

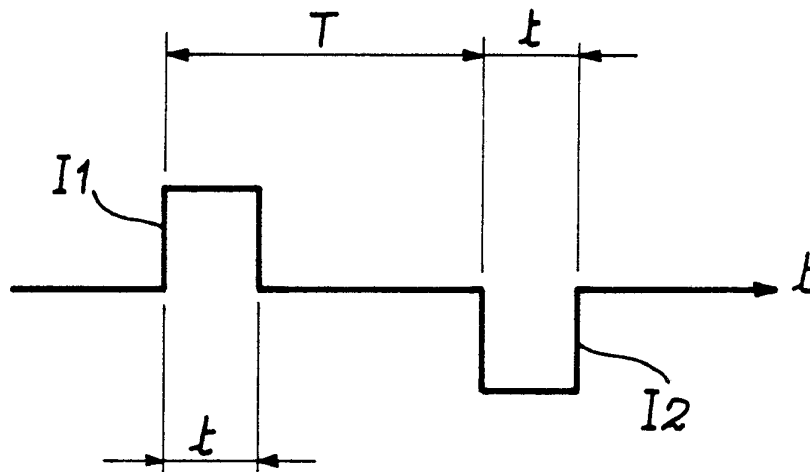


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : G01R 33/46	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 92/14166 (43) Date de publication internationale: 20 août 1992 (20.08.92)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00120</p> <p>(22) Date de dépôt international: 11 février 1992 (11.02.92)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 91/01534 11 février 1991 (11.02.91) FR</p> <p>(71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): COMMIS-SARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE [FR/FR]; 31-33, rue de la Fédération, F-75015 Paris (FR). CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 15, quai Anatole-France, F-75700 Paris (FR). INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM) [FR/FR]; 101, rue Tolbiac, F-75654 Paris Cédex 13 (FR).</p>	<p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : PLATEAU, Pierre [FR/FR]; 8, rue Antoine-Bourdelle, F-75015 Paris (FR). GUERON, Maurice [FR/FR]; 15, rue du Lakanal, F-75015 Paris (FR). DECORPS, Michel [FR/FR]; 15, rue du Trident, F-38100 Grenoble (FR).</p> <p>(74) Mandataire: BREVATOME; 25, rue de Ponthieu, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), MC (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>	

(54) Title: METHOD FOR EXCITATION OF A NMR SPECTROMETER FOR SUPPRESSING THE SOLVENT SIGNAL

(54) Titre: PROCEDE D'EXCITATION D'UN SPECTROMETRE A RMN PERMETTANT LA SUPPRESSION DU SIGNAL DE SOLVANT



(57) Abstract

According to the invention, a sequence of two pulses (I1, I2) having a time duration (t) with rising fronts separated from the time duration (T), the duration (t) being extended and the interval (T-t) being shortened, is applied according to the amplitude of the applied field. Application to NMR spectrometry.

(57) Abrégé

Selon l'invention, on applique une séquence de deux impulsions (I1, I2) de durée (t), à fronts de montée séparés de la durée (T), la durée (t) étant allongée et l'intervalle (T-t) raccourci, selon l'amplitude du champ appliqué. Application en spectrométrie RMN.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
AU	Australie	FI	Finlande	ML	Mali
BB	Barbade	FR	France	MN	Mongolie
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BF	Burkina Faso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	GR	Grèce	NO	Norvège
BR	Brésil	HU	Hongrie	PL	Pologne
CA	Canada	IT	Italie	RO	Roumanie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CH	Suisse	KR	République de Corée	SE	Suède
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchecoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark			US	Etats-Unis d'Amérique

PROCEDE D'EXCITATION D'UN SPECTROMETRE
A RMN PERMETTANT LA SUPPRESSION DU SIGNAL DE SOLVANT

DESCRIPTION

5

La présente invention a pour objet un procédé d'excitation d'un spectromètre à résonance magnétique nucléaire permettant la suppression du signal de solvant.

10

Elle trouve une application dans des domaines aussi divers que la chimie, la biochimie, la neurobiophysique, la biophysique, la biologie, le biomédical, etc...

15

La technique de la résonance magnétique nucléaire (RMN en abrégé) est aujourd'hui bien connue. Elle constitue un outil remarquable pour l'étude de la matière condensée. Cependant, elle n'est pas sans défauts lorsqu'il s'agit d'analyser des composés dissouts en très faible concentration dans un solvant comprenant lui aussi des noyaux à spins. C'est le cas par exemple des substances en solution aqueuse où les protons de l'eau viennent saturer les divers équipements de mesure.

20

25

De nombreuses méthodes ont été développées pour atténuer, voire supprimer, la partie du signal correspondant à la contribution du solvant et ne laisser subsister que le signal lié au soluté. Ces méthodes sont dites à "suppression du signal de solvant" (ou SSS en abrégé).

30

Elles consistent à appliquer à la solution une série d'impulsions de champ radiofréquence dont le nombre, la durée et la séparation déterminent un spectre d'excitation dépourvu de raie à la fréquence de résonance du solvant. On connaît ainsi une séquence

35

dite "2-1-4" donnant de bons résultats. Elle est décrite dans l'article de A.G. REDFIELD et al., publié dans la revue "Journal of Magnetic Resonance", vol. 19, p. 114 (1975).

5 Cependant, cette technique présente un inconvénient lié à l'existence d'un déphasage dans le signal de mesure, déphasage qui dépend de la fréquence et qui entraîne une ondulation de la ligne de base du spectre RMN obtenu. Ce phénomène a été décrit dans
10 un article de Pierre PLATEAU, Christian DUMAS et Maurice GUERON intitulé "Solvent-Peak Suppressed NMR : Correction of Baseline Distortion and Use of Strong-Pulse Excitation", publié dans la revue "Journal of Magnetic Resonance", vol. 54, 46-53, (1983),
15 pp. 46-53.

