauweise erlauben. Ferner soll der Durchmesser des Meßstrahls variabel den Erfordernissen des jeweiligen Meßbereichs angepaßt werden können, so daß sich auch ausgedehnte Partikelkollektive bis herab zu feinsten Partikeln hinsichtlich ihrer Größenverteilung bestimmen lassen.

Eine dritte Ausführungsform bekannter Meßvorrichtungen zur Bestimmung der Partikelgröße bzw. Partikelgrößenverteilung mittels Lichtstreuung ist der US 6,137,572 zu entnehmen, bei der mittels der dynamischen Lichtstreuung, welche die Dopplerverbreiterung des gestreuten Lichts gegenüber dem schmalbandig eingestrahlten Laserlicht nutzt, die Empfindlichkeit für die Bestimmung der Partikelgröße noch einmal beträchtlich erhöht wird.

Schließlich können Partikelgrößen bzw. Partikeldichten gemäß einer weiteren Ausführungsform einer aus dem Stand der Technik bekannten Meßvorrichtung auch im Wege von Interferenzmessungen, wie z.B. aus der DE 199 54 702 A1 und DE 195 25 847 A1 bekannt, ermittelt werden. Bei den in diesen Dokumenten beschriebenen Verfahren wird ein Interferenzbild mit kohärentem Licht eines Lasers erzeugt, woraufhin sich aus dem erhaltenen Interferenzmuster

die gewünschten Angaben zur Partikeldichte und –größe abschätzen lassen. So ist beispielsweise die Vorrichtung gemäß der DE 195 25 847 A1 mit einer Ablenkeinheit auszustatten, die eine Richtungsänderung des beleuchtenden Laserstrahls in der Weise zuläßt, daß dieser Laserstrahl während der Messung in einen Winkelbereich um das zu vermessende Teilchen geführt wird.

Die bislang zur Partikelgrößenbestimmung bzw. zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilungen eingesetzten optischen Verfahren sind apparativ aufwendig und gestatten zudem nicht oder nicht ohne weiteres zeitaufgelöste Messungen.

Es wäre daher wünschenswert, auf Meßvorrichtungen zur Bestimmung der Größe von Partikeln im nanoskopischen Bereich mittels Streustrahlung zurückgreifen zu können, die nicht mit den Nachteilen des Standes der Technik behaftet sind.

Daher lag der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Meßvorrichtung zur Bestimmung der Größe und der Größenverteilung von Partikeln im nanoskopischen Bereich mittels Streustrahlung, insbesondere Lichtstreuung, zur Verfügung zu stellen, die auf einfache und gleichwohl zuverlässige Weise eine unabhängige Bestimmung der Teilchendichte und der Teilchengröße zuläßt. Des weiteren lag der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, mit Hilfe einer Meßvorrichtung unter Verwendung von Streustrahlung auf einfache und zuverlässige Weise die Oberflächencharakteristik von Probenkörpern zu ermitteln. Ferner lag der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, den Heparinanteil in insbesondere heparinisierten Blut- oder Blutserumproben schnell und zuverlässig ermitteln zu können.

Demgemäß wurde eine Meßvorrichtung zur Bestimmung der Größe, Größenverteilung und/oder Konzentration von nanoskopischen Partikeln oder Hohlräumen in einer Meßprobe, des Trübungsgrades solcher Meßproben oder des Rauigkeitsgrades von Oberflächen über die Bestimmung der wellenlängen- und streuwinkelabhängigen Intensitäten von an einer Meßprobe gestreuten Meßstrahlung gefunden, umfassend eine Aufnahmevorrichtung für eine zu vermessende Meßprobe, einen Detektor, umfassend mindestens einen Detektoreinlaß, eine Auswerteeinheit und mindestens zwei jeweils beabstandet voneinander und beabstandet von der Meßprobe vorliegende Strahlungsquellen, die ein Mehrwellenlängenspektrum oder ein kontinuierliches Spektrum aufweisen und deren Strahlungsintensitäten einstellbar und/oder

bestimmbar sind, wobei über die Strahlungsquellen jeweils ein Strahlenbündel an im wesentlichen parallelen Strahlen in Richtung auf eine Meßprobe emittierbar ist und wobei die auf die Meßprobe richtbaren Strahlenbündel unterschiedlicher Strahlungsquellen, bezogen auf die Achse zwischen dem Detektoreinlaß und der Meßprobe, in unterschiedlichen Winkeln auf die Meßprobe ausgerichtet oder ausrichtbar sind. Hierbei können im wesentlichen parallele Strahlen die Strahlungsquelle beispielsweise direkt verlassen oder, falls die Strahlungsquelle nicht unmittelbar parallele Strahlen erzeugt, können solche parallelen Strahlen auch mit geeigneten nachgeschalteten Hilfsmitteln, z.B. Linsen, d.h. indirekt, erhalten werden. Die mindestens zwei jeweils beabstandet voneinander und beabstandet von der Meßprobe vorliegenden Strahlungsquellen sind vorzugsweise lagefixiert. Hierbei wird im allgemeinen die Strahlungsquelle während der Messung in ihrer Lage relativ zu einer benachbarten Strahlungsquelle bzw. zu benachbarten Strahlungsquellen sowie zu der Meßprobe nicht verändert.

Die erfindungsgemäße Meßvorrichtung eignet sich insbesondere dazu, auf einfache und zuverlässige Weise die Größe, Größenverteilung und/oder Konzentration bzw. Dichte von Partikel im nanoskopischen Bereich, die in einer Meßprobe vorliegen, zu ermitteln. Die diese nanoskopischen Partikel enthaltende Meßprobe kann dabei viskos, flüssig oder gasförmig sein. Viskose Meßproben im Sinne der vorliegenden Erfindung umfassen u.a. auch solche mit halbfester oder pastöser Konsistenz. Beispielhaft sei hierfür auf Cremes sowie (Zahn)-Pasten verwiesen. Ferner kommen als Meßproben auch feste nicht-transparente Probenkörper mit mindestens einer mittels Streustrahlung, insbesondere gestreuter Lichtstrahlung, vermessbaren Oberfläche und feste transparente bzw. lichtdurchlässige Probenkörper enthaltend nanoskopische Partikel oder Hohlräume in Betracht. Letztgenannte Probenkörper können z.B. Glasproben, enthaltend Einschlüsse in Form von nanoskopischen Partikeln oder Hohlräumen, darstellen. Als Hohlräume kommen z.B. blasenförmige Einschlüsse, beispielsweise Lufteinschlüsse, in Betracht. Auf diese Weise kann z.B. die Güte von Glaskörpern wie Linsen geprüft werden. Als Aufnahmevorrichtung für eine nanoskopische Partikel enthaltende viskose, flüssige oder gasförmige Meßprobe kann z.B. auf Meßküvetten oder auf Durchflußzellen zurückgegriffen werden. Die erfindungsgemäße Meßvorrichtung eignet sich folgerichtig für den diskontinuierlichen wie auch für den kontinuierlichen Betrieb.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform sind mindestens eine Strahlungsquelle, insbesondere sämtliche Strahlungsquellen der Meßvorrichtung, die Aufnahmevorrichtung für die Meßprobe oder der Probenkörper sowie der Detektoreinlaß zueinander lagefixiert. Die erfin-

