

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 582**

51 Int. Cl.:

**G01R 33/30** (2006.01)  
**G01N 1/38** (2006.01)  
**B01F 1/00** (2006.01)  
**G01R 33/28** (2006.01)  
**B01L 3/02** (2006.01)  
**G01N 1/10** (2006.01)  
**G01R 33/62** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2008 E 08803264 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2183610**

54 Título: **Boquilla para un polarizador para polarización nuclear dinámica (DNP)**

30 Prioridad:

**28.08.2007 US 968320 P**

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

**08.07.2016**

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)  
Amersham Place  
Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, GB**

72 Inventor/es:

**ARDENKJÆR-LARSEN, JAN HENRIK;  
DIETRICH, DAVID KEY;  
GRAM, KARL ANDREAS;  
LEACH, ANDREW M.;  
MILLER, PETER;  
TELFYAN, ERIC J.;  
THANING, MIKKEL y  
WHITT, DAVID B.**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 576 582 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

Boquilla para un polarizador para polarización nuclear dinámica (DNP)

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de la polarización nuclear dinámica (DNP, por las siglas en inglés *dynamic nuclear polarization*). Más específicamente, la presente invención se refiere a un componente para un equipo de polarización nuclear dinámica. Aún más específicamente, la presente invención se refiere a un elemento del equipo de disolución para un polarizador DNP, en concreto una boquilla como parte del dispositivo de disolución. Esta boquilla proporciona una disolución más eficiente de la muestra polarizada sólida, posibilitando así una disolución rápida y completa.

15 **Antecedentes de la invención**

Se ha demostrado que la polarización por DNP en estado sólido, es decir, a temperaturas muy bajas y a un campo magnético de moderado a alto, seguido de disolución con un medio de disolución, produce polarizaciones nucleares altamente potenciadas, que a su vez posibilitan un abanico de nuevas aplicaciones MR. El piruvato, por ejemplo, es un compuesto que desempeña un papel en el ciclo del ácido cítrico y el piruvato polarizado por DNP (hiperpolarizado) puede usarse como un agente MR para el estudio MR *in vivo* de procesos metabólicos en el cuerpo humano. El piruvato hiperpolarizado puede usarse, por ejemplo, como agente de formación de imágenes MR para formación de imágenes de tumores *in vivo*, como se describe en detalle en el documento WO-A-2006/011810, y para evaluar la viabilidad del tejido miocárdico mediante formación de imágenes MR, como se describe en detalle en el documento WO-A-2006/054903. Para producir piruvato hiperpolarizado, el ácido pirúvico se polariza por DNP y el ácido pirúvico polarizado congelado sólido se disuelve y neutraliza en un medio de disolución caliente que contiene una solución tampón acuosa y una base. El documento WO-A-2006/011809, divulga la polarización DNP y la disolución de ácido pirúvico.

El propio proceso de disolución tiene que ser extremadamente rápido y completo. Esto generalmente requiere un medio de disolución caliente que se inyecta en un vial que contiene la muestra sólida congelada con la esperanza de que la energía térmica y el flujo del medio de disolución sean suficientes para disolver completamente la muestra y llevarla a otro recipiente, véase, por ejemplo, el documento WO-A-02/37132.

A continuación, las expresiones "muestra congelada sólida, muestra sólida y muestra congelada" se usan indistintamente. Sin embargo, para llevar este proceso realmente a la práctica, se han observado un número de problemas inesperados. Un posible modo de fallo era que el sistema se congela antes de que la muestra sólida se disuelva, dando como resultado un bloque de hielo que bloquea parcial o completamente el flujo hacia el interior y el exterior del sistema. Un segundo modo de fallo era que la energía térmica transferida a la muestra sólida no era suficiente para disolverla en su totalidad, dando como resultado que quedara alguna cantidad de muestra sólida en el vial. Además de la presión y temperatura de operación, se determinó que el diseño del tubo de entrada y su colocación pueden desempeñar un importante papel en la obtención de disoluciones satisfactorias.

Un enfoque previo para abordar este problema implica el calentamiento del medio de disolución a una temperatura muy alta y el funcionamiento a presiones muy altas. Usando este enfoque es posible disolver rápidamente una muestra congelada criogénicamente. Desafortunadamente, las presiones y temperaturas requeridas por este enfoque pueden requerir también componentes caros fabricados de un material resistente al calor y la presión, y/o conducen a problemas de seguridad. Además, las temperaturas muy altas pueden conducir fácilmente a la vaporización del medio de disolución, dependiendo de la presión. Sin embargo, el vapor es menos eficiente en la transferencia de calor a la muestra sólida congelada y, por lo tanto, para disolverla, que el medio de disolución líquido. Por lo tanto, el medio para evitar la vaporización del medio de disolución caliente es crítico.

Además, una disolución de larga duración afectará sin querer a la polarización nuclear, puesto que la polarización en la muestra disuelta se degrada con el tiempo, y las variaciones en la temporización darán como resultado un proceso de disolución poco consistente, que producirá una polarización variable. Adicionalmente, una disolución incompleta afectará al rendimiento del proceso. Además, en el caso de polarizar un ácido libre, tal como ácido pirúvico, que tenga que neutralizarse tras la disolución, una disolución incompleta es perjudicial para controlar el pH de la solución resultante. Es por tanto deseable implementar elementos que contribuyan a un proceso de disolución consistente y conveniente.

Este objeto se consigue con el polarizador DNP de acuerdo con la reivindicación 1. La reivindicación se ha delimitado frente al artículo de J. Wolber et al. "Generating highly polarized nuclear spins in solution using dynamic nuclear polarization", Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 526, 2004, 173-181.

65 **Breve descripción de los dibujos**

A continuación, solo la Figura 2 ilustra una realización usada en la presente invención.

La Figura 1 representa una barra de disolución y un recipiente de muestra de la técnica anterior.

La Figura 2 representa una cámara de acoplamiento que incorpora una boquilla de acuerdo con la presente invención.

5

La Figura 3 representa una barra de disolución.

La Figura 4 representa un recipiente para contener un material polarizado congelado.

10

La Figura 5 representa un recipiente para contener un material polarizado congelado.

La Figura 6 representa una barra de disolución para disolver un material polarizado congelado.

15

Las Figuras 7A-C representan modificaciones de la barra de la Figura 6.

Las Figuras 8A-B representan otra barra de disolución.

La Figura 9 representa una boquilla en su localización dentro de la trayectoria de flujo de fluido de un polarizador.

20

La Figura 10 representa un vial de muestra de producto, con su tapa de vial en su sitio, situado alrededor de una boquilla.

La Figura 11 representa un dispositivo de disolución.

25

La Figura 12 representa un método de fabricación de una boquilla.

La Figura 13 se muestra una comparación entre una disolución en la que una boquilla está presente (Figura 13B) y ausente (Figura 13A).

30 **Descripción detallada**

La Figura 1 representa una barra de disolución 10 y un recipiente de muestra 12 de la técnica anterior. La barra de disolución 10 permite la disolución de un material de muestra polarizado 14 mantenido dentro del recipiente de muestra 12.

35

Como se usa en el presente documento, el término "muestra" se refiere a un material polarizado, que típicamente se proporciona en un recipiente de muestra, a una baja temperatura, en un estado sólido congelado. La expresión "medio de disolución" se refiere a un líquido proporcionado para fundir y disolver el material de muestra, formando así una "solución" del material de muestra fundido y disuelto y posiblemente también al menos algo del medio de disolución. La temperatura del medio de disolución generalmente es mayor que la temperatura de la muestra. La temperatura de la muestra es de aproximadamente 1 a 5 K, mientras que la temperatura del medio de disolución es al menos temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 295 K, pero preferentemente se usa un medio de disolución calentado, es decir, caliente. Si se usa un medio de disolución acuoso, por ejemplo una solución tampón acuosa, tal solución tampón acuosa puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 355 K o mayor. De esa manera, cuando el medio de disolución entra en contacto con la muestra, la muestra se funde y disuelve. Las expresiones "recipiente de muestra" y "vial de muestra" se contemplan como contener la muestra tanto en su forma sólida congelada como en su forma de disolución.

