(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 545 255**

(51) Int. Cl.:

A61K 49/06	(2006.01)
G01R 33/28	(2006.01)
G01R 33/30	(2006.01)
G01R 33/56	(2006.01)
G01R 33/62	(2006.01)
G01N 1/44	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2001** **E 01982459 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015** **EP 1330182**

(54) Título: **Dispositivo y procedimiento para producir una muestra de RMN hiperpolarizada**

(30) Prioridad:

03.11.2000 SE 0004034
05.01.2001 US 256974 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.09.2015

(73) Titular/es:

GE HEALTHCARE AS (100.0%)
NYCOVEIEN 2
0485 OSLO, NO

(72) Inventor/es:

ARDENKJAER-LARSEN, J. H.;
AXELSSON, OSKAR H. E.;
GOLMAN, KLAES KOPPEL;
HANSSON, GEORG;
JOHANNESSON, H.;
SERVIN, ROLF;
THANING, MIKKEL y
HANSSON, LENNART

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 545 255 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo y procedimiento para producir una muestra de RMN hiperpolarizada

Campo de la invención

La presente invención se refiere a dispositivos y procedimientos para fundir muestras sólidas polarizadas a la vez que se retiene un elevado nivel de polarización.

Estado de la técnica anterior

La presente invención se refiere al análisis de resonancia magnética nuclear (RMN), concretamente a la obtención de imágenes por resonancia magnética nuclear (IRMN) y a espectrometría analítica de alta resolución por RMN. La IRMN es una técnica diagnóstica que se ha convertido en particularmente atractiva para los médicos ya que no es invasiva y no implica exponer al paciente sometido a estudio a radiación potencialmente dañina, tal como rayos X. La espectrometría analítica de alta resolución por RMN se utiliza rutinariamente en la determinación de la estructura molecular.

La espectrometría por IRMN y RMN carece de sensibilidad debido a la polarización normalmente muy baja de los espines nucleares de las muestras utilizadas. Existe una variedad de técnicas para mejorar la polarización de los espines nucleares en fase sólida. Estas técnicas se conocen como técnicas de hiperpolarización y conducen a un aumento de la sensibilidad. Sin embargo, con el fin de explotar la señal de RMN para obtención de imágenes médicas en vivo la muestra polarizada tiene que ser disuelta antes de ser introducida en el objeto sometido a análisis de imagen. Además, para espectrometría analítica por RMN in vitro, puede ser ventajoso a menudo disolver la muestra sólida polarizada. Existe un problema ya que la muestra sólida polarizada tiene que ser disuelta y transferida al imán de RMN con una pérdida de polarización mínima. La solicitud de patente N.º: WO 9935508 menciona un procedimiento para disolver una muestra sólida polarizada. En este procedimiento, la muestra polarizada se extrajo manualmente del criostato y en un segundo se disolvió en óxido de deuterio a 40 °C a la vez que se sometía a un campo magnético de 0,4 T. Este procedimiento mejoró la polarización en un factor de hasta 21 en comparación con otros procedimientos para producir una solución conteniendo muestra polarizada. Sin embargo este procedimiento presenta la desventaja de que como la muestra se mueve manualmente es difícil obtener resultados reproducibles. Esto es debido a que la polarización se ve afectada por la velocidad y la suavidad con la que se extrae la muestra polarizada del criostato y es muy difícil que diferentes operarios garanticen que levantan la muestra polarizada con la misma velocidad y con un movimiento fluido.

Los tres documentos: Ishol et al., “Nuclear Spin-Lattice Relaxation in Solid and Liquid $15N_2$ and $14N_2$*”, JMR, 23, 313-320, 1976;

Borisov B. F. et al., “Solidification and melting of mercury in a porous glass as studied by NMR and acoustic techniques”, Phys. Rev. B. no 9, 1998, pp. 5329-5335; y

Bruker Almanac 1996, noviembre 1995, p. 14, 15, 26, 27

dan a conocer espectrómetros de RMN ordinarios. Los dispositivos dados a conocer en estos documentos no satisfacen los requerimientos de un dispositivo necesario para la presente invención. Con el fin de disolver una muestra sólida polarizada con una pérdida mínima de polarización se necesita un dispositivo en el que la muestra se funda mientras está dentro del dispositivo en el que se polarizó. Los documentos anteriores dan a conocer espectrómetros de RMN que no contienen medios de polarización nuclear dinámica que comprenden medios de producción de un campo magnético y medios para fundir la muestra polarizada DNP mientras está dentro de un criostato y dentro de un campo magnético.

El documento WO-A-0023797 describe polarización nuclear dinámica de ^{129}Xe. Un dispositivo contiene un refrigerador de dilución de carga superior y un sistema de imán con una cámara de dedo frío que contiene en el orificio la muestra de ^{129}Xe. Se expone que se emplea un montaje de microondas para DNP, sin embargo este montaje de microondas no es parte del dispositivo que se describe en el ejemplo. Además no se describe que el dispositivo del ejemplo 1 contenga ningún medio de fusión. El xenón se puede calentar pero no fundir aislándolo térmicamente de la “cámara de mezclado”, aparentemente una cámara en la que se mezclan xenón y oxígeno (sin DNP). Además se describe la licuefacción del xenón, aunque el dispositivo aparentemente no contiene tales medios de licuefacción.

El propósito de la presente invención es proporcionar procedimientos y dispositivos para mejorar el procedimiento del estado de la técnica anterior para producir una muestra polarizada con un elevado nivel de polarización.

Resumen de la invención

De acuerdo con la presente invención, por lo menos algunos de los problemas con el estado de la técnica anterior se

resuelven mediante un dispositivo que tiene las características de la reivindicación independiente 1 y procedimientos que tienen las características mencionadas en la reivindicación 5. En concreto, la presente invención proporciona un procedimiento y medios para fundir una muestra sólida polarizada a partir de una unidad de polarización con una pérdida mínima de polarización. Se describen dispositivos y procedimientos para producir muestras fundidas (hiper)polarizadas, por ejemplo, sustancias de contraste o muestras analíticas.