dungsgemäße Meßvorrichtung kommt demgemäß vorteilhafterweise völlig ohne bewegliche Komponenten aus und unterscheidet sich in dieser Ausgestaltung beispielsweise von einer herkömmlichen Meßvorrichtung mit einem Goniometer. Auf diese Weise gelingt eine konstruktiv einfache, gleichwohl kompakte, zuverlässige und robuste Bauweise, die dauerhaft einen störungsfreien Betrieb gewährleistet.

Die Strahlungsquellen sind bevorzugt gleich beabstandet von der Aufnahmevorrichtung bzw. dem Ort der Meßprobe entfernt. Besonders bevorzugt liegen die Strahlungsquellen auf dem Umfang einer (imaginären) Kugel bzw. Halbkugel, eines Kreises oder Zylinders vor und sind auf den Mittelpunkt der Kugel, des Kreises oder Zylinders ausgerichtet, in den die Meßprobe bevorzugt zu positionieren ist. Besonders bevorzugt wird auch der Detektoreinlaß auf dem Umfang einer solchen Halbkugel bzw. Kugel bzw. eines solchen Kreises angeordnet. Die Strahlungsquellen, insbesondere auch zusammen mit dem Detektor bzw. Detektoreinlaß liegen bevorzugt in einer Ebene vor.

Für die Strahlungsquellen kann auf herkömmliche Strahlungsquellen, mit denen sich ein mehrwellenlängen- oder ein kontinuierliches Spektrum erzeugen läßt, zurückgegriffen werden. Geeignet sind beispielsweise solche Strahlungsquellen, die elektromagnetische Strahlung im sichtbaren Bereich emittieren. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform stellen die Strahlungsquellen Leuchtdioden, insbesondere Weißlichtleuchtdioden dar. Grundsätzlich kommen als Strahlungsquellen im Sinne der vorliegenden Erfindung solche in Frage, die elektromagnetische Strahlung emittieren können, die von UV-Strahlung bis zur nahen Infrarot-Strahlung reicht. Hierbei reicht es selbstverständlich aus, wenn die Strahlungsquellen nur einen Teil des vorangehend genannten Strahlungsspektrums abdecken.

Um zu gewährleisten, daß von einer Strahlungsquelle aus ein Strahlenbündel mit im wesentlichen parallelen Strahlen auf die zu vermessende Meßprobe auftrifft, wird z.B. eine geeignete Kollimatorlinse zwischen der Strahlungsquelle und der Meßprobe angeordnet. Zur Fokussierung des gestreuten Strahls auf den Detektoreinlaß kann auch zwischen der Meßprobe und diesem Detektoreinlaß eine Kollimatorlinse vorgesehen sein, wobei sich der Abstand von dem Detektoreinlaß nach deren Brennweite bestimmt. Die Strahlungsquellen der erfindungsgemäßen Meßvorrichtungen bzw. die auf die Meßprobe auftreffenden Strahlenbündel haben nicht notwendigerweise kohärente Strahlung zu erzeugen bzw. zu umfassen, damit sich die Größe,

Größenverteilung und/oder Konzentration von nanoskopischen Partikeln in Meßproben bestimmen lassen. Das Erzeugen von parallelen Strahlen reicht für die erfindungsgemäße Vorrichtung bereits aus.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann eine Strahlungsquelle, insbesondere sämtliche Strahlungsquellen, auch über einen Strahlungsemissionsleiter, z.B. ein Lichtfaserkabel, realisiert werden.

Des weiteren kann vorgesehen sein, daß der Detektor einen Mehrwellenlängendetektor darstellt, insbesondere ein Gitterspektrometer mit Diodenarray- oder CCD-Detektion. Der Detektor der erfindungsgemäßen Meßvorrichtung ist geeignet, eine Vielzahl an zeitlich aufeinander folgenden unterschiedlichen gestreuten Signalen bzw. Streulichtsignalen aufzunehmen. Diese Signale lassen sich sodann in der Auswerteeinheit wellenlängen- und intensitätsabhängig, insbesondere unter Berücksichtigung ihrer zeitlichen Abfolge, analysieren und speichern. Der Detektoreinlaß kann in einer Ausführungsform integraler Bestandteil des Detektors sein. In diesem Fall trifft die gestreute Strahlung unmittelbar auf den Detektor selber auf. Alternativ kann der Detektoreinlaß mit dem Detektor z.B. über mindestens einen Strahlungsrezeptionsleiter, beispielsweise in Form eines Lichtfaserleiters, verbunden oder verbindbar sein.

Die erfindungsgemäße Meßvorrichtung ist vorzugsweise derart ausgelegt, daß die Strahlungsquellen sukzessive an- und ausschaltbar sind. Die Strahlungsquellen werden demgemäß bevorzugt nacheinander aktiviert, so daß vorzugsweise stets nur Strahlung einer einzigen Strahlungsquelle zu einem bestimmten Zeitpunkt auf die Meßprobe auftrifft. Das Strahlungsmuster sowie die Anfangsintensitäten der einzelnen Strahlungsquellen liegen entweder in der Auswerteeinheit vor oder werden an diese zeitnah für die Verwendung in einem Auswertalgorithmus übermittelt.

Hierbei ist eine solche Ausführungsform besonders bevorzugt, bei der die wellenlängen- und streuwinkelabhängigen Intensitäten der an einer Meßprobe gestreuten Strahlung zeitaufgelöst detektierbar sind.

Die Strahlenbündel einander benachbarter Strahlungsquellen schließen vorzugsweise einen Winkel im Bereich von etwa 20 bis 40° ein.

Hinreichend erschöpfende Resultate im Hinblick auf die zuverlässige Bestimmung der Größe, Größenverteilung und/oder Konzentration von beispielsweise Partikeln in Meßproben stellen sich insbesondere dann ein, wenn mit mindestens vier, insbesondere wenn mit mindestens fünf Strahlungsquellen gearbeitet wird. Hierbei ist von Vorteil, wenn die Strahlungsintensitäten der Strahlungsquellen individuell einstellbar sind. Zufriedenstellende Meßresultate lassen sich allerdings mit der erfindungsgemäßen Meßvorrichtung ohne weiteres auch mit nur zwei Strahlungsquellen erzielen.