40

45

50

La barra de disolución 10 incluye una carcasa externa 16, tubular y alargada, que tiene un primer extremo abierto 18 opuesto y abierto y un segundo extremo abierto 20. La carcasa 16 proporciona una superficie interior 22 que define una cavidad alargada 25 que se extiende en comunicación fluida entre el primer extremo abierto 18 y el segundo extremo abierto 20. La barra de disolución 10 soporta un primer conducto alargado 24 que tiene un primer extremo abierto 26 y un segundo extremo abierto 28 opuestos, y una trayectoria de flujo alargada 30 que se extiende en comunicación fluida entre los extremos abiertos 26 y 28. El segundo extremo abierto 28 se proporciona conectado a una fuente de un medio de disolución líquido (no mostrado). La barra de disolución 10 incluye además un segundo conducto alargado 30 que tiene un primer extremo abierto 32 y un segundo extremo abierto 34 opuestos, y una trayectoria de extracción alargada 36 que se extiende en comunicación fluida entre los extremos abiertos 32 y 34. La trayectoria de extracción 36 proporciona una ruta para conducir el medio de disolución y el material de muestra disuelto originalmente proporcionado por el recipiente 12.

55

60

El recipiente de muestra 12 típicamente incluye una base plana 40 que soporta una pared cilíndrica abierta vertical 42 que define un receptáculo de muestra 44 en el cual se proporciona material de muestra. Cuando el recipiente 12 se inserta en el extremo abierto 18 de la barra de disolución 10, la pared 42 se engrana de forma sellada con la superficie interior 22 de la carcasa 16, de manera que evita la filtración de fluido entre ellas. La barra de disolución 10 y el recipiente 12 definen una cavidad de muestra 50 en la cual el material de muestra se mantiene como medio de disolución, que se proporciona desde el primer extremo abierto 26 del primer conducto 24. La mezcla del medio

65

del disolución y el material de muestra disuelto se extrae de la cavidad 50 través de la trayectoria de extracción 36 del segundo conducto 30 hasta una localización receptora, donde puede procesarse adicionalmente para proporcionar un material hiperpolarizado adecuado para análisis RMN *in vitro* o para uso *in vivo*.

5 La presente invención proporciona la incorporación de una boquilla adyacente a la cavidad de muestra para aumentar la velocidad de flujo del medio de disolución sobre el material de muestra. Deseablemente, la boquilla de la presente invención dirige también el flujo del medio de disolución tal como para proporcionar una disolución eficiente del material de muestra en la cavidad de muestra. Como se describirá más completamente a continuación en el presente documento, el diseño y colocación de la boquilla puede optimizarse para obtener una disolución completa y rápida del material de muestra. Deseablemente, la boquilla proporciona flujo de fluido a través de la cavidad de muestra que promueve la conducción del material de muestra disuelta a través del conducto de extracción, y no forma remolinos o vórtices donde el material de muestra disuelto queda atrapado en la cavidad.

10 De esta manera, la presente invención proporciona la capacidad de disolver completamente una muestra congelada criogénicamente en una trayectoria de fluido cerrada. La presente invención proporciona también la capacidad de transferir el producto disuelto desde un vial hasta un receptor. Adicionalmente, la presente invención proporciona la capacidad de modificar la colocación de una boquilla/tubo interno, de manera que pueda obtenerse la disolución completa independientemente de la cantidad de material en el vial. La presente invención proporciona además la capacidad de modificar el tamaño y la forma de una boquilla para mejorar la disolución a temperaturas y presiones de operación variadas. Adicionalmente, la presente invención proporciona la capacidad de usar un tubo interno de mayor diámetro para mantener caudales másicos altos mientras aún se consigue una alta velocidad de fluido a la salida.

15 La Figura 2 representa una realización de la presente invención, una cámara de acoplamiento 110 que incorpora una boquilla. La cámara de acoplamiento 110 puede incorporarse en una barra de disolución o incorporarse por separado en un polarizador al final del proceso de polarización. La cámara de acoplamiento 110 se ajusta a presión sobre un recipiente de muestra 12 que contiene una muestra polarizada congelada 14. Una vez que el recipiente de muestra 12 se fija a la cámara de acoplamiento 110 se envía un volumen de medio de disolución a través de un conducto 116 que conduce a la cámara de acoplamiento 110. La cámara de acoplamiento 110 tiene un cuerpo de carcasa 118 que define tres aberturas; un puerto de medio de disolución 120 para alojar el conducto 116 a través del cual se proporciona el medio de disolución, un puerto de solución 124 para alojar un conducto de solución 126 a través del cual se hacen circular la solución de muestra y el medio de disolución, y un puerto de muestra 128 para recibir el recipiente de muestra 12 en una conexión impermeable a fluidos. La cámara de acoplamiento 110 define una cavidad de muestra 125 en la que se proporciona una muestra polarizada congelada. Típicamente, la cavidad de muestra 125 está definida completamente entre el cuerpo 118 y un recipiente de muestra (no mostrado), que mantiene la muestra congelada que se va a disolver.

20 Como se ve en la Figura 2, la cámara de acoplamiento 110 incluye una boquilla 130 proporcionada dentro del puerto de medio de disolución 120. La boquilla 130 incluye un puerto de entrada 132, un puerto de distribución 134 y una trayectoria de boquilla 136 que se extiende en comunicación fluida entre ellas. Deseablemente, la boquilla 130 incluye una pared interna que se ahúsa de forma cónica 140, que define adicionalmente la trayectoria de flujo 136. Como se apreciará para cada realización de la presente invención, el puerto de distribución 134 está caracterizado por un área de la sección transversal que es más pequeña que el área de la sección transversal del pasaje de flujo 116a del conducto 116. Por lo tanto, la presente invención puede acelerar el caudal del medio de disolución a través del puerto de distribución 134 en comparación con el caudal a través del conducto 116 aguas arriba del puerto de distribución 134. Además, las boquillas de la presente invención están orientadas deseablemente de manera que dirigen el flujo de medio de disolución sobre la muestra congelada.

25 Un experto en la materia apreciará que el diseño de la boquilla afectará a la eficiencia de la disolución. En este caso, una superficie interna de la boquilla que se ahúsa cónicamente mejorará en gran medida el rendimiento de la disolución, tanto en términos de aclaramiento de todo el contenido de la muestra sólida del recipiente de muestra como en términos de proporcionar un proceso de disolución conveniente que preserve la polarización nuclear durante la transición. Como se verá, sin embargo, la presente invención contempla diseños adicionales para la boquilla de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla que la boquilla se formará a partir de un material que no reacciona con los materiales con los que entrará en contacto y que no afectará adversamente a los niveles de polarización del material de muestra.

30 Aunque la Figura 2 presenta la boquilla 130 como parte de la cámara de acoplamiento 110, la presente invención contempla además que la boquilla 130 puede incorporarse directamente sobre el extremo libre del conducto 116. Por lo tanto, otra implementación es una boquilla, que es parte de una trayectoria de fluido cerrada que termina en un vial de muestra que contiene la muestra sólida. De hecho, la boquilla es un elemento favorable de cualquier disposición en el contexto de un polarizador a partir del cual las muestras se recuperan por disolución. Se contempla además, por tanto, que la cámara de acoplamiento 10 puede ser un elemento fijo dentro del polarizador. El recipiente de muestra entonces se insertaría en serie en y se extraería de la cámara de acoplamiento 10 para posibilitar la disolución de muestras sucesivas de acuerdo con la presente invención.