Dispositivos y procedimientos mejorados adicionalmente tienen las características mencionadas en las reivindicaciones dependientes.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un aparato de polarización con medios para fundir una muestra polarizada por el aparato de polarización, es decir, la muestra sólida polarizada se funde mientras está dentro del dispositivo en el que se polarizó. En un modo de realización preferido de la invención, la cámara de polarización de la unidad de polarización y la cámara de fusión se combinan en una única cámara. De acuerdo con la invención, el dispositivo para producir una muestra fundida hiperpolarizada contiene un dispositivo de análisis por RMN que comprende bobinas para el análisis espectrográfico por resonancia magnética nuclear de dicha muestra fundida. De acuerdo con la presente invención, la polarización se puede conseguir, entre otros, mediante el uso de una sustancia de polarización, por ejemplo un compuesto que comprende radicales libres orgánicos paramagnéticos. Los datos de RMN obtenidos mediante el uso de dispositivos y procedimientos de acuerdo con la presente invención pueden ser datos de imágenes de RMN y/o datos de espectrometría por RMN.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra una vista lateral esquemática de un primer modo de realización de un dispositivo de acuerdo con la presente invención;

la figura 2 muestra un modo de realización de un recipiente de retención de muestras de acuerdo con la presente invención;

la figura 3 muestra esquemáticamente un modo de realización de un circuito de medición de resonancia magnética.

Descripción detallada de modos de realización que ilustran la invención

En procedimientos y dispositivos de acuerdo con la presente invención, se puede polarizar una muestra sólida de la muestra que se va a polarizar mientras se encuentra todavía en la fase sólida mediante cualquier procedimiento adecuado conocido, por ejemplo polarización por fuerza bruta, polarización nuclear dinámica o el procedimiento del refrigerador de espín, mientras se mantiene a una temperatura baja (por ejemplo, por debajo de 100 K) en un campo magnético fuerte (por ejemplo, 1-25 T). Una vez que la muestra sólida se ha polarizado, se funde con una pérdida mínima de polarización. En lo que sigue la expresión “medios de fusión” se considerará con el siguiente significado: un dispositivo capaz de proporcionar suficiente energía a la muestra sólida polarizada para fundirla.

De acuerdo con la presente invención, la fusión tiene lugar en un dispositivo combinado de polarización, fusión y análisis de RMN.

La ventaja de la invención descrita es que proporciona medios para disolver una muestra sólida polarizada con una pérdida mínima de polarización de un modo repetible. Esto es crucial para el uso de técnicas de hiperpolarización en estado sólido en obtención de imágenes médicas y análisis de espectrometría por RMN in vitro de alta resolución. En solución, las líneas de RMN son estrechas. Esto mejora considerablemente la relación señal a ruido y la resolución espectral y ofrece asimismo ventajas técnicas ya que las muestras no tienen que ser giradas como en relación con muestras sólidas.

Para la mayoría de las muestras sólidas, la tasa de relajación (pérdida de polarización en caso de hiperpolarización) aumenta rápidamente como función del inverso de la intensidad de campo. Por lo tanto, para estas muestras polarizadas es preferible que se mantengan en un campo magnético fuerte (por ejemplo, mayor de 0,1 T) mientras se manejan. Otras razones para la pérdida de polarización son igualmente conocidas, por ejemplo cambios bruscos de la orientación del campo magnético, gradientes magnéticos fuertes, o campos de radiofrecuencia y esto se debe evitar en la medida de lo posible. La fusión de la muestra polarizada se puede promover por diversos procedimientos, por ejemplo, ultrasonidos, calentamiento por microondas, irradiación con láser, radiación o conducción o cualquier otro medio que deposite en la muestra sólida la energía necesaria para fundirla. La tasa de relajación como función de la temperatura y el campo es única para cada muestra sólida y sistema de disolvente-soluto. Por lo tanto, es ventajoso optimizar la temperatura del proceso para una relajación mínima de la muestra real que se está fundiendo. En general, aunque no siempre, el campo magnético debe ser lo más fuerte posible. La T_1 mínima durante el proceso aumentará generalmente con el aumento del campo magnético.

El dispositivo para fundir una muestra sólida polarizada está dispuesto en un sistema de polarización nuclear dinámica (DNP). Este sistema de DNP comprende un imán con una intensidad de campo de 1-25 T o más que se sitúa en un criostato de bajas pérdidas con el fin de conseguir tiempos de mantenimiento criogénico óptimos. Para campos magnéticos por encima de, aproximadamente, 2 T, el imán debe ser superconductor. Para campos más bajos, se podrían preferir imanes más sencillos. Un sistema de DNP especialmente preferido consiste en un imán superconductor diseñado para una intensidad de campo de 2-25 T. El imán se sitúa en un criostato de pérdidas ultrabajas para conseguir un tiempo de mantenimiento criogénico óptimo. La homogeneidad del campo requerida depende de la muestra, pero típicamente tendrá que ser +/- 0,2 mT a lo largo del volumen de la muestra. Esto se puede conseguir proporcionando compensadores lineales de campo incluso para grandes muestras. En correspondencia, la estabilidad del campo durante la polarización debe ser mejor que el criterio de homogeneidad, es decir la deriva del campo debe ser menor que la inhomogeneidad. El imán se diseña para albergar un espacio de baja temperatura para refrigerar la muestra. El criostato preferido del imán superconductor se dota preferiblemente con un baño de helio bombeado o por lo menos un espacio frío en el orificio del imán. El baño de helio puede estar contenido en un tubo que está térmicamente aislado (por ejemplo, aislado por vacío) del depósito de helio del imán aunque conectado con el mismo mediante un capilar para permitir el llenado desde el depósito del imán. El espacio de temperatura baja puede ser simplemente un cilindro (fabricado de acero inoxidable de pared delgada o cobre u otro material no magnético o combinaciones de los mismos) con el extremo inferior cerrado. Con el fin de obtener las temperaturas más bajas posibles y el consumo criogénico más bajo, el espacio de baja temperatura se sitúa preferiblemente en vacío dentro del tanque de helio del imán superconductor y el cilindro de baja temperatura puede estar preferiblemente unido térmicamente en lugares adecuados en el orificio, por ejemplo al escudo refrigerado por vapor de helio y al escudo refrigerado por nitrógeno líquido o similar. El cilindro de baja temperatura puede estar conectado preferiblemente al tanque de helio mediante un capilar en su base. El flujo de helio puede estar controlado por una válvula de aguja regulada desde el exterior, manual o automáticamente por medios de control computerizados o similar. El flujo de helio en el baño de helio se puede controlar mediante una válvula de aguja motorizada. El nivel de líquido se puede monitorizar, por ejemplo mediante un resistómetro de carbono Allen Bradley y la válvula de aguja controlada manual o automáticamente para mantener un nivel fijo. Con el fin de conseguir temperaturas más bajas del orden de 1 K (^{4}He), el baño puede ser bombeado y la temperatura del baño se puede determinar a través de la presión de vapor de helio medida, por ejemplo, mediante un transductor de capacidad absoluta o un elemento Pirani. Si se refrigera por gas entonces se puede utilizar una medición de temperatura para controlar la válvula de aguja. El criogénico, por ejemplo helio o nitrógeno, se podría suministrar igualmente desde un depósito externo. Se podrían prever asimismo refrigeradores de ciclo cerrado ("libres de criogénico"), tanto para la refrigeración del imán como para la refrigeración del espacio frío. La muestra se polariza mediante radiación de microondas a la frecuencia adecuada. Un montaje de microondas se prevé para irradiación. El montaje de microondas se puede implementar en una variedad de maneras. Para frecuencias más bajas (menores de, por ejemplo, 200 GHz), se puede utilizar una guía de ondas para guiar las ondas hasta el espacio de la muestra. Para frecuencias más altas se pueden emplear procedimientos cuasi ópticos. El espacio de la muestra se construye preferiblemente como una estructura de microondas resonante. La estructura de microondas se configura preferiblemente para permitir una colocación e intercambio fácil de muestras y una refrigeración eficiente de las muestras. Una vez polarizada, la muestra se funde por medio de un dispositivo y procedimiento de acuerdo con la presente invención, como se describe a continuación.

