

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 206**

51 Int. Cl.:

G01R 33/28 (2006.01)

G01R 33/31 (2006.01)

G01R 33/38 (2006.01)

F25B 9/14 (2006.01)

G01R 33/3815 (2006.01)

F25D 19/00 (2006.01)

G01R 33/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2008** **E 08743511 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015** **EP 2135106**

54 Título: **Procedimiento y aparato para hiperpolarizar materiales para técnicas de RM potenciadas**

30 Prioridad:

02.04.2007 US 695411

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

21.09.2015

73 Titular/es:

GENERAL ELECTRIC COMPANY (100.0%)
1 River Road
Schenectady, NY 12345, US

72 Inventor/es:

URBHAN, JOHN A.;
ARDENKJAER-LARSEN, JAN;
STAUTNER, ERNST W.;
MANGANO, ROY A.;
FEENAN, PETER J.;
MANGANO, ROY A. y
REEVES, DAVID G.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 546 206 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

Procedimiento y aparato para hiperpolarizar materiales para técnicas de RM potenciadas

La invención se refiere en general a un procedimiento y aparato para polarizar muestras para su uso en la formación de imágenes por resonancia magnética (MRI).

La presente invención se refiere al análisis por resonancia magnética nuclear (RMN), en particular a la espectroscopía de formación de imágenes por resonancia magnética nuclear (MRI) y por RMN de alta resolución analítica. La MRI es una técnica de diagnóstico que se ha vuelto particularmente atractiva para los médicos debido a que esta es no invasiva y no comporta exponer al paciente bajo estudio a potencialmente ninguno tal como el procedente de los rayos X. La espectroscopía por RMN de alta resolución analítica se usa de forma rutinaria en la determinación de la estructura molecular.

La espectroscopía de MRI y por RMN carece de un cierto grado de sensibilidad debido a la polarización normalmente muy baja de los espines nucleares de los agentes de contraste que se usan habitualmente. Existe un número de técnicas para mejorar la polarización de los espines nucleares. Estas técnicas se conocen como técnicas de hiperpolarización y conducen a un aumento en la sensibilidad. En las técnicas de hiperpolarización, una muestra de un agente de formación de imágenes, por ejemplo, ^{13}C -piruvato u otro agente, se introduce o se inyecta en el sujeto que se está sometiendo a formación de imágenes. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "polarizar" se refiere a la alineación de los espines nucleares de un agente para su uso adicional en MRI. Además, tal como se usa en el presente documento, la expresión "hiperpolarizado" se refiere a polarizado hasta un nivel por encima del que se encuentra a temperatura ambiente y a 1 T, lo que se describe adicionalmente en el documento US 6.466.814.

En muchos casos, el agente de formación de imágenes experimenta esta hiperpolarización en un aparato muy cerca de su uso final. Esto es debido al periodo de vida normalmente corto (el tiempo de relajación longitudinal T1) de la polarización que da lugar a que los espines se relajen de vuelta a la polarización de equilibrio térmico. Una técnica de este tipo para polarizar espines nucleares usa la polarización nuclear dinámica para polarizar los espines en el estado sólido. El aparato que se usa para producir las muestras hiperpolarizadas está provisto con un espacio de baja temperatura que se encuentra en un campo magnético. Tal como se construye habitualmente, el aparato está equipado con un criostato de flujo que incluye una cámara aislada de vacío, insertada en el taladro de un imán. El criostato se enfría por medio de una corriente de un criógeno frío proporcionada por un suministro de criógeno externo a través de una línea de transferencia y un dispositivo de bombeo, y el flujo de criógeno al interior del criostato de flujo enfría el taladro del imán y forma el espacio de baja temperatura.

Los dispositivos de bombeo que se usan en la actualidad para proporcionar la corriente de criógeno frío son unos sistemas de bombeo de ciclo abierto que son poco deseables para su uso en un escenario clínico por numerosas razones. En primer lugar, los sistemas de bombeo de ciclo abierto son grandes y generan unos niveles elevados de ruido. Además, los sistemas de bombeo de ciclo abierto son costosos y difíciles de operar debido a la gran cantidad de criógeno que se consume en el procedimiento de bombeo. Es decir, con el fin de proporcionar una corriente de criógeno frío al criostato de flujo, se evapora una porción considerable del criógeno líquido. En un sistema de bombeo de ciclo abierto, una gran medida de este criógeno evaporado no puede recuperarse. Por lo tanto, es necesaria una gran cantidad de criógeno para hiperpolarizar una muestra, lo que aumenta de forma significativa el coste de operación del sistema.

Además de añadir costes a la operación del sistema de bombeo, la incapacidad de recuperar el criógeno evaporado en un sistema de bombeo de ciclo abierto también conduce a una falta de eficiencia global del sistema. Es decir, una operación continua de un sistema de bombeo de ciclo abierto no es posible debido a la pérdida de criógeno que está asociada con la hiperpolarización de cada muestra de agente de formación de imágenes. Por lo tanto, solo se obtiene una operación continua para los sistemas de ciclo abierto mediante una carga de criógeno regular en depósitos intermedios.

Por lo tanto, los sistemas de hiperpolarización actuales son poco eficientes y costosos de operar. Por lo tanto, existe una necesidad de un sistema de hiperpolarización que minimice o elimine el consumo de criógeno y sea energéticamente eficiente. También es deseable que un sistema de hiperpolarización mejorado esté diseñado para operar de una forma que minimice la alteración en el entorno circundante y prever una operación más continua, sin el requisito de que el operador manipule criógenos líquidos, para aumentar la producción de muestras de agente de formación de imágenes hiperpolarizadas.

Se describen diversos sistemas convencionales de este tipo, por ejemplo, en los documentos WO 2005/114244, WO 02/37132 y WO 01/96020. El documento WO2005/114244 divulga un sistema de polarizador de acuerdo con el preámbulo de la presente reivindicación 1.

La presente invención tal como se define por las reivindicaciones adjuntas supera los inconvenientes que se han mencionado en lo que antecede mediante la provisión de un aparato y procedimiento para producir unas muestras hiperpolarizadas para su uso en sistemas de resonancia magnética. Se incorpora una bomba de sorción en el aparato para crear un sistema cerrado para la hiperpolarización.

Diversas otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y los dibujos.

Los dibujos ilustran una realización que se contempla en la actualidad para llevar a cabo la invención.

En los dibujos:

- 5 La figura 1 es un diagrama de bloques y diagrama esquemático de un aparato para hiperpolarizar materiales de acuerdo con una realización de la presente invención.
- La figura 2 es una vista en sección transversal de una disposición de trayectoria de muestras y de contenedor de contención de acuerdo con una realización de la presente invención.
- La figura 3 es una vista en sección transversal de una disposición de trayectoria de muestras y de contenedor de contención de acuerdo con otra realización de la presente invención.
- La figura 4 es una vista en sección transversal de una disposición de trayectoria de muestras y de contenedor de contención de acuerdo con otra realización de la presente invención.
- La figura 5 es una vista en sección transversal de una bomba de sorción de acuerdo con una realización de la presente invención.
- 15 Haciendo referencia a la figura 1, se muestra un aparato para hiperpolarizar un material para su uso en la resonancia magnética nuclear (RMN) y la formación de imágenes por resonancia magnética (MRI). El sistema de polarizador 10 es un sistema térmico cíclico cerrado que está configurado para hiperpolarizar una muestra de un agente de formación de imágenes para su uso en MRI. Por ejemplo, la muestra puede estar compuesta de $^{13}\text{C}_1$ -piruvato u otro agente que pueda polarizarse. El sistema de polarizador 10 está formado en parte por una cámara de vacío 12 que rodea los componentes internos del sistema. El sistema de polarizador 10 también incluye una pantalla
- 20 térmica 16 en el interior de la cámara de vacío 12. La pantalla térmica 16 rodea los componentes principales del sistema de polarizador 10 y tiene como función reducir la carga de calor radiativo a esos componentes. En una realización, la pantalla térmica 16 está compuesta de aluminio y está aislada con veinte o más capas de un material sumamente aislante, tal como un aislamiento de múltiples capas (MLI).
- 25 Un refrigerador 14, que funciona como un sistema de enfriamiento para el sistema de polarizador, también está incluido y puede estar seleccionado de entre un número de refrigeradores (cabezas frías o crio-enfriadores) que son conocidos y se usan comúnmente en los imanes de MRI. El refrigerador 14 está situado, por lo menos en parte, externamente con respecto a la cámara de vacío 12. Una configuración de este tipo permite que cualquier calor que se genere por el refrigerador 14 se expulse al entorno ambiente en lugar de al interior de la cámara de vacío 12.
- 30 En una realización, el refrigerador 14 es un refrigerador de ciclo cerrado capaz de proporcionar unos entornos de baja temperatura por debajo de 10 K. Se proporciona una envuelta de vacío 18 separada para el refrigerador 14. El propio refrigerador está montado en una orientación vertical en el interior de un manguito móvil 20 para prever el movimiento vertical del refrigerador 14 en el mismo. El refrigerador 14 está caracterizado además porque se le puede dar mantenimiento sobre el terreno. Es decir, el diseño de criostato es tal que el refrigerador 14 puede conmutarse a apagado y retirarse durante un tiempo que permitirá que un miembro del personal de mantenimiento sustituya o dé mantenimiento al refrigerador. El sistema de polarizador 10 es inmune a un procedimiento de este tipo y está configurado para continuar la operación durante un periodo de tiempo mientras que el refrigerador está desconectado.
- 35 Haciendo todavía referencia a la figura 1, el material o sustancia a polarizar (por ejemplo, $^{13}\text{C}_1$ -piruvato), al que se hace referencia en lo sucesivo en el presente documento como muestra 22, se sitúa en el interior de la cámara de vacío 12 para la hiperpolarización. Para prever la hiperpolarización de la muestra 22, la muestra se coloca en el contenedor 24 que tiene un refrigerante criogénico 26 en el mismo. En una realización, el refrigerante criogénico se encuentra en forma de un baño de helio líquido 26 en el interior del cual la muestra 22 se encuentra por lo menos parcialmente sumergida. El contenedor 24 puede sellarse y puede evacuarse a bajas presiones (por ejemplo, unas
- 40 presiones del orden de 100 Pa (1 mbar) o menos) tal como se explicará con mayor detalle en lo sucesivo. Para prever la hiperpolarización de la muestra 22, la temperatura del baño de helio líquido 26 se disminuye hasta una temperatura adecuada, por ejemplo, unas temperaturas por debajo de 4,2 K y preferentemente por debajo de 1,5 K. La muestra 22 se coloca entonces en un campo magnético adecuado mediante el dispositivo de producción de campo magnético 28 que está situado en torno al contenedor 24 para lograr la hiperpolarización.
- 45 Las muestras 22 se introducen en el sistema de polarizador 10 por medio de una trayectoria de muestras 30 que pasa a través de una antecámara 32 (es decir, una cámara de aire). El fin de la antecámara 32 es evitar la contaminación de la trayectoria de muestras 30 durante la introducción de las muestras 22 y también eliminar la necesidad de romper el vacío en la trayectoria de muestras 30. En los sistemas de polarizador existentes en la técnica, la trayectoria de muestras se presuriza hasta presión atmosférica con gas helio; no obstante, esto es una
- 50 limitación importante de los polarizadores existentes debido a que llevar la presión de la trayectoria de muestras hasta la presión atmosférica constituye una carga de calor significativa al baño de helio líquido y también eleva de
- 55

forma transitoria la temperatura del baño, es decir, reduce la capacidad de procesamiento. En una realización de la presente invención, la antecámara 32 está aislada con respecto a la cámara de vacío 12 mediante una válvula de compuerta 34 y con respecto a la atmósfera mediante un tapón de sellado 36. Una vez que la muestra 22 se ha introducido, entonces la antecámara 32 puede evacuarse y limpiarse con gas helio en varios ciclos para eliminar y evacuar todo aire (y humedad). Por lo tanto, la antecámara 32 reduce la carga de calor al baño de helio líquido 26. El diseño específico de la antecámara 32 variará en base a la geometría de la muestra 22 y puede diseñarse en consecuencia de una forma conocida por un experto en la materia.

Haciendo referencia a continuación a la figura 2, la trayectoria de muestras 30, y las superficies internas de la misma que están expuestas a la muestra 22, se fabrican a partir de unos materiales que se usan de forma rutinaria para el equipo farmacéutico y deberían seguir tales normas de la industria. Una porción de la trayectoria de muestras 30 puede cargarse con helio líquido que se dispensa a través de un filtro estéril para minimizar adicionalmente la carga biológica en esta área. La trayectoria de muestras 30 está caracterizada además por tener un equilibrador 38 que responde al fin de conducir el calor de las muestras 22 hasta el refrigerador 14 antes de que la muestra 22 se introduzca en el baño de helio 26. El calor latente de la muestra 22 constituiría una carga de calor muy grande al baño de helio 26 reduciendo de forma significativa el tiempo de retención del sistema. Dependiendo de las propiedades de capacidad calorífica de la muestra 22, esta energía puede predecirse y / o se mide con facilidad, y el tiempo que se requiere que permanezca en el equilibrador 38 dependerá de la tasa de conducción térmica en la muestra 22, desde la muestra hasta el equilibrador 38, y de la tasa de conducción térmica lejos del equilibrador 38. Un diseño optimizado puede realizarse en base a los parámetros anteriores y la temperatura a la que se permite que la muestra 22 entre en el baño 26. El equilibrador 38 puede diseñarse de varias formas por un experto en la materia. Las características principales son una baja conductividad hasta el baño 26 y una buena conductividad desde la muestra 22 hasta el refrigerador 14. La buena conductividad desde la muestra 22 puede obtenerse mediante un buen contacto físico entre la muestra 22 y un material de alta conductividad, pero en muchos casos el gas helio que se encuentra presente en la trayectoria de muestras 30 actuará como un gas de intercambio suficiente y conducirá de forma eficiente el calor desde la muestra 22 hasta las paredes del equilibrador 38.

La trayectoria de muestras 30 también puede estar equipada con un medio de provisión de calor a la muestra durante un procedimiento de disolución o un medio para agitar mecánicamente la muestra durante la disolución. En una realización, una vez que la muestra 22 se ha hiperpolarizado hasta un estado deseado, la muestra se disuelve por medio de un disolvente calentado que fluye a través de la muestra 22 y se retira del sistema de polarizador 10 por medio de la trayectoria de muestras 30 hasta una ubicación / usuario deseado. Haciendo referencia a continuación a la figura 3, en otra realización, el medio para agitar mecánicamente la muestra 22 es un transmisor de ultrasonidos 40 que agita vigorosamente el disolvente y facilita la disolución. Se porta una ráfaga ultrasónica hacia abajo por la trayectoria de muestras 30 y a la muestra por medio de una sonda de sonicación 42 para romper la muestra sólida y presurizar el entorno circundante para forzar la muestra disuelta y el disolvente de vuelta hacia arriba por la trayectoria de muestras 30. Los ultrasonidos disiparían al mismo tiempo el calor en la solución. A pesar de que se han descrito un disolvente calentado y ultrasonidos como un medio de provisión de energía a la muestra, también se prevé que también podrían implementarse otros procedimientos / mecanismos para proporcionar energía, tal como radiación infrarroja o energía de microondas.