Se ha demostrado que el diámetro del orificio terminal de la boquilla es crítico para la eficiencia de disolución. El diámetro óptimo, por supuesto, dependerá de un número de parámetros tales como la profundidad y la forma del recipiente de muestra, la cantidad de muestra y la presión elegida para el medio de disolución.

5 La Figura 3 representa una barra de disolución 210 para disolver un material de muestra polarizado congelado mantenido dentro del recipiente de muestra 12. La barra de disolución 210 incluye una carcasa externa 212 tubular y alargada que tiene un primer extremo abierto 214 y un segundo extremo abierto 216 opuestos, y una superficie interior 218 que define una cavidad alargada 220 que se extiende en comunicación fluida entre los extremos abiertos 214 y 216. La barra de disolución 210 soporta un primer conducto alargado 222 que tiene un primer extremo abierto 224 y un segundo extremo abierto 226 opuestos. El segundo extremo abierto 226 del conducto 222 puede conectarse a una fuente del medio de disolución. El conducto 222 incluye una superficie interna 228 que define una trayectoria de flujo del medio de disolución alargada 230 que se extiende en comunicación fluida entre los extremos abiertos 224 y 226.

15 La barra de disolución 210 proporciona un miembro de restricción 232 que tiene un primer y segundo extremos opuestos 234 y 236, respectivamente. El miembro de restricción 232 está soportado en la superficie interior 218 de la carcasa 212. El primer extremo 234 del miembro de restricción 232 se extiende dentro de un primer extremo abierto 224 del conducto 222, tal como para reducir el área de la sección transversal disponible de la trayectoria de flujo 230 en el primer extremo abierto 224. El miembro de restricción 232 provocará una aceleración del medio de disolución a través del extremo abierto 224 en comparación con su caudal en el conducto 222 aguas arriba del mismo. El miembro de restricción 232 incluye además una superficie exterior 238 que puede adaptarse a, o formar un ángulo respecto a, la trayectoria de flujo 230, tal como para dirigir el fluido que fluye fuera del primer extremo abierto 224 del conducto 222 hacia una localización de elección dentro de la cavidad 220. La dirección particular para el flujo de medio de disolución desde el conducto 222 estará influida por las dimensiones y la geometría de la cavidad 220 así como por el caudal deseado del medio de disolución que entra en la cavidad 220.

La barra de disolución 210 soporta también un segundo conducto alargado 240 que tiene un primer y segundo extremos abiertos opuestos 242 y 244, respectivamente. El conducto 240 define una trayectoria de extracción alargada 246 que se extiende en comunicación fluida entre los extremos abiertos 242 y 244. El segundo extremo abierto 244 del conducto 240 puede conectarse a un colector o receptor para la solución extraída de la cavidad 220.

La Figura 4 representa un recipiente de muestra 310 para contener un material polarizado congelado dentro de la barra de disolución o la cámara de acoplamiento. El recipiente de muestra 310 incluye un cuerpo de recipiente 312 que define un receptáculo de muestra 314 para recibir el material de muestra polarizado congelado. El cuerpo del contenedor 312 está adaptado para engranarse a un dispositivo para disolver y extraer el material polarizado disuelto, tal como una barra de disolución o una cámara de acoplamiento. El dispositivo particular incluirá un primer conducto para proporcionar un medio de disolución a una primera velocidad de fluido y un segundo conducto para extraer el material polarizado después de la disolución del mismo. El cuerpo del recipiente 312 soporta una boquilla 316 colocada superpuesta con el receptáculo de muestra 314, tal como para acelerar el medio de disolución a una segunda velocidad de fluido mayor que la primera velocidad de fluido. Una abrazadera de la boquilla 318 asegura la colocación apropiada de la boquilla 316 con respecto al conducto de medio de disolución. Es decir, la boquilla 316 se coloca sobre el extremo abierto de un conducto del medio de disolución de manera que todo el medio de disolución que fluye a través del conducto de medio de disolución sale a través del puerto de distribución de la boquilla 318. El puerto de distribución 318 está caracterizado por un área de sección transversal más pequeña que el conducto de medio de disolución sobre el cual está colocado.

La Figura 5 representa un recipiente de muestra 410 para contener un material de muestra polarizado congelado dentro de una barra de disolución o una cámara de acoplamiento. El recipiente de muestra 410 incluye un cuerpo de recipiente 412 que define un receptáculo de muestra 414 para recibir el material polarizado. El cuerpo de recipiente 412 está adaptado para engranarse a un dispositivo para disolver y extraer el material polarizado disuelto, tal como una barra de disolución o una cámara de acoplamiento. El dispositivo particular incluirá un primer conducto para proporcionar un medio de disolución a una primera velocidad de fluido y un segundo conducto para extraer el material polarizado después de la disolución del mismo. El cuerpo del recipiente 412 soporta un elemento de restricción 416 colocado superpuesto con el receptáculo de muestra 414, tal como para acelerar el medio de disolución a una segunda velocidad de fluido mayor que la primera velocidad de fluido. Una abrazadera del elemento de restricción 418 asegura la colocación apropiada del elemento de restricción 416 con respecto al conducto de medio de disolución. Es decir, el elemento de restricción 416 se coloca parcialmente en el extremo abierto de un conducto de medio de disolución, de manera que todo el medio de disolución que fluye a través del conducto de medio de disolución debe salir por el conducto a través de un puerto de distribución formado de esta manera. El puerto de distribución está caracterizado por un área de la sección transversal más pequeña, que se extiende entre el elemento de restricción 41 y la pared interna del conducto, que la del conducto de medio de disolución aguas arriba del elemento de restricción 416.

La Figura 6 representa una barra de disolución 610 para disolver un material de muestra polarizado congelado. La barra de disolución 10 posibilita la disolución de un material de muestra polarizado mantenido dentro del recipiente de muestra 12, que se ha insertado en su interior. La barra de disolución 610 es esencialmente una modificación de

la barra de disolución 10, de manera que incorpora una boquilla mientras se invierte la dirección del flujo de fluido. La barra de disolución 610 incluye una carcasa externa tubular alargada 612 que tiene un primer extremo abierto 614 y un segundo extremo abierto 616 opuestos. La carcasa 612 incluye una superficie interior 618 que define una cavidad alargada 620 que se extiende en comunicación fluida entre los extremos abiertos 614 y 616. La porción de la cavidad 620 adyacente al extremo abierto 614 proporciona la cavidad de muestra 625 dentro de la cual se inserta el recipiente de muestra 12. La barra de disolución 610 soporta un conducto de medio de disolución alargado 622 que tiene primer y segundo extremos abiertos opuestos 624 y 626, respectivamente, y una trayectoria de flujo de medio de disolución alargada 628 que se extiende en comunicación fluida entre ellos. La barra de disolución 610 incluye además un conducto de solución alargado 630 que tiene un primer y segundo extremos abiertos 632 y 634, respectivamente, y una trayectoria de extracción alargada 636 que se extiende en comunicación fluida entre ellos. El miembro de junta 635 se proporciona para sellar la carcasa externa 612 de manera que el flujo de fluido permanece confinado a los conductos 622 y 630 y a la cavidad de muestra 625.

El primer extremo abierto 624 del primer conducto 622 está situado dentro de la cavidad 618 de la carcasa externa 612 aguas arriba del primer extremo abierto 632 del segundo conducto 630. El primer extremo abierto 632 del segundo conducto 630 está soportado centralmente dentro de la cavidad 620 de la carcasa externa 612 por el soporte anular 638. Como se ve en la Figura 7A, el soporte anular 638 define puertos de flujo 640 y 642 en una localización entre el segundo conducto 630 y la superficie interior 618 de la carcasa exterior 612. De acuerdo con la presente invención, el área de la sección transversal total proporcionada por los puertos de flujo 640 y 642 es menor que el área de la sección transversal total del puerto de distribución 644 definido por el primer extremo abierto 624 del primer conducto 622.