Un modo de realización de la presente invención se ilustra esquemáticamente en la figura 1. La figura 1 muestra un ejemplo de un dispositivo de criostato 1 para polarizar una muestra sólida, dispositivo 1 que está provisto de unos medios de fusión de la muestra sólida polarizada de acuerdo con la presente invención. El dispositivo 1 (que se muestra encerrado por líneas discontinuas) comprende un criostato 2, que contiene unos medios de polarización 3, por ejemplo, una cámara de microondas 3a conectada mediante una guía de ondas 3b a una fuente de microondas 3c, en un orificio central 6 rodeado por unos medios de producción de un campo magnético tales como un imán superconductor 5. Los criostatos y medios de polarización para polarizar muestras sólidas son bien conocidos en el estado de la técnica y su construcción no se describirá en detalle. El orificio 6 se extiende verticalmente hacia abajo hasta por lo menos el nivel de una región cercana al imán superconductor 5 donde la intensidad del campo magnético es lo suficientemente elevada, por ejemplo, entre 1-25 T o más, por ejemplo 3,5 T, para que tenga lugar la polarización de la muestra. El orificio central 6 se puede sellar y se puede vaciar hasta presiones bajas, por ejemplo presiones del orden de 100 Pa (1 mbar) o menos. Unos medios para la introducción de muestras tales como un tubo de transporte de muestras 7 retirable pueden estar contenidos dentro del orificio 6 y este tubo 7 se puede insertar desde arriba del orificio hacia abajo hasta una posición dentro de la cámara de microondas 3a en la región P. La región P se refrigera mediante helio líquido a una temperatura lo suficientemente baja para que tenga lugar la polarización, por ejemplo temperaturas del orden de 0,1-10 K. El tubo 7 se puede sellar en su extremo superior de cualquier modo adecuado con el fin de retener el vacío parcial en el orificio 6. Un recipiente de retención de muestras, tal como un vaso de retención de muestras 9, se puede ajustar, de modo preferiblemente retirable, sobre el extremo inferior del tubo de transporte de muestras 7. Este vaso 9 cubre el fondo del tubo 7 y pretende albergar cualquier muestra introducida en el tubo 7. El vaso 9 está fabricado preferiblemente de un material de peso ligero con una capacidad de calor específico baja tal como espuma de plástico, por ejemplo poliestireno, de modo que la capacidad calorífica del vaso 9 sea lo más baja posible. Un tubo de entrada de He 10 sellable (mostrado mediante una línea discontinua por simplicidad de la ilustración) se extiende desde la parte superior del orificio 6 hasta la

base del vaso 9.

En un procedimiento de acuerdo con la presente invención, se polariza una muestra en el vaso de retención de muestras 9 del modo normal y a continuación se lleva a fase líquida por fusión. Esta fusión de la muestra polarizada en el vaso de retención de muestras 9 se realiza mientras la muestra polarizada se encuentra todavía dentro del dispositivo de criostato 1. Esto se puede conseguir proporcionando unos medios para aplicar energía a la muestra sólida polarizada, por ejemplo ultrasonidos, energía electromagnética, o poniendo la muestra sólida polarizada en contacto con una superficie o sustancia caliente. En el dispositivo mostrado en la figura 1, la muestra sólida polarizada se funde en el vaso de retención de muestras 9 por un medio para aplicar energía a la muestra sólida polarizada en forma de un láser 8 montado por fuera del criostato que dispara radiación electromagnética a través de una fibra óptica 4 sobre la muestra en el vaso de retención de muestras 9.

Un ejemplo de un modo de realización de un procedimiento de acuerdo con la presente invención para fundir una muestra sólida que ha sido polarizada mientras está en el estado sólido tiene las siguientes etapas: la muestra, preferiblemente en forma de polvo, granos o perlas con el fin de facilitar una fusión rápida y homogénea, aunque posiblemente en la forma de un líquido a temperatura ambiente, se introduce en el vaso de retención de muestras 9 en el fondo del tubo de transporte de muestras 7; el tubo de transporte de muestras 7 se introduce en el orificio 6 de modo que el vaso de retención de muestras 9 se sitúe en un campo magnético con la necesaria intensidad de campo, el orificio 6 se sella al vacío y se evacúa hasta su presión de trabajo; la muestra aún sólida se polariza, preferiblemente se hiperpolariza; el orificio 6 se presuriza a presión atmosférica; si el vaso de retención de muestras 9 está bajo la superficie del helio líquido en el criostato entonces el tubo de transporte de muestras 7 se eleva hasta que se encuentra por encima de la superficie del helio; se activan los medios para aplicar energía a la muestra sólida polarizada, se aplica energía a la muestra sólida, por ejemplo mediante el láser 9 y la fibra óptica 4 y se funde la muestra sólida. Finalmente, se realiza una etapa adicional de análisis de la muestra líquida polarizada mediante RMN.

Preferiblemente, este procedimiento se automatiza, por ejemplo controlándose por un ordenador (no mostrado).