Haciendo referencia una vez más a la figura 1, la muestra 22 se sitúa en última instancia en un contenedor de contención 44 que se encuentra en contacto térmico con el baño de helio líquido 26 del contenedor 24. La muestra 22 está separada del baño de helio líquido 26 mediante la colocación de esta en el interior del contenedor de contención 44. Esta colocación de la muestra 22 en el contenedor de contención 44 aumenta la longevidad del sistema de polarizador 10 y mejora la eficiencia del sistema, debido a que, de forma inevitable, la carga de la muestra introduce contaminación en el sistema de polarizador 10, que a su vez efectuaría la operación de una bomba de sorción 46 en el sistema de polarizador. La bomba de sorción 46 es sensible a la contaminación y no puede restaurarse con facilidad y, por lo tanto, la colocación de la muestra 22 en el contenedor de contención 44 ayuda a evitar que estos contaminantes entren en el baño de helio líquido 26.

Haciendo referencia a continuación a la figura 3, el contenedor de contención 44 se encuentra en contacto térmico con el baño de helio líquido 26 mediante una pared común 47 con una conductividad térmica elevada que minimiza el gradiente térmico. Si el contenedor de contención 44 no está sumergido en el baño de helio líquido 26, este también puede colocarse en contacto térmico con el mismo por medio de las aletas o colas de cobre 49 que se extienden hacia abajo desde el contenedor de contención 44 al interior del baño 26. El contenedor de contención 44 también puede cargarse en parte con helio líquido. En una configuración de este tipo, el helio líquido actúa como un buen conductor del calor desde la muestra 22 hasta las paredes 46 del contenedor de contención y, por último, al interior del baño de helio 26 del contenedor 24. En una realización, el helio superfluido, que tiene una conductividad térmica muy elevada, también sirve para conducir la energía de microondas disipada lejos de la muestra 22 que se dirige hacia la misma mediante un sistema de irradiación de microondas (que no se muestra).

La necesidad de helio líquido en el interior del contenedor de contención 44 es opcional y dependerá del diseño del sistema de irradiación de microondas, las propiedades de las muestras, y el contacto térmico con la muestra 22. En lugar de estar cargado con helio líquido, también se prevé que el contenedor de contención 44 esté cargado con gas helio. El uso de gas helio en el interior del contenedor de contención 44 para enfriar la muestra 22 es deseable debido a que este volumen de helio en ocasiones puede evaporarse y recondensarse a partir de, por ejemplo, un

cilindro de gas helio. Adicionalmente, el gas helio puede conducir a una mejora en el rendimiento criogénico del sistema de polarizador 10 mediante la reducción del flujo pelicular a partir del baño de helio si se opera por encima del punto lambda del helio.

Para concentrar y confinar las microondas en la muestra 22, con el fin de prever una polarización eficiente de la misma, el contenedor de contención 44 contiene una disposición de confinamiento de microondas que incluye una guía de ondas 48 y, de forma opcional, una cubeta para muestras 50. La disposición de confinamiento de microondas se diseña de una forma para suministrar la energía de microondas (campo magnético de microondas) que se requiere para el procedimiento de DNP. Por ejemplo, si el campo magnético para la polarización se elige en el intervalo de 1 - 20 T, el campo de microondas se encontraría en el intervalo de 3 - 560 GHz para un agente paramagnético con $g = 2$. En la realización de la guía de ondas 48 tal como se muestra en la figura 1, las microondas se transmiten a la muestra mediante la guía de ondas 48, que se extiende en hacia abajo en torno a la trayectoria de muestras 30 y se une con el contenedor de contención 44 para irradiar la muestra 22. Tal como se muestra en la figura 3, en otra realización, la guía de ondas 48 y la bocina cónica 52 se forman con la cubeta para muestras 50 para irradiar la muestra 22. La guía de ondas 48 contiene un sello estanco al vacío 54 en la misma, que puede construirse a partir de una ventana de polímero, de cuarzo o de zafiro, y también contiene unos deflectores 56 en unas posiciones apropiadas dentro de la trayectoria de muestras 30 para reducir la transferencia de calor hacia abajo por la trayectoria de muestras y al contenedor de contención 44. En la figura 3, la guía de ondas 48 es desmontable de la trayectoria de muestras 30 después de que se haya logrado la hiperpolarización de la muestra 22 y antes de que se lleve a cabo una disolución deseada de la muestra.

Haciendo todavía referencia a la figura 3, la guía de ondas 48 se une con la cubeta para muestras 50 en el extremo inferior de la misma para guiar las microondas a la muestra 22. La cubeta para muestras 50 tiene una pared de metal de capa delgada 57 y una superficie de debajo que confina estas microondas en la muestra. Preferentemente, la cubeta para muestras está compuesta por titanio u oro, u otro material metálico que no reaccione con el ácido pirúvico de la muestra o con el disolvente que se usa para disolver la muestra durante la disolución. También se prevé que una cubierta interior de plástico 58 podría estar incluido en el interior de la cubeta metálica para muestras 57 para evitar el contacto entre la muestra y el metal. La cubierta interior de plástico 58 también dictaría la conductividad térmica de la cubeta para muestras 50 y, por lo tanto, la inclusión de la cubierta de plástico interior 58 también puede depender de la selección del helio líquido o gaseoso en el interior del contenedor de contención 44 y la cantidad deseada de transferencia de calor entre la cubeta para muestras y el helio. La disposición de la guía de ondas 48 y la cubeta para muestras 50 se diseña para minimizar las pérdidas y suministrar un máximo de la energía de microondas a la muestra, debido a que una pérdida más alta en el sistema de suministro de microondas requeriría una fuente de microondas más potente. También se prevé que el sistema de suministro de microondas sea parte de la muestra 22 para confinar las microondas en su totalidad en la muestra 22.

En una realización, una bobina de RMN 60 también está incluida en la estructura global del contenedor de contención 44. La bobina de RMN 60 es opcional, pero proporciona un medio de medición de la polarización nuclear durante y después del procedimiento de polarización de DNP mediante la producción de unos pulsos de RF que miden el nivel de polarización de la muestra 22. Un número de disposiciones para una bobina de RMN 60 se conocen en la técnica, y en una realización preferida, la bobina de RMN 60 está situada en el exterior de la disposición de confinamiento de microondas. La bobina de RMN 60 puede ser una bobina con forma de silla de montar, una bobina de Helmholtz, una bobina con forma de jaula de pájaro, o cualquier otro diseño conocido. La bobina de RMN 60 se conecta con el exterior de la cámara de vacío 12 mediante, por ejemplo, un cable coaxial 62 u otro cableado de radiofrecuencia adecuado. En una realización, la bobina de RMN 60 está situada en el interior del contenedor de contención 44, a pesar de que se prevé que la bobina de RMN 60 también podría situarse en el exterior de del contenedor de contención 44. Las paredes del contenedor de contención 44 pueden estar ranuradas de una forma tal como para minimizar las pérdidas y garantizar la penetración de radiofrecuencia. Es decir, el contenedor de contención 44 podría, en parte, estar formado de cobre y estar ranurado según se desee para permitir que las señales de RF penetren a su través e incluir una cubierta interior de plástico 64 para proporcionar un contenedor de contención sellado 44. Para permitir también que las señales de RF penetren en la muestra 22, el espesor de las paredes de la cubeta para muestras 50 se mantiene dentro de un intervalo deseado de tal modo que las ondas de RF no se vean severamente atenuadas por la cubeta metálica para muestras.

Haciendo referencia a continuación a la figura 4, de acuerdo con una realización, la trayectoria de muestras 30 está configurada para ser desmontable en el campo sin desexcitar el imán y romper el vacío de criostato. Esto prevé un mantenimiento regular sobre el terreno del sistema de polarizador 10 a la vez que se da lugar a una alteración mínima en la operación del mismo. La trayectoria de muestras 30 puede requerir un mantenimiento sobre el terreno por una serie de razones, tales como un fallo de los sistemas de transmisión de la bobina de RMN 60 o de la guía de ondas 48 (que se muestran en la figura 1) por razones eléctricas o mecánicas, la contaminación de la trayectoria de muestras 30 por la entrada de aire que no puede retirarse mediante un procedimiento de operación convencional, o un fallo de la muestra 22 en cualquier fase del procedimiento. La trayectoria de muestras desmontable 30 está montada en un manguito de acero inoxidable 66 que aísla el vacío de la trayectoria de muestras del vacío de criostato 12 restante y está sellado al contenedor de contención 44 por medio de una junta de indio 68 para prever la evacuación del manguito 66. Esto permitiría que el vacío de la trayectoria de muestras se rompiera sin alterar la operación del resto del sistema de polarizador 10 y prevería la retirada de la trayectoria de muestras 30. La trayectoria de muestras 30 también incluye una brida empernada a temperatura ambiente (que no se muestra) que

se sella mediante unas técnicas de vacío convencionales. También se prevé que podrían implementarse otras configuraciones para la trayectoria de muestras desmontable 30.