 Pour remédier à cet inconvénient, il a été proposé, dans cet article, ainsi que dans un article de Pierre PLATEAU et Maurice GUERON intitulé "Exchangeable Proton NMR without Baseline Distortion, Using
20 New Strong Pulse Sequences" publié dans la revue "The Journal of the American Chemical Society", 1982, 104, pp. 7310-7311, d'utiliser une excitation particulière constituée de deux impulsions intenses et brèves, à la fréquence de résonance du solvant et déphasées
25 l'une de l'autre de 180°.

 La figure 1 annexée montre ainsi deux impulsions I1 et I2, de durée t_0 , dont les fronts de montée sont séparés de la durée T_0 , l'intervalle entre impulsions étant ainsi $T_0 - t_0$. Il faut comprendre que ces
30 impulsions rectangulaires représentent l'enveloppe d'une impulsion radiofréquence, le signe négatif de l'impulsion I2 représentant symboliquement une impulsion radiofréquence de phase opposée à celle de
35 l'impulsion I1.

Cette séquence d'excitation est dite "Jump and Return" (ou "saut et retour") soit JR en abrégé, pour des raisons qui apparaîtront mieux en liaison avec la figure 2.

5

Cette figure 2 représente, sur la ligne du haut, un référentiel Oxyz trirectangle, permettant de repérer l'orientation des divers spins nucléaires. Ce référentiel n'est pas fixe mais tourne autour de
10 l'axe Oz à une vitesse qui est celle de la précession des spins du solvant lorsqu'un champ statique H_{st} est appliqué parallèlement à Oz. Dans le référentiel tournant, apparaît un champ statique qui s'oppose à H_{st} et le compense exactement pour les spins du
15 solvant. Par conséquent, dans ce référentiel, l'orientation des spins du solvant est fixe en l'absence de champ radiofréquence. Pendant l'excitation radiofréquence, les spins du solvant tournent autour du champ radiofréquence que l'on suppose le long de l'axe Ox
20 de ce même référentiel. Toujours sur la figure 2, la ligne du bas montre la séquence d'excitation JR.

Selon cet art connu, et comme toujours en RMN, on soumet la solution à analyser en permanence
25 au champ magnétique statique H_{st} dirigé suivant Oz, ce qui a pour effet de créer une polarisation des spins nucléaires (solvant et soluté) le long de ce champ (donc le long de l'axe Oz) (trait fort). On applique à la solution un premier champ magnétique
30 radiofréquence (H_{rf})¹ perpendiculaire au champ statique et dirigé suivant Ox ; ce champ peut être engendré par un enroulement d'axe perpendiculaire à Oz. Ce champ possède une fréquence égale à la fréquence ω de résonance du solvant, une amplitude très grande
35 et une phase qui détermine l'axe Ox ci-dessus. On

maintient ce premier champ radiofréquence ($H_{rf}1$) pendant une durée t_0 pour constituer la première impulsion d'excitation I_1 ; cette impulsion a pour effet de faire basculer tous les spins nucléaires de $\pi/2$.

5 Ces spins se retrouvent donc alignés selon l'axe Oy .

Cette première phase est illustrée dans la colonne A de la figure 2.

On laisse ensuite la solution, pendant un
10 intervalle de temps $T_0 - t_0$, sous le seul effet du champ magnétique statique H_{st} , ce qui a pour effet de laisser précessionner tous les spins autour du champ statique H_{st} dans le plan équatorial xOy . Les spins liés au solvant précessionnent à la fréquence W et les spins
15 liés au soluté à leur fréquence relative propre w comptée par rapport à W . Les spins du solvant restent donc dirigés selon Oy , par hypothèse, et les spins du soluté présentent peu à peu un décalage angulaire α par rapport aux spins du solvant. C'est ce qui
20 est représenté dans la colonne B où l'on voit l'orientation des spins dans le plan xOy .

On applique ensuite un second champ magnétique radiofréquence ($H_{rf}2$) de mêmes caractéristiques
25 de direction, amplitude et fréquence que le champ ($H_{rf}1$) mais de phase opposée ; on maintient ce second champ ($H_{rf}2$) pendant la même durée t_0 pour constituer une seconde impulsion d'excitation I_2 , ce qui a pour effet de faire rebasculer les spins de $\pi/2$; ceci
30 ramène les spins du solvant selon Oz , c'est-à-dire parallèlement au champ magnétique statique H_{st} et ramène tous les spins du soluté dans le plan xOz .

C'est ce qui est représenté schématiquement dans la colonne C.

Ainsi, cette séquence d'excitation a pour effet global, par le mécanisme de saut de l'aimantation et de retour ("Jump and Return") de séparer angulairement les spins, ceux du solvant restant alignés selon Oz sur le champ statique H_{st} , ceux du soluté se trouvant décalés par rapport à Oz d'un certain écart angulaire α .

Pour une certaine fréquence relative w_{max} , le décalage angulaire dans le plan équatorial xOy est de $\pi/2$ et, après la seconde impulsion, les spins correspondants sont alignés selon Ox.

Après cette séquence d'excitation, on pourra détecter un signal électrique induit par la précession des spins du soluté autour du champ statique H_{st} , ce signal étant dépourvu de composante liée au solvant. En outre, ce signal présentera un maximum pour les spins les plus écartés de la direction du champ statique, ce qui est le cas des spins dont la fréquence a été désignée par w_{max} .

Il restera à traiter ce signal électrique pour obtenir le spectre RMN du soluté. Ce traitement ne fait pas partie de l'invention.

Comme tous les spins du soluté sont initialement dans le plan xOz, leurs projections sur le plan transversal xOy sont toutes confondues avec l'axe Ox. Or, c'est cette composante transversale des spins qui est capable d'induire un signal électrique dans un enroulement de détection d'axe transversal. Les phases des différents signaux électriques induits seront donc toutes les mêmes, quelle que soit la fréquence w . On a donc bien remédié aux inconvénients de la technique antérieure qui introduisait un déphasage.