Cuando la muestra sólida polarizada se funde dentro de la unidad de polarización entonces la muestra sólida polarizada se funde mientras se mantiene en el campo magnético fuerte de la unidad de polarización o cerca del área del campo magnético fuerte del imán con el fin de minimizar cualquier pérdida de polarización de la muestra. Si la muestra se polariza en un baño de helio (o nitrógeno), la muestra se puede elevar desde el baño una corta distancia, por ejemplo 5 cm o 10 cm, para drenar el refrigerante líquido antes de la fusión. La muestra experimentaría aun así una parte significativa del campo magnético de la unidad de polarización. La muestra sólida podría fundirse a continuación y opcionalmente, analizarse mediante RMN.

En el modo de realización de la presente invención mostrado en la figura 1, el instrumento de análisis por RMN se dispone en el mismo instrumento que la unidad de polarización y la unidad de fusión. Esto se muestra en la figura 1 mediante una pluralidad de bobinas de análisis 31-31”, es decir, bobinas de imagen por resonancia magnética nuclear y/o bobinas de espectrometría por resonancia magnética nuclear. Las bobinas que se pueden utilizar para compensación lineal y adquisición de señal de RMN se pueden colocar en posiciones que son conocidas a partir de RMN analítica de alta resolución. En este caso, la fusión de la muestra polarizada tiene lugar en la misma área que la obtención de imágenes de la muestra polarizada fundida y el tiempo de transporte entre el área de fusión y el área de obtención de imágenes es cero. Esto es ventajoso, ya que en este caso no hay necesidad de mover la muestra fuera del campo magnético del imán superconductor cuando se realiza el análisis es decir obtención de imágenes o espectrometría y se elimina la pérdida de polarización de la muestra debido al transporte. La pérdida de polarización entre la polarización en el estado sólido y la polarización en el estado fundido se puede minimizar fundiendo rápidamente la muestra. Adicionalmente, la baja temperatura de funcionamiento de las bobinas inmersas en helio líquido mejora la relación señal a ruido en un factor significativo (superior a 3).

Sin embargo, en algunos casos, los requerimientos relativos a la intensidad de campo y temperatura pueden no ser idénticos para la polarización y la detección por RMN y se pueden proporcionar medios para mover una muestra de una parte del imán a otra. La detección por RMN podría realizarse ventajosamente a un campo menor o mayor del óptimo para el proceso de DNP. Así pues una implementación sería que la polarización DNP se realice en gas de helio frío en el borde inferior del imán (es decir en un campo menor, por ejemplo 3,35 T). El campo tendría que ser sometido a ajuste de homogeneidad en esta área para conseguir la homogeneidad requerida. Una vez polarizada la muestra se podría levantar hasta el centro del imán (que tiene un mayor campo, por ejemplo de 9,4 T y homogeneidad) para la fusión y detección por RMN. Además, la muestra se podría levantar hasta un lugar intermedio para la fusión y a continuación moverse hasta el centro del imán para la detección por RMN.

Una variación concebible de la invención es la incorporación de un soporte de muestras múltiple en el dispositivo de modo que se puedan polarizar varias muestras a la vez o secuencialmente y fundir una a una. Es concebible asimismo utilizar un sistema en el que se funden varias muestras y se analizan simultáneamente. Como es obvio para el experto en la

técnica, un sistema de soporte de múltiples muestras se puede fabricar de muchos modos diferentes, por ejemplo utilizando un soporte de tipo carrusel o un soporte de tipo rejilla.

En un modo de realización es posible dotar a un equipo de RMN del estado de la técnica anterior con un dispositivo de acuerdo con la presente invención con el fin de producir un aparato que pueda producir muestras con una elevada polarización por DNP. Con el fin de hacer esto el equipo de RMN necesita ser provisto con un espacio a baja temperatura que esté en un campo magnético. Con el fin de conseguir esto, cualquier imán de RMN ordinario que tenga un tamaño de orificio adecuadamente ancho se puede equipar con un criostato de flujo e instrumentación como se describe a continuación con el fin de permitir la producción de soluciones de moléculas con polarización nuclear mejorada DNP. Un criostato de flujo es una cámara de vacío aislada que se puede insertar en el orificio de un imán diseñado normalmente para tener un orificio a temperatura ambiente, permitiendo así que la temperatura del orificio descienda mediante una corriente de producto criogénico frío. El criostato de flujo se conecta habitualmente a una fuente externa de producto criogénico mediante una línea de transferencia y el flujo de producto criogénico dentro del criostato de flujo refrigera el orificio del imán y forma un espacio de baja temperatura. El criostato de flujo se puede equipar con medios, descritos a continuación, para permitir la polarización de muestras sólidas por DNP y se puede equipar con instrumentación, descrita a continuación, para la detección de señales nucleares en el estado sólido y en disolución. Nótese que en los sistemas de DNP dedicados a análisis de RMN o producción de agentes para obtención de imágenes hiperpolarizadas el espacio de baja temperatura se integra preferiblemente en el criostato del imán.

La fusión por láser se puede escoger como un ejemplo del procedimiento. Un láser de diodo, o cualquier otro láser conocido o fuente de luz conocida, con una potencia de salida de 100 W es un producto comercial habitual. Se podría llevar una muestra de base acuosa de 1 µl (aproximadamente, 1 mg) de 1 K a 300 K en 6,4 ms.

Cp (hielo) = 1,67 J/K/g (no constante con la temperatura, se sobreestima intencionadamente)

Cp (agua) = 4,18 J/K/g

Calor de fusión = 79,8 J/g

m (agua) = 1 mg

Energía (1-273 K) = 1,67 J/K/g*272 K*1 mg = 450 mJ

Energía (fusión) = 79,8J/g*1 mg = 80 mJ

Energía (273-300 K) = 4,18 J/K/g*27 K*1 mg = 113 mJ

Total = 643 mJ

Tiempo para suministrar 623 mJ mediante un láser de 100 W = 643 mJ/100 W = 6,4 ms

Usando un láser menos potente se aumentaría el tiempo de fusión proporcionalmente. Se encuentran disponibles láseres de diodo para una variedad de longitudes de onda a esos niveles de potencia y la propia muestra sólida podría ser capaz preferiblemente de absorber la energía luminosa, o se podría dopar con una molécula absorbente, o la interfaz con la muestra sólida se podría recubrir con un material absorbente. Así pues la longitud de onda se puede elegir en correspondencia con las características de absorción de la muestra sólida o la placa sobre la que se encuentra soportada. Se prefiere un material de placa de muestra con una buena absorción de la energía del láser y una conductividad térmica baja para una buena eficiencia de fusión. Un espejo controlado por corriente puede controlar el haz de láser o, alternativamente, la muestra se puede mover y mantener estacionario el láser.