Haciendo referencia una vez más a la figura 1, una realización del dispositivo de producción de campo magnético 28 se muestra situada en torno al contenedor 24 y el baño de helio líquido 26. El dispositivo de producción de campo magnético 28 es un imán superconductor que tiene un taladro a través del mismo en el que se coloca el contenedor 24. El imán superconductor 28 es capaz de crear una intensidad de campo magnético que es lo bastante alta, por ejemplo, entre 1 - 25 T o más, por ejemplo, 3,5 T, para que tenga lugar la hiperpolarización de la muestra 22. Para garantizar una operación eficiente del imán superconductor 28, el imán está encerrado en un recipiente 70 que contiene helio líquido para proporcionar un enfriamiento. El helio líquido se enfría a su vez mediante el refrigerador 14 que se conecta con el imán 28 por medio de la barra colectora térmica 72. El imán 28 se conecta con la barra colectora térmica 72 a través de un condensador 74, lo que es una configuración convencional para imanes superconductores enfriados mediante un refrigerador. El condensador 74 recondensa en el recipiente de imán 70 cualquier gas helio que se evapore debido a la carga de calor al imán 28. En el caso de que el refrigerador 14 se desconecte para que pueda dársele mantenimiento o haya un fallo de potencia eléctrica, la barra colectora térmica 72 se calentará. En response, el condensador 74 está aislado con respecto al imán 28, maximizando de ese modo el tiempo que el imán 28 sobrevivirá sin estar enfriado mediante el refrigerador 14 y evitando el enfriamiento rápido o la pérdida de criógeno. También se prevé que el imán 28 podría estar seco (es decir, sin helio líquido), pero entonces el imán solo mantendría sus propiedades de superconducción durante un corto tiempo (es decir, hasta que el imán se calienta por encima de su temperatura de superconducción) en el caso de que se esté apagando el refrigerador 14.

El imán 28 de forma favorable puede operarse a valores subatmosféricos para minimizar la carga de calor al refrigerador 14 a partir del imán. Si el imán 28 se opera a valores subatmosféricos, un volumen de helio de separación de protección puede añadirse a cualquier orificio de escape de seguridad en el sistema de polarizador 10 para evitar la entrada de aire y la contaminación del imán o la bomba de sorción.

El imán 28 se diseña tal como para proporcionar una región de campo marginal magnético elevado lejos del contenedor de muy baja temperatura 24. Esta región de campo elevado, por ejemplo, 1 - 25 T o más, por ejemplo, 3 T, se requiere en muchos casos durante la disolución de la muestra 22. Es decir, debido a que la muestra disuelta se transfiere al exterior desde el contenedor 24 por medio de la trayectoria de muestras 30 y al exterior del volumen de la cámara de vacío 12, un campo magnético marginal es deseable para mantener el estado hiperpolarizado de la muestra 22. Además, el imán 28 puede diseñarse de una forma tal que el campo marginal se contiene en sentido axial por medio de un apantallamiento activo o pasivo. A lo largo de la trayectoria de muestras 30, el campo magnético es preferentemente elevado, por lo menos hasta un punto en el que la relajación de la polarización de la muestra se minimiza en todas las etapas del procedimiento de disolución. Dependiendo de las propiedades de la muestra 22, este campo magnético marginal puede ajustarse en cuanto a su intensidad y su área de cobertura según sea necesario.

El imán 28 y el criostato también se diseñan de una forma tal como para minimizar o tolerar la interacción con un imán de formación de imágenes (que no se muestra). En algunas circunstancias, es preferible situar el sistema de polarizador 10 tan cerca como sea posible de un sistema de resonancia magnética (RM) (que no se muestra) y el imán de formación de imágenes que está contenido en el mismo. En una disposición de este tipo, es necesario que la homogeneidad del campo magnético y las fuerzas magnéticas se controle de forma cuidadosa sobre ambos imanes con el fin de minimizar la interferencia de los dos campos magnéticos y mantener la homogeneidad del campo de formación de imágenes por RM.

Haciendo todavía referencia a la figura 1, el contenedor 24 puede sellarse y puede evacuarse a bajas presiones. La evacuación del contenedor 24 a una baja presión a su vez reduce la temperatura del baño de helio líquido 26 al vaporizar una porción de helio líquido y mover el punto de estado hacia abajo por la curva de saturación del helio. Es decir, la temperatura de ebullición del helio líquido (4,2 K) es una función de su presión de vapor. Mediante la reducción de la presión sobre el baño de helio líquido 26, es posible enfriar este, y la muestra 22 en el mismo, a aproximadamente 1 K sin complicación adicional alguna. Esta baja temperatura entonces prevé la transformación de la muestra 22 a un estado de polarización fraccional elevada que es deseado.

Para lograr esta reducción en la presión sobre el baño de helio líquido 26, la bomba de sorción 46 se conecta de forma fluida con el contenedor 24 por medio de una línea de bombeo 76. La bomba de sorción 46 está configurada para disminuir la presión en el contenedor 24 mediante la adsorción del gas que se evapora del baño de helio líquido 26. La bomba de sorción 46 opera en este modo de sorción (es decir, la fase de polarización / bombeo) cuando la bomba se disminuye hasta una temperatura criogénica. Es decir, cuando la bomba de sorción 46 se enfría hasta una temperatura de ~ 10 K o por debajo, el gas helio se evaporará del baño de helio líquido 26 y será adsorbido por la bomba de sorción 46 formando una monocapa o dos sobre un material de sorción en la misma.

Tal como se muestra en la figura 5, la bomba de sorción 46 incluye una envuelta de bomba 78 que contiene un material de sorción 80 en la misma. Preferentemente, la envuelta de bomba 78 se encuentra en forma de cilindro, a pesar de que también pueden implementarse otras construcciones adecuadas. El material de sorción 80 está formado por un material que tiene una tasa elevada de adsorción a bajas temperaturas. En una realización, el

material de sorción 80 está compuesto de carbón activo, que tiene una tasa elevada de adsorción debido a su gran área superficial total, que se encuentra en el intervalo de decenas de metros cuadrados por gramo (por ejemplo, $> 1000 \text{ m}^2 / \text{g}$). Dispersadas en el interior del material de sorción 80 se encuentran unas aletas de enfriamiento 82 que enfrían el material. Las aletas de enfriamiento 82 promueven un enfriamiento uniforme del material de sorción 80 para mejorar la eficiencia de la adsorción durante un ciclo / fase de bombeo o de sorción. En una realización, las aletas de enfriamiento 82 están compuestas por tubos de cobre con el fin de proporcionar un medio que tiene una buena conductividad térmica para un enfriamiento rápido del material de sorción 80. La estructura de enfriamiento 82 puede disponerse de muchas formas dependiendo de la geometría de la envuelta 78 para proporcionar un enfriamiento rápido del material de sorción 80.