Si cette méthode présente un avantage cer-

tain, elle souffre néanmoins d'un inconvénient dans certains cas. En effet, elle nécessite que les deux champs radiofréquence appliqués selon Ox sous forme d'impulsions soient de grande amplitude. Si ce n'est pas le cas, on ne retrouvera pas exactement les spins dans le plan xOz à la fin de la séquence d'excitation et on observera un déphasage sensiblement linéaire en fonction de la fréquence. Par ailleurs, la fréquence pour laquelle le signal de mesure est maximum ne sera plus tout à fait la fréquence ω_{max} obtenue lorsque l'amplitude d'excitation est très grande.

Le caractère fini de l'amplitude du champ d'excitation entraîne donc un double défaut, l'un de phase et l'autre d'amplitude, affectant le signal électrique de mesure.

La présente invention a justement pour but de remédier à ces inconvénients.

A cette fin, elle tient compte de l'amplitude des champs radiofréquence appliqués pour ajuster la durée des impulsions et l'intervalle entre elles. Comme on le comprendra mieux par la suite, la durée t des impulsions est allongée par rapport à la durée t_0 théorique valable lorsque l'amplitude est très grande et la durée $T-t$ de l'intervalle est raccourcie par rapport à la durée théorique T_0-t_0 .

L'invention perfectionne ainsi la technique JR en permettant d'utiliser des champs radiofréquence d'amplitude limitée, ce qui est plus conforme à la pratique.

De façon plus précise, la présente invention a pour objet un procédé d'excitation d'un spectromètre à RMN à suppression du signal de solvant, qui est

du type JR rappelé plus haut et qui est caractérisé par le fait que la durée t des deux impulsions de champ radiofréquence est telle que les deux basculements de l'aimantation résultant de ces impulsions
5 sont supérieurs à $\pi/2$ d'une première quantité et que la durée $T-t$ de l'intervalle entre impulsions est telle que le décalage angulaire des spins du soluté de fréquence relative w_{max} par rapport aux spins du solvant pendant l'intervalle entre impulsions est
10 inférieur à $\pi/2$ d'une seconde quantité, de telle sorte qu'à la fin de l'excitation, tous les spins du soluté sont situés dans un même plan défini par le champ magnétique statique H_{st} et la direction d'application du champ radiofréquence, ce qui minimise toute erreur
15 de phase dans le signal électrique prélevé, ceux des spins du soluté qui ont la fréquence relative w_{max} se trouvant encore décalés angulairement de $\pi/2$ par rapport au champ magnétique statique et conduisant à un maximum de signal, ce qui minimise toute erreur
20 d'amplitude dans le signal électrique prélevé.

Ces deux différences $(t-t_0)$ d'une part, et $(T-T_0)$ d'autre part, s'expriment de préférence en fonction d'un même paramètre p égal au rapport
25 t_0/T_0 entre la durée t_0 d'une impulsion de champ radiofréquence qui serait apte à provoquer un basculement égal à $\pi/2$ et la durée T_0 qui correspond à un décalage angulaire égal à $\pi/2$ pour la fréquence relative w_{max} conduisant à un maximum de signal ($w_{max}(T_0-t_0)=\pi/2$).

30

Selon une première variante, la durée t des impulsions correspond sensiblement à un basculement de l'aimantation voisin de $(\pi/2)+p$ et la durée $T-t$ de l'intervalle correspond sensiblement à un décalage
35 angulaire voisin de $(\pi/2)-2p$.

Selon une autre variante, la durée t des impulsions correspond à un basculement de l'aimantation voisin de $(\pi/2)/(1-2p/\pi)$ et la durée $T-t$ de l'intervalle entre les impulsions est telle que le décalage angulaire α est voisin de $(\pi/2)[1-p/3-pt/(1-2p/\pi)]$.

Toute autre combinaison est possible selon le résultat souhaité : déphasage rigoureusement nul ou inférieur à un certain seuil, décalage de la fréquence du signal maximum rigoureusement nul ou inférieur à un seuil.

Enfin, dans un mode de réalisation à écho de spin, la durée t des impulsions est choisie telle que le basculement de l'aimantation est égal à $(\pi/2)/(1-(2/\pi)p-q)$.

De toute façon, les caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lumière de la description qui va suivre. Cette description porte sur des exemples de réalisation donnés à titre explicatif et nullement limitatif et elle se réfère à des dessins annexés sur lesquels :

- la figure 1, déjà décrite, illustre une séquence d'excitation connue, du type JR,
- la figure 2, déjà décrite, illustre les phénomènes physiques mis en jeu lors de l'excitation connue de la figure 1,
- la figure 3 illustre l'origine des défauts du procédé connu et montre comment le procédé de l'invention corrige ces défauts,
- la figure 4 montre une séquence d'excitation conforme à l'invention,
- la figure 5 montre les variations d'ampli-

tude du signal électrique prélevé en fonction de la fréquence relative (w/w_{\max}) pour différentes valeurs du paramètre p ,

- 5 - la figure 6 montre les variations de phase du signal électrique prélevé en fonction de la fréquence relative (w/w_{\max}) pour différentes valeurs du paramètre p .

10 Dans la description qui va suivre, on prendra comme paramètre p décrivant l'amplitude du champ radiofréquence, le rapport entre la durée t_0 d'une impulsion qui provoquerait un basculement de $\pi/2$ de l'aimantation du solvant et l'intervalle T_0 correspondant à une
15 précession de $\pi/2$ pour la fréquence w_{\max} , sachant que cet intervalle est compté entre les deux fronts avant des impulsions. Ainsi, lorsque la puissance du champ (ou, si l'on veut, son amplitude), est infiniment grande, t_0 est nul et le paramètre p est également
20 nul. Le paramètre p croît lorsque le champ n'est plus infiniment grand. Au maximum p est égal à 1, lorsque t_0 est égal à T_0 . Le paramètre p est donc compris entre 0 et 1, selon la puissance plus ou moins faible du champ radiofréquence appliqué.

25 Selon des considérations classiques, la durée t_0 est égale à $\pi/2\gamma H_{rf}$ où γ est le rapport gyromagnétique en question et T_0 est égale à $\pi/(2w_{\max})$.

30 La figure 3 permet d'illustrer l'origine du déphasage et de l'erreur d'amplitude observés lorsque l'amplitude du champ radiofréquence d'excitation est faible et le moyen de remédier à ce double défaut selon l'invention.