En otro modo de realización de la presente invención la muestra sólida polarizada se funde poniéndola en contacto térmico con un líquido caliente. Esto se puede conseguir inyectando o insertando la muestra como un líquido (que se congelaría subsiguientemente en el criostato, por ejemplo) o sólido con capacidad de fluir, por ejemplo polvo, perlas, etc., en un espacio de recepción de muestras en un capilar. Opcionalmente el espacio de recepción de muestras puede estar rodeado por una bobina de solenoide. El capilar se puede introducir en el criostato y la muestra se congela y polariza como se describió anteriormente. Tras la polarización se puede inyectar un volumen de líquido caliente en el espacio de recepción de muestras a través del tubo capilar y la muestra sólida se funde rápidamente. Alternativamente, el espacio de recepción de muestras podría estar rodeado por y en contacto térmico con, unos medios para aplicar energía a la muestra sólida polarizada en forma de una cámara o bobina de conducto capaz de ser llenado con un líquido caliente. De este modo la muestra polarizada se puede fundir por la energía calorífica transferida del líquido caliente al espacio de recepción de muestras a través de las paredes de la cámara o bobina. De este modo, se evita diluir la muestra. Preferiblemente el líquido inyectado servirá asimismo como un medio de igualación de susceptibilidades para la bobina de solenoide. La muestra fundida polarizada se puede analizar in situ o se puede sacar alternativamente del capilar hasta un

área distinta de espectroscopía o de obtención de imágenes.

Aunque se ha descrito calentar con un láser y un líquido caliente, se puede utilizar cualquier procedimiento para aplicar energía y de hecho es posible una combinación de fuentes para aplicar energía térmica a la muestra. Por ejemplo la fusión con láser podría estar asistida por un elemento calefactor eléctrico. Es importante que la fusión tenga lugar en una escala de tiempo de T_1 (o preferiblemente menor) para el espín nuclear. La pérdida de polarización durante la fusión debe ser menor del 99%, preferiblemente menor del 90%, todavía más preferiblemente menor del 10% y estos distintos niveles de pérdida de polarización se pueden conseguir de modo reproducible adaptando la velocidad de fusión de la muestra sólida polarizada. Es preferible asimismo que el suministro de energía a la muestra se regule para mantener líquida la muestra tras la fusión de modo que se pueda realizar la obtención de imágenes en la muestra fundida.

Un soporte de muestras y una estructura de microondas adecuada se pueden colocar en el espacio frío con el fin de conseguir irradiar la muestra con microondas. La estructura de microondas puede ser una antena de bocina o una cámara unida al extremo de una guía de ondas (como se muestra en la figura 2) o un conjunto de espejos de Fabry-Perot o cualesquiera otras estructuras de irradiación de microondas adecuadas. La estructura de microondas se diseña preferiblemente para actuar como una cámara de resonancia para las microondas con el fin de aumentar la intensidad del campo de microondas en la estructura de microondas. Para frecuencias más bajas (inferiores, aproximadamente, a 200 GHz) se pueden utilizar convenientemente guías de ondas para guiar las ondas hacia la estructura irradiante. La geometría y dimensiones de la guía de ondas se escogen con el fin de reducir las pérdidas de microondas. Preferiblemente la guía de ondas se diseña para tener una carga térmica en el espacio de baja temperatura tan baja como sea posible y se puede fabricar, por ejemplo, de acero inoxidable de paredes delgadas recubiertas con plata. Se podrían utilizar igualmente guías de ondas corrugadas. A frecuencias más altas se pueden emplear procedimientos cuasi ópticos y las microondas se pueden guiar con lentes y espejos. La estructura de microondas tiene preferiblemente aberturas para permitir un cambio fácil de la muestra y una refrigeración eficiente de la muestra. Un oscilador de microondas adecuado genera las microondas, por ejemplo un oscilador de diodo IMPATT, o un oscilador de Gunn amplificado IMPATT, o un BWO o similar. Además, el oscilador de microondas puede ser una parte integral de la estructura resonante para irradiar la muestra. Así pues el dispositivo activo que produce las microondas se puede situar físicamente en el imán cerca de la muestra por lo que se reducirían las pérdidas de transmisión.

La figura 2 muestra una vista en perspectiva de una parte de un modo de realización de unos medios de polarización 3 destinados a situarse dentro del criostato de un sistema de DNP. Esto comprende una cámara de microondas 3a conectada mediante una guía de ondas 3b a una fuente de energía de microondas (no mostrada). La cámara 3a tiene una pared externa 3d sustancialmente cilíndrica, una placa terminal superior 3e y una placa terminal inferior 3f. La cámara 3a se fabrica de un material reflectante de microondas tal como latón. La placa terminal superior 3e tiene una abertura circular central 3g con un diámetro adaptado para permitir que un vaso de retención de muestras 9 (no mostrado) entre en la cámara 3a. Las placas terminales superior e inferior 3e, 3f tienen una pluralidad de disyuntores 3h que están tapados por una malla reflectora de microondas 3i que permite la introducción en la cámara 3a de helio líquido a la vez que evita que las microondas abandonen la cámara 3a a través de los disyuntores 3h. La cámara 3a se monta en el extremo inferior 3j de la guía de ondas 3b y una ranura 3k en la pared 3d de la cámara 3a se alinea con una ranura 3l similar en el extremo inferior 3j de la guía de ondas 3b con el fin de permitir que las microondas pasen de la guía de ondas 3b al interior de la cámara 3a. Las dimensiones de las ranuras 3k, 3l están adaptadas para optimizar el flujo de microondas al interior de la cámara 3a. Por ejemplo, si el diámetro interno de la cámara es de 28 mm, la altura interna es de 28 mm y la anchura interna de la guía de ondas es de 7 mm, entonces las ranuras pueden tener una altura de 5-10 mm y una anchura de 2-7 mm. El extremo inferior 3j de la guía de ondas 3b está ahusado hacia el fondo con el fin de actuar como un reflector de microondas para aumentar la cantidad de energía de microondas acoplada en la cámara 3a. Ángulos de conicidad adecuados dependen de las dimensiones de la guía de ondas, la frecuencia de microondas utilizadas y las dimensiones de las ranuras 3k, 3l, aunque pueden estar entre 5° y 60°, aunque preferiblemente entre 15° y 30°. Las dimensiones de la cámara 3a, guía de ondas 3b, ranuras 3k, 3l están adaptadas de modo que la cámara 3a actúe como una cámara de resonancia para la energía de microondas. Con el fin de medir la polarización de una muestra contenida en un vaso de retención de muestras, la cámara puede estar provista opcionalmente con una bobina de sondeo de RMN 51 central. Esta se puede fabricar adecuadamente de un cilindro fabricado de PTFE provisto con, dependiendo de la orientación del campo estático, bobinados de cobre en forma helicoidal o de derivación (no mostrados) y conectado a medios de detección adecuados.