Las Figuras 7B-C representan ejemplos alternativos de boquillas incorporadas en la barra de disolución de la Figura 6. En la Figura 7B, el soporte anular 638 define un único puerto de flujo 650 localizado a medio camino entre el conducto de solución 630 y la carcasa externa 612. En la Figura 7C, el soporte anular 638 define un único puerto de flujo 660 que se extiende desde el segundo conducto 630 hasta la superficie interior 618 de la carcasa 612. En cada caso, el área de la sección transversal total de los puertos de flujo proporcionada por el soporte anular 638 es menor que el área de la sección transversal del puerto de distribución 644, dando como resultado un caudal acelerado en la cavidad de muestra 620.

Las Figuras 8A-B representan una barra de disolución 810, que posibilita la disolución de un material de muestra polarizado mantenido dentro del recipiente de muestra 12. La barra de disolución 810 es sustancialmente idéntica en construcción a la barra de disolución 10, pero a la que se ha proporcionado una boquilla para acelerar el flujo de fluido. La barra de disolución 810 incluye una carcasa externa 812 tubular y alargada que tiene un primer extremo abierto 814 y un segundo extremo abierto 816 opuestos. La carcasa 812 incluye una superficie interior 818 que define una cavidad alargada 820 que se extiende en comunicación fluida entre el primer y segundo extremos abiertos 814 y 816. La barra de disolución 810 incluye también un primer conducto alargado 822 que tiene un primer y segundo extremos abiertos opuestos 824 y 826, respectivamente, y una trayectoria de flujo alargada 828 que se extiende en comunicación fluida entre ellos. El segundo extremo abierto 826 puede situarse en comunicación fluida con una fuente del medio de disolución. El primer extremo abierto 824 del primer conducto 822 incluye una boquilla 825 que define un puerto de flujo 830 que tiene una dimensión de la sección transversal más pequeña que una dimensión de la sección transversal de la trayectoria de flujo 828 aguas arriba de la boquilla 825. La presente invención contempla que la boquilla 825 puede formarse por el método descrito a continuación en el presente documento, sin embargo se contempla también cualquier boquilla que sirva para acelerar el flujo de fluido a través de la misma.

La barra de disolución 810 soporta además un segundo conducto alargado 840 que tiene un primer y segundo extremos abiertos opuestos 842 y 844, respectivamente, y una trayectoria de extracción alargada 846 que se extiende en comunicación fluida entre ellos. El segundo extremo abierto 844 del segundo conducto 840 puede situarse en comunicación fluida con un destino de extracción para el medio de disolución.

La Figura 9 muestra una boquilla 935 en su localización dentro de la trayectoria de flujo de fluido de un polarizador. La Figura 10 representa una tapa de vial 910 que puede conectarse a un recipiente de muestra 912 que proporciona un material de muestra polarizado congelado 914. El recipiente de muestra 912 incluye un primer extremo abierto 916, un segundo extremo cerrado 918 y una pared cilíndrica alargada 920 que se extiende entre ellos. La pared 920 incluye una superficie interior 920a que define una cavidad de muestra 925. La tapa del vial 910 incluye un cuerpo de tapa 924, que define un puerto de muestra 926 para recepción impermeable a fluidos del extremo abierto 916 del recipiente de muestra. Por tanto, la cavidad de muestra 925 está completamente definida cuando el recipiente de muestra 912 se hace coincidir con la tapa del vial 910.

La tapa del vial 910 define además un único puerto de flujo 928 a través de la misma, que aloja tanto un conducto de medio de disolución 930 como un conducto de solución 932. El conducto de medio de disolución 930 está soportado concéntricamente dentro del conducto de solución 932, de manera que el medio de disolución proporcionado a través del conducto de medio de disolución 930 a la cavidad de muestra 925 provoca que el material de muestra congelado se disuelva y fluya fuera de la trayectoria de extracción anular 934 alrededor del conducto de medio de disolución 930.

El conducto de medio de disolución 930 incluye además un primer extremo abierto 936 que tiene una boquilla 935. La boquilla 935 es una restricción en la trayectoria de flujo del medio de disolución 938 definida por el conducto de medio de disolución 930, que provoca una aceleración en el flujo de fluido a través de la misma en comparación con el caudal de fluido en el conducto 930 aguas arriba de la boquilla 935.

La localización centrada de la boquilla 935 sobre la cavidad de muestra 925 proporciona las características de flujo de fluido de disolver rápida y completamente un producto congelado criogénicamente en la cavidad 925, así como de desplazar totalmente la solución de producto a través de la trayectoria de extracción 934 hasta una localización final donde se recoge en el recipiente receptor 988, como se muestra en la Figura 9.

Haciendo referencia de nuevo a la Figura 9, una jeringa 980 que contiene el medio de disolución se conecta al conducto de medio de disolución 930. Tras la apertura de la válvula 982 una jeringa 980 puede dosificar el medio de disolución al conducto de medio de disolución 930 y, a través de la boquilla 935, al interior de la cavidad de muestra 925. Una solución del medio de disolución y el material de muestra hiperpolarizado disuelto, debido a la provisión continua de medio de disolución desde la jeringa 980, se dirige a través de la trayectoria de extracción 934. La solución se dirige a través de una válvula 984, en el estado abierto, a través del filtro 986 y al receptor 988 donde se recoge la solución. La presente invención contempla que, cuando finaliza un experimento, prácticamente todo el material de muestra congelado originalmente llegaría al receptor 988.

La Figura 11 muestra un dispositivo de disolución 1010 que puede incorporarse dentro de un polarizador. El dispositivo de disolución 1010 incluye un primer tubo alargado 1012 que tiene un primer y segundo extremos opuestos 1014 y 1016, respectivamente, y una pared tubular alargada 1018 que se extiende entre ellos. El primer extremo 1014 define un primer puerto 1020 que se va a situar en comunicación fluida con una fuente de un fluido de disolución (no mostrado, pero similar al descrito para la Figura 9) y el segundo extremo 1016 incluye una boquilla de salida 1022. La boquilla de salida 1022 define un puerto de boquilla 1024. La pared tubular 1018 define un pasaje de administración alargado 1026 que se extiende entre los puertos 1020 y 1024. El puerto de boquilla 1024 está conformado para acelerar el flujo de fluido desde el pasaje 1026 a través del mismo, como se ha descrito para otros ejemplos anteriores.

El dispositivo de disolución 1010 incluye una carcasa externa 1028 que tiene una pared de carcasa externa 1030 que define una cavidad de muestra 1032 para contener una muestra polarizada congelada. La cavidad de muestra 1032 está en comunicación fluida con el puerto de boquilla 1024. La pared de carcasa externa 1030 define un puerto de extracción de fluido 1034 en comunicación fluida con la cavidad de muestra 1032. La carcasa externa 1028 incluye además una pared tubular externa alargada 1036 que se extiende desde la pared de la carcasa externa 1030. La pared tubular externa 1036 define un pasaje de extracción alargado 1038 que se extiende en comunicación fluida con el puerto de extracción fluido 1034.

El primer tubo alargado 1012 se extiende dentro del pasaje de extracción 1038 de la pared tubular externa 1036. La pared de la carcasa externa 1030 define además un puerto de acceso 1040 para alojar el primer tubo alargado 1012 en su interior. La pared tubular externa 1036 define además un puerto de salida 1042 en comunicación fluida con el pasaje de extracción 1038. La presente invención contempla además que el primer tubo alargado 1012 puede montarse de forma deslizable mediante un manguito de montaje 1044, que mantiene la integridad fluida del pasaje de extracción 1038 a la vez que permite también que el primer tubo alargado 1012 se extienda y repliegue dentro del pasaje de extracción 1038, tal como para colocar selectivamente la boquilla 1022 con respecto a la cavidad de muestra 1032.