35 La description qui suit est une approximation du premier ordre en p . Elle se réfère toujours à un

repère $Oxyz$ mobile autour du champ statique H_{st} dirigé selon Oz et tournant à la fréquence W de précession des spins nucléaires du solvant. Le champ radiofréquence à la fréquence W , qui constitue l'excitation, est supposé appliqué, comme dans l'art antérieur, par circulation d'un courant dans un enroulement d'axe perpendiculaire à Oz . La fréquence de précession w des spins nucléaires du soluté est comptée à partir de la fréquence de précession W des spins nucléaires du solvant.

Le trajet suivi par les spins dans le repère mobile $Oxyz$ est représenté par la ligne en pointillé lorsqu'il s'agit de la technique antérieure JR et en trait plein lorsqu'il s'agit de l'invention.

Lorsque le premier champ $(H_{rf})_1$ est appliqué selon Ox , le champ magnétique résultant, composé avec le champ statique résiduel dirigé selon Oz , est dirigé selon une direction OE_1 faisant un angle p avec Ox (si $(H_{rf})_1$ était infini, le champ résultant serait dirigé selon Ox). L'application de la première impulsion I_1 fait basculer l'aimantation, non pas autour de Ox mais autour de OE_1 de sorte que les spins se retrouvent dans le plan xOy , avec une direction faisant un angle $-p$ avec Oy (et non plus le long de Oy).

Les spins du soluté précessionnent dans le plan xOy (relativement aux spins du solvant qui sont dirigés selon Oy).

Lorsque la seconde impulsion I_2 est appliquée, avec une phase opposée (le champ est donc dirigé selon $-Ox$), la résultante magnétique est dirigée selon la direction opposée à OE_2 qui fait un angle $-p$ avec Ox . C'est autour de cette direction OE_2 que l'aimantation rebascule (et non rigoureusement autour de Ox).

Si, après la seconde impulsion, l'aimantation propre au solvant a bien repris sa direction Oz, les spins I du soluté, qui sont à la fréquence relative w_{max} et qui, normalement, auraient dû se trouver alignés selon Ox ont, en réalité, dépassé le plan xOz et se retrouvent sensiblement dans le méridien -p par rapport à xOz.

La phase des spins (ou si l'on veut la phase des signaux électriques que leur précession va engendrer dans l'enroulement de détection), représentée par la projection des spins dans le plan transversal xOy, n'est donc pas nulle. Elle est de -p pour les spins tels que I et elle dépend linéairement de la fréquence, sous la forme $-pw/w_{max}$.

Les spins qui vont conduire à un signal maximum sont les spins tels que J qui terminent leur mouvement dans le plan équatorial xOy. Juste avant l'application de la seconde impulsion ils avaient la phase -p. Ils avaient donc subi un décalage angulaire de précession $\pi/2 - p$ entre les deux impulsions, alors que les spins tels que I avaient précessionné de $\pi/2 - p$.

La fréquence w'_{max} (correspondant au maximum du signal) est donc liée à la fréquence théorique w_{max} par la relation :

$$(w'_{max} - w_{max}) / w_{max} = -p(4/\pi - 1) / (1 - p).$$

L'utilisation de champs à amplitude finie pour réaliser l'excitation introduit donc non seulement un déphasage proportionnel à p mais encore un décalage en fréquence du maximum de signal, proportionnel à $p/(1-p)$.

La figure 3 montre également comment l'inven-

tion remédie à ce double défaut. La ligne en trait fort montre symboliquement le trajet emprunté par les spins dans le procédé d'excitation de l'invention.

La séquence des impulsions (I1 de durée t, intervalle T, I2 de durée t) est représentée sur la figure 4.

Selon l'invention, la première impulsion I1 est allongée, ce qui fait basculer l'aimantation sous le plan xOy. L'angle de basculement est sensiblement $p + \pi/2$ (au lieu de $\pi/2$). Les spins du soluté correspondant à w_{max} précessionnent ensuite dans un plan horizontal situé sous le plan équatorial. L'intervalle T entre impulsions est raccourci de telle sorte que l'écart angulaire dû à la précession est diminué. Après la seconde impulsion, les spins I correspondant à w_{max} se retrouvant alignés selon Ox.

Cette description qualitative de l'invention permet de comprendre qu'il faut allonger t pour donner au basculement une valeur supérieure à $\pi/2$ et, au contraire, diminuer T pour réduire la précession en-dessous de $\pi/2$. Des considérations et des calculs théoriques qui sortiraient du cadre de cette description recommandent une durée t égale à $t_0/(1-2p/\pi)$ et un intervalle T égal à $T_0(1-p/3)$.

Mais d'autres valeurs pratiques sont possibles autour de ces valeurs théoriques.

Les figures 5 et 6 montrent les résultats obtenus pour différentes valeurs de p, donc pour différentes amplitudes du champ utilisé. La figure 5 illustre l'amplitude relative du signal électrique de mesure, portée en ordonnées en fonction de la fréquence relative w/w_{max} pour différentes valeurs de

p ($p=0/0,1/0,2/0,3/0,4$). La figure 6 montre la phase du signal électrique, toujours en fonction de w/w_{\max} pour les mêmes valeurs de p .

Dans ces schémas, il a été supposé que la durée t des impulsions était de $t_0/(1-2p/\pi)$ et la durée T de l'intervalle de $T_0(p-p/3)$.

On voit, sur la figure 5, que la variation d'amplitude avec w est sensiblement indépendante de p sur une très large plage de fréquence, ce qui rend aisée la programmation de la compensation de cette variation.

La figure 6 montre que la phase est quasiment plate.

Sur ces figures 5 et 6, les courbes en pointillés, correspondent à la technique antérieure JR à impulsions (t_0, T_0) avec un paramètre p égal à 0,4. Par comparaison avec les courbes en trait continu, on voit combien la régularité de l'amplitude est améliorée et le déphasage réduit grâce à l'invention.

