



(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2015 205 202.8**  
(22) Anmeldetag: **23.03.2015**  
(43) Offenlegungstag: **29.09.2016**

(51) Int Cl.: **G01N 27/72 (2006.01)**  
**G01N 15/06 (2006.01)**  
**G01N 9/00 (2006.01)**

(71) Anmelder:  
**Bundesrepublik Deutschland, vertr. durch das Bundesministerium für Wirtschaft und Energie, dieses vertreten durch den Präsidenten der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt, 38116 Braunschweig, DE**

(72) Erfinder:  
**Löwa, Norbert, 13187 Berlin, DE**

(74) Vertreter:  
**Gramm, Lins & Partner Patent- und Rechtsanwälte PartGmbB, 38122 Braunschweig, DE**

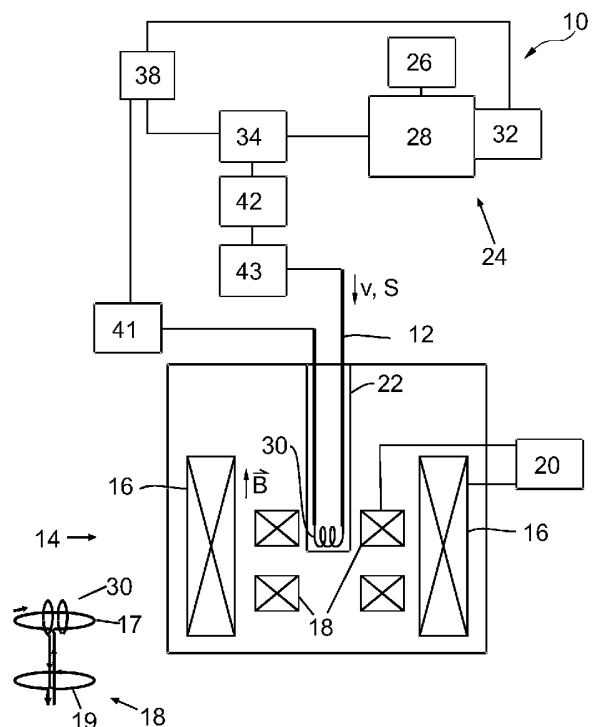
(56) Ermittelter Stand der Technik:  
**US 2009 / 0 085 557 A1**  
**US 2010 / 0 033 158 A1**  
**US 2010 / 0 243 574 A1**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zum Messen einer magnetischen Eigenschaft von magnetischen Nanopartikeln**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Messen einer magnetischen Eigenschaft von magnetischen Nanopartikeln, mit den Schritten: Leiten einer Flüssigkeit (29), die die Nanopartikel (31) enthält, durch ein magnetisches Wechselfeld (B) und Messen eines Magnetisierungs-Parameters, der eine Abhängigkeit einer Magnetisierung der Nanopartikel (31) von dem Wechselfeld (B) beschreibt. Erfindungsgemäß ist vorgesehen, dass die Flüssigkeit (29) durch eine gewundene Kapillare (30) durch das magnetische Wechselfeld (B) geleitet wird.



## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Messen einer magnetischen Eigenschaft von magnetischen Nanopartikeln, mit den Schritten: (a) Leiten einer Flüssigkeit, die die Nanopartikel enthält, durch ein magnetisches Wechselfeld und (b) Messen eines Magnetisierungsparameters, der eine Abhängigkeit einer Magnetisierung der Nanopartikel von dem Wechselfeld beschreibt.

**[0002]** Gemäß einem zweiten Aspekt betrifft die Erfindung eine Nanomagnetpartikel-Analysevorrichtung zum Bestimmen einer magnetischen Eigenschaft von magnetischen Nanopartikeln mit (a) einem Flüssigkeitsprobenträger zum Aufnehmen einer Flüssigkeit, die die Partikel enthält, und (b) einem Wechselfelderzeuger zum Erzeugen eines magnetischen Wechselfelds in einer Probenaufnahme, die ausgebildet ist zum Aufnehmen des Flüssigkeitsprobenträgers.

**[0003]** Nanoskalige Partikel werden beispielsweise in Medizin und Pharmazie eingesetzt. Sie bestehen meistens aus einem magnetischen Kern mit einem magnetischen Moment, welches eine Vorzugsrichtung und eine Hülle, aufweist. Abhängig vom Material und von der Größe des Nanopartikels ist das magnetische Moment stationär oder kann durch thermische Fluktuation die Richtung ändern. Zur Stabilisierung der magnetischen Eigenschaften des Kernmaterials dient die Hülle. Die Hülle schützt beispielsweise vor Oxidation und/oder Agglomeration der Nanopartikel.

**[0004]** Je nach gewünschter Funktionalität müssen die Nanopartikel vorgegebene magnetische Eigenschaften aufweisen. Zudem existieren Vorgaben an ihre Größe, Form, chemische Zusammensetzung und/oder kristallografische Struktur. Da sowohl physiologische als auch physikalische Nanopartikeleigenschaften eine signifikante Abhängigkeit von der Größe der Nanopartikel zeigen, ist die genaue Bestimmung der Größenverteilung und der Verteilung der magnetischen Eigenschaften der Nanopartikel eine wichtige messtechnische Aufgabe.