La pared de la carcasa externa 1030 incluye además una pared de retención de muestra cilíndrica alargada 1046 que se extiende desde una pared terminal orientada transversalmente 1048. Una pared troncocónica ahusada 1050 se extiende entre la pared de retención de muestra cilíndrica alargada 1046 y la pared tubular externa alargada 1036. Aunque las paredes 1036, 1046 y 1050 se muestran en la Figura 11 formando una pared tubular unitaria continua, la presente invención contempla además que la pared troncocónica 1050 puede proporcionarse mediante una tapa de vial 910, como se describe en la Figura 10, de manera que la pared de retención de muestra 1046 puede conectarse de forma retirable a la pared troncocónica 1050 para permitir que el usuario acceda a la cavidad de muestra 1032.

De forma similar a la descripción de la Figura 9, el dispositivo de disolución 1010 puede conectarse a una jeringa, u otra fuente de dosificación, que contiene el medio de disolución en el primer extremo del primer tubo alargado. Por lo tanto, se proporciona el medio de disolución en el primer tubo alargado 1012 y a través de la boquilla 1022 a la cavidad de muestra 1032. Una solución del medio de disolución y el material de muestra hiperpolarizado disuelto, debido a la provisión continua de medio de disolución, se dirige a través del pasaje de extracción 1038. La solución se dirige a través del puerto de salida 1034 hacia un receptor en espera. La presente invención contempla que, cuando finaliza un experimento, prácticamente todo el material de muestra congelado originalmente habrá llegado al receptor.

Mediante experimentación y modelado se descubrió que para conseguir esto de forma fiable era ventajoso colocar una boquilla en el extremo del tubo interno y localizar esa boquilla a una cierta distancia de la muestra congelada,

Figura 12. Este parámetro, denominado separación, se define como la distancia entre la superficie de la muestra congelada y la boquilla. Experimentalmente, se ha determinado que cuanto más cerca de la superficie se coloque la boquilla, mejor es la disolución que se obtiene como resultado. Desafortunadamente, se ha observado también que colocar la boquilla demasiado cerca de la superficie puede conducir a bloqueo si la muestra se funde y se vuelve a congelar en cualquier momento antes de la inyección del medio de disolución.

En el ejemplo preferido el diámetro de la boquilla es de 0,9 mm y la separación se ajusta a 5 mm. Esto es con un diámetro interno del tubo externo de 2,69 mm y un diámetro externo del tubo interno de 1,83 mm, que da como resultado una relación de áreas de flujo de aproximadamente 1,6 a favor de la salida el sistema.

La Figura 12 representa un método de fabricación de una boquilla 935. La boquilla 935 se prepara colocando un primer extremo 936 del conducto de medio de disolución 930 sobre un pasador alargado 950, que se extiende verticalmente, soportado por un bloque calefactor 952. El bloque calefactor 952 es deseablemente un dispositivo electrotérmico, que calienta tras el suministro de energía eléctrica. Una guía de latón 954 cilíndrica y alargada, que define un pasaje de conducto alargado 956 a través de la misma, está soportada concéntricamente alrededor del pasador 950. Como el bloque calefactor 952 calienta hacia una temperatura de fusión del material de conducto, el material de conducto comenzará a fluir hacia el pasador 950. El conducto 930 puede llevarse adicionalmente hacia el bloque calefactor 952 a medida que fluye el material de conducto. El extremo abierto 936 del conducto 930, por lo tanto, se deforma alrededor del pasador 950. Cuando el conducto ahora deformado se ha enfriado suficientemente, el conducto 930 puede extraerse de la guía de latón 954 y fuera del pasador 950.

Para ayudar adicionalmente en la formación de la boquilla 935, el bloque calefactor 952 puede definir una depresión receptora de conducto 960 en la cual el extremo abierto 936 se inserta en primer lugar. El pasador 950 se soportaría centralmente en la depresión 960. Se contempla además que el calentamiento del bloque 956 puede ocurrir simultáneamente a la etapa de deformación del conducto 930. Como alternativa, el conducto 930 puede proporcionarse en un bloque ya calentado 952 para provocar la deformación. Mediante este método, una boquilla con una cierta longitud y diámetro se ha formado en el conducto 930. Esta técnica se ha utilizado para formar orificios con un intervalo de diámetros y profundidades.

Aunque se ha mostrado y descrito la realización particular de la presente invención, será obvio para los expertos en la materia que pueden hacerse cambios y modificaciones sin alejarse de las enseñanzas de la invención. La materia expuesta en la descripción anterior y los dibujos adjuntos se ofrecen a modo de ilustración únicamente y no como una limitación. El alcance actual de la invención se pretende que esté definido en las siguientes reivindicaciones, cuando se observa desde la perspectiva apropiada basada en la técnica anterior.

En la Figura 13 se muestra una demostración del impacto de una boquilla sobre el proceso de disolución.

Se disuelven 2,2 g de ácido pirúvico con 50 ml de agua (medio de disolución) que se calienta a 130 °C y se presurizado a 1,72 MPa (250 psi). Se añadió un colorante alimentario rojo al ácido pirúvico para ayudar en la visualización de este proceso de disolución.

La Figura 13A muestra el proceso de disolución en ausencia de una boquilla. En este ejemplo, la abertura abierta del primer conducto era de 1,6 mm de diámetro y dio como resultado una velocidad de fluido lineal de aproximadamente 4 m/s. Los 50 ml de medio de disolución se consumieron aproximadamente 6 s después de que hubiera comenzado la disolución, tiempo en el cual quedaba ácido sin fundir que no era recuperable del sistema.

La Figura 13B muestra el proceso de disolución en presencia de una embocadura, es decir, una boquilla. En este ejemplo, la abertura abierta del primer conducto se redujo a 0,9 mm usando el método descrito anteriormente de fabricación de boquilla. Con esta restricción de flujo se consiguió una velocidad de fluido lineal mayor de 12 m/s. El impacto de un chorro de líquido de mayor velocidad era la rápida fusión del centro de la muestra de ácido (tiempo = 1 s) seguido de una fusión más gradual del ácido restante en una dirección radial. Con la boquilla en su sitio el ácido se fundió completamente en aproximadamente 4 s, bastante antes de que el medio de disolución se hubiera consumido completamente.

Al completar el proceso de fusión antes de que se consuma el medio de disolución, se potenció la eficiencia de recuperación de ácido del sistema respecto a un sistema sin una boquilla.

**REIVINDICACIONES**

5 1. Polarizador DNP que comprende un dispositivo para disolver una muestra polarizada congelada, comprendiendo el dispositivo un recipiente de muestra (12) y un cuerpo de carcasa (118); el recipiente de muestra (12) puede conectarse de forma retirable al cuerpo de carcasa (118); y el cuerpo de carcasa (118) tiene tres aberturas:

- 10
- un puerto de medio de disolución (120) que aloja un conducto (116) para introducir un medio de disolución;
  - un puerto de solución (124) para alojar un conducto de solución (126) para retirar la muestra disuelta; y
  - un puerto de muestra (128) para recibir el recipiente de muestra (12) en una cavidad de muestra (125) proporcionada en dicho cuerpo de carcasa (118);