Die Güte der erfindungsgemäßen Meßvorrichtung läßt sich beispielsweise auch noch dadurch erhöhen, daß die Strahlungsintensität einer Strahlungsquelle innerhalb eines Meßzyklus variierbar ist. Wird eine Strahlungsquelle innerhalb eines Meßzyklus beispielsweise zweimal aktiviert, d.h. zweimal ein- und ausgeschaltet, kann die Intensität der bei diesen beiden Strahlungsvorgängen ausgestrahlten Strahlung unterschiedlich sein.

Mit der erfindungsgemäßen Meßvorrichtung lassen sich auf einfache und zuverlässige Weise die Größe, Größenverteilung und/oder die Konzentration von nanoskopischen Partikeln in einer Meßprobe, beispielsweise von viskoser, flüssiger oder gasförmiger Konsistenz, bestimmen. Unter nanoskopischen Partikel bzw. Partikeln im nanoskopischen Bereich sollen im Sinne der vorliegenden Erfindung solche Partikel verstanden werden, die eine Größe im Bereich von einem Nanometer bis zur Wellenlänge der verwendeten Strahlung aufweisen.

Die erfindungsgemäße Meßvorrichtung eignet sich ferner insbesondere zur Bestimmung des Trübungsgrades von Flüssigkeiten, insbesondere von Prozeßflüssigkeiten, von Bier, Wein, Fruchtsäften, Hefeweizen oder auch von Abwässern, sowie von nanoskopische Partikel oder Hohlräume enthaltenden transparenten festen Meßproben. Generell lassen sich sämtliche fluiden Systeme vermessen, die mit nanoskopischen Partikeln bzw. Schwebeteilchen eintrübbar sind.

Ferner eignet sich die erfindungsgemäße Meßvorrichtung zur Bestimmung des Rauheitsgrades bzw. Glanzes von Oberflächen fester Probenkörper.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsvariante läßt sich mit Hilfe der erfindungsgemäßen Meßvorrichtung die Größe, Größenverteilung und/oder Menge von Trägerstoffen von Arzneimitteln im Verlauf der Formulierung dieser Arzneimittel bestimmen. Dieser Aspekt ist von nicht geringer Bedeutung, insoweit die Größe und Größenverteilung von bei der Arzneimittelformulierung üblicherweise zum Einsatz kommenden Trägerstoffen für die Wirksamkeit und die Abgabegeschwindigkeit dieser Arzneimittel im Organismus wesentlich sind. Kommt es beispielsweise bei der Formulierung von Arzneimittel zur Agglomeration der Trägerstoffe, geht damit in der Regel eine verringerte Wirksamkeit der angestrebten Applikationsform des Medikaments einher. Die erfindungsgemäße Meßvorrichtung gewährleistet erstmals eine einfache, kostengünstige und zuverlässige Kontrolle des Verhaltens von Trägerstoffen bei der Formulierung von Arzneimitteln.

Ferner eignet sich die erfindungsgemäße Meßvorrichtung zur Prozeßkontrolle bei der Herstellung von Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen.

Die erfindungsgemäße Meßvorrichtung kann darüber hinaus als Fluorimeter, insbesondere als Mikrofluorimeter, eingesetzt werden.

Von Vorteil ist insbesondere, daß die erfindungsgemäße Meßvorrichtung die zeitaufgelöste Bestimmung der Größe, Größenverteilung und/oder Menge bzw. Konzentration von Partikeln in einer Meßprobe gestattet.

Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe wird des weiteren gelöst durch ein Verfahren zur Bestimmung der Größe, Größenverteilung und/oder Konzentration von Partikeln oder Hohlräumen im nanoskopischen Bereich in einer festen transparenten oder viskosen oder flüssigen oder gasförmigen Meßprobe, des Trübungsgrades solcher Meßproben oder des Rauheitsgrades von festen Oberflächen nicht-transparenter Meßproben, umfassend die Schritte

- a) Zurverfügungstellung einer erfindungsgemäßen Meßvorrichtung,

- b) Zurverfügungstellung einer zu vermessenden Meßprobe in der Aufnahmevorrichtung für die Meßprobe,
- c) insbesondere sukzessives, Bestrahlen der Meßprobe mit mindestens zwei Strahlungsquellen, umfassend Strahlung eines Mehrwellenlängen- oder eines kontinuierlichen Spektrums, mit Strahlenbündeln von im wesentlichen parallelen Strahlen,
- d) Detektieren der unter einem bestimmten Winkel an der Meßprobe gestreuten Strahlung mit einem Detektor, umfassend einen Detektoreinlaß, und
- e) wellenlängen- und winkelabhängiges Auswerten der detektierten Signalintensitäten der gestreuten Strahlung in einer Auswerteeinheit zur Bestimmung der Größe, Größenverteilung und/oder Konzentration der in der Meßprobe vorliegenden nanoskopischen Partikel oder des Rauigkeitsgrades von festen Oberflächen.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist vorgesehen, daß mindestens zwei, insbesondere eine Vielzahl an, wellenlängen- und winkelabhängige Intensitäten der gestreuten Strahlung von mindestens zwei für einen Meßvorgang lagefixierten Strahlungsquellen nacheinander, insbesondere in kurzen Zeitintervallen, aufgenommen werden, so daß eine zeitaufgelöste Messung der gestreuten Strahlung durchführbar ist. Eine Vielzahl an wellenlängen- und winkelabhängigen Intensitäten im Sinne der vorliegenden Erfindung werden beispielsweise dadurch erhalten, daß man bei Verwendung von mindestens zwei, insbesondere mindestens vier oder fünf, Strahlungsquellen die Intensitäten von mindestens zehn Wellenlängen erfaßt. Im allgemeinen sind winkelabhängige Intensitätsmessungen unter Verwendung von mindestens zwei, insbesondere mindestens vier oder fünf Strahlungsquellen für etwa zehn bis 256 Wellenlängen ausreichend, um die gewünschten Aussagen über die Größe, Verteilung bzw. Konzentration von nanoskopischen Partikeln oder Hohlräumen in Meßproben machen zu können. Selbstverständlich sind auch zeitaufgelöste Messungen möglich, bei denen die Intensitäten von mehr als 256 Wellenlängen streuwinkelabhängig vermessen werden. Grundsätzlich kann für das Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung für einen Meßzyklus auf bis zu etwa 4000 Wellenlängenmeßpunkte zurückgegriffen werden. Das erfindungsgemäße Verfahren gestattet somit die für eine Meßprobe zu einer

gegebenen Zeit charakteristische 3-Wertematrix bestehend aus Wertepunkten der Parameter Streuwinkel/Wellenlänge/Intensität.