**[0005]** Es ist bekannt, die dynamische Lichtstreuung (DLS) zur Analyse von Nanopartikeln einzusetzen, da sie als integrales Messverfahren ein repräsentatives Bild der Probe liefert. Sofern die Nanopartikel lediglich aus einer einzigen Domäne bestehen, kann zudem aus der hydrodynamischen Größe unter Berücksichtigung der Hüllschichtdicke, sowie unter Annahme sphärischer Geometrie auf das magnetische Moment der Partikel geschlossen werden.

**[0006]** Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Messung von magnetischen Eigenschaften von magnetischen Nanopartikeln zu verbessern.

**[0007]** Die Erfindung löst das Problem durch ein gattungsgemäßes Verfahren, bei dem die Flüssigkeit durch eine gewundene Kapillare durch das magnetische Wechselfeld geleitet wird. Gemäß einem zweiten Aspekt löst die Erfindung das Problem durch ein gattungsgemäßes Verfahren mit den Schritten eines Fraktionierens von Partikeln, insbesondere den magnetischen Nanopartikeln, in der Flüssigkeit, insbesondere nach ihrer Größe, sodass ein fraktionierter Flüssigkeitsstrom entsteht, und zeitaufgelöstes Messen des Magnetisierungsparameters an dem fraktionierten Flüssigkeitsstrom.

**[0008]** Die Erfindung löst das Problem zudem durch eine gattungsgemäße Nanomagnetpartikel-Analysevorrichtung, deren Flüssigkeitsprobenträger eine gewundene, insbesondere spiralförmig gewundene, Kapillare zum Leiten der Flüssigkeit umfasst. Gemäß einem zweiten Aspekt löst die Erfindung das Problem durch eine gattungsgemäße Nanomagnetpartikel-Analysevorrichtung, die eine Flüssigkeits-Zuführvorrichtung aufweist, die mit der Kapillare zum Zuführen der Flüssigkeit mit einer Durchflussgeschwindigkeit verbunden ist, und die eine Partikelfraktionierungsvorrichtung, insbesondere eine Chromatografie-Vorrichtung, zum Fraktionieren von Partikeln in der Flüssigkeit, so dass ein fraktionierter Flüssigkeitsstrom entsteht, aufweist.

**[0009]** Vorteilhaft an der Erfindung ist, dass eine Probe, die magnetische Nanopartikel enthält, mit hoher Genauigkeit charakterisiert werden kann. So kann beispielsweise zunächst der fraktionierte Flüssigkeitsstrom hergestellt werden, was durch Feld-Fluss-Fraktionierung erfolgen kann. Dabei werden die Nanopartikel anhand einer Eigenschaft fraktioniert, beispielsweise anhand ihrer Größe. Der so erhaltene Flüssigkeitsstrom wird dann durch die gewundene Kapillare geführt. Aufgrund des kleinen Kapillarinneendurchmessers kommt es in der Kapillare zu einem laminaren Flüssigkeitsstrom, nicht aber zu Turbulenzen. Das stellt sicher, dass der Magnetisierungsparameter stets nur von den Partikeln bestimmt wird, die zu der Fraktion gehören, die gerade durch die Kapillare strömt. Messfehler durch sedimentierte oder in einem Totbereich gefangene Magnetpartikel können zumindest weitgehend ausgeschlossen werden. Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht damit eine zeitsparende und präzisierende Charakterisierung von dispergierten magnetischen Nanopartikeln.

**[0010]** Da zu jedem Zeitpunkt bekannt ist, welche Fraktion gerade durch die Kapillare strömt, kann die magnetische Eigenschaft dieser Fraktion mit derjenigen Eigenschaft korreliert werden, nach der fraktioniert wurde. In anderen Worten erlaubt die Erfindung eine Charakterisierung der Magnetpartikel anhand von zwei voneinander unabhängigen Parametern gleichzeitig.

**[0011]** Es ist ein weiterer Vorteil, dass durch die Verwendung einer gewundenen Kapillare stets eine hinreichend große Menge an Magnetpartikeln in der Probenaufnahme vorliegt, sodass ein günstiges Signal-zu-Rausch-Verhältnis erreicht werden kann.

**[0012]** Vorteilhaft ist auch, dass die Messung schnell durchgeführt werden kann. So sind Messzeiten von weniger als eine Minute, insbesondere weniger als 10 Sekunden, zum Charakterisieren einer Probe erreichbar.

**[0013]** Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung wird unter der Flüssigkeit, die die Nanopartikel enthält, insbesondere eine Elution verstanden. Die Elution ist vorzugsweise so ausgebildet, dass die Nanopartikel während der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens nicht oder nur in vernachlässigbar geringem Anteil agglomerieren.

**[0014]** Unter den magnetischen Nanopartikeln werden insbesondere ferromagnetische und/oder superparamagnetische Nanopartikel verstanden.