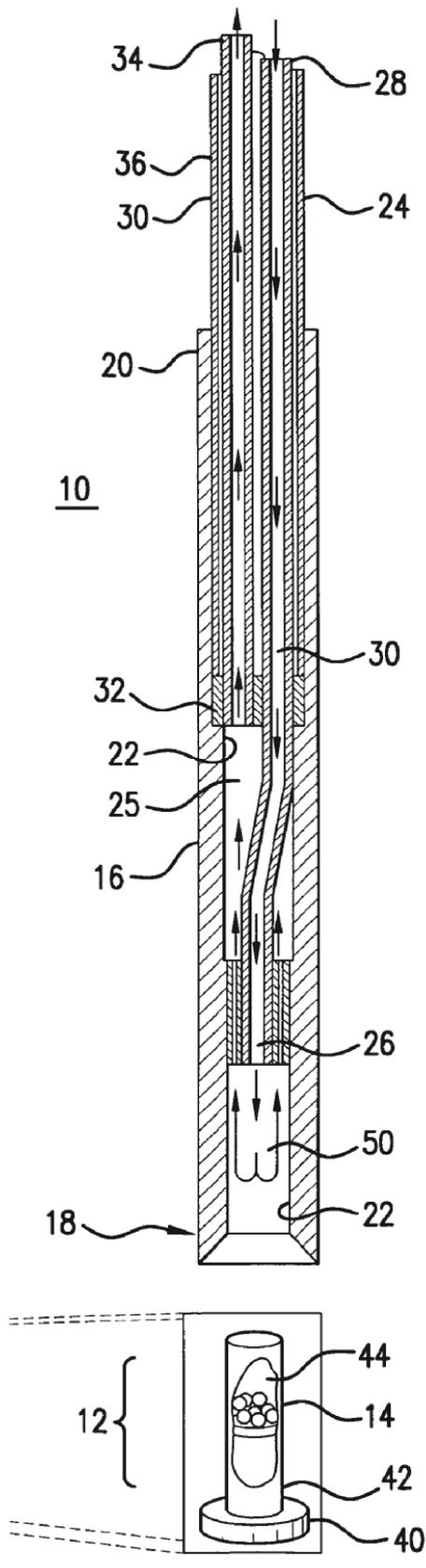
**caracterizado por que**

- 15
- el dispositivo comprende además un boquilla (130) adyacente a la cavidad de muestra (125);
  - en el que la boquilla se proporciona dentro del puerto de medio de disolución (120); y
  - en el que la boquilla (130) incluye un puerto de entrada (132), un puerto de distribución (134) y una trayectoria de flujo de boquilla (136) que se extiende en comunicación fluida entre ellos; en el que el puerto de distribución (134) tiene un área de la sección transversal que es más pequeña que el área de la sección transversal de un pasaje de flujo (116a) de dicho conducto (116) para introducir un medio de disolución, tal como para aumentar la velocidad de flujo del medio de disolución sobre la muestra polarizada congelada.
- 20

25 2. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la boquilla (130) está orientada de una manera que dirige el flujo de medio de disolución sobre la muestra polarizada congelada.

3. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el puerto de muestra (128) está situado opuesto al puerto de medio de disolución (120).

30 4. Uso de un polarizador DNP de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para disolver una muestra polarizada, congelada.