Somit ist es möglich, in der Auswerteeinheit eine Vielzahl zeitlich aufeinanderfolgender Signale bzw. Signalmuster aufzunehmen und zu speichern und insbesondere unter Berücksichtigung dieser zeitlichen Abfolge zu analysieren. Kurze Zeitintervalle im Sinne der vorliegenden Erfindung umfassen beispielsweise Abstände im Bereich von Mikro- oder Millisekunden bis Sekunden. Folglich können eine Vielzahl an Signalen jeweils im Abstand von Mikro- oder Millisekunden bis Sekunden aufgenommen werden. Die Abstände zwischen den einzelnen Messungen können innerhalb einer Meßreihe variieren oder konstant gehalten werden. Die Abstände zwischen aufeinander folgenden winkel- und wellenlängenabhängigen Intensitätsmessungen der Streustrahlung können somit derart kurz gewählt werden, daß ohne weiteres Veränderungen der Partikel, z.B. der Größe, Verteilung oder Konzentration, über die Zeit verfolgbar sind. Beispielsweise kann alle zehn Millisekunden eine winkel- und wellenlängenabhängige Intensitätsmessung von an der Meßprobe gestreuter Strahlung vorgenommen werden. Vorteilhafterweise werden die wellenlängenabhängigen Intensitäten unter unterschiedlichen Streuwinkeln nacheinander aufgenommen. Hierfür schaltet man beispielsweise unterschiedliche Strahlungsquellen nacheinander an und wieder aus. Die Strahlungsquellen, vorzugsweise, jedoch nicht notwendigerweise, jeweils einander benachbarte Strahlungsquellen, werden hierbei sukzessive abgefahren, so daß jeder Strahlung einer bestimmten Strahlungsquelle aufgrund der Position derselben relativ zur Meßprobe ein bestimmter Streuwinkel zuordbar ist. Auch ist die Intensität der Ausgangsstrahlung einer Strahlungsquelle bekannt bzw. bestimmbar. Eine zeitaufgelöste Messung kann man folglich dadurch erhalten, daß man streuwinkelabhängig die wellenlängenabhängige Intensität in kürzeren Abständen, d.h. schneller detektiert bzw. verfolgt als die Veränderung der detektierten Partikel vor sich geht.

Das erfindungsgemäße Verfahren nutzt insbesondere den Umstand, daß sich die Strahlungsquellen der Meßvorrichtung sukzessive nach einem vorgegebenen Muster ein- und ausschalten lassen. Bevorzugt werden benachbarte Strahlungsquellen jeweils nacheinander ein- und ausgeschaltet. Grundsätzlich ist jedoch die Abfolge der Ein- und Ausschaltvorgänge für die in einer Meßvorrichtung vorliegenden Strahlungsquellen frei wählbar, z.B. auch vollständig oder partiell wiederholbar und demgemäß auf das jeweilige Analyseproblem optimal abstimmbaar.

Demgemäß ist von besonderem Vorteil, wenn mindestens zwei, insbesondere benachbarte, Strahlungsquellen gleichzeitig oder jeweils nacheinander ein- und ausgeschaltet werden. Eine Weiterentwicklung zeichnet sich ferner dadurch aus, daß mindestens eine Strahlungsquelle pulswise ein- und ausgeschaltet wird und daß mindestens eine weitere Strahlungsquelle, insbesondere alle übrigen Strahlungsquellen, während des Meßvorgangs kontinuierlich strahlen. Von besonderem Vorteil ist hierbei eine Vorgehensweise, bei der mindestens zwei, insbesondere sämtliche, Strahlungsquellen synchron oder asynchron pulswise ein- und ausgeschaltet werden.

Als besonders wirksam hat sich erwiesen, für die Auswertung nur solche gestreuten Signale bzw. Streulichtsignale heranzuziehen, die erhalten werden, wenn nur eine Strahlungsquelle eingeschaltet ist. Streusignale bzw. Streulichtsignale, die während sich überlappender Ein- und Ausschaltvorgänge zweier oder mehrerer Strahlungsquellen erhalten werden, sind für die Bestimmung der Größe, Größenverteilung und/oder Menge von Partikeln in einer Meßprobe bzw. der Rauigkeit der Oberfläche eines festen Probenkörpers vorzugsweise zu vernachlässigen. Demgemäß bestrahlt man die Meßprobe bei diesem Modus nicht gleichzeitig mit zwei oder mehreren Strahlungsquellen, um so optimale auswertbare gestreute Signale bzw. Streulichtsignale sicherzustellen.

Mit dem vorangehend beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren sowie mit der erfindungsgemäßen Meßvorrichtung lassen sich somit wellenlängen- und winkelabhängige Intensitäten von an einer Meßprobe gestreuter Strahlung aufnehmen, speichern und auswerten. Hierbei kann z.B. mit Hilfe bekannter Streutheorien für Partikel wie Mie-Streuung, Rayleigh-Streuung oder Rayleigh-Gans-Debye-Streuung unter anderem eine Anpassung der Parameter dieser Streutheorien wie dem Radius der streuenden Partikel oder ihrer Brechzahl über Least-square-Verfahren vorgenommen werden. Gemäß einer Ausführungsform kann im Rahmen einer qualitativen bzw. semiquantitativen Auswertung die wellenlängen- und winkelabhängige Intensität gestreuter Strahlung aufgenommen und sodann als Funktion dieser zwei Variablen in Form eines Kennlinienfeldes gespeichert werden. Hieran kann sich über Meßproben mit bekannter Konzentration und Partikelgröße eine absolute Kalibrierung anschließen. Schließlich kann eine Gradientenanalyse zur Bestimmung der Veränderung der Streuzentrendichte und -größe benutzt werden. Das Kennlinienfeld stellt hierbei eine stetige und eindeutige Funktion zweier Variablen dar.

In der Chirurgie, beispielsweise der Herzchirurgie oder auch bei anderen chirurgischen Eingriffen wie Transplantationen wird die Blutgerinnung während des Eingriffs mit Hilfe von intravenös appliziertem Heparin stark herabgesetzt, so daß im Organismus sogenanntes heparinisiertes Blut vorliegt. Hierfür wird in der Regel unfraktioniertes hochmolekulares Heparin verwendet. Die Dosierung des Heparins erfolgt im allgemeinen empirisch nach dem Körpergewicht des Patienten (ca. 1,5 bis 1,8 mm/kg). Die auf diese Weise ermittelten Heparinmengen stellen im allgemeinen nicht eine an die individuellen Gegebenheiten optimal angepaßte Heparindosis dar.