**[0015]** Unter dem Magnetisierungs-Parameter wird insbesondere eine Zahl, eine Größe, ein Vektor aus Zahlen und/oder Größen oder ein sonstiger Satz an Einzelparametern verstanden, anhand dessen die magnetischen Eigenschaften der Nanopartikel charakterisiert werden können. Beispielsweise handelt es sich bei dem Magnetisierungs-Parameter um das Spektrum desjenigen Signals, das von einer Empfangsspule oder Magnetfeldsensoren aufgenommen wird. Die Empfangsspule erfasst das Magnetfeld in unmittelbarer Nähe der Nanopartikel in der Probenaufnahme unter Einwirken des magnetischen Wechselfelds. Das Spektrum enthält neben der ersten Harmonischen, die der Anregungsfrequenz, also der Frequenz des magnetischen Wechselfelds, ausgeprägte ungerade Harmonische, aus denen auf die Magnetisierung der Nanopartikel geschlossen werden kann.

**[0016]** Unter einer gewundenen Kapillare wird insbesondere ein Flüssigkeitskanal verstanden, dessen lichter Querschnitt höchstens 4 mm, insbesondere höchstens 2 mm, beträgt. Vorzugsweise ist die gewundene Kapillare spiralförmig gewunden. Eine derartige Kapillare lässt sich besonders einfach und prozesssicher herstellen.

**[0017]** Unter Nanopartikeln werden insbesondere Partikel verstanden, deren Äquivalentdurchmesser kleiner ist als 1000 Nanometer, kleiner als 500 Nanometer und insbesondere höchstens 300 Nanometer. Vorzugsweise ist der Äquivalentdurchmesser größer als 1 Nanometer, insbesondere größer als 10 Nanometer. Es sei darauf hingewiesen, dass ein magnetischer Nanopartikel stets magnetisches Material aufweist, aber nicht vollständig daraus bestehen muss.

**[0018]** Die Kapillare ist vorzugsweise aus Quarzglas oder Kunststoff gebildet. Ein Kunststoffschlauch hat den Vorteil, nach Benutzung entsorgt werden zu können, sodass sichergestellt ist, dass keine Kontamination zwischen zwei Proben möglich ist. Die Verwendung einer Glaskapillare bietet zudem den Vorteil mehrmaliger Verwendung durch Resistenz gegenüber chemischen Reinigern wie beispielsweise Salzsäure.

**[0019]** Unter dem Fraktionieren wird insbesondere verstanden, dass aus der Probe, die Nanopartikel enthält, ein Flüssigkeitsstrom produziert wird, wobei sich eine, insbesondere genau eine, Eigenschaft der Nanopartikel mit der Zeit monoton, insbesondere streng monoton, ändert. Wird beispielsweise nach dem Äquivalentdurchmesser fraktioniert, was eine bevorzugte Ausführungsform darstellt, so nimmt der Äquivalentdurchmesser an einem vorgegebenen Ort, an dem der fraktionierte Flüssigkeitsstrom vorbeiströmt, mit der Zeit streng monoton ab oder zu.

**[0020]** Vorzugsweise handelt es sich um ein kontinuierliches Fraktionieren, das heißt, dass die einzelnen Fraktionen fließend ineinander übergehen. Beispielsweise erfolgt das Fraktionieren mittels Feld-Fluss-Fraktionierung, insbesondere mittels Asymmetrischer-Fluss-Feld-Fluss-Fraktionierung. Die Eigenschaft, nach der fraktioniert wird, kann beispielsweise die Größe, die Form, die Anisotropie, die Dichte und/oder die elektrische Leitfähigkeit sein.

**[0021]** Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird die Flüssigkeit mit einer Durchflussgeschwindigkeit durch die Kapillare geleitet, die so gewählt ist, dass in der Kapillare eine laminare Strömung vorliegt. Daran ist vorteilhaft, dass Sedimentationseffekte und Trennungsvorgänge, die dazu führen könnten, dass sich die Eigenschaften des fraktionierten Flüssigkeitsstroms ändern, vermieden werden. Zudem können mit einer gewundenen Kapillare zusätzliche Verbindungsstellen zwischen Zuleitung und Flüssigkeitsprobenträger im Messbereich entfallen, da die Zuleitung selbst auch der Flüssigkeitsprobenträger im Messbereich ist. Eine der Hauptursachen für eine Bandenverbreiterung und somit den Verlust an zeitlicher Auflösung sind Verbindungsstellen zwischen Schläuchen und Flusszellen sowie Flusszellen selbst, da sie häufig aufgrund ihrer Geometrie (scharfkantige Übergänge) eine Durchmischung des Flüssigkeitsstroms verursachen.

**[0022]** Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird die Flüssigkeit so durch die Kapillare geleitet, dass die Reynoldszahl, die berechnet ist als Quotient aus dem Produkt der Dichte der Flüssigkeit mit den Nanopartikeln, einer Durchflussgeschwindigkeit und einem Kapillardurchmesser der Kapillare als Zähler und der dynamischen Viskosität der Flüssigkeit mit den Nanopartikeln höchstens 3000 beträgt. Wenn

sich eine oder mehrere der genannten Größen über die Zeit ändert, ist diese Bedingung stets einzuhalten.