Con el fin de enfriar el material de sorción 80 tal como se ha descrito en lo que antecede, las aletas de enfriamiento 82 están unidas a un conmutador térmico 84 que conecta y desconecta la bomba de sorción 46 del refrigerador 14 de acuerdo con instrucciones del operador. Haciendo referencia de nuevo a la figura 1, el refrigerador 14 se conecta con la bomba de sorción 46 por medio de la barra colectora térmica primaria 72 (es decir, la unión térmicamente conductora) y el conmutador térmico 84. La barra colectora térmica primaria 72 proporciona una unión para que el refrigerador 14 enfríe la bomba de sorción 46 y el material de sorción 80 en la misma a una temperatura criogénica para permitir que la bomba opere en un modo de sorción. La unión conductora proporcionada por la barra colectora térmica primaria 72 se conecta y se desconecta de forma selectiva de la bomba de sorción 46 por medio del conmutador térmico 84, permitiendo de este modo que la bomba también abandone el modo de sorción cuando se desee.

La bomba de sorción 46 y la línea de bombeo 76 conectada se diseñan para crear una capacidad de bombeo elevada. Esta capacidad de bombeo elevada es necesaria para obtener una temperatura de base baja en el baño de helio líquido 26 en un tiempo razonable. Tras la adsorción de un número suficiente de moléculas para reducir la temperatura del baño de helio líquido 26 a una temperatura deseada para la hiperpolarización de la muestra 22, la bomba de sorción 46 se configura para mantener la baja temperatura del baño de helio líquido 26 durante un tiempo prolongado durante el cual puede tener lugar la hiperpolarización. La capacidad exacta de la bomba de sorción 46 para absorber el helio y el volumen de helio líquido en el baño 26 pueden diseñarse y optimizarse para dar el tiempo de retención deseado de la baja temperatura para la hiperpolarización.

Tras la compleción de una fase de bombeo de sorción deseada en la que las muestras 22 se han polarizado, la bomba de sorción 46 puede conmutarse a un modo de desorción (es decir, una fase de recalentamiento / recondensación) para prever que las moléculas de helio que se adsorben en el material de sorción 80 se recondensen y se transfieran de vuelta al contenedor 24 para rellenar el baño de helio líquido 26. Haciendo todavía referencia a la figura 1, en el modo de desorción, la temperatura de la bomba de sorción 46 se eleva a una temperatura tal que las moléculas de helio se desorben del material de sorción y se liberan del mismo. Para lograr esta temperatura más alta, el conmutador térmico 84 se sitúa para desconectar el refrigerador 14 y la barra colectora térmica primaria 72 de la bomba de sorción 46. Cuando se desconecta del refrigerador 14, la temperatura de la bomba de sorción 46 se eleva mediante el encendido del calentador 86, y entra en la fase de desorción tras alcanzar una temperatura de, por ejemplo, 30 - 40 K, en la que las moléculas de helio escapan del material de sorción 80 y salen de la bomba de sorción 46 por medio de la línea de bombeo 76. Lo ideal es que también se permita que la bomba de sorción 46 entre en una fase de regeneración en la que el material de sorción 80 puede calentarse mediante el calentador 86 a una temperatura más alta para expulsar el vapor de agua que se recoge en el mismo que no se desorbe a temperatura ambiente. Esta fase de regeneración puede llevar hasta dos horas y, en ese sentido, se realizaría durante unos periodos en los que no se requiere el uso del sistema de polarizador 10. El perfil de calentamiento y las temperaturas de desorción / regeneración se eligen para dar el rendimiento criogénico más óptimo.

Tal como se ha mencionado en lo que antecede, se permite que las moléculas de gas helio que previamente se habían vaporizado se recondensen en la fase de desorción. Esta recondensación se logra por medio de un condensador de helio 88 que se conecta con la bomba de sorción por medio de la línea de bombeo 76. El gas helio liberado del material de sorción 80 durante la fase de desorción sale de la bomba de sorción 46 por medio de la línea de bombeo 76 y se lleva hasta el condensador de helio 88. El condensador de helio 88 tiene como función enfriar el gas helio a una temperatura necesaria para colocar el helio en un estado líquido. Una vez que el helio se ha recondensado hasta dar un estado líquido, este vuelve a entrar en el contenedor 24 y el baño de helio líquido 26 se rellena. El condensador de helio 88 se enfría mediante el refrigerador 14 a través de una conexión con el mismo que está formada por la barra colectora térmica común 90. Tal como se muestra en la figura 1, la barra colectora térmica común 90 se conecta con el refrigerador 12 por medio de la barra colectora térmica primaria 72. La barra colectora térmica común 90 entonces se conecta con el condensador de helio 88 para prever la recondensación del gas helio que entra en el condensador. También se prevé que la barra colectora térmica común 90 y la barra colectora térmica primaria 72 puedan estar formadas como una única barra colectora térmica.

El funcionamiento del sistema de polarizador 10 como un sistema cerrado que opera en un ciclo térmico cíclico prevé un sistema eficiente para hiperpolarizar la muestra 22. Adicionalmente, la cantidad de helio líquido que se consume durante la hiperpolarización se reduce esencialmente a cero debido a la disposición de la bomba de sorción 46 y el condensador 88, reduciendo de este modo el mantenimiento en el sistema de polarizador debido a que no es necesario cargar criógeno líquido alguno y no es necesario dar mantenimiento a bomba mecánica alguna.

El sistema de polarizador 10 que se ha descrito en lo que antecede en el presente documento incluye una bomba de adsorción 46 (es decir, una bomba de sorción). Mientras que las bombas de adsorción se han usado en un número de aplicaciones criogénicas, la bomba de sorción 46 proporciona los beneficios exclusivos de tener una capacidad de adsorción muy alta que se traduce en una capacidad de bombeo elevada y un tiempo de retención prolongado. El sistema de polarizador 10 también proporciona un único refrigerador común que está configurado para enfriar tanto el imán superconductor 28 como la bomba de sorción 46. El sistema criogénico de imán superconductor (es decir, el refrigerador 14 y el helio líquido que está contenido en el recipiente de imán 70) se diseña de una forma tal como para no ser sensible al ciclo térmico de la bomba de sorción 46. La bomba de sorción 46 es capaz de alcanzar unas temperaturas muy por debajo de las de cualquier refrigerador disponible en la actualidad. A pesar de que la realización del sistema de polarizador 10 que se ha descrito en lo que antecede implementa la bomba de sorción 46, también se prevé que un refrigerador con una capacidad y una temperatura de base suficientes pueda proporcionar un entorno que tenga unas temperaturas criogénicas en el intervalo de 1,5 K que son adecuadas para la hiperpolarización, tal como un refrigerador por desmagnetización adiabática (ADR), que también se ha operado con éxito en aplicaciones de física de baja temperatura.

A pesar de que el sistema de polarizador 10 se ha descrito en lo que antecede como un sistema autónomo, también se prevé que el sistema tenga integrado un sistema de formación de imágenes por RM. En una configuración de este tipo, un imán de RM tiene como función crear el campo magnético marginal. Con una cierta optimización local de la intensidad y la homogeneidad de este campo marginal, puede crearse un campo de polarización de DNP suficiente que es necesario para la hiperpolarización de la muestra de $^{13}\text{C}_1$ -piruvato. Adicionalmente, un depósito de helio del sistema de formación de imágenes por RM que se usa para enfriar el imán de formación de imágenes también podría usarse para proporcionar helio líquido al contenedor que rodea la muestra a polarizar. Una implementación sería conectar el depósito de helio principal con el contenedor / espacio de muestras del sistema de polarizador por medio de un capilar con una válvula de aguja y controlar la entrada de helio líquido al contenedor por medio de la válvula. La integración del sistema de polarizador con un sistema de formación de imágenes por RM conduciría a un diseño global más compacto y más económico.