L'invention ne se limite pas au mécanisme de précession libre des spins mais peut aussi s'appliquer à la technique dite d'écho de spins. Dans ce cas, la largeur t des impulsions est modifiée par introduction d'un coefficient q lié au retard temporel entre écho et impulsion d'excitation.

On prendra comme largeur d'impulsion la valeur t' :

$$t' = t_0(1 - 2p/\pi - q).$$

Lorsque le paramètre q est très inférieur à 1, l'écho apparaît après un temps qT_0 après la fin

REVENDEICATIONS

1. Procédé d'excitation d'un spectromètre à résonance magnétique nucléaire permettant la suppression du signal de solvant, ce procédé consistant à appliquer à une solution soumise à un champ magnétique statique (H_{st}) un champ magnétique radiofréquence (H_{rf}) à la fréquence (ω) de résonance du solvant de la solution, ce champ étant appliqué perpendiculairement au champ statique (H_{st}) en deux impulsions rectangulaires de durée (t) d'amplitude (H_{rf}) et de phases opposées, les fronts de montée de ces impulsions étant séparés d'une durée (T), ces impulsions provoquant deux basculements opposés de l'aimantation de la solution, l'intervalle ($T-t$) entre deux impulsions provoquant un décalage angulaire relatif des spins nucléaires du soluté par rapport aux spins nucléaires du solvant, lesdits spins nucléaires du solvant retrouvant, après cette excitation, leur direction initiale parallèlement au champ magnétique statique (H_{st}) et les spins nucléaires du soluté se trouvant décalés angulairement des spins nucléaires du solvant d'une quantité qui dépend de la durée ($T-t$) de l'intervalle entre impulsions et de leur fréquence relative de résonance (ω), un signal électrique pouvant alors être prélevé qui résultera de la précession des seuls spins nucléaires du soluté autour du champ magnétique statique (H_{st}), lequel signal présentera un maximum d'amplitude pour ceux des spins du soluté dont la fréquence relative de résonance (ω_{max}) est telle qu'à la fin de l'excitation leur décalage angulaire par rapport au champ magnétique statique était de $\pi/2$, ce procédé étant caractérisé par le fait que la durée (t) des deux impulsions de champ radiofréquence est telle que les deux basculements de l'aimantation

sont supérieurs à $\pi/2$ d'une première quantité et que la durée $(T-t)$ de l'intervalle entre impulsions est telle que le décalage angulaire des spins du soluté de fréquence relative (w_{max}) par rapport aux spins du solvant pendant l'intervalle entre impulsions est inférieur à $\pi/2$ d'une seconde quantité, de telle sorte qu'à la fin de l'excitation, tous les spins du soluté sont situés dans un même plan défini par le champ magnétique statique (H_{st}) et la direction d'application du champ radiofréquence (Ox), ce qui minimise toute erreur de phase dans le signal électrique prélevé, ceux des spins du soluté qui ont la fréquence relative (w_{max}) se trouvant encore décalés angulairement de $\pi/2$ par rapport au champ magnétique statique et conduisant à un maximum de signal, ce qui minimise toute erreur d'amplitude dans le signal électrique prélevé.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que deux différences $(t-t_0)$ d'une part, et $(T-T_0)$ d'autre part, s'expriment en fonction d'un même paramètre (p) égal au rapport (t_0/T_0) entre la durée (t_0) d'une impulsion de champ radiofréquence d'amplitude (H_{rf}) qui serait apte à provoquer un basculement égal à $\pi/2$, et la durée (T_0) qui correspond à un décalage angulaire (α) égal à $\pi/2$ pour la fréquence relative (w_{max}) conduisant à un maximum de signal.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé par le fait que la durée (t) des impulsions correspond sensiblement à un basculement de l'aimantation voisin de $(\pi/2)+p$ et que la durée $(T-t)$ de l'intervalle correspond sensiblement à un décalage angulaire (α) voisin de $(\pi/2)-2p$.

4. Procédé selon la revendication 2, caracté-

risé par le fait que la durée (t) des impulsions correspond à un basculement de l'aimantation voisin de $(\pi/2)/(1-2p/\pi)$ et par le fait que la durée (T-t) de l'intervalle entre les impulsions est telle que le décalage angulaire (α) est voisin de $(\pi/2) [1-p/3-pt/(1-2/\pi p)]$.

5. Procédé selon la revendication 2, caractérisé par le fait que, pour obtenir un fonctionnement en écho de spin, la durée (t) des impulsions est choisie telle que le basculement de l'aimantation est égal à $(\pi/2)/(1-(2/\pi)p-q)$.