Gegenwärtig wird daher die im Blut vorhandene Menge an Heparin während der Operation mit Hilfe sogenannter ACT-Tests (activated clotting time) überprüft. Ein solches Verfahren findet sich z.B. in der EP 1 221 620 A1 beschrieben. Hierbei wird durch Gabe geeigneter Antikoagulantien, beispielsweise Faktor X_a, die Zeitdauer bis zur Gerinnung des Blutes festgestellt. Dieses Verfahren erfordert relativ große Mengen an Blutproben, ist noch stets relativ ungenau und zudem sehr zeitintensiv. Nach Abschluß einer Operation, beispielsweise einer Bypassoperation, ist das noch wirksame applizierte Heparin zu neutralisieren, was üblicherweise durch Protamingaben geschieht. Ist diese Heparinmenge fehlerhaft oder zu ungenau bestimmt worden, kann es Probleme im Zusammenhang mit der Dosierung einer geeigneten Protaminmenge geben. Beispielsweise sind bei einer Protamin-Unterdosierung innere Blutungen nicht ausgeschlossen, während bei einer Protamin-Überdosierung mit postoperativen Koagulationen zu rechnen ist.

Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird daher ein Verfahren zur Bestimmung des Heparinanteils in, insbesondere heparinisierten, Blut- oder Blutserumproben zur Verfügung gestellt, umfassend die Schritte:

- a) Zurverfügungstellung einer erfindungsgemäßen Meßvorrichtung,
- b) Zurverfügungstellung einer, insbesondere heparinisierten, Blut- oder Blutserumprobe in der Aufnahmevorrichtung für die Meßprobe, welche bereits mit mindestens einem Heparin-Antagonisten versetzt ist und/oder welche, wenn in der Aufnahmevorrichtung vorliegend, mit mindestens einem Heparin-

Antagonisten unter Ausbildung eines Antagonist/Heparin-Komplexes versetzt wird,

- c) insbesondere sukzessives, Bestrahlen mit mindestens zwei Strahlungsquellen, umfassend Strahlung eines Mehrwellenlängen- oder eines kontinuierlichen Spektrums, mit Strahlenbündeln von im wesentlichen parallelen Strahlen,
- d) Detektieren der unter einem bestimmten Winkel an der Meßprobe gestreuten Strahlung mit einem Dektector, umfassend einen Detektoreinlaß, und
- e) wellenlängen- und winkelabhängiges Auswerten der detektierten Signalintensitäten in einer Auswerteeinheit zur Bestimmung der Konzentration des in der Meßprobe vorliegenden Antagonist/Heparin-Komplexes.

Die mindestens zwei jeweils beabstandet voneinander und beabstandet von der Meßprobe vorliegenden Strahlungsquellen sind vorzugsweise lagefixiert. Hierbei wird im allgemeinen die Strahlungsquelle während der Messung in ihrer Lage relativ zu einer benachbarten Strahlungsquelle bzw. zu benachbarten Strahlungsquellen sowie zu der Meßprobe nicht verändert. Die Heparinbestimmung gestaltet sich besonders vorteilhaft, wenn mindestens zwei, insbesondere benachbarte, Strahlungsquellen gleichzeitig oder jeweils nacheinander ein- und ausgeschaltet werden. Dabei kann insbesondere vorgesehen sein, daß die Strahlungsquellen sukzessive nach einem vorgegebenen Muster ein- und ausgeschaltet werden. Eine Weiterbildung dieses Verfahrens sieht ferner vor, daß mindestens eine Strahlungsquelle pulsweise ein- und ausgeschaltet wird und daß mindestens eine weitere Strahlungsquelle, insbesondere alle übrigen Strahlungsquellen, während des Meßvorgangs kontinuierlich strahlen. Von Vorteil ist hierbei gemäß einer weiteren Ausgestaltung ferner, daß mindestens zwei, insbesondere sämtliche, Strahlungsquellen synchron oder asynchron pulsweise ein- und ausgeschaltet werden. Hierbei ist von besonderem Vorteil, wenn für die Auswertung nur solche Streulichtsignale herangezogen werden, die erhalten werden, wenn nur eine Strahlungsquelle eingeschaltet ist. Eine bevorzugte Verfahrensvariante zeichnet sich schließlich dadurch aus, daß zwei oder mehr Strahlungsquellen nicht gleichzeitig die Meßprobe bestrahlen, um auswertbare Streulichtsignale zu erhalten.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist vorgesehen, daß mindestens zwei, insbesondere eine Vielzahl an, wellenlängen- und winkelabhängige Intensitäten der gestreuten Strahlung von einer oder mindestens zwei Strahlungsquellen nacheinander, insbesondere in kurzen Zeitintervallen, aufgenommen werden, so daß eine zeitaufgelöste Messung der gestreuten Strahlung durchführbar ist. Die zuvor zu der zeitaufgelösten Messung gemachten Angaben gelten hier entsprechend.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Bestimmung des Heparinanteils in beispielsweise heparinisierten Blut- oder Blutserumproben wird eine schnelle und präzise Methode zur Bestimmung des Heparinspiegels zur Verfügung gestellt. Insbesondere Patienten mit erhöhter Heparinempfindlichkeit können sehr exakt eingestellt werden.

Als Antagonist kommt bevorzugt ein basisches Protein, insbesondere Protamin zum Einsatz. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, den Antagonisten, bezogen auf die Menge an in der Meßprobe vorliegendem Heparin, im Überschuß zuzugeben. Mit diesem Verfahren läßt sich der Heparingehalt über die, insbesondere zeitaufgelöste, Bestimmung der Trübung der Blutprobe bzw. Blutserumprobe exakt ermitteln.

Weitere Details und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden anhand der nachfolgend genannten Abbildungen näher beschrieben. Darin zeigen

Figur 1 eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Meßvorrichtung; und

Figur 2 eine schematische Darstellung einer alternativen Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Meßvorrichtung.

Figur 1 ist eine Meßvorrichtung 1 zu entnehmen, die vier beabstandet voneinander angeordnete Strahlungsquellen 2, 4, 6 und 8 umfaßt, welche jeweils ein Mehrwellenlängenspektrum, insbesondere ein kontinuierliches Spektrum ausstrahlen. Bei der dargestellten Ausführungsform liegen die Strahlungsquellen 2, 4, 6 und 8 sowie die Aufnahmeeinheit in einer Ebene und sind entlang eines Kreisumfangs angeordnet. Im Bereich des Kreismittelpunkts ist die Probenaufnahmevorrichtung 26 angebracht. Sender- und Empfängerstrahlungswege verlaufen radial in Bezug auf diesen Kreis. Um parallele bzw. nahezu parallele Strahlen zu erhalten, ist