**[0023]** Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das Verfahren den Schritt eines zeitaufgelösten Messens einer Größenverteilung der Nanopartikel im fraktionierten Flüssigkeitsstrom. Unter der Größe, deren Verteilung gemessen wird, wird insbesondere der Äquivalentdurchmesser im Stokesbereich oder derjenige Durchmesser verstanden, der DLS (dynamic light scattering, englisch für dynamische Lichtstreuung) oder MALLS (multiangle laser light scattering) gemessen wird. Vorzugsweise wird zumindest auch der Guinier-Radius der Nanopartikel gemessen.

**[0024]** Eine erfindungsgemäße Nanopartikel-Messvorrichtung umfasst vorzugsweise eine Größenverteilungs-Messvorrichtung zum Messen der Größenverteilung der Nanopartikel im fraktionierten Flüssigkeitsstrom. Beispielsweise ist die Größenverteilungs-Messvorrichtung eine Vorrichtung zur Durchführung einer dynamischen Lichtstreuung und/oder zur Mehrwinkel-Lichtstreuung.

**[0025]** Das Messen des Magnetisierungs-Parameters erfolgt vorzugsweise durch DC und/oder AC-Suszeptometrie, durch Magnetpartikelspektroskopie, Magnetorelaxometrie, kernmagnetische Resonanz, Elektronenspinresonanz und magneto-optische Relaxionsmessung. Aus den Messkurven, die mittels der genannten Verfahren erhalten werden, kann durch bekannte physikalische Zusammenhänge das effektive magnetische Moment der Partikel bestimmt werden. Zusätzlich können unter besonderen Annahmen auch die effektive magnetische sowie hydrodynamische Größe und Größenverteilung der Partikel, die Sättigungsmagnetisierung sowie die Richtungsabhängigkeit der Magnetisierung abgeleitet werden. Bei den genannten Größen handelt es sich um Magnetisierungsparameter gemäß der vorliegenden Beschreibung.

**[0026]** Besonders bevorzugt erfolgt das Messen des Magnetisierungsparameters zumindest auch durch nichtlineare AC-Suszeptibilitätsmessung, die beispielsweise in B. Gleich, J. Weizenecker, Nature 435 (2005) 1214–1217 oder in N. Loewa, F. Wiekhorst, et al., IEEE Trans Magn. 49 (2013) 275–278 beschrieben ist. Dazu wird die nichtlineare Magnetisierungsantwort MNP bei periodischer – vorzugsweise sinusförmig oszillierender – Anregung gemessen. Das zeitabhängige Messsignal wird breitbandig über eine Empfangsspule aufgenommen und in der Regel durch Fourier-Transformation im Frequenzraum dargestellt. Es enthält neben der ersten Harmonischen (Anregungsfrequenz) noch ausgeprägte ungerade Harmonische (spektrale Momente).

**[0027]** Vorzugsweise wird eine feste Anregungsfrequenz von beispielsweise  $f \sim 25$  kHz und variablen Anregungsamplituden von 0–30 Millitesla. Das gemessene Signalspektrum erlaubt bei Anwendung der Langevin-Theorie die Rekonstruktion der Größenverteilung der in der Probe enthaltenen magnetischen Nanopartikel. Der Vorteil der MPS liegt vor allem in der hohen Messgeschwindigkeit (bei 25 kHz entspricht eine halbe Periode  $t_{\text{mess}} = 20 \mu\text{s}$ ) und der hohen Sensitivität. Das nichtlineare magnetische Partikelsignal wird ohne Einfluss des linearen diamagnetischen Hintergrundes spezifisch gemessen. Je nach Partikeleigenschaft sind Nachweisgrenzen für nanopartikuläres Eisen bis in den Pikogramm Bereich möglich. Im Vergleich zu den bisher üblichen Batch-Messungen verringert sich die Nachweisgrenze bei Verwendung einer Kapillare nochmals deutlich (Faktor von 2), da diese nicht gewechselt werden muss. Zudem ist durch die moderate Anregungsamplitude  $< 50$  mT (im Vergleich zur NMR, ESR, DC-Suszeptometrie) die dipolare Wechselwirkung bei üblichen Partikelgrößen nicht dominierend, weshalb eine signifikante Probenveränderung durch die Messung nicht zu befürchten ist.

**[0028]** Eine erfindungsgemäße Nanomagnetpartikel-Analysevorrichtung besitzt vorzugsweise eine Flüssigkeits-Zuführvorrichtung, die eingerichtet ist zum Zuführen der Flüssigkeit so, dass diese in der Kapillare laminar strömt.

**[0029]** Vorzugsweise umfasst die Nanomagnetpartikel-Analysevorrichtung eine Größenverteilungs-Messvorrichtung zum Messen der Größenverteilung der Nanopartikel im fraktionierten Flüssigkeitsstrom und/oder eine Messvorrichtung zur Bestimmung der Konzentration in Form eines UV- oder Brechungsindex(RI)-Detektors.