En este modo de realización, se sitúa una muestra en un vaso de retención de muestras 9 bajado hasta el centro de la cámara 3a (dentro de la bobina de sondeo si hay una bobina de sondeo). La fuente de radiación de microondas se activa y la muestra se irradia hasta que se polariza. A continuación se puede fundir por medio de los medios para aplicar energía a la muestra polarizada, por ejemplo una fibra óptica 4 (mostrada mediante una línea discontinua por sencillez de la ilustración) unida a un láser 8, descrito anteriormente y mostrado en la figura 1 y conectada a un orificio de entrada de luz láser 33 en la pared 3d de modo que la luz láser transmitida a través de la fibra óptica 4 se dirige sobre la muestra sólida polarizada.

En un segundo modo de realización de una cámara de acuerdo con la presente invención, la placa de extremo inferior 3f tiene un orificio central 3m del mismo diámetro que un vaso de retención de muestras 9. Esto permite que el vaso de retención de muestras 9 descienda a través de la cámara 3a y hasta el fondo de la misma. Un recipiente de recepción de muestras podría estar provisto de una pluralidad de vasos de retención de muestras separados verticalmente. Estos vasos podrían tener la altura de la cámara 3a o una fracción de la misma. Si son de la misma altura que la cámara 3a sería posible exponer una primera muestra en un vaso a las microondas en la cámara 3a mientras que una segunda muestra en un segundo vaso se sitúa fuera de la cámara, aunque aun así muy próxima al campo magnético fuerte. Cuando la primera muestra está lo suficientemente polarizada el recipiente de recepción de muestras se puede mover verticalmente de modo que la segunda muestra en el segundo vaso esté dentro de la cámara 3a y la primera muestra polarizada en el primer vaso se mantenga polarizada en el campo magnético exterior a la cámara 3a. Esto se puede repetir hasta que todas las muestras han sido polarizadas, a continuación todas las muestras pueden ser fundidas a la vez, utilizando unos medios, o una pluralidad de medios, para aplicar energía a la muestra sólida polarizada. Alternativamente, cada muestra polarizada podría fundirse por turnos en el campo magnético fuerte en la unidad de DNP o en el campo magnético de un dispositivo de obtención de imágenes o de espectrometría.

La detección por RMN es deseable particularmente para aplicaciones analíticas. Para otras aplicaciones, la detección por RMN proporciona opcionalmente una medida de la polarización nuclear. La bobina de detección por RMN podría ser de cualquier diseño conocido, por ejemplo en forma de solenoide o de derivación. Habitualmente la bobina (inductancia) se sintoniza con la frecuencia de RMN con un condensador y se iguala a la impedancia característica del cableado. La bobina de RMN se podría sintonizar e igualar a un número de frecuencias con el fin de detectar los núcleos de interés de más de una especie nuclear. Los condensadores se podrían montar cerca de la bobina en el espacio frío. Esto permitiría obtener los máximos valores de Q. En el caso de que no sea práctico tener los condensadores cerca de la bobina, se pueden situar entonces por fuera del espacio frío y conectarse al espacio de baja temperatura mediante una línea de transmisión. La línea de transmisión podría ser coaxial, de par trenzado, de línea de cinta, o cualquier otro cableado adecuado. La elección será un compromiso entre la carga térmica sobre el espacio frío y la atenuación de la señal. Se podrían prever igualmente varias bobinas. Ellas se podrían sintonizar para dos frecuencias de RMN y permitirían que se realice RMN de resonancia doble (desacoplamiento, polarización cruzada, etc.) tanto en estado sólido como en fase líquida. Esto podría permitir asimismo la detección simultánea de más núcleos. El espectrómetro tendría que tener entonces múltiples receptores. Opcionalmente, la señal de RMN de los diversos núcleos se podría adquirir secuencialmente. Con el fin de permitir analizar múltiples muestras en un corto período de tiempo, se puede proporcionar un carrusel de muestras para mover las muestras. Además, la fusión de la muestra sólida se puede detectar por medios ópticos, con el fin de realizar un análisis de RMN reproducible. Esto se puede comprobar usando medios de fotodetección óptica opcionales dentro o fuera de la cámara de análisis de RMN. Como algunos de los núcleos de interés pueden tener valores muy cortos de T_1 puede ser importante garantizar el análisis tan pronto como el proceso de fusión ha finalizado. Por lo tanto es preferible tener medios dispuestos para la excitación/detección coincidente de todos los núcleos de interés. Si el circuito de detección de RMN está refrigerado se obtiene entonces una mejor relación señal a ruido. Además, la refrigeración del amplificador de señal es frecuentemente ventajosa. Consecuentemente el amplificador de señal se puede situar cerca del circuito de detección de RMN y preferiblemente en el espacio frío. Bobinas superconductoras y detectores SQUID son otros dispositivos que están disponibles para mejorar la relación señal a ruido.

