



HU000227603B1

(19) **HU****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **227 603**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 03 03091**(22) A bejelentés napja: **2001. 11. 02.**(51) Int. Cl.: **G01R 33/28** (2006.01)**A61K 49/06** (2006.01)(40) A közzététel napja: **2004. 01. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértéktobben: **2011. 09. 28.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 01/12736

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 0237132

(30) Elsőbbségi adatok:

0004034-5**2000. 11. 03.****SE****60/256,974****2001. 05. 01.****US**

(73) Jogosult(ak):

GE Healthcare AS, Oslo (NO)

(72) Feltaláló(k):

Ardenkjaer-Larsen, Jan Henrik, Malmö (SE)**Axelsson, Oskar H.E., Malmö (SE)****Golman, Klaes Koppel, Malmö (SE)****Hansson, Georg, Malmö (SE)****Johannesson, H., Malmö (SE)****Servin, Rolf, Malmö (SE)****Thaning, Mikkel, Malmö (SE)****Hansson, Lennart, Malmö (SE)**

(74) Képvisező:

**dr. Kovári Zoltán, ADVOPATENT Szabadalmi
és Védjegy Iroda, Budapest**

(54)

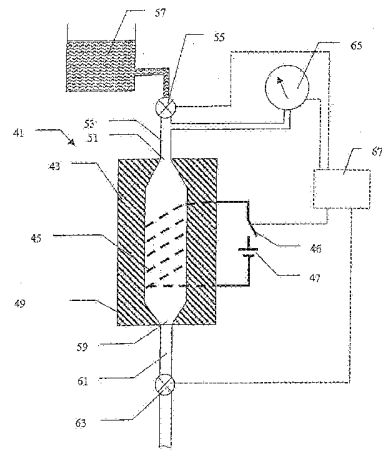
Eljárás és berendezés hiperpolarizált szilárd anyag oldására NMR-analízishez

(57) Kivonat

A berendezés tartalmaz kriosztátot (2), amely alkalmas mintatartó edény (9) befogadására polarizálható szilárd anyagból álló minta számára, dinamikus polarizáló egységet (3), amely mágneses teret előállító eszközzel rendelkezik, mikrohullámú forrást (3c), hullámvezetőt (3b) és mikrohullámú kamrát (3a), amely a kriosztáton (2) belül helyezhető el, és alkalmas a mintatartó edényben levő polarizálható szilárd anyag magspin-polarizálására. A berendezés a polarizált szilárd anyag feloldásához a mintatartó edénybe (9) oldószert vezető eszközt is tartalmaz, miközben a mintatartó edény (9) a kriosztát (2) belsejében és a mágneses teret előállító eszköz (5) erős mágneses terében van.

Az eljárás szerint szilárd anyagot helyezünk be a mintatartó edényben (9) a kriosztátba (2); a kriosztátban (2) polarizáljuk az anyagot; és oldószert vezetünk be a mintatartó edénybe (9), és a polarizált anyagot feloldjuk a mintatartó edényben (9), miközben az még a berendezés kriosztátjában (2) van.

3. ábra



MEGADÁS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

NYOMDAPÓLDÁN



ELJÁRÁS ÉS BERENDEZÉS HIPERPOLARIZÁLT SZILÁRD ANYAG OLDÁSÁRA NMR-ANALÍZISHEZ

A találmány tárgya eljárás és berendezés hiperpolarizált szilárd anyag oldására NMR-analízishez, magas szintű polarizáció megtartása mellett.

A találmány magmágneses rezonancia (NMR) analízisre, pontosabban magmágneses rezonancián alapuló képalkotásra (MRI) és analitikai nagyfelbontású NMR-spektroszkópiára vonatkozik. Az MRI egy olyan diagnosztikai eljárás, amely különösen vonzó az orvosok számára, mivel nem invazív, és a vizsgálat folyamán a páciens nincs kitéve potenciálisan káros sugárzásnak, például röntgensugárzásnak. Az analitikai nagyfelbontású NMR-spektroszkópiát rutinszerűen használják a molekulaszervezet meghatározásánál.

Az MRI és az NMR-spektroszkópia nem elég érzékeny, mivel a használt anyagok magspinjének polarizációja általában nagyon alacsony. A szilárd fázis magspinjének polarizációját az ún. hiperpolarizációs technikákkal javítják, és ezzel növelik az érzékenységet. Azonban ahhoz, hogy az NMR-jelet fel lehessen használni in vivo orvosi képalkotáshoz, a polarizált anyagot oldatba vagy folyékony fázisba kell hozni, mielőtt bevezetik a képalkotó objektumba. Az in vitro NMR-spektroszkópiához is gyakran előnyös lehet a polarizált szilárd anyag feloldása. A probléma az, hogy a polarizált szilárd anyagot úgy kell oldatba vagy folyékony fázisba hozni, és

az NMR-mágnesbe továbbítani, hogy közben csak minimális mértékben csökkenjen a polarizáció. A WO 9935508 sz. szabadalmi bejelentés (amely az 1. igénypont tárgyi köre szerinti berendezést ismerteti) megemlíti egy eljárást szilárd, polarizált anyag oldására. Az eljárás szerint a polarizált anyagot manuálisan kiemelik a kriosztátból, és kb. 1 másodperc alatt deutérium-oxidban feloldják 40°C-on, 0,4 T indukciójú mágneses térben. Ezzel az eljárással a polarizáció akár 21-szeresére is növelhető, polarizált anyagot tartalmazó oldat előállítására vonatkozó más eljárásokhoz viszonyítva. Ennek az eljárásnak viszont az a hátránya, hogy a minta manuális mozgatása miatt nehéz reprodukálható eredményeket kapni.

Célunk a találmánnyal olyan eljárás és berendezés létrehozása polarizált anyagot tartalmazó oldat előállítására, amely legalább részben kiküszöböli az ismert megoldások hátrányait.

A kitűzött feladatot olyan berendezéssel oldjuk meg, amely rendelkezik az 1. igénypont jellemző része szerinti jellemzőkkel. A berendezést alkalmazó eljárást a 7. igénypont határozza meg. A találmány szerinti eljárással és berendezéssel a polarizáló egységben polarizált szilárd anyag minimális polarizációvesztéssel oldható fel, ill. hozható folyadékfázisba. Az oldat különböző hiperpolarizált anyagokból, például kontrasztanyagokból vagy analitikai mintákból készíthető.

A berendezés tartalmaz kriosztátot, amely alkalmas mintatartó edény befogadására polarizálható szilárd anyagból álló minta számára; dinamikus polarizáló

egységet, amely mágneses teret előállító eszközzel rendelkezik; mikrohullámú forrást; hullámvezetőt; és mikrohullámú kamrát, amely a kriosztáton belül helyezhető el, és alkalmas a mintatartó edényben levő polarizálható szilárd anyag magspin-polarizálására. A berendezés a mintatartó edénybe oldószert vezető eszközt is tartalmaz a polarizált szilárd anyag feloldásához, miközben a mintatartó edény a kriosztát belsejében és a mágneses teret előállító eszköz erős mágneses terében van.

Az eljárás a következő lépéseket tartalmazza: szilárd anyagot helyezünk be egy mintatartó edényben a berendezés kriosztátjába; a kriosztátban polarizáljuk az anyagot; oldószert vezetünk be a mintatartó edénybe, és a polarizált anyagot feloldjuk a mintatartó edényben, miközben az anyag még a kriosztátban van.

A találmány szerint a polarizáló eszközt és a mintát feloldó eszközt kombináljuk egyetlen berendezésben, hogy a lehető legkisebb legyen a polarizálás és az oldás közötti szállítási idő, és ezáltal a minta polarizációvesztesége. Különösen előnyösen a polarizáló egységet és az oldásra szolgáló kamrát egy NMR-spektrométerrel és/vagy egy képalkotó NMR-berendezéssel kombináljuk, mivel így a legkisebb a minta oldása és analizálása közötti idő, valamint a minta polarizációvesztesége. A találmány szerint a polarizálást előnyösen polarizálószer, pl. paramágneses szerves szabad gyököket tartalmazó kompozíció felhasználásával végezzük. A találmány szerinti eljárással és berendezéssel nyert

NMR-adatok NMR-képalkotási és/vagy NMR-spektroszkópiai adatok lehetnek.

A találmányt a továbbiakban kiviteli példák és rajzok alapján részletesen ismertetjük. A rajzokon az

1. ábra: a találmány szerinti berendezés egyik kiviteli alakjának vázlatos oldalnézete;

2. ábra: a találmány szerinti berendezés egy másik kiviteli alakjának vázlatos oldalnézete;

3. ábra: forró oldószert befecskendező találmány szerinti berendezés vázlatos metszete;

4. ábra: a mintatartó edény egyik kiviteli alakja;

5. ábra: DNP útján hiperpolarizált anyagok előállítására szolgáló, NMR-spektrométerrel összekapcsolt berendezés vázlatos oldalnézete; és

6. ábra: mágneses rezonanciát mérő elrendezés vázlatos kiviteli alakja.