**[0030]** Die Größenverteilungs-Messvorrichtung ist vorzugsweise eine DLS- oder Mehrwinkel-Lichtstreuungs-(MALLS-)Messvorrichtung.

**[0031]** Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Nanomagnetpartikel-Analysevorrichtung einen Fraktionssammler zum volumenaufgelösten Anreichern des eluierenden Flüssigkeitsstroms.

**[0032]** Im Folgenden wird die Erfindung anhand der beigefügten Zeichnungen näher erläutert. Dabei zeigt

**[0033]** Fig. 1 eine schematische Ansicht einer erfindungsgemäßen Nanomagnetpartikel-Analysevorrichtung,

**[0034]** Fig. 2 eine Kapillare der Analysevorrichtung gemäß Fig. 1 und

**[0035]** Fig. 3 eine Messkurve, die im Rahmen eines erfindungsgemäßen Verfahrens erhalten wurde.

**[0036]** Fig. 1 zeigt eine erfindungsgemäße Nanomagnetpartikel-Analysevorrichtung **10**, die einen Flüssigkeitsprobenträger **12** und einen Wechselfelderzeuger **14** aufweist. Der Wechselfelderzeuger **14** umfasst eine Spule **16**, die von einer schematisch eingezeichneten Steuereinheit **20** mit einem Wechselstrom  $I$  beaufschlagt werden kann. Der Wechselstrom  $I$  hat eine Frequenz  $f$  von beispielsweise  $f = 25$  kHz. Die Spule **16** erzeugt in einer Probenaufnahme **22** ein magnetisches Wechselfeld  $B$  mit einer Amplitude  $B_{22}$  von beispielsweise  $B_{22} = 30$  Millitesla.

**[0037]** Es ist zu erkennen, dass die Nanomagnetpartikel-Analysevorrichtung **10** eine Flüssigkeitszuführvorrichtung **24** aufweist, die schematisch eingezeichnet ist. Wird die Probe **26** der Flüssigkeits-Zuführvorrichtung zugeführt, so erzeugt diese mittels einer Partikelfraktionier-Vorrichtung **28** einen Flüssigkeitsstrom an Flüssigkeit **29** (vgl. Fig. 2), der in den Flüssigkeitsprobenträger **12** geleitet wird.

**[0038]** Die Nanomagnetpartikel-Analysevorrichtung **10** umfasst zudem eine Messspule **18**, mittels der das Magnetfeld  $B$  gemessen wird, das durch den Wechselfelderzeuger **14** und die Magnetisierung des Materials in der Probenaufnahme **22** aufgebaut wird. In der Ansicht unten links ist der Aufbau der Messspule **18** und deren Lage relativ zur Kapillaren **30** im Detail gezeigt.

**[0039]** Der Flüssigkeitsprobenträger **12** besitzt eine Kapillare **30**, die im vorliegenden Fall aus Quarzglas besteht und spiralförmig gewunden ist. Die Flüssigkeits-Zuführvorrichtung **24** umfasst eine schematisch eingezeichnete Pumpe **32**, die ausgebildet ist zum Zuführen einer Flüssigkeit, die die Probe **26** enthält, mit einer Durchflussgeschwindigkeit  $v$ , die zeitlich zumindest im Wesentlichen konstant ist. Die Durchflussgeschwindigkeit  $v$  ist so gewählt, dass die Reynoldszahl  $R = \frac{\rho v d}{\eta}$  höchstens 3000 beträgt. In dieser Formel ist  $d$  der Kapillarinne Durchmesser der Kapillare (vgl. Fig. 2).

**[0040]** Bezüglich einer Strömungsrichtung  $S$  vor dem Wechselfelderzeuger **14** ist eine Größenverteilungs-Messvorrichtung **34** angeordnet, die im vorliegenden Fall einen MALLS-Detektor **42** und einen DLS-Detektor **43** umfasst und mittels der eine Messung mittels Lichtstreuung durchgeführt werden kann. Darüber hinaus ist eine zusätzliche Konzentrationsmessvorrichtung **40** in Form eines UV-Detektors und/oder eines RI-Dektors vor dem Wechselfelderzeuger angeordnet. Die Größenverteilungs-Messvorrichtung **34** liefert die Verteilungsfunktion  $F$ , die für jeden Äquivalentdurchmesser  $d_{\text{äqui}}$  der Nanopartikel angibt, welcher Anteil an Nanopartikel, der beispielsweise in Massenprozenten oder Volumenprozenten angegeben werden kann, höchstens diesen Äquivalentdurchmesser  $d_{\text{äqui}}$  hat. Unter dem Äquiva-

lentdurchmesser wird insbesondere der hydrodynamische Äquivalentdurchmesser verstanden.

**[0041]** Fig. 2 zeigt eine Teilansicht der Kapillare **30**. Es ist zu erkennen, dass diese einen Messabschnitt **36** aufweist. In diesem Messabschnitt **36** ist die Kapillare **30** spiralförmig gewunden, wie im unteren Teilbild zu sehen ist. Im Betriebszustand befindet sich der Messabschnitt **36** in der Messspule **18**.