Tal como se ha analizado anteriormente con respecto al sistema de polarizador autónomo, a menudo es deseable disminuir la temperatura de la muestra durante la polarización más allá del punto de ebullición del helio a presión atmosférica (4,2 K) con el fin de lograr una polarización nuclear elevada de la muestra. Para alcanzar estas temperaturas inferiores, el espacio de muestras (que contiene un baño de helio líquido) puede seguir bombeándose de forma constante por una bomba de sorción, lo que dará como resultado una reducción de la presión de vapor del helio y, en consecuencia, una temperatura de operación inferior. A la luz de la integración del sistema de polarización y el sistema de formación de imágenes de RMI, es favorable hacer que recircule el gas helio frío que se bombea fuera del espacio de muestras para aumentar el efecto de enfriamiento del imán de formación de imágenes por RM para proporcionar una capacidad de enfriamiento adicional (lo que da como resultado un tiempo de retención de helio más prolongado y eliminando por completo la implementación de un depósito de nitrógeno líquido) y para tener un efecto ventajoso sobre el tiempo de retención criogénico.

En general, el uso del imán de formación de imágenes por RM para la hiperpolarización facilitaría el mantenimiento, debido a que un rellenado de helio líquido se realizaría sobre solo el sistema integrado en lugar de en instantes diferentes para los dos imanes separados. El sistema integrado también aprovecharía las características de seguridad criogénica existentes del escáner de RM y haría uso de electrónica de escáner de RM para supervisar la señal de RMN creciente a partir de la muestra mientras que el procedimiento de polarización se encuentra en curso.

Por lo tanto, de acuerdo con una realización de la presente invención, un aparato para hiperpolarizar una sustancia para su uso en la potenciación de técnicas de resonancia magnética incluye una cámara de enfriamiento que tiene un refrigerante criogénico en la misma para su uso en la polarización de una sustancia, una bomba de sorción conectada con la cámara de enfriamiento para ajustar una presión en la misma y crear bajas temperaturas, y un sistema de refrigeración para enfriar la bomba de sorción y promover la adsorción molecular en la misma. La cámara de enfriamiento, la bomba de sorción y el sistema de refrigeración están dispuestos en un sistema cerrado.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, un sistema de polarizador para polarizar un material a usar en la formación de imágenes por resonancia magnética (RM) incluye un contenedor que tiene un baño de helio líquido en el mismo, en el que el material a polarizar se sitúa en el baño de helio líquido. El sistema de polarizador también incluye una bomba de sorción para reducir una presión en el contenedor y, de ese modo, vaporizar una porción del baño de helio líquido, un sistema de enfriamiento para enfriar la bomba de sorción y promover la adsorción molecular en la misma, y una unión térmicamente conductora que conecta de forma selectiva la bomba de sorción y el sistema de enfriamiento para proporcionar un enfriamiento selectivo a la bomba de sorción. El sistema de polarizador opera en un ciclo térmico cíclico cerrado que alterna entre una fase de polarización y una fase de recalentamiento en base a la conexión de la bomba de sorción con la unidad de enfriamiento.

De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, un procedimiento para producir un material hiperpolarizado para su uso en sistemas de espectroscopía de formación de imágenes por resonancia magnética (MRI) o por resonancia magnética nuclear (RMN) incluye la etapa de colocar un material en un recipiente que contiene un baño de helio líquido. El procedimiento también incluye las etapas de reducir una temperatura en el

baño de helio líquido por medio de una bomba de sorción y polarizar el material cuando el baño de helio líquido se ha enfriado lo suficiente.

La presente invención se ha descrito en términos de la realización preferida, y se reconoce que equivalentes, alternativas y modificaciones, aparte de aquellos que se hayan indicado de forma expresa, son posibles y se encuentran dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

5

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de polarizador (10) para polarizar un material (22) a usar en la formación de imágenes por resonancia magnética (RM), comprendiendo el sistema:

- 5 un contenedor (24) que tiene un baño de helio líquido en el mismo, en el que el material a polarizar se sitúa en el baño de helio líquido;
una bomba de sorción (46) operable para reducir una presión en el contenedor (24) y, de ese modo, vaporizar una porción del baño de helio líquido;
un sistema de enfriamiento (14) operable para enfriar la bomba de sorción (46) y promover la adsorción molecular en la misma;
- 10 una unión térmicamente conductora (72) para conectar de forma selectiva la bomba de sorción (46) y el sistema de enfriamiento (14) para proporcionar un enfriamiento selectivo a la bomba de sorción (46);
en el que el sistema de polarizador (10) está dispuesto para operar en un ciclo térmico cíclico cerrado que alterna entre una fase de polarización y una fase de recalentamiento en base a la conexión de la bomba de sorción (46) con el sistema de enfriamiento (14);
- 15 comprendiendo además dicho sistema de polarizador (10) un conmutador térmico (84) para conectar y desconectar la unión térmicamente conductora (72) de la bomba de sorción (46), en el que el conmutador térmico (84) es operable para conectar la unión térmicamente conductora (72) con la bomba de sorción (46) durante la fase de polarización y desconectar la unión térmicamente conductora (72) de la bomba de sorción (46) durante la fase de recalentamiento;
- 20 un dispositivo de producción de campo magnético (28) para mantener un campo magnético seleccionado en el mismo y en el que el dispositivo de producción de campo magnético (28) es enfriado mediante el sistema de enfriamiento (14), en el que el dispositivo de producción de campo magnético (28) comprende además:
un imán que tiene un taladro a través del mismo que está situado en torno al contenedor (24); y
un recipiente de imán (70) para encerrar el imán, conteniendo el recipiente de imán (70) helio líquido en el mismo
- 25 para enfriar el imán;
comprendiendo además el sistema de polarizador (10) un recondensador (74) unido al recipiente de imán (70) para recondensar el helio líquido que se ha evaporado por ebullición del mismo;

caracterizado porque:

- 30 el imán es un imán superconductor, y **porque** el sistema de polarizador (10) comprende un condensador de helio (88) conectado con la bomba de sorción (46) por medio de una línea de bombeo (76), siendo enfriado dicho condensador de helio (88) mediante dicho sistema de enfriamiento (14) a través de una barra colectora común (90) conectada con la unión térmicamente conductora (72), estando dispuesto el condensador de helio (88) para recondensar el gas helio liberado de un material de sorción en la bomba de sorción (46) en un estado líquido, para volver a entrar en dicho contenedor (24).
- 35 2. El sistema de polarizador (10) de la reivindicación 1, en el que el imán superconductor está configurado además para operar sin un enfriamiento rápido o pérdida de helio líquido cuando se desconecta del sistema de enfriamiento (14) y operar en las proximidades de un campo de formación de imágenes por resonancia magnética (RM) sin degradar una homogeneidad del mismo.
- 40 3. El sistema de polarizador (10) de cualquier reivindicación anterior, en el que la bomba de sorción (46) comprende además:
una envuelta de bomba (78);
un material de sorción (80) alojado en el interior de la envuelta de bomba; y
unas aletas de enfriamiento (82) intercaladas en el interior del material de sorción (80) y conectadas con el conmutador térmico (84), en el que las aletas de enfriamiento enfrían el material de sorción cuando la bomba de sorción (46) se encuentra en un modo de sorción.
- 45 4. El sistema de polarizador (10) de cualquier reivindicación anterior, que comprende además una cámara de vacío (12) que encierra el sistema de polarizador.
5. El sistema de polarizador (10) de la reivindicación 4, que comprende además una antecámara (32) unida a la cámara de vacío (12) para mantener un vacío en la cámara de vacío cuando se carga el material (22) a polarizar en el contenedor (24).
- 50 6. El sistema de polarizador (10) de cualquier reivindicación anterior, que comprende además:
una guía de ondas (48) que está situada para transmitir microondas al material (22) a polarizar; y
una bobina de resonancia magnética nuclear (RMN) (60) que está situada en el interior del contenedor (24) y en torno al material (22) a polarizar, en el que la bobina de RMN está configurada para detectar un nivel de polarización del material (22).
- 55