A találmány szerinti eljárás és berendezés alkalmazásakor a polarizálandó szilárdanyag-mintát még szilárd fázisban polarizáljuk dinamikus nukleáris polarizálással stb., miközben a mintát alacsony hőmérsékleten (pl. 100 K alatt) tartjuk erős mágneses térben (pl. 1-25 T). Miután a szilárd anyag polarizálódott, feloldjuk. A továbbiakban az "oldott polarizált anyag egysége" kifejezést a következő értelemben használjuk: az oldott, polarizált anyag tárolására alkalmas tartály. Az "oldott" kifejezés azt jelenti, hogy az oldószerben oldandó anyag molekulái homogénean oszlanak el az oldószerben.

A jelen találmány szerint az oldás ugyanabban a berendezésben történik, amely a polarizáló egységet tartalmazza.

A találmány egy másik kiviteli alakjánál a polarizált anyag oldatát egy kombinált polarizáló, oldó és NMR-analizáló berendezésben készítjük és használjuk.

A találmány egy további kiviteli alakjánál az anyagot egy NMR-spektrométer közvetlen közelében levő polarizáló egységben polarizáljuk; a polarizált anyagot a polarizáló egységben oldjuk fel, majd áthelyezzük az NMR-spektrométer analizáló terébe.

A találmány előnye az, hogy segítségével a polarizált szilárd anyag a polarizáció megtartása mellett ismételhető módon oldatba vihető. Ez kritikus a szilárd anyagok hiperpolarizációs technikájának alkalmazásakor az orvosi képalkotásban és az analitikai in vitro nagyfelbontású NMR-spektroszkópiában. Oldatban az NMR-vonalak keskenyek. Ez jelentősen javítja a jel-zaj viszonyt és a spektrális felbontást, és technikai előnyei is vannak, mivel a mintát - a szilárd mintákkal ellentétben - nem kell forgatni.

A legtöbb szilárd anyagnál a relaxációs sebesség (a hiperpolarizált anyag polarizációvesztése) az inverz térerősség függvényében gyorsan növekszik. Ezért előnyös, ha ezeket a polarizált anyagokat erős mágneses térben (pl. legalább 0,1 T) tartjuk a kezelés folyamán. A polarizációvesztés többi oka is ismert, pl. a mágneses tér irányának hirtelen változásai, nagy mágneses gradiensek vagy rádiófrekvenciás terek; ezeket lehetőség

szerint kerülni kell. A polarizált anyag oldódását többféle módon lehet elősegíteni. A szilárd anyagot lehetőleg finom por formájában kell adagolni, hogy gyorsan szétoszoljon, és a szilárd anyag és az oldószer részecskéi szoros kapcsolatba kerüljenek. A szilárd részecskék (vagy szemcsék) és az oldószer erőteljesen elegyíthető keveréssel, rázással, buborékoltatással, ultrahanggal, mikrohullámú melegítéssel lézeres besugárzással, vagy bármilyen más, az anyagok keveredését és esetleg melegedését eredményező módszerrel. Az oldószer hőmérséklete az adott anyagnak megfelelően optimalizálható a lehető leggyorsabb oldódáshoz, anélkül hogy szükségtelen relaxációt okoznánk. A relaxáció sebessége, mint a hőmérséklet és a térerősség függvénye, minden szilárd anyagnál és oldószer/oldott anyag rendszerénél más. Ezért előnyös, ha az oldószer hőmérsékletét az adott oldandó anyag minimális relaxációjára optimalizáljuk. Általában, de nem mindig, a lehető legerősebb mágneses teret kell alkalmazni. Ez a folyékony mintára is vonatkozik az oldási folyamat során. A minimális relaxációs idő az eljárás folyamán általában a növekvő mágneses térrel együtt nő.

A találmány szerint a szilárd anyagot feloldó berendezés dinamikus magpolarizációs (DNP) rendszerben működik. A DNP-rendszer olyan mágneset tartalmaz, amely legalább 0,1-25 T indukciójú mágneses teret állít elő, és kriosztátban van elhelyezve. A kb. 2 T-nál nagyobb indukciójú mágneses terek előállításához szupravezető mágnes alkalmazható. Gyengébb mágneses terekhez az

egyszerűbb mágnesek is megfelelnek. Egy különösen előnyös DNP-rendszer 2-25 T indukció előállítására alkalmas szupravezető mágneset tartalmaz, amely kriosztátban van elhelyezve. A mágneses tér szükséges homogenitása a mintától függ, de tipikusan $\pm 0,2$ mT a minta térfogatában. Ez szabályozólemezek alkalmazásával nagyobb mintáknál is biztosítható. A polarizálás folyamán a mágneses tér stabilitásának jobbnak kell lennie, mint a homogenitási kritérium, azaz a mágneses tér ingadozásának kisebbnek kell lennie, mint az inhomogenitásnak. A mágnes a minta hűtéséhez alacsony hőmérsékletű tér befogadására alkalmasan van kialakítva. Egy előnyös kiviteli alaknál a szupravezető mágnes kriosztátja szivattyúzott héliumfürdővel van ellátva, vagy legalábbis egy hideg tér van kialakítva a mágnesben. A héliumfürdő a mágnes héliumtartályától (pl. vákuumos) hőszigeteléssel elválasztott, de a feltöltéshez azzal egy kapillárison át összekötött csőben helyezhető el. Az alacsony hőmérsékletű tér egyszerűen egy (vékonyfalú, rozsdamentes acélból, ill. rézből vagy más nemmágneses anyagból vagy ezek kombinációiból készült) henger lehet, amelynek alsó vége le van zárva. A lehető legalacsonyabb hőmérséklet és a legalacsonyabb hűtési energiafogyasztás érdekében az alacsony hőmérsékletű teret előnyösen vákuumban helyezzük el a szupravezető mágnes héliumtartályában, és az alacsony hőmérsékletű henger előnyösen termikusan kapcsolódik a furat megfelelő helyeihez, például a héliumgőzzel hűtött burkolathoz vagy a folyékony nitrogénnel hűtött burkolathoz vagy hasonló elemhez. Az

alacsony hőmérsékletű henger előnyösen egy kapillárison át összeköthető a héliumtartály aljával. A hélium áramlása egy kívülről állított túszeleppel szabályozható akár manuálisan, akár automatikusan, számítógépes vezérléssel. A hélium áramlását a héliumfürdőbe célszerűen motoros túszeleppel szabályozzuk. A folyadék szintjét például egy Allen Bradley-féle szénellenállásos mérőérzékelővel figyeljük, és a túszelepet manuálisan vagy automatikusan vezéreljük egy állandó szint fenntartásához. Az 1 K (^4He) körüli alacsony hőmérséklet eléréséhez a fürdő szivattyúzható, és a fürdő hőmérséklete a héliumgőz nyomásának mérésével állapítható meg például kapacitív átalakító vagy Pirani-elem segítségével. Ha gázzal történik a hűtés, hőmérsékletmérés alapján szabályozható a túszelep. A hűtőanyag, például hélium vagy nitrogén, egy külső tartályból is adagolható. Zárt körű (kriogénmentes) hűtőberendezések is alkalmazhatók mind a mágnes, mind a hideg tér hűtésére. A mintát mikrohullámú besugárzással polarizáljuk. Az erre a célra szolgáló mikrohullámú elrendezés többféleképpen valósítható meg. Kisebb frekvenciákon (kb. 200 Ghz alatt) a hullámok hullámvezető segítségével vezethetők a mintatérbe. Nagyobb frekvenciákon kvázioptikai módszerek alkalmazhatók. A mintatér előnyösen rezonáns mikrohullámú szerkezetként van kialakítva oly módon, hogy a minták elhelyezése, cseréje és hatékony hűtése könnyen elvégezhető legyen. A polarizálás után a mintát az alábbiakban leírt találmány szerinti eljárással és berendezéssel feloldjuk.

1975

Az 1. ábrán a találmány szerinti berendezés egy példakénti kiviteli alakja látható. Az 1 kriosztátos készülék szilárd anyag polarizálására szolgál, és polarizált szilárd anyag feloldására alkalmas eszközöket tartalmaz. Az 1 kriosztátos készülékben (az ábrán szaggatott vonallal körülhatárolva) egy 2 kriosztát van elhelyezve, amely mágneses teret előállító 5 eszközzel, pl. szupravezető mágnessel körülvett központi 6 furatban egy 3 polarizáló egységet tartalmaz, például egy mikrohullámú 3a kamrát, amelyet egy 3b hullámvezető köt össze egy 3c mikrohullámú forrással. A kriosztátok és a szilárd anyagok polarizálására alkalmas eszközök jól ismertek, ezeket ezért itt nem részletezzük. A központi 6 furat, amely függőlegesen lefelé nyúlik legalább a mágneses teret előállító 5 eszközhöz közeli P tartomány szintjéig, légmentesen lezárható. A 6 furatba egy mintát bevezető eszköz, pl. egy eltávolítható 7 mintaszállító cső van behelyezve a 6 furat felső vége felől. A P tartományt folyékony hélium hűti. Egy mintatartály, például egy csésze alakú 9 mintatartó edény, eltávolíthatóan illeszthető be a mintaszállító cső alsó végébe. A 9 mintatartó edény könnyű, kis hőkapacitású anyagból, célszerűen habosított műanyagból, pl. polisztirénből van, hogy a 9 mintatartó edény hőkapacitása a lehető legkisebb legyen. Egy héliumot bevezető, lezárható cső nyúlik le a 6 furat tetejétől a 9 mintatartó edény aljáig.