**[0042]** Der Messabschnitt **36** ist im vorliegenden Fall so ausgebildet, dass ein Hüllquader eine Seitenlänge von weniger als 12 mm, insbesondere weniger als 10 mm, hat. Im vorliegenden Fall hat der Hüllquader eine Seitenlänge von 8 mm. Der Hüllquader ist derjenige gedachte Quader minimaler Seitenlänge, der den Messabschnitt vollständig umgibt. Das Volumen an Flüssigkeit, das im Messabschnitt in der Kapillare vorliegt, ist vorzugsweise kleiner als 100 Mikroliter, vorzugsweise kleiner als 20 Mikroliter. Im vorliegenden Fall beträgt das entsprechende Volumen  $V_f = 8,9$  Mikroliter.

**[0043]** Die Wahl des entsprechenden Messvolumens hängt von der erforderlichen Auflösung bei gegebenem Volumenstrom ab. Je kleiner das Volumen bei gleichbleibendem Volumenstrom, desto höher die zeitliche Auflösung. Außerdem wird das entsprechende Messvolumen durch die erforderliche Nachweisgrenze (minimal zu detektierende Partikelmengekonzentration) bestimmt. Je größer das Volumen, desto geringere Konzentrationen können nachgewiesen werden.

**[0044]** Ein Kapillardurchmesser  $D$  der Kapillare **30** beträgt im vorliegenden Fall  $0,5 + 0,15$  Millimeter. Der Außendurchmesser  $D_{\text{außen}}$  beträgt ungefähr  $2 + 0,5$  Millimeter.

**[0045]** Zur Durchführung eines erfindungsgemäßen Verfahrens wird zunächst Flüssigkeit von der Flüssigkeits-Zuführvorrichtung **24** (Fig. 1) in den Flüssigkeitsprobenträger abgegeben. Die abgegebene Flüssigkeitsmenge  $V(t)$  wird in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt und gespeichert. Die Steuereinheit **20** bestromt die äußere Spule **16**, so dass diese das magnetische Wechselfeld  $B$  erzeugt.

**[0046]** Die Messspule **18** umfasst eine Empfangsspule **17**, in der der Messabschnitt **36** des Flüssigkeitsprobenträgers **12** angeordnet ist, und eine Referenzspule **19**, die eine Gradiometer-Anordnung bilden. Das unterdrückt die Anregungsfrequenz und erhöht die Messgenauigkeit. Es ist möglich und stellt eine bevorzugte Ausführungsform dar, dass die Messspule **18** räumlich innerhalb der Spule **16** angeordnet ist.

[0047] Mittels der Messspule **18**, wird eine induzierte Spannung  $U_{\text{ind}}(t)$  in Abhängigkeit von der Zeit  $t$  gemessen.

[0048] Vor Durchlaufen der Probenaufnahme **22** fließt die Flüssigkeit in die Größen-Messvorrichtung **34**, die die Größenverteilung ebenfalls in Abhängigkeit von der Zeit  $t$  misst. Da der Zeitversatz für jeden Flüssigkeitsanteil des fraktionierten Flüssigkeitsstrom zwischen zwei Messgeräten bekannt ist, kann bestimmt werden, zu welchem Zeitpunkt dieser Flüssigkeitsanteil durch die Probenaufnahme **22** und wann durch die Größenverteilungs-Messvorrichtung **34** geflossen ist. Dieser Zeitversatz wird beispielsweise in einem Vorversuch durch Bolus-Injektion bestimmt. Die genannten Messergebnisse werden einer Auswerteeinheit **38** zugeführt, die Teil der Steuereinheit **20** und Flüssigkeits-Zuführeinrichtung **24** sein kann, das ist aber nicht notwendig.

[0049] Fig. 3 zeigt ein Messergebnis, dass mit der erfindungsgemäßen Nanomagnetpartikel-Analysevorrichtung **10** ermittelt wurde. Die Abszisse zeigt das Elutionsvolumen  $V_{\text{elution}}$  in Millilitern. Die Kurve DLS gibt den Partikeldurchmesser  $d$  der Partikel an, wie er mit DLS gemessen wurde. Es ist zu erkennen, dass der Partikeldurchmesser annähernd linear mit dem Elutionsvolumen  $V_{\text{elution}}$  steigt, da in diesem Fall die asymmetrische Fluss-Feld-Fluss-Fraktionierung verwendet wurde, welche eine Auftrennung der applizierten Probe nach hydrodynamischer Größe verursacht.

[0050] Die mit MPS gekennzeichnete Kurve zeigt die Amplitude der dritten Harmonischen  $\mu_3$  in Amperemeterquadrat normiert auf den Eisengehalt  $c_{\text{Fe}}$  in Mol Eisen. Es ist zu erkennen, dass diese Kurve ein Maximum für Partikel mit einem Durchmesser zwischen 50 und 60 Nanometer durchläuft und nicht linear mit der hydrodynamischen Größe der Partikel korreliert, wodurch der Mehrwert der magnetischen Messvorrichtung nachgewiesen ist.