**FIG. 1**  
(TÉCNICA ANTERIOR)

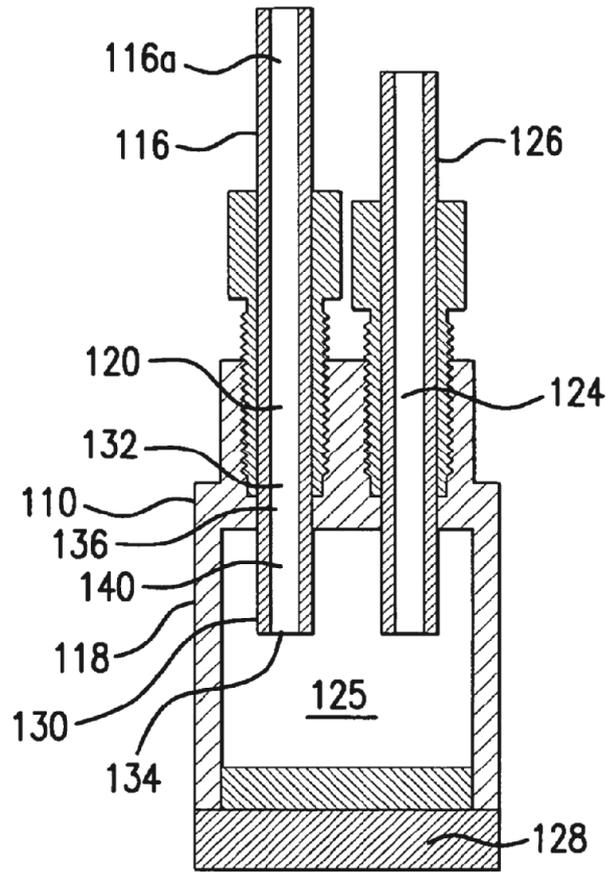


FIG.2

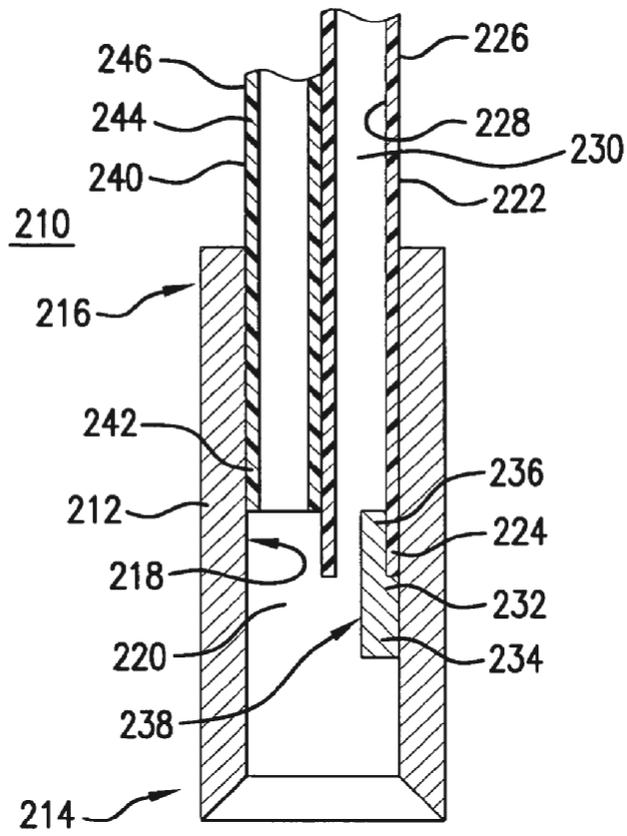


FIG. 3

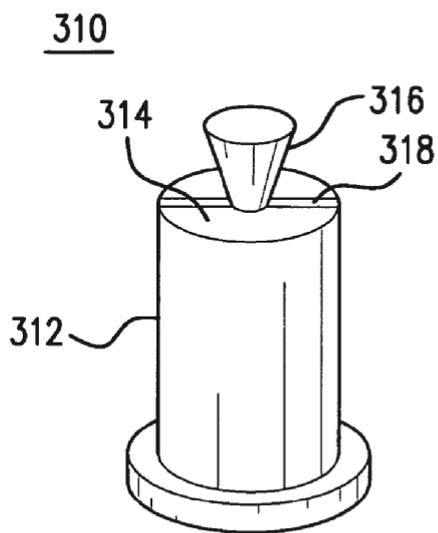


FIG. 4

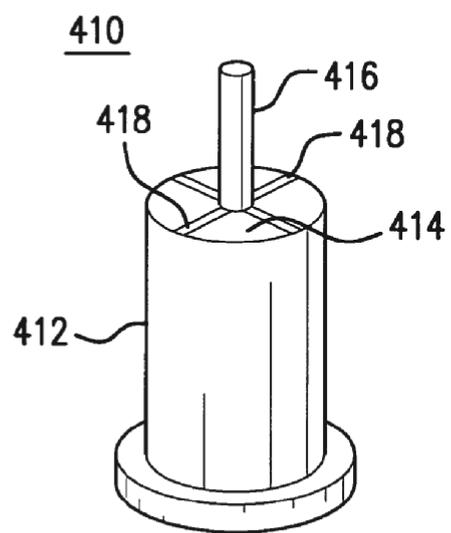


FIG. 5

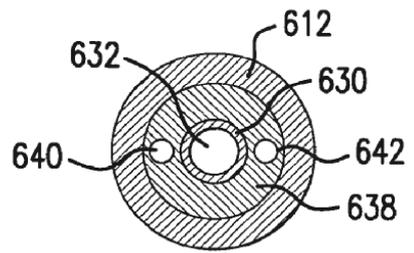
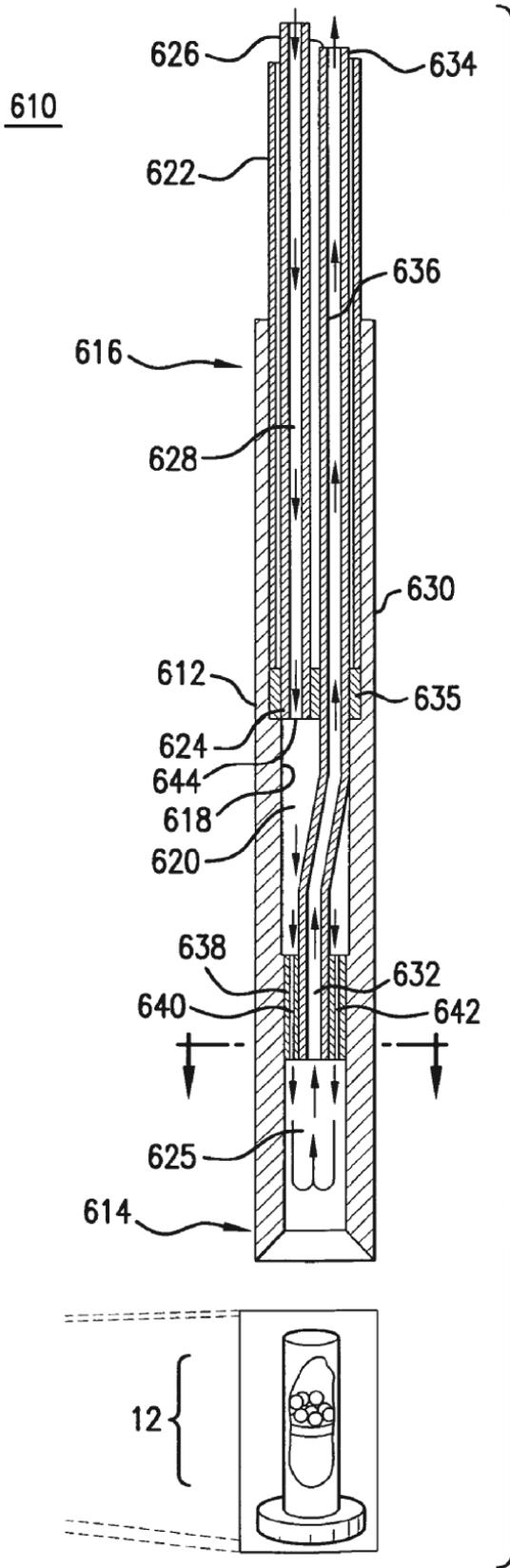


FIG. 7A

FIG. 6

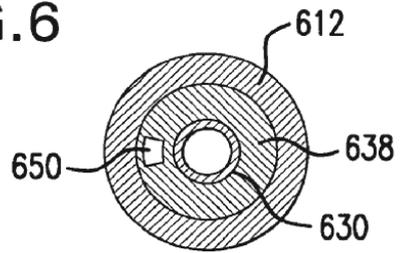


FIG. 7B

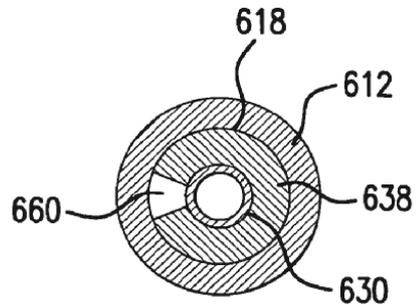
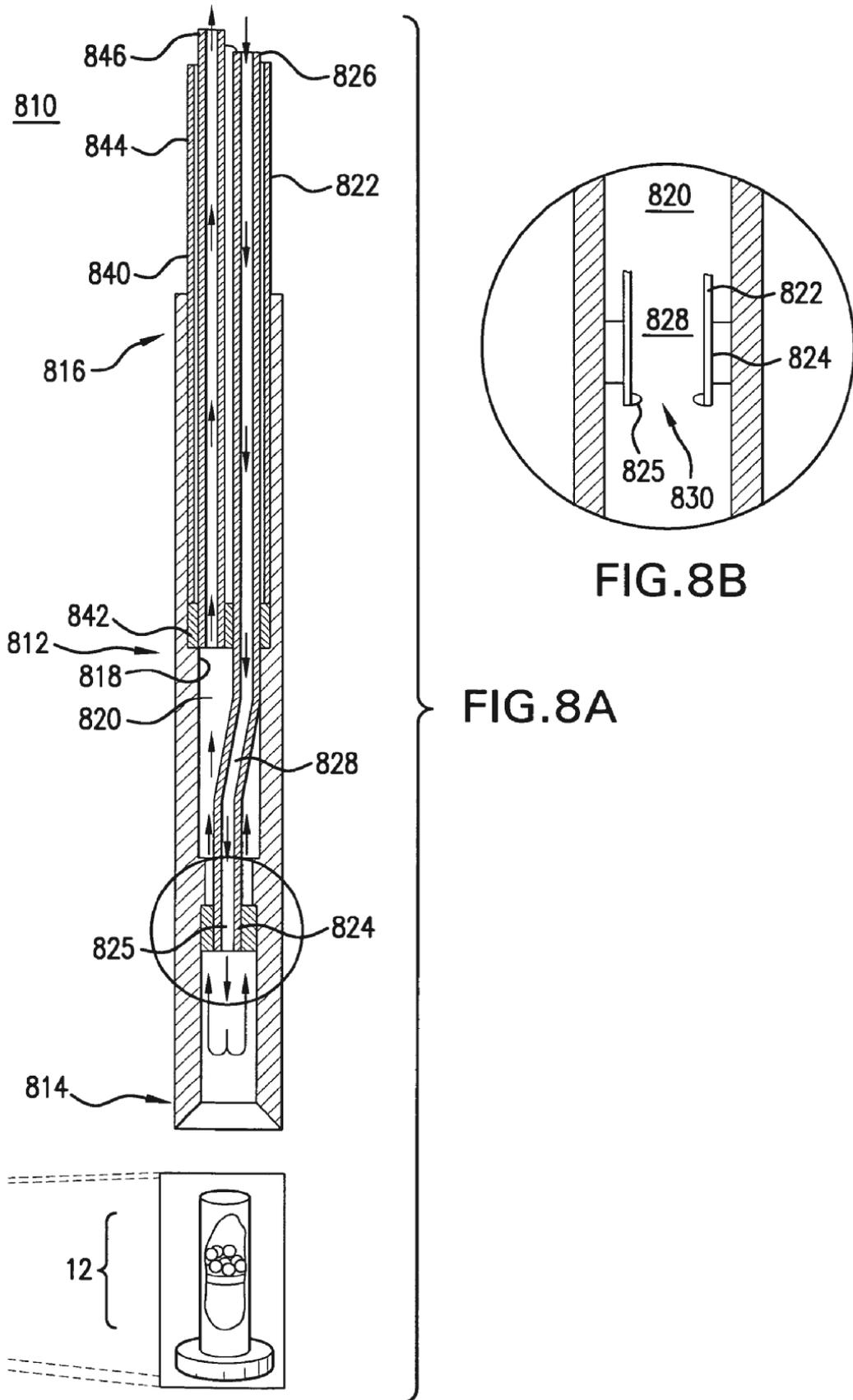