Az 1 kriosztátos készülék olyan eszközöket is tartalmaz, amelyek alkalmasak anyag eltávolítására a 9

1975

mintatartó edényből. Ezek az eszközök tartalmazhatnak egy 11 kivezetőcsövet, amely a 9 mintatartó edény alja felett kis távolságban kezdődik, és egy 14 szelepen át az oldott polarizált anyag 15 egységébe vezet. A 14 szelep manuálisan vagy előnyösen számítógépes vezérléssel nyitható, hogy megnyíljon a kapcsolat a 11^{cső} és a 15 egység között, ill. zárható a kapcsolat megszüntetéséhez. Az oldott polarizált anyagot befogadó 15 egységnek üreges 16 teste van, és előnyösen az oldódást elősegítő eszközzel, például lapátokkal ellátott elektromos keverővel van felszerelve. A polarizált anyaggal érintkező felületek előnyösen védőbevonattal vannak ellátva, hogy a polarizált molekulák ne érintkezhessenek paramágneses vassal. A 15 egység előnyösen tároló mágneses teret előállító 20 eszközzel, pl. permanens mágnessel vagy elektromágnessel van körülvéve, amely a 15 egység belsejében hiperpolarizált állapotban tartja az anyagot legalább néhány másodpercig, előnyösen néhány percig. A 15 egység legalább részben feltölthető az anyag feloldására alkalmas 19 oldószerrel. Egy V vákuumforrás köthető össze a 15 egységgel egy 23 szelepen át, amit előnyösen egy 28 számítógép vezérel. A 15 egységnek 25 kivezetőnyílása van, amely egy előnyösen szintén számítógéppel vezérelt 27 szeleppel van ellátva a 15 egység üritésének szabályozásához.

A találmány 1. ábrán látható kiviteli alakjánál a hiperpolarizált anyagot a 9 mintatartó edényben oldjuk fel, miközben az anyag még a 2 kriosztát belsejében van. Az oldószer adagolásához például egy megfelelően nagy

nyomású HP közeget, így gázt vagy más fluidumot, pl. levegőt, héliumot vagy oldószert vezetünk a 23 szelephez, amint az 1. ábrán pontozott vonallal jelöltük.

A találmánynak ezt a kiviteli alakját felhasználó példakénti eljárás - amely szilárd anyag oldatának előállítására alkalmas szilárd állapotban polarizált anyagból - a következő lépéseket tartalmazza:

a szilárd anyagot por, szemcsék vagy más részecskék alakjában bevezetjük a 7 mintaszállító cső alján elhelyezett 9 mintatartó edénybe;

a 7 mintaszállító csövet behelyezzük a 6 furatba úgy, hogy a 9 mintatartó edény mágneses térbe kerüljön, a 6 furatot légmentesen lezárjuk, majd üzemi nyomásra kiszivattyúzzuk;

a még szilárd anyagot hiperpolarizáljuk;

az oldott anyag 15 egységét részlegesen oldószerral töltjük fel;

a 6 furatban a nyomást atmoszférikus nyomásra emeljük, és a héliumot bevezető cső felső végének lezárását megszüntetjük;

ha a 9 mintatartó edény a folyékony hélium felszíne alatt van a kriosztátban, akkor a 7 mintaszállító csövet a hélium felszíne fölé emeljük;

a 25 kivezetőnyílás 27 szelepét zárjuk, és a 23 szelepet úgy állítjuk be, hogy a 16 testet összekösse a nagynyomású HP közeg forrásával, aminek következtében túlnyomás keletkezik a 16 testben. A 14 szelepet nyitjuk. Ennek hatására oldószer áramlik a 16 testből a 7 mintaszállító csőbe. Amikor legalább annyi oldószer

került a 7 mintaszállító csőbe, amennyi a szilárd anyag feloldásához szükséges, zárjuk a 23 szelepet. A 7 mintaszállító csőben levő oldószer érintkezésbe kerül a 9 mintatartó edényben levő hiperpolarizált szilárd anyaggal, és feloldja azt. Esetleg keverővel (az ábrán nincs feltüntetve) gyorsítjuk a 9 mintatartó edényben az anyag oldódását.

Ha a hiperpolarizált anyag oldatát ki kívánjuk vezetni a 2 kriosztátból (ahelyett hogy in situ analizálnánk), a V vákuumforráshoz vezető 23 szelepet nyitjuk, aminek hatására nyomáscsökkenés következik be a 16 testben. Az alacsony nyomás szívóhatást okoz a 11 kivezetőcső végén a 7 mintaszállító csőben, és a hélium a 11 kivezetőcsővön át a 15 egységbe áramlik. Ez a héliumáram a hiperpolarizált anyagot a 11 kivezetőcsővön át a 15 egység 16 testébe szívja; miután az anyag és az oldószer belépett a 16 testbe, zárjuk a 23 szelepet; ennél a kiviteli alaknál nem mindig van keverő a 15 egységben, de ha van, akkor előre meghatározott ideig működtetjük a szilárd anyag teljes feloldása érdekében; a hiperpolarizált anyag oldatát ezután a 27 szelep nyitásával kiadagoljuk a 25 kivezetőnyíláson át.

Előnyösen ezt az eljárást automatizáljuk, például számítógépes vezérléssel és ²⁸számítógéppel vezérelt működtetőszervekkel a szelepek és keverők működtetéséhez.

A találmány egy további kiviteli alakjánál úgy adagolunk oldószert a 9 mintatartó edénybe, hogy egy 33 fecskendővel (2. ábra) egyszerűen benyomjuk a 7

mintaszállító cső felső végébe. Az oldószerből és a feloldott polarizált anyagból álló oldat bármilyen alkalmas módon felszívható, vagy az oldat egy kivezetőnyíláson át kiszorítható további oldószer, gáz stb. befecskendezésével.

Ha a polarizált szilárd anyagot a találmány szerinti polarizáló egységben hozzuk oldatfázisba az oda bevezetett oldószerrel, a polarizált szilárd anyag a polarizáló egység erős mágneses terében vagy a mágnes erős mágneses terének közelében oldódik. Ha az anyagot héliumfürdőben (vagy nitrogénfürdőben) polarizáljuk, ezt követően az anyagot kiemeljük a fürdőből, hogy a hűtőfolyadék az oldás előtt lecsepegjen. A mintára még hat a polarizáló egység mágneses terének egy jelentős része. Az oldószert bevezetjük a mintatartó edénybe, és elkeverjük a szilárd anyaggal annak gyors feloldásához, majd az oldat (manuálisan vagy automatikusan) kiszívható egy fecskendővel vagy a fentiekben már leírt rendszerrel, és befecskendezhető a vizsgálat tárgyába, amelyről képet alkotunk, vagy egyszerűen közvetlenül elvégezzük az oldat NMR-analízisét.

Számos tényezőt kell figyelembe venni, amikor a polarizált szilárd anyagot oldatfázisba hozzuk a polarizáló egységben. Amint már említettük, az egyik tényező a polarizáló egységbe belépő folyadék hővesztesége, mivel fontos, hogy a folyadék ne fagyjon meg, amikor érintkezésbe kerül a hideg mintatartállyal és a szilárd anyaggal. Ezért a beadagolt oldószer mennyiségnek olyan tömeggel és fajlagos

1975

hőkapacitással kell rendelkeznie, hogy elegendő hőenergiája legyen a fagyás elkerülésére, amikor oldja a szilárd anyagot. A víz jól használható oldószerként, mivel nagy a fajlagos hőkapacitása és a fagyási hője. Biológiai szempontból is jó választás, ha a mintát *in vivo* kell használni. Más alkalmas oldószerek a biológiai pufferek, pl. a Ringer-oldat. Ha a mintát NMR-spektroszkópiával vagy analitikai nagy felbontású NMR-spektroszkópiával analizáljuk, az oldószerek szélesebb köre jöhet számításba, és különösen előnyös a víz használata fagyásgátló adalékokkal, pl. glicerinrel. Egy másik fontos tényező az oldószert bevezető csővezetékek és a mintatartály kialakítása. Rossz hővezetésű és kis fajlagos hőkapacitású, könnyű anyagok célszerűek, mivel így minimális szinten tartható az oldószer hővesztesége, amikor a csöveken át lefelé áramlik a furatba, valamint a mintatartályban bekövetkező energiaveszteség. Tipikusan alkalmas anyagok a teflon, poliuretán, PEEK, Aerogel™ és Perlite™. Szintén előnyös kettős falú csövek használata (a belső cső közvetlenül az oldószer adagolása előtt helyezhető be). Előnyös lehet továbbá az is, ha kiszivattyúzzuk a levegőt a csövek kettős falai közül. A csövek ezüstözhetők, vagy szigetelő fóliával (pl. alumíniumos Mylar™ fóliával) vonhatók be. Ugyancsak előnyös lehet huzalos vagy fóliás ellenállásfűtés elhelyezése a csöveken a minta hőmérsékletének jobb szabályozása érdekében. A következő fontos tényező a mintaszállító cső és bármilyen más mintatartó gyártásához felhasznált anyag. Az anyagválasztással kapcsolatban a

fentiekben már leírt kritériumok itt is érvényesek, de a keramikus anyagok különösen alkalmasak erre a célra. Például hasznos lehet porózus kerámia vagy habosított műanyag használata, amelyek annyira porózusak, hogy a szuprafolyékony hélium könnyen cirkulálhat a mintát befogadó cső és/vagy a mintatartó falain keresztül a szilárd anyag hűtéséhez, míg folyékony halmazállapotú víz vagy más oldószerek nem képesek cirkulálni a falakon keresztül. Ez lehetővé teszi, hogy az anyagot úgy hűtsük, hogy a csésze alakú edényként vagy zárt végű csőként kialakított mintatartályt folyékony héliumfürdőbe merítjük, majd a tartályt a folyékony hélium felszíne fölé emeljük, hogy a folyékony hélium kicsorogjon a tartály pórusain keresztül, mielőtt a vizet adagolnánk. A mintát a feloldás után, in vivo alkalmazások esetén, el kell távolítani a mintatartóból. Ez történhet a fentiekben leírt találmány szerinti eljárással, pl. egy áramlási rendszerrel, ahol folyadékot szivattyúzunk át a mintatartón, a mintatartály szívásával vagy nyomás alá helyezésével, és összegyűjtve a polarizált oldatot a polarizáló egységen kívül az oldott polarizált anyag egységében, például egy fecskendőben, a páciensnek történő beadásra készen.