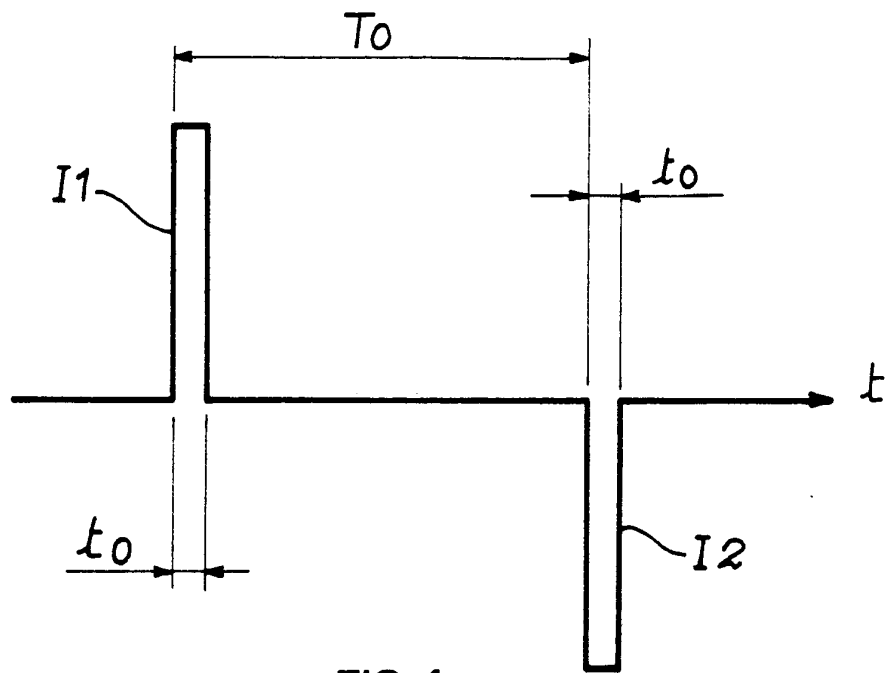
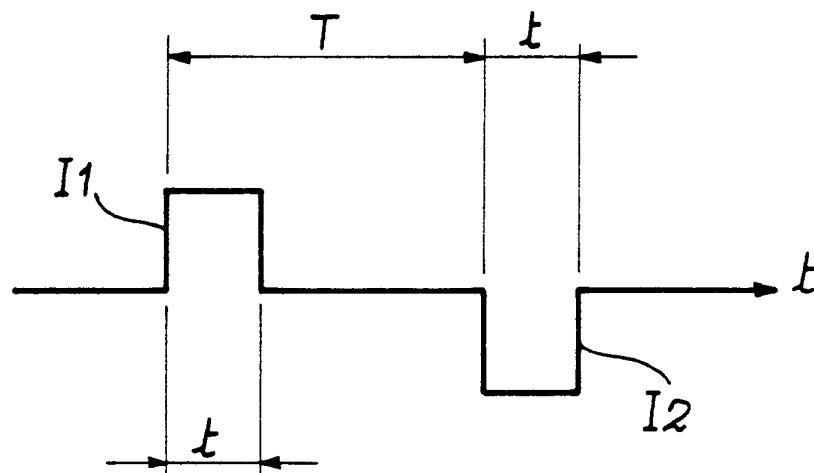
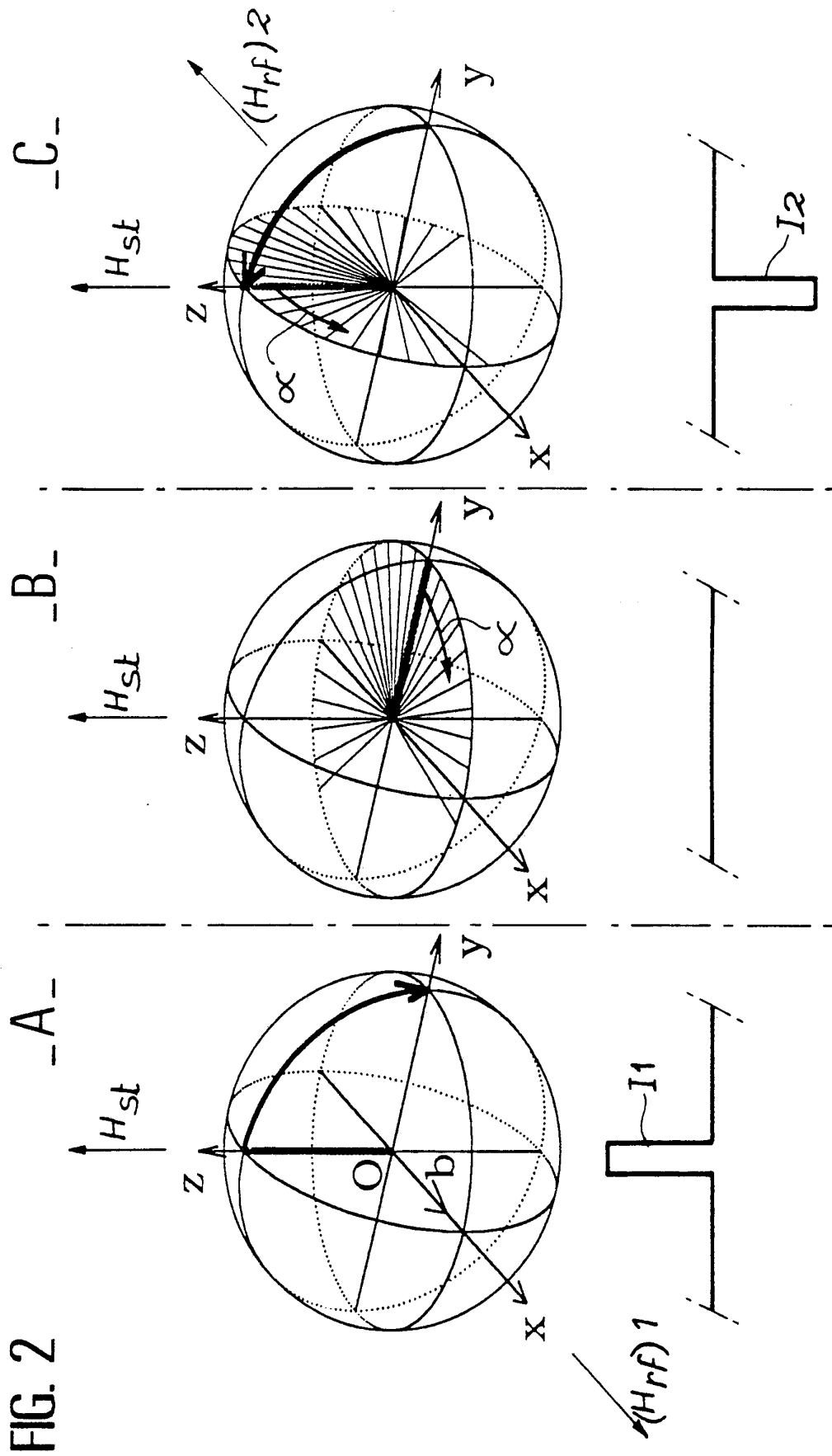