jeder Strahlungs- bzw. Lichtquelle eine Kollimatorlinse 10, 12, 14 und 16 nachgeschaltet. Die erzeugten parallelen Strahlen 18, 20, 22 und 24 sind sämtlich auf eine im Mittelpunkt des (imaginären) Kreises angeordnete, in einer Meßküvette 26 vorliegende Probe 28 gerichtet. Die Probe 28 kann beispielsweise trübes Hefeweizenbier oder Schwebeteilchen enthaltendes Abwasser darstellen. Die Strahlungsquellen 2, 4, 6 und 8 wie auch die Aufnahmeeinheit 30 sind ebenso wie die Probenaufnahmevorrichtung 26 zueinander unbewegbar angeordnet. Die parallelen Lichtstrahlen benachbarter Strahlungsquellen schließen einen konstanten Winkel ein. Im vorliegenden Fall beträgt der Winkel zwischen benachbarten Strahlenbündeln jeweils 30° . Bezogen auf die durch den Detektor 30 und den Probenaufnahmeraum 26 verlaufende Achse stehen die jeweiligen Strahlenbündel demgemäß in einem Winkel von 0° , 30° , 60° bzw. 90° . Über die Kollimatorlinse 34 wird die in Richtung auf die Aufnahmeeinheit 30 gestreute Strahlung in einen Lichtleiter 36 eingekoppelt und einem Detektor 32 zugeführt. Hierbei kann es sich beispielsweise um einen CCD-Detektor handeln, der die Intensität der einfallenden gestreuten Strahlung wellenlängenabhängig detektiert.

Die in dem Probenaufnahmeraum 26 in der Meßprobe vorliegenden Partikel werden gemäß einer Ausführungsform in der Art vermessen, daß die Strahlungsquellen 2, 4, 6 und 8 nacheinander ein- und ausgeschaltet werden. Auf diese Weise kann man in nur wenigen Sekunden Meßzeit durch Kombination unterschiedlicher Winkel einen Datensatz an wellenlängen- und winkelabhängigen Intensitäten erhalten, der das Streuverhalten der zu analysierenden Partikel repräsentiert, und zwar unter Verwendung des gesamten Emissionsspektrums der einzelnen Strahler. Bei diesen Strahlern kann es sich z.B. um Weißlichtleuchtdioden handeln. Auf diese Weise gelingt eine zeitaufgelöste Bestimmung der Intensität der gestreuten Strahlung in Abhängigkeit vom Streuwinkel und der Wellenlänge unter Verwendung des gesamten Emissionsspektrums eines Strahlers. Der erhaltene Datensatz läßt sich ohne weiteres auch auf eine z.B. durch analytische Ultrazentrifugation bestimmte, absolute Partikelgröße normieren.

Figur 2 gibt eine alternative Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Meßvorrichtung 1' wieder. Anders als bei der Meßvorrichtung gemäß Figur 1 wird bei der vorliegenden Meßvorrichtung nicht eine in einem Probenaufnahmeraum vorliegenden Meßflüssigkeit, sondern die Oberfläche 50 eines festen Probenkörpers 52 vermessen. Wie bei der Vorrichtung gemäß Figur 1 sind die Strahlungsquellen 2, 4, 6 und 8 auf dem Umfang eines Kreises angeordnet und auf den Mittelpunkt dieses Kreises gerichtet, wo sich zumindest ein Ausschnitt der zu vermessenden Oberfläche 50 des Probenkörpers 52 befindet. Wiederum wird über den Einsatz

von Kollimatoren 10, 12, 14 und 16 sichergestellt, daß im wesentlichen parallele Strahlung auf die Probenoberfläche 50 auftrifft. Auch die Detektoreinheit 30 verfügt über einen Kollimator 34 und ist ebenfalls auf dem Umfang des genannten Kreises angeordnet. Die Strahlungsquellen 2, 4, 6 und 8 sind in der Weise angeordnet, daß die von diesen ausgehenden Strahlenbündel einen Winkel von 120, 190, 60 bzw. 30° mit der Probenoberfläche einschließen. Die Detektionseinheit 30 ist in der Weise auf dem Umfang des (imaginären) Kreises angeordnet, daß gestreute Strahlung aufgenommen wird, die im Mittelpunkt des Kreises in einem Winkel von 30° bezogen auf die Probenoberfläche gestreut wird. Die Detektion und Auswertung erfolgt im wesentlichen wie bei der Meßvorrichtung gemäß Figur 1. Mit der in Figur 2 beschriebenen Meßvorrichtung läßt sich ohne weiteres die Oberflächenrauigkeit, Färbung oder der Glanz von Probenoberflächen bestimmen.

Die in der vorstehenden Beschreibung, in den Ansprüchen sowie in den Zeichnungen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in jeder beliebigen Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

Die in der voranstehenden Beschreibung, in den Ansprüchen sowie in der Zeichnung offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in jeder beliebigen Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

Bezugszeichenliste

2	Lichtquelle
4	Lichtquelle
6	Lichtquelle
8	Lichtquelle
10	Kollimatorlinse
12	Kollimatorlinse
14	Kollimatorlinse
16	Kollimatorlinse
18	parallele Lichtstrahlen
20	parallele Lichtstrahlen
22	parallele Lichtstrahlen
24	parallele Lichtstrahlen
26	Probeaufnahmevorrichtung
28	Probe
30	Aufnahmeeinheit
32	Detektor
34	Kollimatorlinse
36	Lichtleiter
50	Oberfläche
52	Probenkörper

Ansprüche

1. Meßvorrichtung zur Bestimmung der Größe, Größenverteilung und/oder Konzentration von nanoskopischen Partikeln oder Hohlräumen in einer Meßprobe, des Trübungsgrades solcher Meßproben oder des Rauigkeitsgrades von Oberflächen über die Bestimmung der wellenlängen- und streuwinkelabhängigen Intensitäten von an einer Meßprobe gestreuten Meßstrahlung, umfassend eine Aufnahmevorrichtung für eine zu vermessende Meßprobe, einen Detektor, umfassend mindestens einen Detektoreinlaß, eine Auswerteeinheit und mindestens zwei jeweils beabstandet voneinander und beabstandet von der Meßprobe vorliegende Strahlungsquellen, die ein Mehrwellenlängenspektrum oder ein kontinuierliches Spektrum aufweisen und deren Strahlungsintensitäten einstellbar und/oder bestimmbar sind, wobei über die Strahlungsquellen jeweils ein Strahlenbündel an im wesentlichen parallelen Strahlen in Richtung auf eine Meßprobe emittierbar ist und wobei die auf die Meßprobe richtbaren Strahlenbündel unterschiedlicher Strahlungsquellen, bezogen auf die Achse zwischen dem Detektoreinlaß und der Meßprobe, in unterschiedlichen Winkeln auf die Meßprobe ausgerichtet oder ausrichtbar sind.
2. Meßvorrichtung nach Anspruch 1, ferner umfassend eine Meßprobe, die eine viskose, flüssige oder gasförmige, nanoskopische Partikel enthaltende Meßprobe, einen festen transparenten Probenkörper enthaltend nanoskopische Partikel oder Hohlräume, insbesondere Hohlraumeinschlüsse, oder einen festen nichttransparenten Probenkörper mit mindestens einer mittels Streustrahlung vermeßbaren Oberfläche darstellt.
3. Meßvorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufnahmevorrichtung für eine viskose, flüssige oder gasförmige Meßprobe eine Meßküvette oder eine Durchflußzelle umfaßt.
4. Meßvorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Strahlungsquelle, die Aufnahmevorrichtung für die Meßprobe oder der Probenkörper und der Detektoreinlaß zueinander lagefixiert sind.

5. Meßvorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
die Strahlungsquelle eine Leuchtdiode, insbesondere eine Weißlichtleuchtdiode, umfaßt.
6. Meßvorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
mindestens eine Strahlungsquelle, über die ein Strahlenbündel an im wesentlichen parallelen Strahlen emittierbar ist, einen Lichtleiter umfaßt.
7. Meßvorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch
mindestens eine Kollimatorlinse, die zwischen einer Strahlungsquelle und der Meßprobe und/oder zwischen der Meßprobe und dem Detektoreinlaß vorliegt, so daß diese Kollimatorlinse von der von der Strahlungsquelle emittierbaren Strahlung vor dem Auftreffen auf die Meßprobe bzw. von der gestreuten Strahlung vor dem Auftreffen auf den Detektoreinlaß passierbar ist.
8. Meßvorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
der Detektor einen Mehrwellenlängendetektor darstellt, insbesondere ein Gitterspektrometer mit Diodenarray- oder CCD-Detektion.
9. Meßvorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
die Strahlungsquellen sukzessive an- und ausschaltbar sind.
10. Meßvorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
die wellenlängen- und streuwinkelabhängigen Intensitäten der an einer Meßprobe gestreuten Strahlung zeitaufgelöst detektierbar sind.
11. Meßvorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
die Strahlungsquellen im wesentlichen den gleichen Abstand zu einer zu vermessenden Meßprobe aufweisen.

12. Meßvorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
die Strahlenbündel benachbarter Strahlungsquellen einen Winkel im Bereich von etwa 20 bis 40° einschließen.
13. Meßvorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, umfassend
insgesamt mindestens vier, insbesondere mindestens fünf, Strahlungsquellen.
14. Meßvorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
die Strahlungsintensitäten der Strahlungsquellen individuell einstellbar sind.
15. Meßvorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
die Strahlungsintensität einer Strahlungsquelle innerhalb eines Meßzyklus variierbar ist.
16. Meßvorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
der Detektoreinlaß mit dem Detektor über mindestens einen Strahlungsrezeptionsleiter verbindbar oder verbunden ist.
17. Verwendung der Meßvorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Bestimmung der Größe, Größenverteilung und/oder der Konzentration von nanoskopischen Partikeln oder Hohlräumen in einer Meßprobe.
18. Verwendung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß
die zu vermessenden Partikel oder Hohlräume eine Größe im Bereich von 1 nm bis zur Wellenlänge der verwendeten Strahlung aufweisen.
19. Verwendung der Meßvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Bestimmung des Trübungsgrades einer nanoskopische Partikel enthaltenden Flüssigkeit, insbesondere von Prozeßflüssigkeiten, Bier, Hefeweizen oder Abwässern.
20. Verwendung der Meßvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Bestimmung des Rauigkeitsgrades der Oberfläche eines Probenkörpers.

21. Verwendung der Meßvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Bestimmung des Heparingehaltes in einer Blutprobe oder in einer Blutserumprobe.
22. Verwendung der Meßvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Bestimmung der Größe, Größenverteilung und/oder Menge von Trägerstoffen für Arzneimittel im Verlauf der Formulierung dieser Arzneimittel.
23. Verwendung der Meßvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Prozeßkontrolle bei der Herstellung von Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen.
24. Verwendung nach einem der Ansprüche 17 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßvorrichtung für eine zeitaufgelöste Bestimmung eingesetzt wird.
25. Verwendung der Meßvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 als Fluorimeter, insbesondere als Mikrofluorimeter.
26. Verfahren zur Bestimmung der Größe und/oder Konzentration von Partikeln oder Hohlräumen im nanoskopischen Bereich in einer festen transparenten oder viskosen oder flüssigen oder gasförmigen Meßprobe, des Trübungsgrades dieser Meßprobe oder des Rauigkeitsgrades von festen Oberflächen nicht-transparenter Meßproben, umfassend die Schritte
 - a) Zurverfügungstellung einer Meßvorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16,
 - b) Zurverfügungstellung einer zu vermessenden Meßprobe in der Aufnahmevorrichtung für die Meßprobe,
 - c) Bestrahlen der Meßprobe mit mindestens zwei Strahlungsquellen, umfassend Strahlung eines Mehrwellenlängen- oder eines kontinuierlichen Spektrums, mit Strahlenbündeln von im wesentlichen parallelen Strahlen,
 - d) Detektieren der unter einem bestimmten Winkel an der Meßprobe gestreuten Strahlung mit einem Detektor, umfassend einen Detektoreinlaß, und

- e) wellenlängen- und winkelabhängiges Auswerten der detektierten Signalintensitäten der gestreuten Strahlung in einer Auswerteeinheit zur Bestimmung der Größe, Größenverteilung und/oder Konzentration der in der Meßprobe vorliegenden nanoskopischen Partikel.
- 27. Verfahren nach einem der Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei, insbesondere eine Vielzahl an, wellenlängen- und winkelabhängige Intensitäten der gestreuten Strahlung von mindestens zwei Strahlungsquellen nacheinander, insbesondere in kurzen Zeitintervallen, aufgenommen werden, so daß eine zeit-aufgelöste Messung der gestreuten Strahlung durchführbar ist.
 - 28. Verfahren nach Anspruch 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei, insbesondere benachbarte, Strahlungsquellen gleichzeitig oder jeweils nacheinander ein- und ausgeschaltet werden.
 - 29. Verfahren nach einem der Ansprüche 26 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Strahlungsquellen sukzessive nach einem vorgegebenen Muster ein- und ausgeschaltet werden.
 - 30. Verfahren nach einem der Ansprüche 26 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Strahlungsquelle pulsweise ein- und ausgeschaltet wird und daß mindestens eine weitere Strahlungsquelle, insbesondere alle übrigen Strahlungsquellen, während des Meßvorgangs kontinuierlich strahlen.
 - 31. Verfahren nach einem der Ansprüche 26 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei, insbesondere sämtliche, Strahlungsquellen synchron oder asynchron pulsweise ein- und ausgeschaltet werden.
 - 32. Verfahren nach einem der Ansprüche 26 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß für die Auswertung nur solche gestreuten Strahlungssignale herangezogen werden, die erhalten werden, wenn nur eine Strahlungsquelle eingeschaltet ist.
 - 33. Verfahren nach einem der Ansprüche 26 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehr Strahlungsquellen nicht gleichzeitig die Meßprobe bestrahlen, um auswertbare gestreute Strahlungssignale zu erhalten.