Az analitikai NMR-műszer ugyanabban a készülékben is lehet, mint a polarizáló egység és az oldóegység. Ez a 2. ábrán látható, ahol több 31, 31', 31" analizátortekercset alkalmazunk a magmágneses rezonanciás képalkotáshoz és/vagy magmágneses rezonanciaspektroszkópiához. Azokat a tekercseket, amelyek a mágneses tér beállítására és NMR-

jelgyűjtésre használhatók, a nagy felbontású analitikai NMR-eljárásból ismert pozíciókba lehet helyezni. Ebben az esetben az oldott polarizált anyagot befogadó egység megegyezik a mintatartó edénnyel, és a szállítási idő nulla másodperc. Ez előnyös, mivel ebben az esetben nem kell a mintát eltávolítani a szupravezető mágnes teréből, amikor végrehajtjuk az analízist, azaz a képalkotást vagy spektroszkópiát. Ezenkívül a folyékony héliumba merített tekercsek alacsony üzemi hőmérséklete jelentősen (legalább háromszorosára) javítja a jel-zaj viszonyt. A mágneses térre vonatkozó követelmények eltérőek lehetnek a polarizálásnál és az NMR-detektálásnál, és olyan eszközök alakíthatók ki, amelyek a mintát a mágnes egyik részétől egy másik részéhez mozgatják. Az NMR-detektálás előnyösen gyengébb vagy erősebb mágneses térben végezhető, mint ami a DNP-eljáráshoz optimális. Az egyik megvalósítás ezért az lehet, hogy a DNP-polarizációt hideg héliumgázban végezzük a mágnes alsó szélénél (azaz gyengébb, pl. 3,35 T indukciójú mágneses térben). A polarizálás után a mintát a mágnes közepéhez emeljük (itt erősebb, pl. 9,4 T indukciójú, és homogénebb a mágneses tér) az oldáshoz és az NMR-detektáláshoz. Ezenkívül a mintát egy közbenső helyre lehet emelni az oldáshoz, és csak ezután a mágnes közepéhez az NMR-detektáláshoz.

A találmány olyan változata is lehetséges, amely több mintatartót tartalmaz, úgyhogy egyszerre vagy egymás után több minta polarizálható, és egyenként kiadható vagy feloldható. Olyan rendszer is használható, amelynél egyidejűleg több mintát oldunk fel és analizálunk. A több

mintatartós rendszer természetesen sokféleképpen alakítható ki, például karusszel típusú tartó vagy rácsos tartó alkalmazásával.

Ismert NMR-készülék használata is lehetséges a találmány szerinti berendezéssel annak érdekében, hogy erősen polarizált anyagokat állítsunk elő DNP-vel. Ennek érdekében az NMR-készülékben alacsony hőmérsékletű teret kell kialakítani, amely mágneses térben helyezkedik el. Ehhez bármilyen szokásos NMR-mágnes felszerelhető áramlásos kriosztáttal és az alább leírt műszerekkel, hogy lehetővé tegyék DNP-vel javított polarizációjú molekulák oldatának előállítását. Az áramlásos kriosztát egy vákuummal szigetelt kamra, amely behelyezhető egy normál esetben szobahőmérsékletre tervezett mágnes furatába, amelynek hőmérséklete hideg hűtőanyag áramával lecsökkenthető. Az áramlásos kriosztát általában egy külső hűtőanyagforrással van összekötve egy szállítóvezetéken át. A kriosztátba beáramló hűtőanyag lehűti a mágnes furatát, és alacsony hőmérsékletű teret hoz létre. Az áramlásos kriosztát a később leírt eszközökkel szerelhető fel a szilárd anyagok DNP-vel végzett polarizálásához, és - a szintén alább leírt - műszerekkel a nukleáris jelek detektálásához a szilárd anyagban és az oldatban. Felhívjuk a figyelmet arra, hogy az NMR-analízisre vagy hiperpolarizált képalkotó közegek előállítására alkalmas DNP-rendszerekben az alacsony hőmérsékletű tér előnyösen a mágnes kriosztátjába van integrálva.

A fent leírt kiviteli alak olyan DNP-készüléket tartalmaz, amely a találmányt in situ valósítja meg (azaz a polarizálás, valamint az oldás és NMR-detektálás ugyanabban a berendezésben történik). Ennek az a hátránya, hogy a létező NMR-spektrométereket nem lehet könnyen újrakonfigurálni a DNP-vel javított spektroszkópiához. A találmány egy további kiviteli alakja, amely az 5. ábrán látható, kiküszöböli ezt a nehézséget. Ennél a kiviteli alaknál egy 71 DNP-készülék mágneses teret előállító 72 egységet, például szupravezető mágnest, permanens mágnest vagy elektromágnest tartalmaz, amelyben belső 73 hideg tér van kialakítva, ahol elhelyezhető a minta, és ahol 74 mikrohullámú forrást és 75 hullámvezető elrendezést tartalmazó, mikrohullámot előállító egység szolgál a minta polarizálására; a 71 DNP-készülék egy 77 NMR-spektrométer közelében van elhelyezve, és azzal a polarizált anyag 76 szállítóvezetékén át van összekötve. Ezenkívül 78 NMR-tekercek lehetnek jelen a 71 DNP-készülékben a szilárd és/vagy oldott minta mágnesezettségének meghatározására. A polarizált mintát in situ feloldjuk, amint a fentiekben már leírtuk (~~79~~ a polarizált anyagot befogadó⁷⁹ egység). Bizonyos rugalmasság létezik a DNP-készülék elhelyezésében az NMR-mágneshez képest. A távolságot azonban előnyösen a lehető legkisebbre választjuk, hogy csökkenjen az oldott polarizált anyag szállítási ideje a 71 DNP-készülék és a 77 NMR-spektrométer között. Ennek az elrendezésnek az az előnye, hogy meglevő NMR-spektrométerek feljavítására is

14

alkalmas. Az NMR-spektrométer átkonfigurálása a DNP-hiperpolarizációhoz gyors és könnyű. Meglevő NMR-érzékelők (áramlásos érzékelők) könnyen felhasználhatók, és teljes mértékben kihasználhatók a jelenlegi NMR-technológia előnyei. A polarizált folyékony mintának a lehető leggyorsabban el kell hagynia a DNP-készüléket, és el kell foglalnia a helyét az áramlásos érzékelő aktív tartományában az azonnali NMR-analízishez, és ezért pontosan kell időzíteni az egész polarizálási, oldási, szállítási folyamatot, és amikor a minta már az NMR-spektrométerben van, az NMR-gerjesztés/adatgyűjtés megindítását. Ez számítógépes vezérléssel megoldható, biztosítva, hogy a folyadék szállítási ideje, valamint az NMR-spektrométerbe érkezése és az NMR-

gerjesztés/adatgyűjtés megindítása közötti késedelem előnyösen kisebb legyen, mint a nukleáris relaxációs idő.