FIG. 1

FIG. 4 ✓





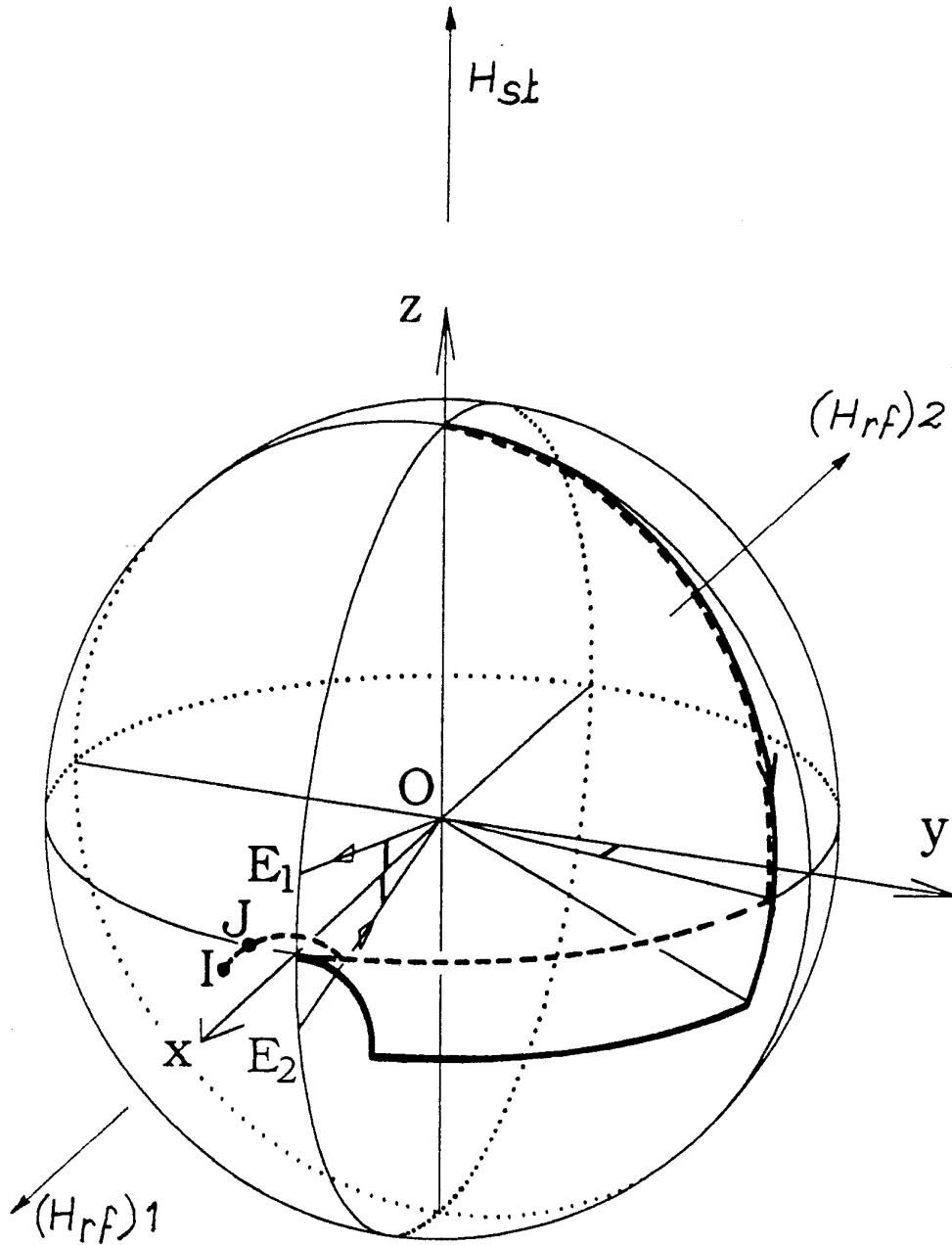


FIG. 3

FIG. 5

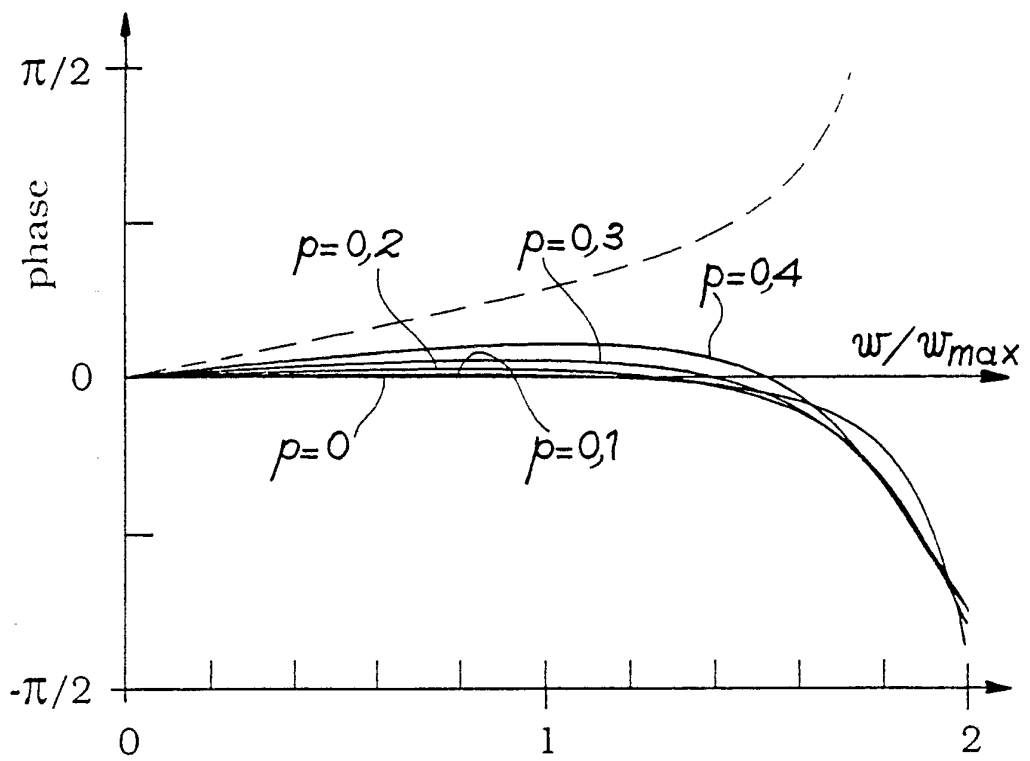
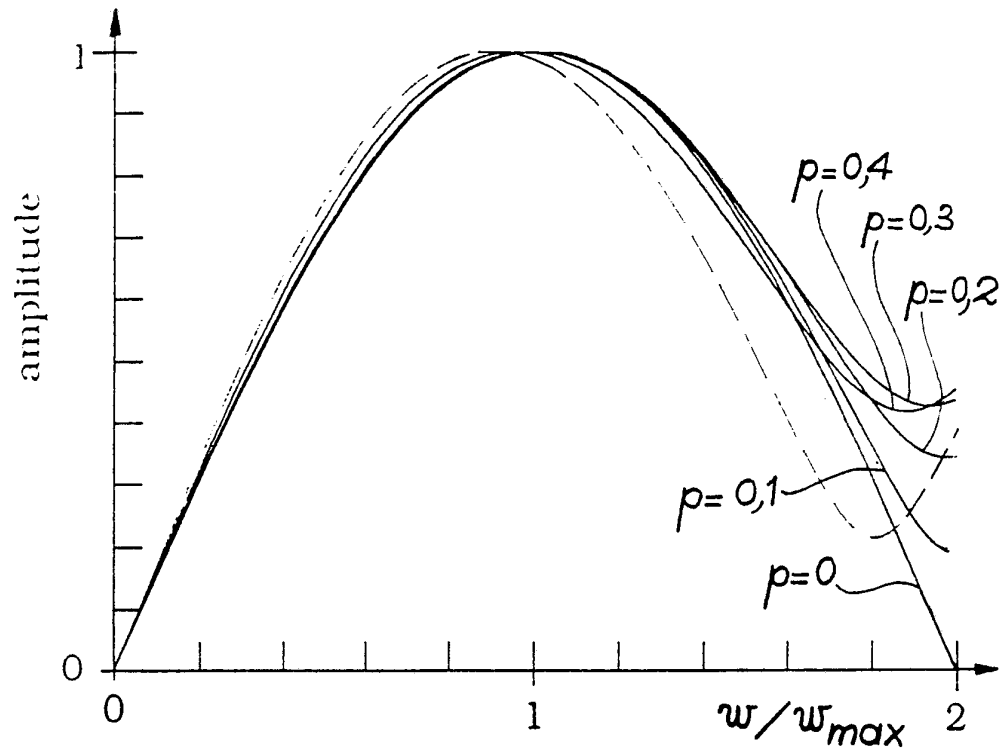