Una circuitería sencilla y barata que se puede utilizar para mediciones de polarización sencilla se muestra en la figura 3. El dispositivo es un simple espectrómetro de resonancia magnética de radiofrecuencia. Un dispositivo tal se puede utilizar para determinar la polarización de la muestra sólida antes de que se funda y utiliza cualquiera de las bobinas de detección anteriormente descritas. El circuito de RF consiste en un VCO (oscilador controlado por tensión) 81, un acoplador direccional 83, un híbrido de 180° 85, un mezclador 87, un LNA (amplificador de ruido bajo) 89, un filtro de paso bajo 91, una tarjeta de adquisición de datos de PC 93 y bobinas de RM (o excitación) sintonizadas e igualadas 95 (que ofrecen un campo magnético B_1) dispuestas para proporcionar un campo casi uniforme transversal a la dirección del campo estático B_0 procedente de las bobinas de campo estático 97. Las bobinas 95 se sintonizan a la frecuencia de RM y se igualan a la impedancia característica de la línea de transmisión (por ejemplo, 50 Ω). El VCO 81 (o generador de funciones) genera una señal de onda continua que es dividida por el acoplador direccional 83 (divisor) en dos señales, que excita el oscilador local del mezclador 87 y la otra el híbrido de 180° 85 que alimenta la bobina de RM 95. Se pueden utilizar atenuadores fijos (no mostrados) para ajustar los niveles de señales. El VCO 81 debe ser capaz de ser modulado en frecuencia sobre un intervalo de frecuencias suficiente para cubrir el intervalo espectral de interés. La velocidad de modulación podría ser típicamente de 5-50 Hz y la señal de modulación se suministra sincrónicamente con la adquisición de señal (promedio de señal). Preferiblemente la señal de modulación y la adquisición de señales se generan a partir de una tarjeta de adquisición de datos de PC 93 y la señal está disponible convenientemente para análisis de datos posterior. Se observa un cambio en el coeficiente de reflexión a medida que la frecuencia es barrida mediante la resonancia magnética. La señal de reflexión es amplificada por el LNA 89 y alimentada al mezclador 87. Ajustando las longitudes de cables se puede elegir una señal de absorción o dispersión. El ancho de banda de las bobinas de RM 95 produce por sí mismo una línea de base parabólica, que tiene que ser restada de la señal. La línea de base se puede adquirir antes de introducir la muestra o se puede ajustar con una función polinómica (o función “spline”) fuera de las regiones de señal. El ancho de

banda de la bobina se puede ajustar para un rendimiento óptimo de diversas maneras, por ejemplo, amortiguación resistiva, sobreacoplamiento que ofrece un mejor resultado, o, preferiblemente, cargando activamente las bobinas 95 con el LNA 89. El ancho de banda natural de una bobina sintonizada en este régimen de frecuencia es de varios cientos de Hz, lo que proporciona un ancho de banda insuficiente para la mayoría de las aplicaciones. La amortiguación resistiva aumenta el ancho de banda útil hasta un nivel aceptable. Sin embargo, esto compromete la relación de señal a ruido por la raíz cuadrada del aumento. Esto es aceptable hasta cierto punto ya que la amplitud y ruido de fase del VCO determinan a menudo la relación de señal a ruido. El campo magnético podría ser cualquiera de unos pocos de mT a muchos T dependiendo de la relación giromagnética del espín y la frecuencia del VCO 81.

Los modos de realización anteriormente mencionados pretenden ilustrar la presente invención y no pretenden limitar el ámbito de protección reivindicado por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para producir una muestra hiperpolarizada fundida, comprendiendo dicho dispositivo:

a) un criostato capaz de recibir un recipiente de retención de muestras para retener una muestra sólida polarizable;

b) un sistema de polarización nuclear dinámica para hiperpolarizar dicha muestra sólida a una temperatura del orden de 0,1 a 10 K, comprendiendo dicho sistema de polarización nuclear dinámica un imán para generar un campo magnético con una intensidad de campo de 1-25 Teslas o más dentro de dicho dispositivo y un montaje de microondas para irradiar dicha muestra;

c) medios para fundir dicha muestra sólida hiperpolarizada (4, 8) en una escala de tiempo de T_1 o menor para el espín nuclear, mientras que dicho recipiente de retención de muestras se encuentra dentro de dicho criostato y dentro de dicho campo magnético y

d) un dispositivo de análisis por RMN que comprende bobinas (31-31'') para el análisis espectroscópico por resonancia magnética nuclear de dicha muestra fundida.

2. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichos medios para fundir dicha muestra sólida hiperpolarizada y dichas bobinas (31-31'') están adaptados de tal modo que la fusión de dicha muestra hiperpolarizada puede tener lugar en la misma área que el análisis de dicha muestra fundida hiperpolarizada.

3. Dispositivo de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que los medios para fundir dicha muestra sólida hiperpolarizada son ultrasonidos, calentamiento por microondas, irradiación láser, radiación o conducción.

4. Dispositivo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que el recipiente de retención de muestras es un soporte de múltiples muestras y diversas muestras sólidas polarizables se pueden hiperpolarizar a la vez o secuencialmente.

5. Procedimiento para producir una muestra fundida hiperpolarizada que comprende las etapas de:

a) introducir una muestra en un recipiente de retención de muestras en el criostato de un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores;

b) hiperpolarizar dicha muestra dentro de dicho criostato de dicho dispositivo por medio del sistema de polarización nuclear dinámica de dicho dispositivo;

c) fundir dicha muestra hiperpolarizada en una escala de tiempos de T_1 o menor para el espín nuclear mientras se encuentra dentro de dicho criostato (2) y dentro del campo magnético producido por los medios de producción de campo magnético de dicho dispositivo;

y

d) realizar un análisis espectroscópico por resonancia magnética nuclear de dicha muestra fundida hiperpolarizada con las bobinas (31-31'') para el mencionado análisis de dicha muestra fundida hiperpolarizada de dicho dispositivo.