[0051] Zusätzlich oder alternativ zu der Größenverteilungs-Messvorrichtung kann die Nanomagnetpartikel-Analysevorrichtung **10** eine Konzentrations-Messvorrichtung **40** besitzen, die ausgebildet ist zum Messen einer Konzentration  $c_{\text{Fe}}$  an Nanopartikeln im fraktionierten Flüssigkeitsstrom. Ein derartiges Messergebnis ist in der mit  $c_{\text{FeUV}}$  gekennzeichneten Kurve gezeigt. Es ist zu erkennen, dass die vermessene Probe einen großen Anteil an sehr kleinen Nanopartikeln aufweist, die jedoch ein sehr kleines magnetisches Moment besitzen.

## Bezugszeichenliste

<b>10</b>	Nanomagnetpartikel-Analysevorrichtung
<b>12</b>	Flüssigkeitsprobenträger
<b>14</b>	Wechselfelderzeuger
<b>16</b>	Spule
<b>17</b>	Empfangsspule
<b>18</b>	Messspule
<b>20</b>	Steuereinheit
<b>22</b>	Probenaufnahme
<b>24</b>	Flüssigkeits-Zuführeinrichtung
<b>26</b>	Probe
<b>28</b>	Partikel-Fraktioniervorrichtung
<b>29</b>	Flüssigkeit
<b>30</b>	Kapillare
<b>31</b>	Nanopartikel
<b>32</b>	Pumpe
<b>34</b>	Größenverteilungs-Messvorrichtung
<b>36</b>	Messabschnitt
<b>38</b>	Auswerteeinheit
<b>40</b>	Konzentrations-Messvorrichtung
<b>41</b>	Fraktionsammler
<b>42</b>	MALLS-Detektor
<b>43</b>	DLS-Detektor
$c_{\text{Fe}}$	Konzentration
$d$	Partikeldurchmesser
$D$	Kapillardurchmesser
$F$	Verteilungsfunktion
$R_s$	Strömungsrichtung
$I$	Wechselstrom
$t$	Zeit
$U_{\text{ind}}$	induzierte Spannung
$v$	Durchflussgeschwindigkeit
$V(t)$	Flüssigkeitsmenge

**ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG**

*Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.*

**Zitierte Nicht-Patentliteratur**

- B. Gleich, J. Weizenecker, Nature 435 (2005) 1214–1217 [0026]
- in N. Loewa, F. Wiekhorst, et al., IEEE Trans Magn. 49 (2013) 275–278 [0026]

### Patentansprüche

1. Verfahren zum Messen einer magnetischen Eigenschaft von magnetischen Nanopartikeln, mit den Schritten:

(a) Leiten einer Flüssigkeit (29), die die Nanopartikel (31) enthält, durch ein magnetisches Wechselfeld (B) und

(b) Messen eines Magnetisierungs-Parameters, der eine Abhängigkeit einer Magnetisierung der Nanopartikel (31) von dem Wechselfeld (B) beschreibt, **dadurch gekennzeichnet**, dass

(c) die Flüssigkeit (29) durch eine gewundene Kapillare (30) durch das magnetische Wechselfeld (B) geleitet wird.

2. Verfahren nach dem Oberbegriff von Anspruch 1, gekennzeichnet durch die Schritte:

– Fraktionieren der magnetischen Nanopartikel (31) in der Flüssigkeit (29), sodass ein fraktionierter Flüssigkeitsstrom entsteht, und

– zeitaufgelöstes Messen des Magnetisierungs-Parameters an dem fraktionierten Flüssigkeitsstrom.

3. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Flüssigkeit (29) mit einer Durchflussgeschwindigkeit (v) durch die Kapillare (30) geleitet wird, die so gewählt ist, dass in der Kapillare (30) eine laminare Strömung vorliegt.

4. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Flüssigkeit (29) so durch die Kapillare (30) geleitet wird, dass die Reynoldszahl ( $R = \frac{\rho v d}{\eta}$ ), die berechnet ist als Quotient aus dem Produkt der Dichte ( $\rho$ ) der Flüssigkeit, einer Durchflussgeschwindigkeit (v) und einem Kapillardurchmesser (d) der Kapillare als Zähler und der dynamischen Viskosität ( $\eta$ ) als Nenner höchstens **3000** beträgt.

5. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch den Schritt: zeitaufgelöstes Messen einer Größenverteilung (F) der Nanopartikel (31) im fraktionierten Flüssigkeitsstrom.

6. Nanomagnetpartikel-Analysevorrichtung zum Bestimmen einer magnetische Eigenschaft von magnetischen Nanopartikeln (31), mit

(a) einem Flüssigkeitsprobenträger (12) zum Aufnehmen einer Flüssigkeit, die die magnetische Nanopartikel enthält, und

(b) einem Wechselfelderzeuger (14) zum Erzeugen eines magnetischen Wechselfelds (B) in einer Probenaufnahme (22), die ausgebildet ist zum Aufnehmen des Flüssigkeitsprobenträgers (12), **dadurch gekennzeichnet**, dass

(c) der Flüssigkeitsprobenträger (12) eine gewundene, insbesondere spiralförmig gewundene, Kapillare (30) zum Leiten der Flüssigkeit (29) umfasst.