A 3. ábrán az oldószer 41 melegítő és befecskendező készüléke látható vázlatos keresztmetszetben. A 41 melegítő és befecskendező készülék felmelegített oldószert fecskendez be egy mintatartályba, pl. egy mintatartó edénybe a kriosztátban. A 41 melegítő és befecskendező készülék egy 43 nyomótartályt tartalmaz, amely legalább 2×10^5 Pa (2 bar), előnyösen 10^6 Pa (10 bar) nyomást képes elviselni. A 43 nyomótartály fűthető, pl. a 45 fűtőtekerccsel, amely a 43 nyomótartály köré van tekercselve, és egy 46 kapcsolón vagy relén át egy 47 tápforrással van összekötve. A 43 nyomótartály előnyösen hőszigetelt, például 49 szigetelőköpennyel van körülvéve. A 43 nyomótartály 51 bevezetőnyílása egy 53 csövön és egy

bemeneti 55 szelepen át egy 57 oldószertartállyal van összekötve. A 43 nyomótartály 59 kivezetőnyílása egy 61 csövön és egy kimeneti 63 szelepen át egy mintatartállyal (nincs ábrázolva) van összekötve. Az oldószer 41 melegítő és befecskendező készülékéhez nyomásérzékelő, például egy 65 nyomásátalakító kapcsolható, amely méri és esetleg kijelzi a 43 nyomótartályban uralkodó nyomást. A 41 melegítő és befecskendező készülék a következőképpen működik:

zárt kimeneti 63 szelep mellett a bemeneti 55 szelepet nyitjuk, hogy a polarizált minta feloldásához szükséges mennyiségű oldószer beáramoljon a 43 nyomótartályba, majd zárjuk az 55 szelepet;

a 46 kapcsoló zárásával a 45 fűtőtekercset rákapcsoljuk a 47 tápforrásra, és melegítjük a 43 nyomótartályban levő oldószert;

a hőmérséklet emelkedése forrásba hozza az oldószert, és ezért emelkedik a nyomás a 43 nyomótartályban;

amikor a 65 nyomásátalakítóval regisztrált nyomás elér egy előre meghatározott értéket, például 2×10^5 Pa-t (2 bar-t) vagy 5×10^5 Pa-t (5 bar-t), ami megfelel a minta feloldásához szükséges hőmérsékletnek, a 47 tápforrást kikapcsoljuk, a kimeneti 63 szelepet nyitjuk, és a 43 nyomótartályban a környezethez képest fennálló túlnyomás az oldószert a kivezető 61 csövön át a mintatartályba löki ki, ahol az feloldja a mintát. Szaggatott vonallal jelöltük, hogy előnyösen az 55 és 63 szelepek, a 65 nyomásátalakító és a 45 fűtőtekercs egy vezérlőeszközzel, pl. a 67 számítógéppel van összekötve. A 67 számítógép

előnyösen szoftverrel van ellátva az oldószer 41 melegítő és befecskendező készülékének vezérléséhez, és esetleg (ha vannak) az oldott polarizált mintát a mintatartályból eltávolító eszközök vezérléséhez.

Egy mintatartó és egy mikrohullámú szerkezet helyezhető el a hideg térben, a minta mikrohullámú besugárzásához. A mikrohullámú szerkezet egy tölcserantenna vagy egy hullámvezető végéhez kapcsolt kamra (4. ábra) vagy Fabry-Perot-tükrök sorozata vagy bármely más mikrohullámú besugárzásra alkalmas szerkezet lehet. A mikrohullámú szerkezet előnyösen úgy van tervezve, hogy mikrohullámokat erősítő üregrezonátorként működjön. Kisebb frekvenciákon (kb. 200 Ghz alatt) a hullámvezetők jól használhatók a hullámok hozzávezetésére a besugárzó szerkezethez. A hullámvezető geometriáját és méreteit úgy választjuk meg, hogy csökkenjenek a mikrohullámú veszteségek. Előnyösen a hullámvezetőt úgy tervezzük, hogy az alacsony hőmérsékletű tér hőterhelése a lehető legkisebb legyen, és például ezüstözött, vékonyfalú, rozsdamentes acélból készülhet. Bordás csőtápvonalak is használhatók. Magasabb frekvenciákon kvázioptikai módszerek alkalmazhatók, és a mikrohullám lencsékkel és tükrökkel vezethető. A mikrohullámú szerkezetnek előnyösen nyílásai vannak, hogy a mintát könnyen lehessen cserélni és hatékonyan hűteni. A mikrohullámokat oszcillátor állítja elő, pl. IMPATT-diódás oszcillátor, IMPATT-erősítésű Gunn-diódás oszcillátor, hátrálóhullámú oszcillátor (BWO) stb. Ezenkívül a mikrohullámú oszcillátor a mintát besugárzó

rezonáns struktúra része lehet. Így a mikrohullámot előállító rezonáns eszköz fizikailag a mágnesbe helyezhető a minta közelébe, és ezáltal csökkennek az átviteli veszteségek.

A 4. ábrán egy DNP-rendszer kriosztátjának belsejébe helyezhető 3 polarizáló egység egyik kiviteli alakjának egy részlete látható perspektivikus ábrázolásban. A 3 polarizáló egység egy mikrohullámú 3a kamrát tartalmaz, amelyet egy 3b hullámvezető egy mikrohullámú energiaforrással (nincs ábrázolva) köt össze. A 3a kamrának lényegében hengeres külső 3d fala, felső 3e zárólapja és alsó 3f zárólapja van. A 3a kamra mikrohullámot visszaverő anyagból, például sárgarézből van. A felső 3e zárólapon kör alakú 3g központi nyílás van kialakítva, amelynek akkora az átmérője, hogy rajta keresztül a 9 mintatartó edény (nincs ábrázolva) behelyezhető a 3a kamrába. A felső és alsó 3e, 3f zárólapokon 3h kivágások vannak, amelyeket mikrohullámot visszaverő 3i háló fed le, amely lehetővé teszi, hogy a folyékony hélium bejusson a 3a kamrába, de megakadályozza, hogy a 3h kivágásokon át mikrohullám lépjen ki a 3a kamrából. A 3a kamra a 3b hullámvezető 3j alsó végére van szerelve. A 3a kamra 3d falában 3k rés van kialakítva ugyanott, ahol egy hasonló 3l rés van a 3b hullámvezető 3j alsó végén, úgyhogy a mikrohullámok a 3b hullámvezetőből beléphetnek a 3a kamrába. A 3k, 3l réseket úgy méretezzük, hogy optimális legyen a mikrohullámok bevezetése a 3a kamrába. Például, ha a 3a kamra belső átmérője 28 mm, belső magassága 28 mm és a 3b

hullámvezető belső mérete 7 mm, akkor a rések 5-10 mm magasak és 2-7 mm szélesek lehetnek. A 3b hullámvezető 3j alsó vége lefelé elkeskenyedik, és mikrohullámú reflektorként működik, növelve a 3a kamrába becsatolt mikrohullámú energiát. Az elkeskenyedő rész szöghelyzete a hullámvezető méreteitől, a használt mikrohullámú frekvenciától és a 3k, 3l rések méreteitől függ, de kb. 5° és 60° között lehet, előnyösen 15° és 30° között. A 3a kamra, a 3b hullámvezető és a 3k, 3l rések méreteit úgy választjuk meg, hogy a 3a kamra mikrohullámú üregrezonátorként működjön. A mintatartó edényben levő minta polarizációjának méréséhez a kamra központi 5l' NMR-tekerccsel van felszerelve. Ez egy PTFE anyagú henger lehet, amely a statikus tér irányától függően helikális vagy nyereg alakú, rézből készült menetekkel (nincsenek ábrázolva) van ellátva, és megfelelő érzékelővel összekötve.

Ennél a kiviteli alaknál egy mintát helyezünk el a 9 mintatartó edényben, és a mintatartályt leeresztjük a 3a kamra központi részébe (ha van érzékelőtekerccs, akkor annak a belsejébe). A mikrohullámú sugárzás forrását aktiváljuk, és besugározzuk a mintát. Ezután a mintát in situ feloldjuk a kriosztátban, és az oldott polarizált mintát az oldott polarizált anyag egységében vagy más tartályban (pl. a mintatartó edényben) tartjuk erős mágneses térben.

A kamra alsó 3f zárólapján egy központi lyuk lehet, amely ugyanolyan átmérőjű, mint a 9 mintatartó edény. Ez lehetővé teszi a 9 mintatartó edény leengedését a 3a

kamrán és annak alján át. Egy mintatartály ellátható függőlegesen elválasztott mintatartó edényekkel. Ezeknek az edényeknek mindegyike olyan magas lehet, mint a 3a kamra, vagy annak egy tört része. Ha ugyanolyan magasak, mint a 3a kamra, akkor lehetséges az, hogy egy első mintát egy első edényben mikrohullámoknak teszünk ki a 3a kamrában, míg egy második mintát egy második edényben a 3a kamrán kívül helyezünk el, de még nagyon közel az erős mágneses térhez. Amikor az első minta már ~~keletkezik~~ polarizálva van, a mintát befogadó tartályt függőlegesen mozgatjuk úgy, hogy a második minta a második edényben a 3a kamra belsejébe kerüljön, miközben a polarizált első mintát az első edényben polarizált állapotban tartjuk a 3a kamrán kívüli mágneses térben. Ez az eljárás mindaddig ismételhető, amíg az összes mintát polarizáltuk, majd az összes mintát egyszerre oldjuk fel, és egy vagy több berendezést használunk az anyag eltávolításához a 7 mintaszállító csőből. Alternatív módon az egyes polarizált mintákat sorjában is fel lehet oldani, és vagy folyékony fázisban tárolni az edényükben (amely itt az oldott polarizált anyag egysége) a DNP-egység erős mágneses terében, vagy egy másik egységben az oldott polarizált anyag számára egy képalkotó vagy spektroszkópiai berendezés mágneses terében.