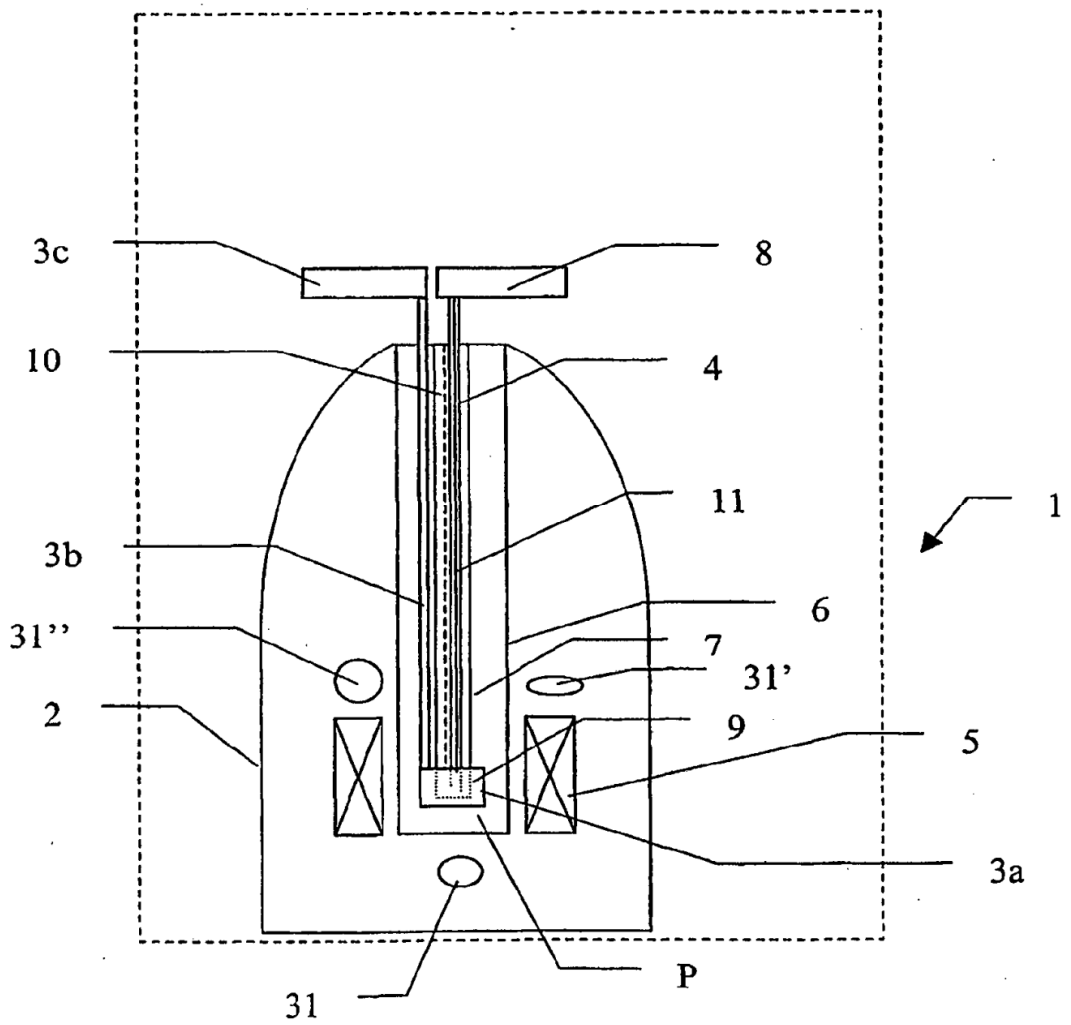

Figura 1

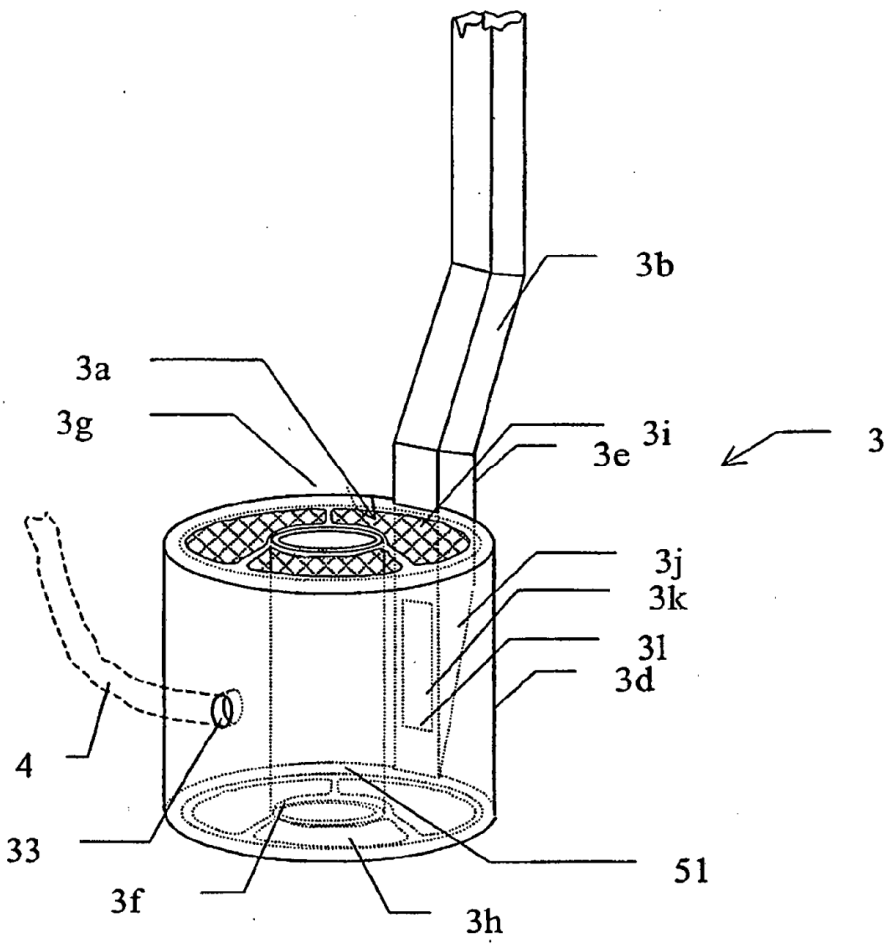

Figura 2

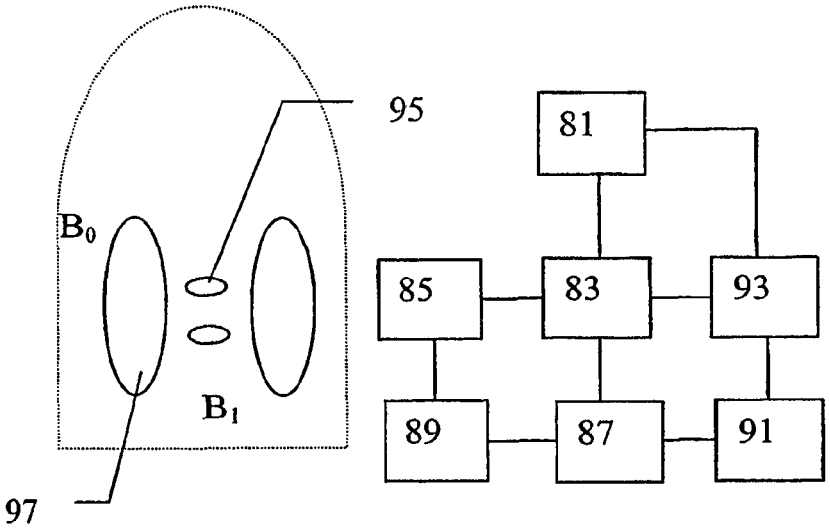

Figura 3