FIG. 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR92/00120

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶				
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC				
Int. Cl. ⁵ : G01R 33/46				
II. FIELDS SEARCHED				
Minimum Documentation Searched ⁷				
Classification System :	Classification Symbols			
Int. Cl. ⁵	G01R			
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸				
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹				
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³		
A	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY Vol.104, 1982, WASHINGTON, US pages 7310-7311; P. PLATEAU ET AL.: 'EXCHANGEABLE PROTON NMR WITHOUT BASE-LINE DISTORTION, USING NEW STRONG-PULSE SEQUENCES' cited in the application. see the whole document	1		
A	JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE. Vol.54, 1983, ORLANDO, MN US pages 46-53; P. PLATEAU ET AL.: 'SOLVENT-PEAK-SUPPRESSED NMR: CORRECTION OF BASELINE DISTORTIONS AND USE OF STRONG-PULSE EXCITATION' cited in the application see the whole document	1		
A	US, A, 3 909 705 (W. TSCHOPP) 30 September 1975, see column 6, lines 18-47 see column 7, line 44 - column 8, line 9; figures 4-9	1,2		
A	US, A, 3 711 764 (R.R. ERNST) 16 January 1973, see column 6, lines 12-48; figure 3	1		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>			
IV. CERTIFICATION				
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report			
9 June 1992 (09.06.92)	16 June 1992 (16.06.92)			
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer			
European Patent Office				

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. FR 9200120
SA 57203**

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 09/06/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-3909705	30-09-75	DE-A, B, C 2237891	21-02-74
		JP-C- 1044847	30-04-81
		JP-A- 49065279	25-06-74
		JP-B- 55034898	10-09-80

US-A-3711764	16-01-73	DE-A- 2126361	09-12-71
		FR-A- 2093806	28-01-72
		GB-A- 1344084	16-01-74

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB 5 G01R33/46		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	G01R	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ⁹	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY vol. 104, 1982, WASHINGTON, US pages 7310 - 7311; P. PLATEAU ET AL.: 'EXCHANGEABLE PROTON NMR WITHOUT BASE-LINE DISTORTION, USING NEW STRONG-PULSE SEQUENCES' cité dans la demande voir le document en entier ---	1
A	JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE. vol. 54, 1983, ORLANDO, MN US pages 46 - 53; P. PLATEAU ET AL.: 'SOLVENT-PEAK-SUPPRESSED NMR: CORRECTION OF BASELINE DISTORTIONS AND USE OF STRONG-PULSE EXCITATION' cité dans la demande voir le document en entier ---	1
	-/--	
<p>⁹ Catégories spéciales de documents cités:¹¹</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
09 JUIN 1992	16 JUN 1992	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	HORAK G. I. <i>G. I. Horak</i>	

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie °	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	US,A,3 909 705 (W. TSCHOPP) 30 Septembre 1975 voir colonne 6, ligne 18 - ligne 47 voir colonne 7, ligne 44 - colonne 8, ligne 9; figures 4-9 ---	1,2
A	US,A,3 711 764 (R.R. ERNST) 16 Janvier 1973 voir colonne 6, ligne 12 - ligne 48; figure 3 ---	1

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9200120
SA 57203

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets. 09/06/92

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-3909705	30-09-75	DE-A, B, C 2237891	21-02-74
		JP-C- 1044847	30-04-81
		JP-A- 49065279	25-06-74
		JP-B- 55034898	10-09-80

US-A-3711764	16-01-73	DE-A- 2126361	09-12-71
		FR-A- 2093806	28-01-72
		GB-A- 1344084	16-01-74

EPO FORM P0472