Az NMR-detektálás különösen kívánatos az analitikai alkalmazásokhoz. Más alkalmazásoknál az NMR-detektálás választhatóan alkalmazható a magpolarizáció mértékének meghatározására. Az NMR-detektálótekerecs bármilyen ismert típusú lehet, pl. szolenoid vagy nyereg alakú. Általában

a tekercset (induktivitást) az NMR-frekvenciára hangoljuk egy kondenzátorral, és a kábel hullámimpedanciájához illesztjük. Az ⁷⁸NMR-tekercset több frekvenciára lehet hangolni és illeszteni a vizsgálat szempontjából fontos atommagok detektálásához. A kondenzátorok előnyösen a tekercs közelében, a hideg térben vannak elhelyezve. Így a legnagyobb a rezgőkör jósaági tényezője. Ha valamilyen okból mégsem célszerű a kondenzátorokat a tekercs közelében elhelyezni, akkor a hideg téren kívül is felszerelhetők, és egy tápvezetelen át csatlakoztathatók az alacsony hőmérsékletű térhez. A tápvezetel lehet koaxiális kábel, sodrott érpár, szalagkábel vagy bármilyen más alkalmas vezeték. Általában kompromisszumra van szükség a hideg tér hőterhelése és a jelcsillapítás között. Több tekercs használata is lehetséges. Ezek két NMR-frekvenciára hangolhatók, és kettős rezonanciás NMR-t (csatolásmentesítés, keresztpolarizáció stb.) tesznek lehetővé mind szilárd állapotban, mind folyadékfázisban. Ez egynél több fajta atommag egyidejű detektálását is megengedi. Ebben az esetben a spektrométert több vevővel kell ellátni. Lehetséges olyan megoldás is, hogy a különböző atommagok NMR-jeleit sorban egymás után vesszük. Ahhoz, hogy rövid idő alatt több mintát lehessen analízálni, mintakarusszal alkalmazható a minták mozgatására. Ezenkívül a szilárd anyag oldódása optikai eszközökkel detektálható, mivel a reprodukálható NMR-analízis érdekében fontos a vizsgált anyag homogén eloszlása. Ennek ellenőrzésére optikai fotodetektor alkalmazható az NMR-analitikai kamra belsejében vagy azon

kívül. Mivel egyes vizsgált atommagoknál nagyon rövidek lehetnek a relaxációs idők, fontos lehet, hogy az analizálást az oldódás befejeződésekor azonnal elvégezzük. Ezért előnyösen a vizsgálat szempontjából érdekes összes atommag egyidejű gerjesztésére/detek-tálására alkalmas eszközöket használunk. Ha az NMR-detektoráramkört hűtjük, jobb lesz a jel-zaj viszony. Ezenkívül a jelerősítő hűtése is gyakran előnyös. Következésképpen a jelerősítő az NMR-detektoráramkör közelében helyezhető el, előnyösen a hideg térben. Szupravezető tekercsek és SQUID-detektorok szintén felhasználhatók a jel-zaj viszony javítására.

A polarizációs mérésekhez használható egyszerű és olcsó áramkör látható a 6. ábrán. A berendezés egy egyszerű rádiófrekvenciás mágneses rezonanciaspektrométer. Ilyen berendezés használható a szilárd mintát alkotó anyag polarizációjának meghatározására az oldás előtt. A berendezés a fentiekben leírt detektáló tekercsek bármelyikét tartalmazhatja. Az RF-áramkör egy 81 VCO-t (feszültségvezérelt oszcillátort), 83 iránycsatolót, 180 fokos 85 hibrid áramkört, 87 keverőt, 89 LNA-t (kiszajú erősítőt), 91 aluláteresztő szűrőt, 93 PC adatgyűjtő kártyát, valamint B_1 indukciójú mágneses teret előállító hangolt és illesztett 95 MR-tekercseket (vagy gerjesztőtekercseket) tartalmaz, amelyek úgy vannak elrendezve, hogy közel egyenletes mágneses teret biztosítanak a 97 tekercsekkel előállított B_0 indukciójú statikus mágneses tér irányára merőlegesen. A 95 MR-tekercsek az MR-frekvenciára vannak

hangolva, és a tápvonal hullámimpedanciájához (pl. 50Ω) vannak illesztve. A 81 VCO folyamatos hullámú jelet állít elő, amit a 83 iránycsatoló két jelre oszt fel, amelyek egyike a 87 keverő helyi oszcillátorát hajtja meg, a másik pedig a 180 fokos 85 hibrid áramkörre van kapcsolva, amely a 95 MR-tekerccset táplálja. Fix osztók (nincsenek ábrázolva) használhatók a jelszintek beállítására. A 81 VCO frekvenciamodulálható a vizsgálat szempontjából érdekes frekvenciatartományban. A modulációs frekvencia tipikusan $5-50$ Hz, és a moduláló jelet a jelgyűjtéssel (jelátlagolással) szinkronban szolgáltatjuk. Előnyösen a moduláló jelet és a jelgyűjtést egy 93 PC adatgyűjtő kártya generálja, és a jel kényelmesen hozzáférhető a további adatanalízishez. A reflexiós tényező változását észleljük, amikor a frekvencia végigsepri a mágneses rezonanciát. A reflektált jelet a 89 LNA erősíti, és a 87 keverőre adja. A kábelhosszak beállításával abszorpciós vagy diszperziós jel választható. A 95 MR-tekerccsek sávszélessége önmagában parabolikus alapvonalat eredményez, amit le kell vonni a jelből. Az alapvonal meghatározható a minta behelyezése előtt, vagy egy polinom függvénnel (vagy spline-függvénnel) vehető figyelembe a jeltartományon kívül. A tekercs sávszélessége az optimális teljesítményhez számos módon állítható be, pl. ellenállás-csillapítással, szoros csatolással, ami jobb eredményt ad, vagy előnyösen a 95 MR-tekerccset aktívan terhelve a 89 LNA-val. Ebben a frekvenciatartományban egy hangolt tekercs természetes sávszélessége néhány száz Hz,

ami a legtöbb alkalmazásnál nem elegendő. Az ellenállásos csillapítás elfogadható mértékben növeli a hasznos sávszélességet. Ez azonban a növekedés négyzetgyökével arányosan a jel-zaj viszony rovására megy. Ez bizonyos fokig elfogadható, mivel a VCO amplitúdó- és fázisza gyakran meghatározza a jel-zaj viszonyt. A mágneses tér indukciója néhány mT-től több T-ig terjedhet, a spin giromágneses arányától és a 81 VCO frekvenciájától függően.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti eljárásnál az erős mágneses tér jelenléte, és esetlegesen az oldószer emelt/optimalizált hőmérséklete, a keverés és a finoman elosztatott szilárd minta minimalizálja a polarizációvesztést az oldás folyamán. Egy polarizált szilárd anyag oldásakor megmaradó polarizáció többek között a következő tényezőktől függ: a polarizált anyag összetétele, az anyag alakja és mérete (pl. az, hogy az anyag por, részecskék, szemcsék stb. vagy egy szilárd tömeg alakjában van jelen), az anyag feloldására használt oldószer, az oldószer hőmérséklete, az oldódás sebessége és a mágneses tér, amelyben az oldódás történik. Ha ezeket a tényezőket optimalizáljuk az egyes anyagokhoz, a polarizációvesztés elhanyagolható mértékűre csökkenthető. A minta oldásához és közben a magas szintű polarizáció megőrzéséhez az optimális feltételek kísérleti úton könnyen meghatározhatók. A következő kísérleti eredmények azt mutatják, hogy milyen hatása van, ha a minta oldási idejét változtatjuk, a többi változót állandó értéken

tartva: ha 15 mM OX063-mal adalékolt, 1 mm átmérőjű HP001 (1-hidroximetil-1-¹³C-ciklopropil)-metanol szemcséket D₂O-ban oldunk fel 360 K hőmérsékleten 3 s idő alatt 3,35 T indukciójú mágneses térben, akkor a polarizációveszteség kisebb 10%-nál. Ha ugyanezt az anyagot 8 s alatt oldjuk fel, a polarizációveszteség 69%. Ha ugyanezt az anyagot 12 s alatt oldjuk fel, a polarizációveszteség 97%. Ezek az eredmények reprodukálhatóak, és lehetőséget adnak arra, hogy különböző sebességű oldásokhoz megbecsüljük a polarizációveszteséget. Így ezek az eredmények azt mutatják, hogy HP001 oldásakor 12 másodperc alatt a polarizációveszteség kisebb 99%-nál (ténylegesen 97%), HP001 oldásakor 8 másodperc alatt a polarizációveszteség kisebb 90%-nál (ténylegesen 69%), és HP001 oldásakor 3 másodperc alatt a polarizációveszteség kisebb 10%-nál. Minél gyorsabb az oldás, amit például intenzívebb keveréssel vagy magasabb oldószer-hőmérséklettel érünk el, annál kisebb a polarizációveszteség a szilárd állapot és a folyadékállapot közötti átmenet folyamán.

A találmányt a fentiekben előnyös kivitelű alakok alapján írtuk le; az igénypontokban meghatározott oltalmi körön belül természetesen még számos további változat lehetséges.

Szabadalmi igénypontok

1. Berendezés szilárd polarizált anyag oldására, amely berendezés tartalmaz kriosztátot (2), amely alkalmas mintatartó edény (9) befogadására polarizálható szilárd anyagból álló minta számára; dinamikus polarizáló egységet (3), amely mágneses teret előállító eszközzel (5) rendelkezik; mikrohullámú forrást (3c); hullámvezetőt (3b); és mikrohullámú kamrát (3a), amely a kriosztáton (2) belül helyezhető el, és alkalmas a mintatartó edényben⁽³⁾ levő polarizálható szilárd anyag magspin-polarizálására, azzal jellemezve, hogy a berendezés a mintatartó edénybe (9) oldószerrel vezető eszközt is tartalmaz a polarizált szilárd anyag feloldásához, miközben a mintatartó edény (9) a kriosztát (2) belsejében és a mágneses teret előállító eszköz⁽⁵⁾ erős mágneses terében van.

2. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti berendezés, azzal jellemezve, hogy az oldott polarizált anyagot a mintatartó edényből (9) eltávolító és az oldott polarizált anyag kriosztáton (2) kívül elhelyezett egységébe (15) szállító eszközt tartalmaz.

3. Az előző igénypontok bármelyike szerinti berendezés, azzal jellemezve, hogy a mintatartó edény (9) keverőt⁽⁸⁾ tartalmaz.

4. A 2. vagy 3. igénypont szerinti berendezés, azzal jellemezve, hogy az oldott polarizált anyag egysége (15) keverőt^(8f) tartalmaz.

5. Az előző igénypontok bármelyike szerinti berendezés, azzal jellemezve, hogy magmágneses rezonanciás analízis-tortekercseket (31, 31', 31'') tartalmaz.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti berendezés, azzal jellemezve, hogy a mintatartó edény (9) egy többszörös mintatartó, és a polarizálható szilárd anyag több mintája polarizálható egyszerre vagy egymás után.

7. Eljárás oldott polarizált anyagot tartalmazó oldat előállítására, amely eljárás a következő lépéseket tartalmazza:

szilárd anyagot helyezünk be egy mintatartó edényben (9) az előző igénypontok bármelyike szerinti berendezés kriosztátjába (2);

a berendezés kriosztátjában (2) polarizáljuk az anyagot; és

oldószerrel vezetünk be a mintatartó edénybe (9), és a polarizált anyagot feloldjuk a mintatartó edényben (9), miközben az még a berendezés kriosztátjában (2) van.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a polarizálható anyag több polarizált mintáját oldjuk fel vagy egymás után, vagy egyidejűleg.

9. A 7. vagy 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oldási sebességet úgy állítjuk be, hogy a polarizált szilárd anyag 12 másodpercnél gyorsabban oldódik fel.

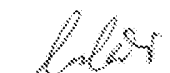
10. A 7. vagy 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oldási sebességet úgy állítjuk be, hogy a polarizált szilárd anyag 8 másodpercnél gyorsabban oldódik fel.

11. A 7. vagy 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oldási sebességet úgy állítjuk be, hogy a polarizált szilárd anyag 3 másodpercnél gyorsabban oldódik fel.

12. A 7-11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy elvégezzük az oldott polarizált anyag NMR-analízisét.

A meghatalmazott:

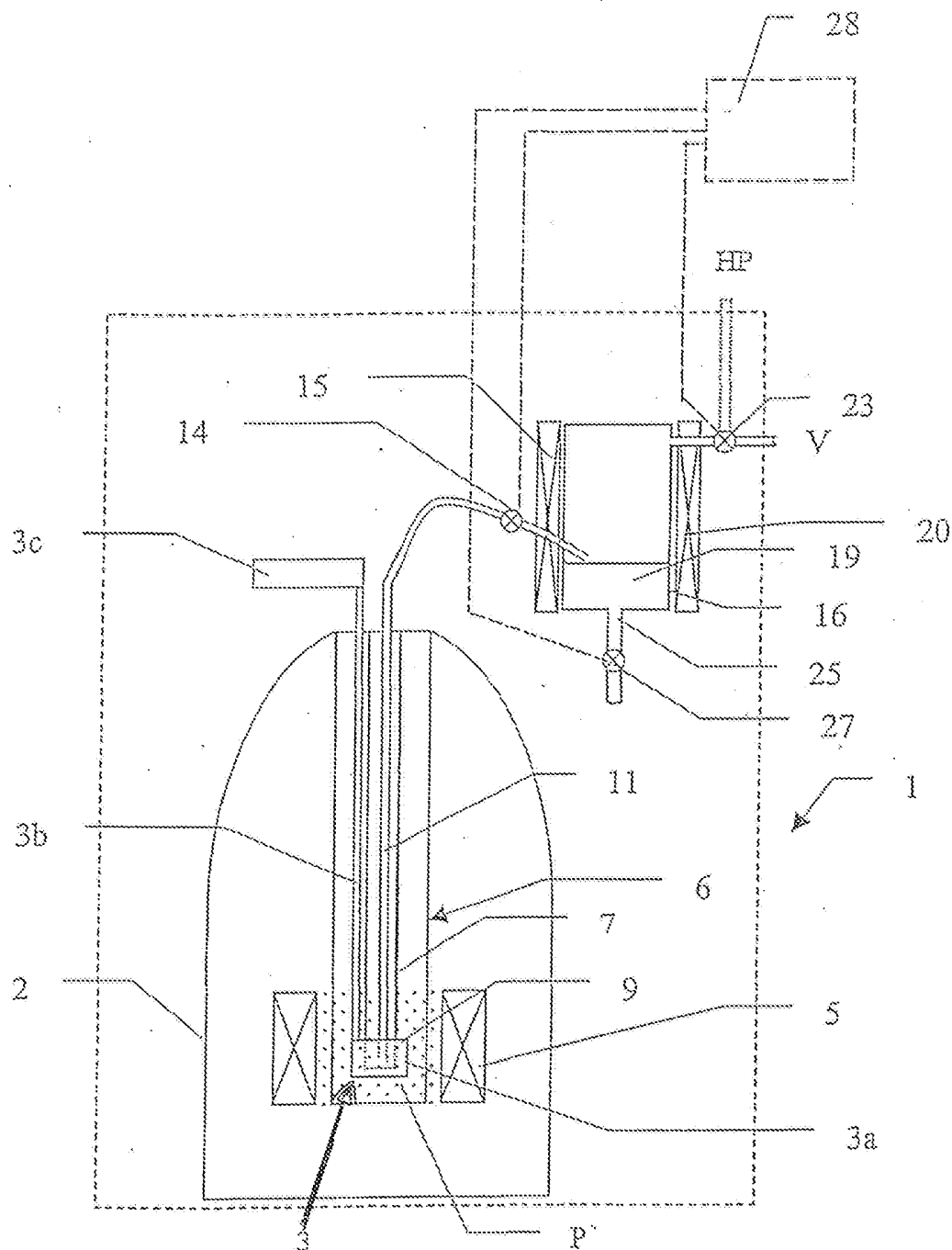
ADVOPATENT
SZABADALMI ÉS VÉDREGY IRODA
KARÁCSONYI SÉLA
szabadalmi ügyvivő


2006. 2.
2004. 11.