34. Verfahren nach einem der Ansprüche 26 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß als Meßprobe eine viskose, flüssige oder gasförmige, nanoskopische Partikel enthaltende Meßprobe, ein fester transparenter Probenkörper enthaltend nanoskopische Partikel oder Hohlräume, oder ein fester nicht-transparenter Probenkörper mit mindestens einer mittels gestreuter Strahlung vermeßbaren Oberfläche verwendet wird.
35. Verfahren zur Bestimmung des Heparinanteils in Blut- oder in Blutserumproben, umfassend die
- a) Zurverfügungstellung einer Meßvorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16,
 - b) die Zurverfügungstellung einer Blut- oder Blutserumprobe in der Aufnahmevorrichtung für die Meßprobe, welche bereits mit mindestens einem Heparin-Antagonisten versetzt ist und/oder welche, wenn in der Aufnahmevorrichtung vorliegend, mit mindestens einem Heparin-Antagonisten unter Ausbildung eines Antagonist/Heparin-Komplexes versetzt wird,
 - c) insbesondere sukzessives, Bestrahlen der Meßprobe mit mindestens zwei Strahlungsquellen, umfassend Strahlung eines Mehrwellenlängen- oder eines kontinuierlichen Spektrums, mit Strahlenbündeln von im wesentlichen parallelen Strahlen,
 - d) Detektieren der unter einem bestimmten Winkel an der Meßprobe gestreuten Strahlung mit einem Detektor, umfassend einen Detektoreinlaß, und
 - e) wellenlängen- und winkelabhängiges Auswerten der detektierten Signalintensitäten in einer Auswerteeinheit zur Bestimmung der Konzentration des in der Meßprobe vorliegenden Antagonist/Heparin-Komplexes.
36. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß der Antagonist ein basisches Protein, insbesondere Protamin, umfaßt.

37. Verfahren nach Anspruch 35 oder 36, dadurch gekennzeichnet, daß der Antagonist, bezogen auf die Menge an in der Meßprobe vorliegendem Heparin, im Überschuß zugegeben wird.
38. Verfahren nach einem der Ansprüche 35 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß der Heparingehalt über die, insbesondere zeitaufgelöste, Bestimmung der Trübung der Blutprobe bzw. Blutserumprobe ermittelt wird.
39. Verfahren nach einem der Ansprüche 35 bis 38, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei, insbesondere benachbarte, Strahlungsquellen gleichzeitig oder jeweils nacheinander ein- und ausgeschaltet werden.
40. Verfahren nach einem der Ansprüche 35 bis 39, dadurch gekennzeichnet, daß die Strahlungsquellen sukzessive nach einem vorgegebenen Muster ein- und ausgeschaltet werden.
41. Verfahren nach einem der Ansprüche 35 bis 40, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Strahlungsquelle pulsweise ein- und ausgeschaltet wird und daß mindestens eine weitere Strahlungsquelle, insbesondere alle übrigen Strahlungsquellen, während des Meßvorgangs kontinuierlich strahlen.
42. Verfahren nach einem der Ansprüche 35 bis 41, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei, insbesondere sämtliche, Strahlungsquellen synchron oder asynchron pulsweise ein- und ausgeschaltet werden.
43. Verfahren nach einem der Ansprüche 35 bis 42, dadurch gekennzeichnet, daß für die Auswertung nur solche gestreuten Strahlungssignale herangezogen werden, die erhalten werden, wenn nur eine Strahlungsquelle eingeschaltet ist.
44. Verfahren nach einem der Ansprüche 35 bis 43, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehr Strahlungsquellen nicht gleichzeitig die Meßprobe bestrahlen, um auswertbare gestreute Strahlungssignale zu erhalten.
45. Verfahren nach einem der Ansprüche 35 bis 44, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei, insbesondere eine Vielzahl an, wellenlängen- und winkelabhängige

Intensitäten der gestreuten Strahlung von einer oder mindestens zwei Strahlungsquellen nacheinander, insbesondere in kurzen Zeitintervallen, aufgenommen werden, so daß eine zeitaufgelöste Messung der gestreuten Strahlung durchführbar ist.

1 / 1

Fig. 1

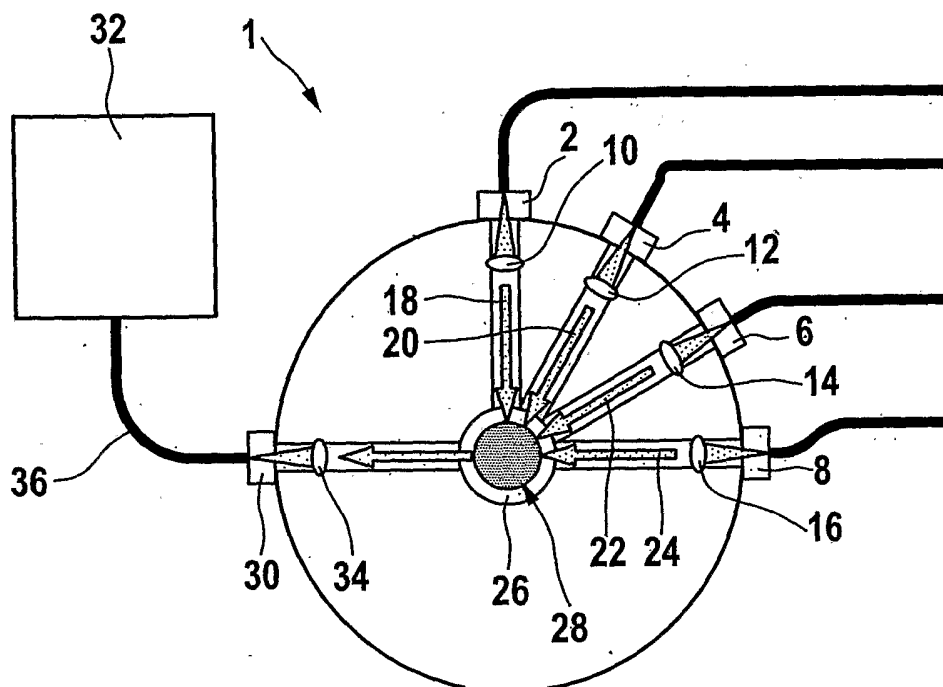


Fig. 2