7. El sistema de polarizador (10) de cualquier reivindicación anterior, en el que el material (22) a polarizar es $^{13}\text{C}_1$ -piruvato.
8. Un procedimiento de producción de un material hiperpolarizado para su uso en sistemas de espectroscopía de formación de imágenes por resonancia magnética (MRI) o por resonancia magnética nuclear (RMN), que comprende:
- 5 usar el sistema de polarizador (10) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, mediante:
- 10 la colocación de un material (22) en el contenedor (24) que contiene un baño de helio líquido;
 la reducción de una temperatura en el baño de helio líquido por medio de la bomba de sorción (46);
 el enfriamiento de la bomba de sorción (46) para promover la adsorción molecular en la misma; y
 la conexión, de forma selectiva, de la bomba de sorción (46) y el sistema de enfriamiento (14) usando la
 unión térmicamente conductora (72) y el conmutador térmico (84) que son operables para proporcionar un
 enfriamiento selectivo a la bomba de sorción (46) en un ciclo térmico cíclico cerrado que alterna entre una
 fase de polarización y una fase de recalentamiento, para polarizar el material (22) cuando el baño de helio
 líquido ha sido enfriado lo suficiente.
- 15 9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que reducir una temperatura en el baño de helio líquido comprende además:
- disminuir una presión en el contenedor (24) por medio de la bomba de sorción (46); y
 vaporizar una porción del baño de helio líquido a la presión disminuida.
- 20 10. El procedimiento de la reivindicación 9, que comprende además recondensar el helio vaporizado por medio de la
 unidad de condensador (74) para rellenar el contenedor (24) con helio líquido.