MEGADÁS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

1975

1/6



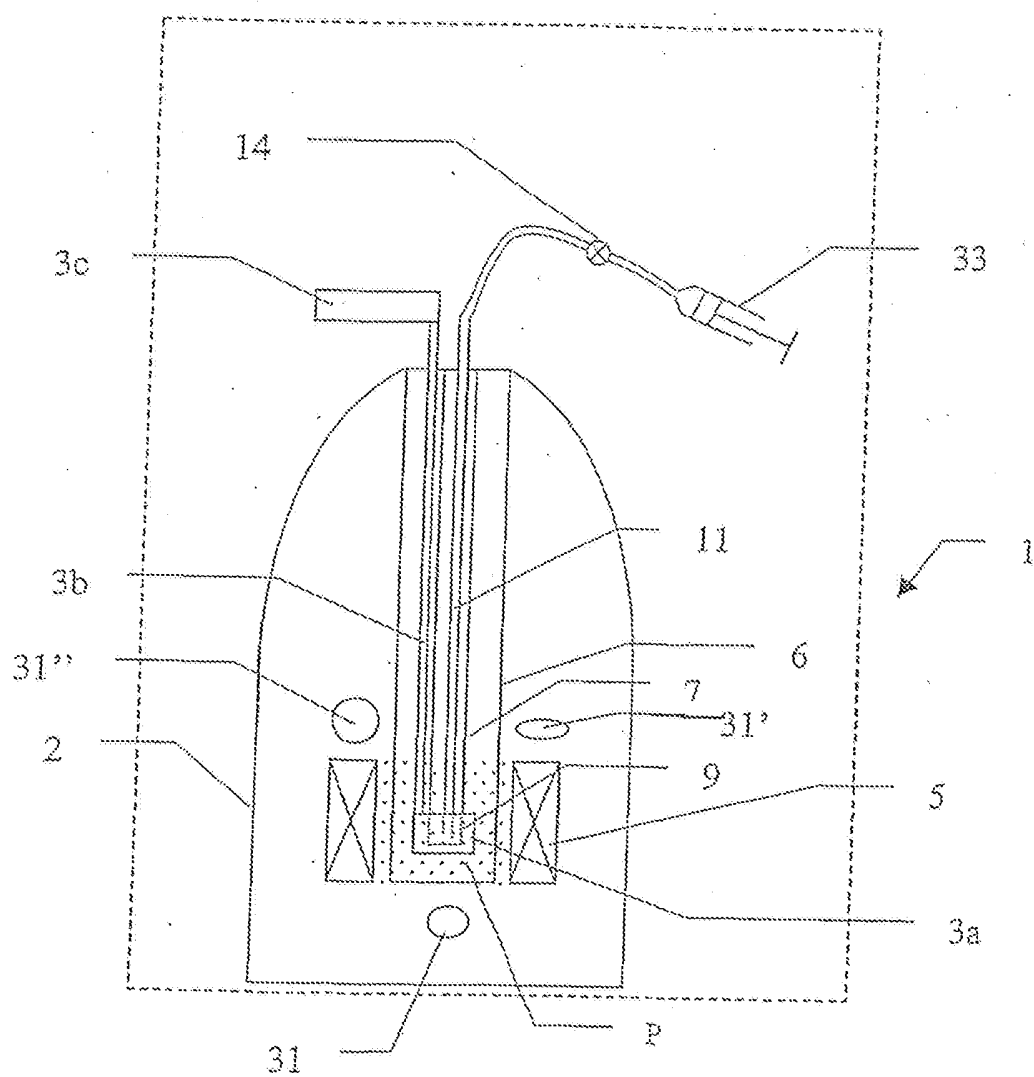
Ábra 1

ADVOPATENT
SZABADALMI ÉS VÉDJEY IRODA
KARÁCSONYI BÉLA
szabadalmi ügyvivő

MEGADÁS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

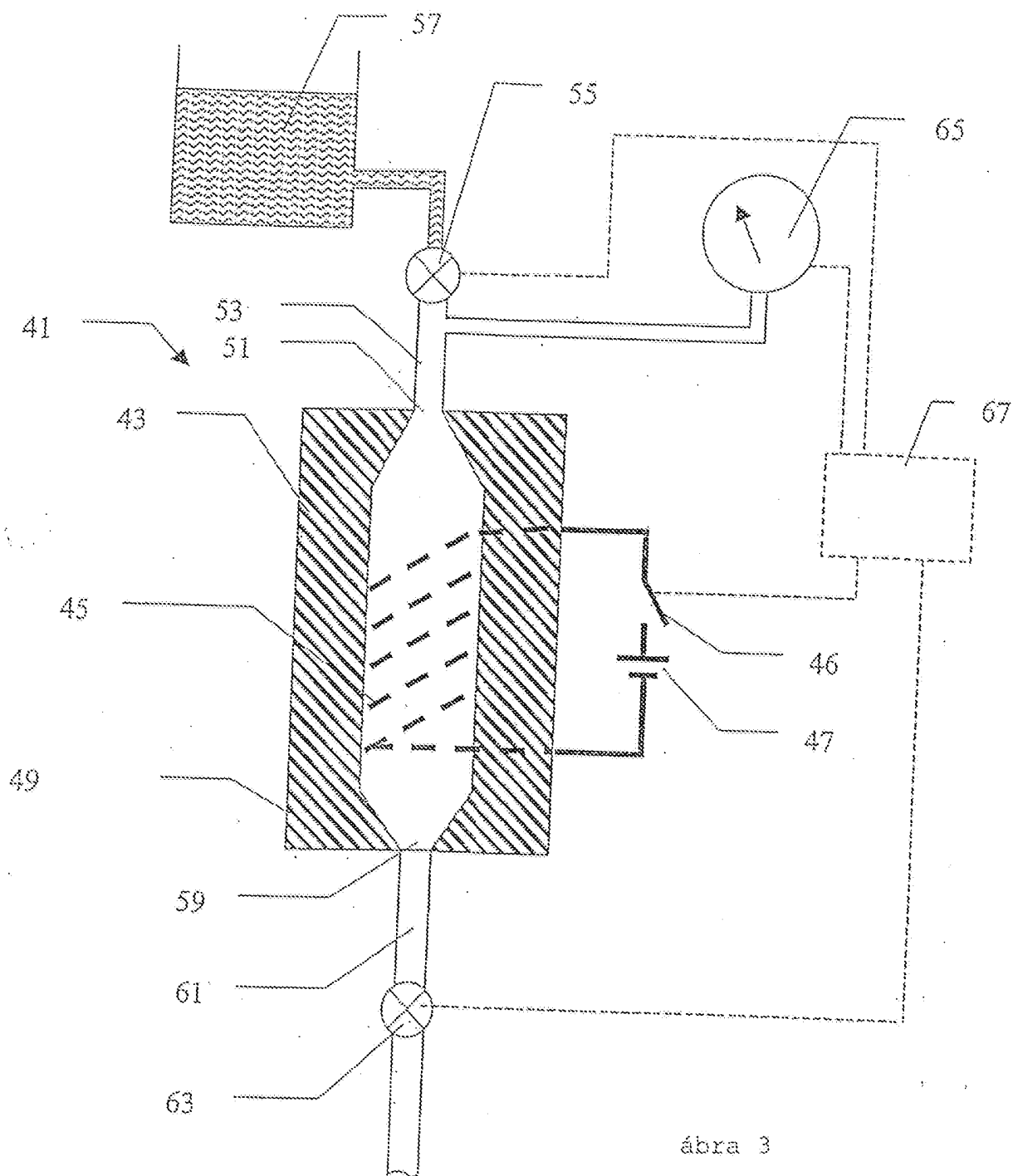
1975

2/6



ábra 2

ADVOPATENT
SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA
KARÁCSONYI BÉLA
szabadalmi ügyvivő

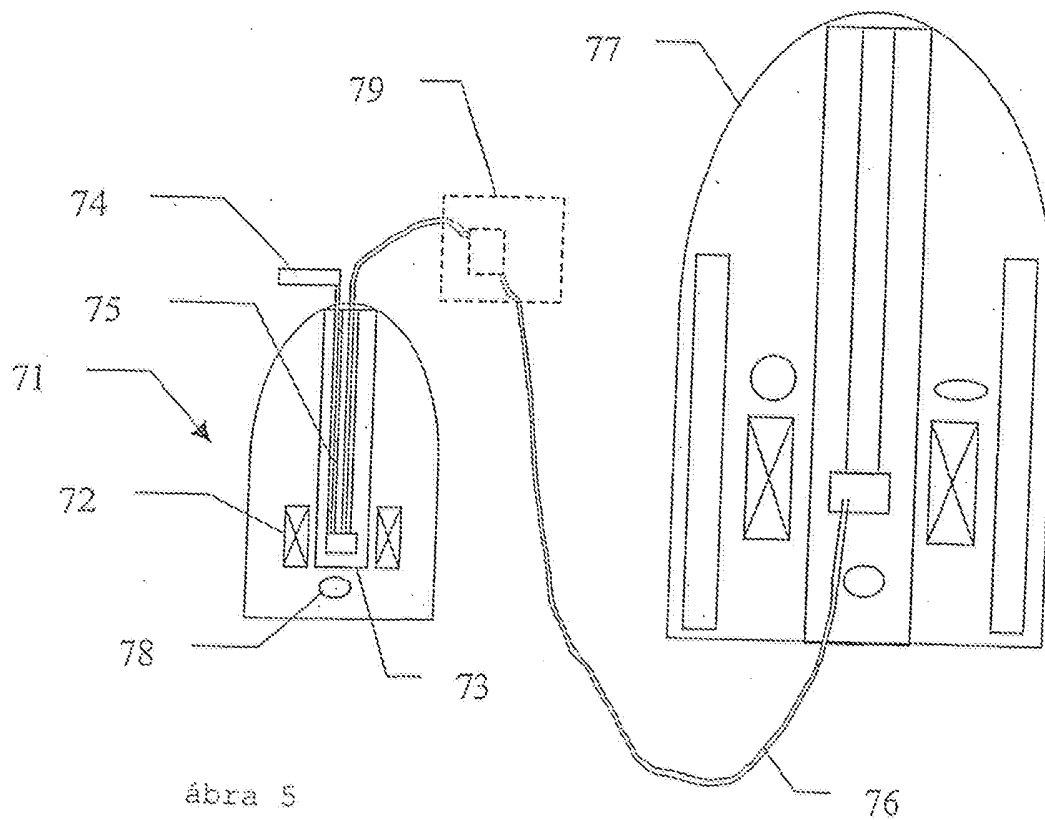


ábra 3

MEGADÁS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

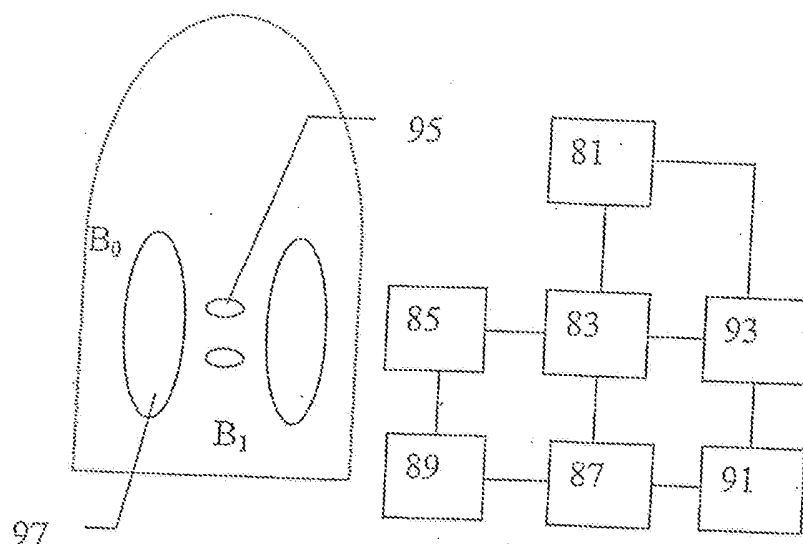
1975

5/6



ábra 5

ADVOPATENT
SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA
KARÁCSONYI BÉLA
szabadalmi ügyvivő



ábra 6