7. Nanomagnetpartikel-Analysevorrichtung nach dem Oberbegriff von Anspruch 6, gekennzeichnet durch eine Flüssigkeits-Zuführvorrichtung (24),

– die mit der Kapillare (30) zum Zuführen der Flüssigkeit (29) mit einer Durchflussgeschwindigkeit (v) verbunden ist und

– eine Partikelfraktionier-Vorrichtung (28) zum Fraktionieren von Nanopartikeln (31) in der Flüssigkeit (29), sodass ein fraktionierter Flüssigkeitsstrom entsteht, aufweist.

8. Nanomagnetpartikel- Analysevorrichtung nach Anspruch 6 oder 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Flüssigkeits-Zuführvorrichtung (24) eingerichtet ist zum Zuführen der Flüssigkeit (29), so dass eine Reynoldszahl ( $R = \frac{\rho v D}{\eta}$ ), die berechnet ist als Quotient aus dem Produkt der Dichte ( $\rho$ ) der Flüssigkeit, einer Durchflussgeschwindigkeit (v) und einem Kapillarinendurchmesser ( $D_{\text{innen}}$ ) der Kapillare (30) als Zähler und der dynamischen Viskosität ( $\eta$ ) als Nenner höchstens 3000 beträgt.

9. Nanomagnetpartikel-Analysevorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, gekennzeichnet durch eine Größenverteilungs-Messvorrichtung (34) zum Messen der Größenverteilung (F) der Nanopartikel (31) aufweist im fraktionierten Flüssigkeitsstrom.

10. Nanomagnetpartikel-Analysevorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 9, gekennzeichnet durch eine Konzentrations-Messvorrichtung (40) zum Messen der Konzentration ( $c_{Fe}$ ) der Nanopartikel (31) im fraktionierten Flüssigkeitsstrom.

Es folgen 2 Seiten Zeichnungen





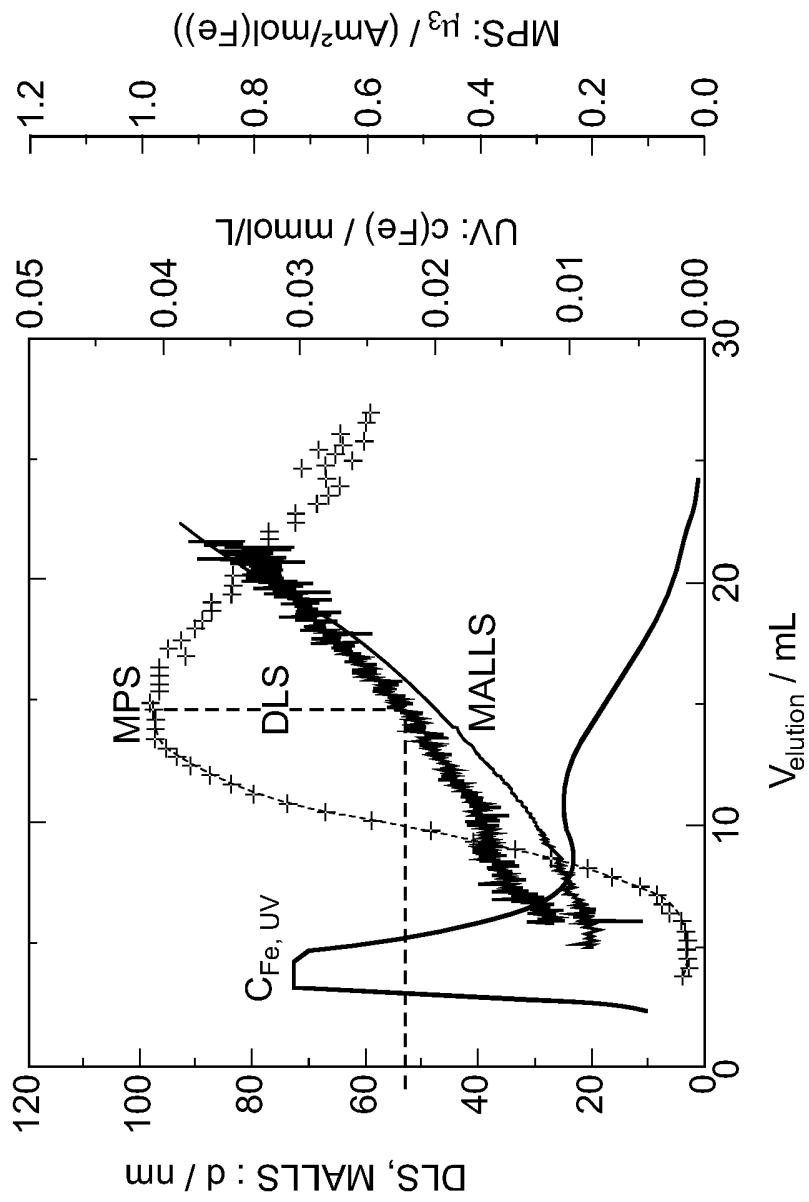


Fig. 3