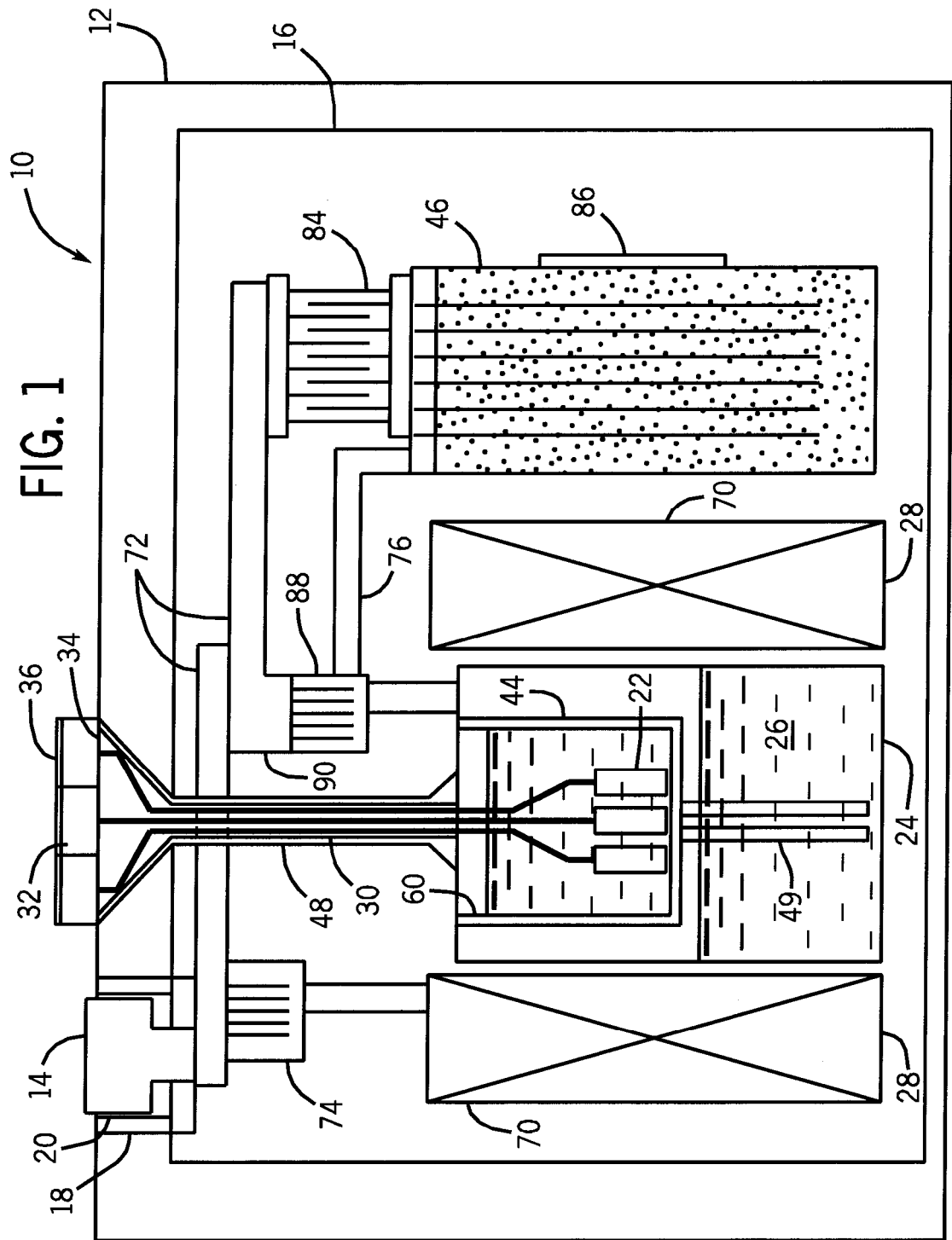


FIG. 2

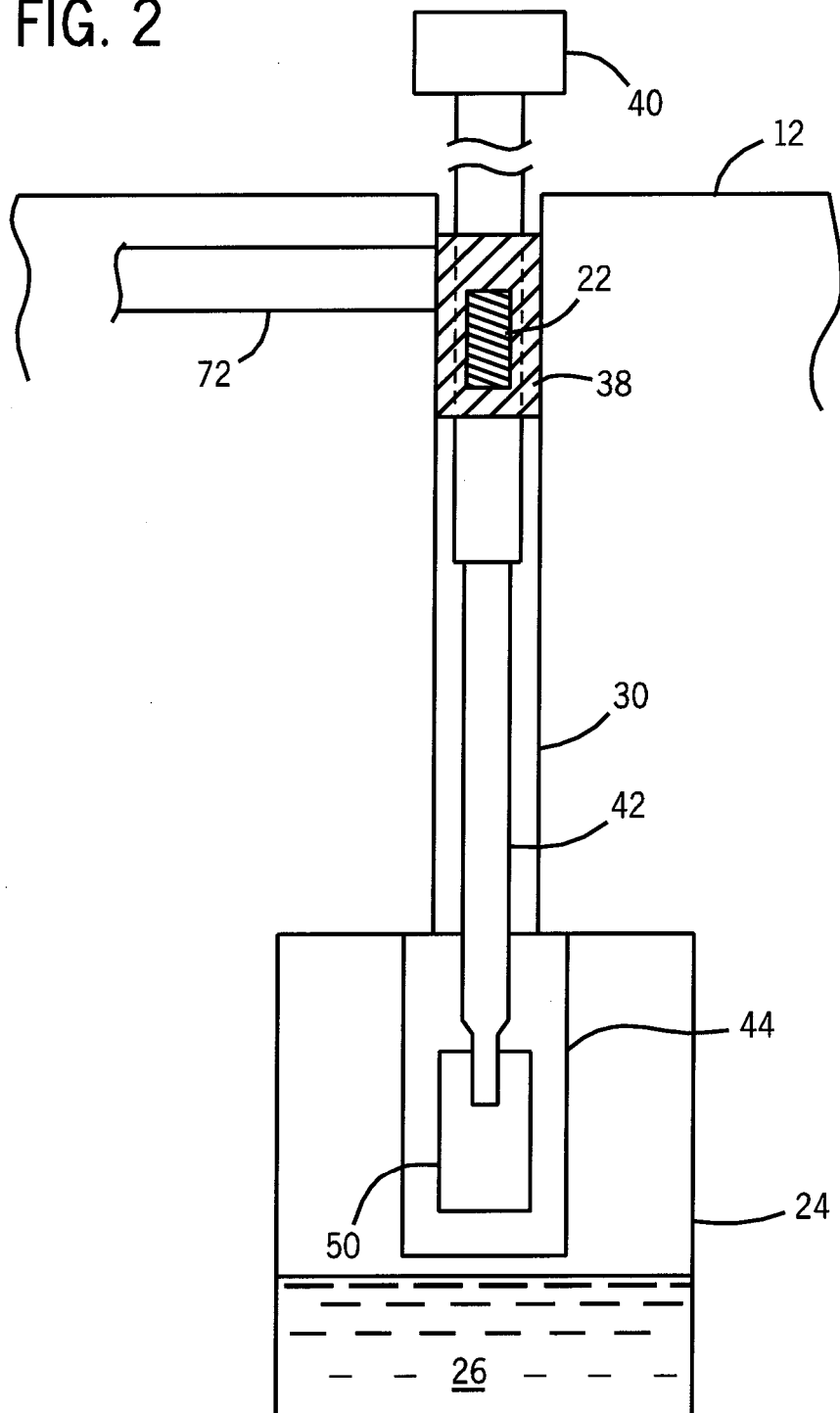


FIG. 3

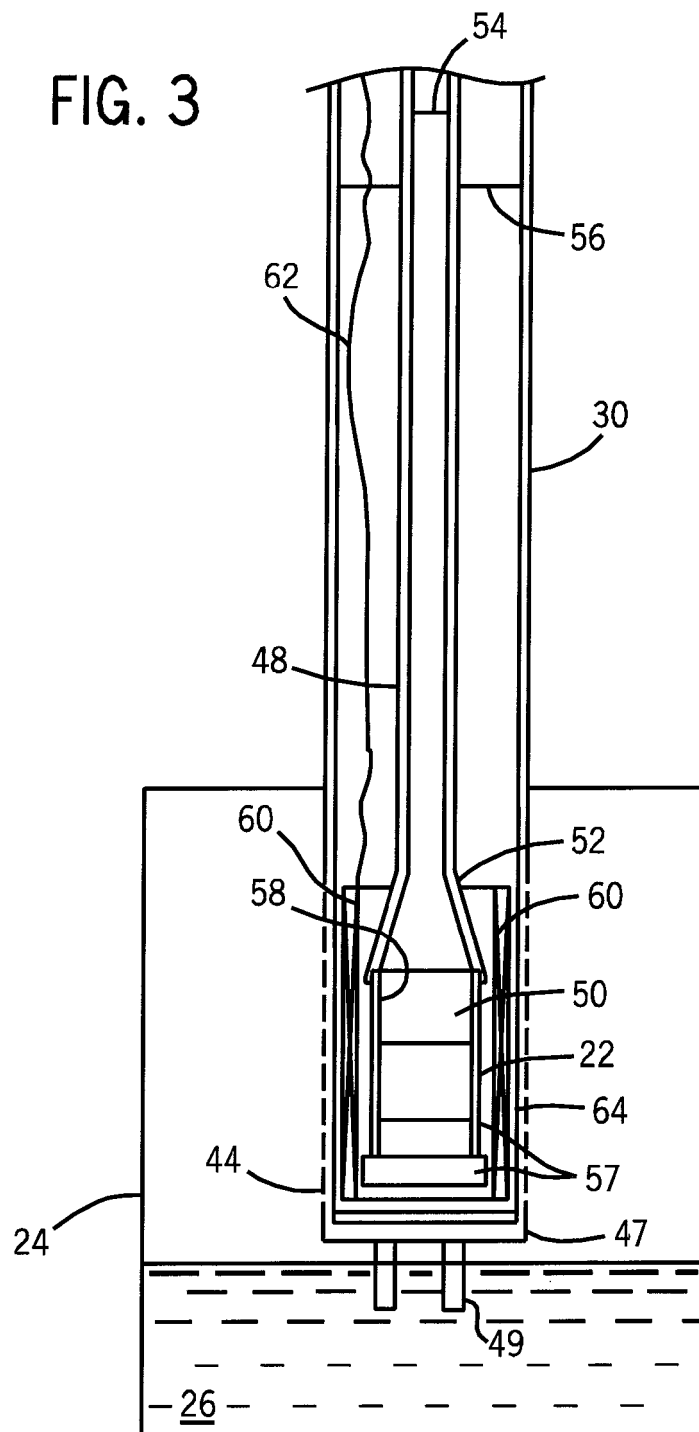


FIG. 4

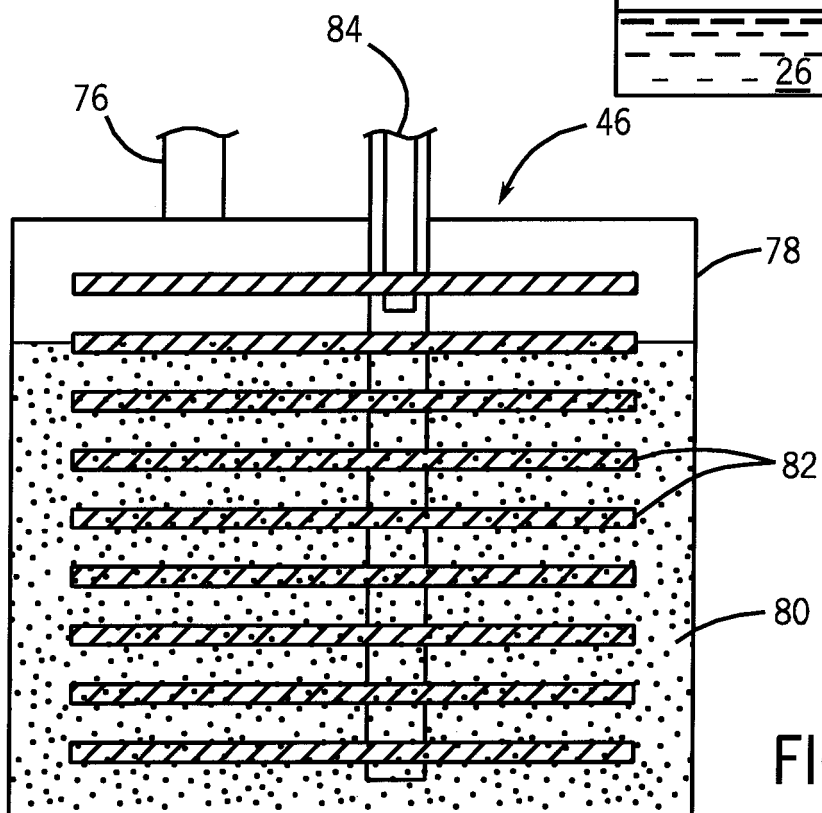
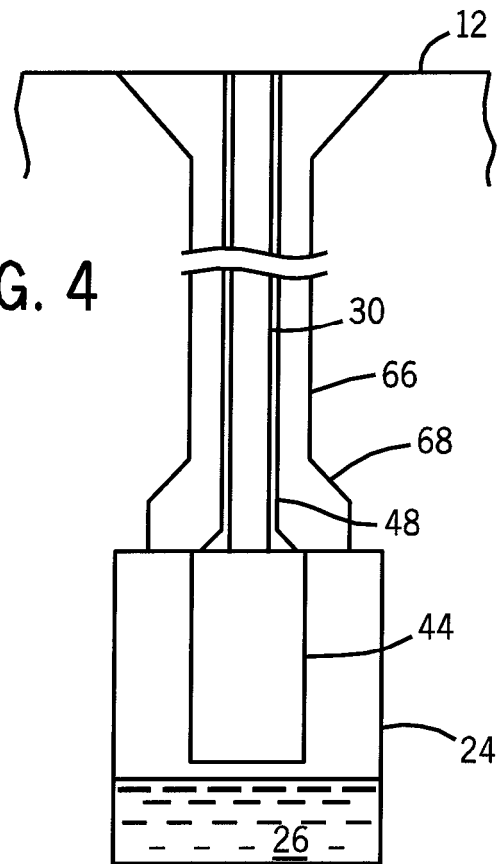


FIG. 5