FIG. 7C

12



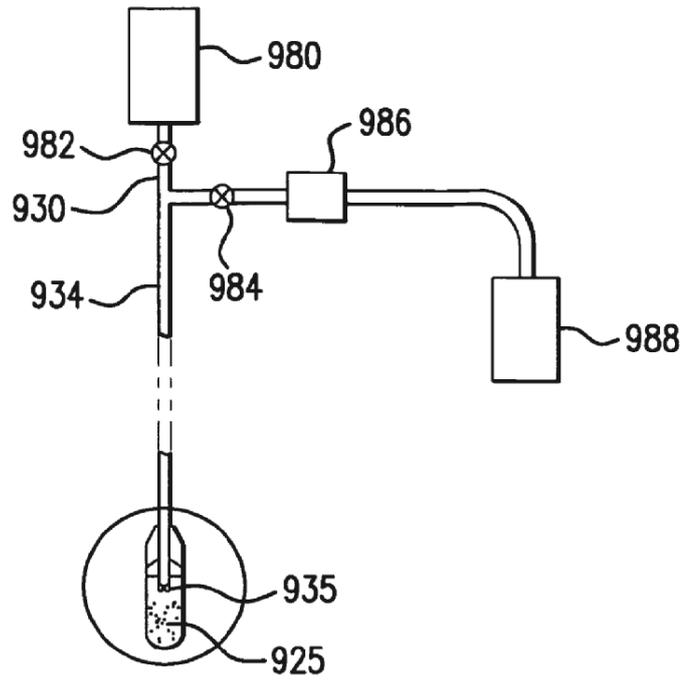


FIG. 9

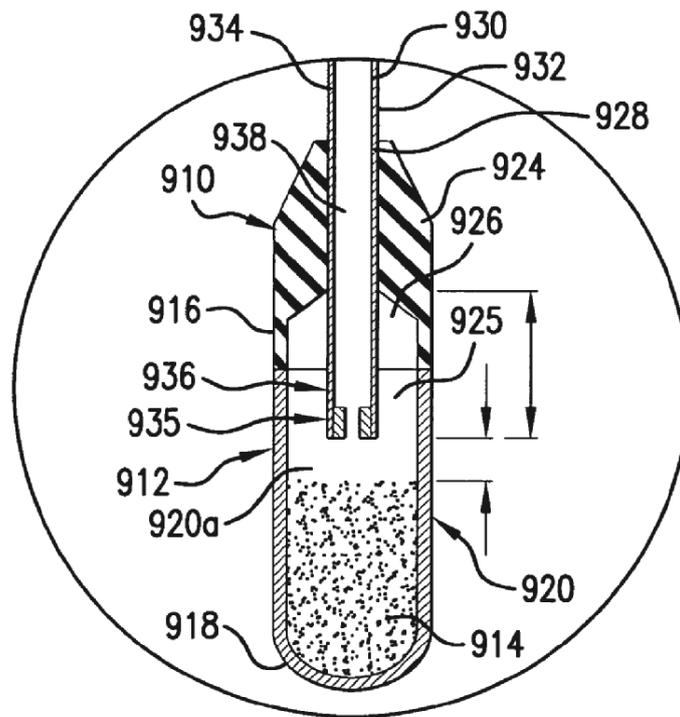


FIG. 10

1010

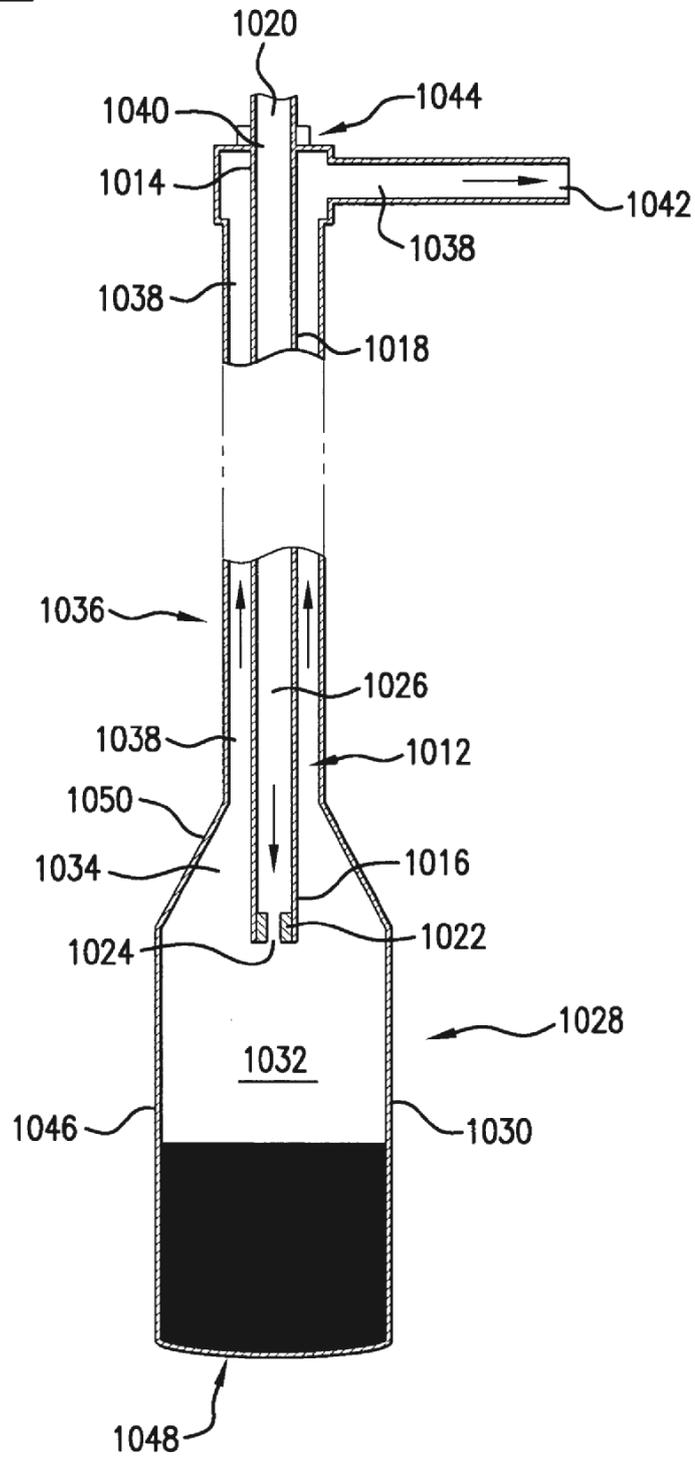


FIG. 11

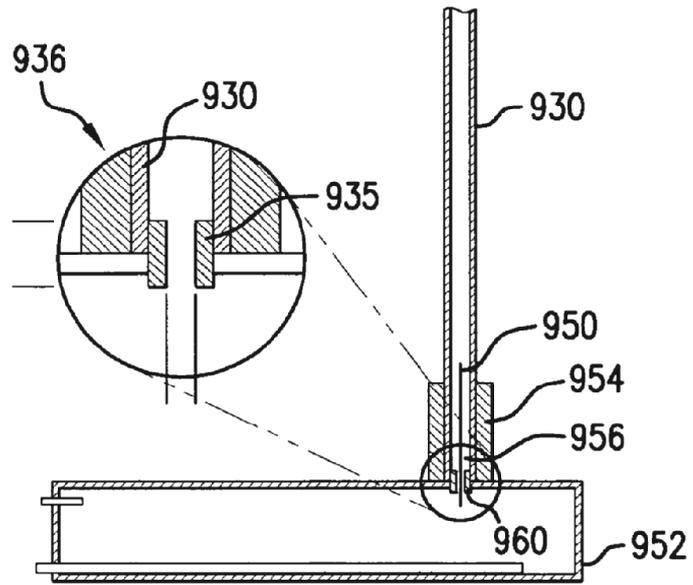


FIG.12

Figura13A

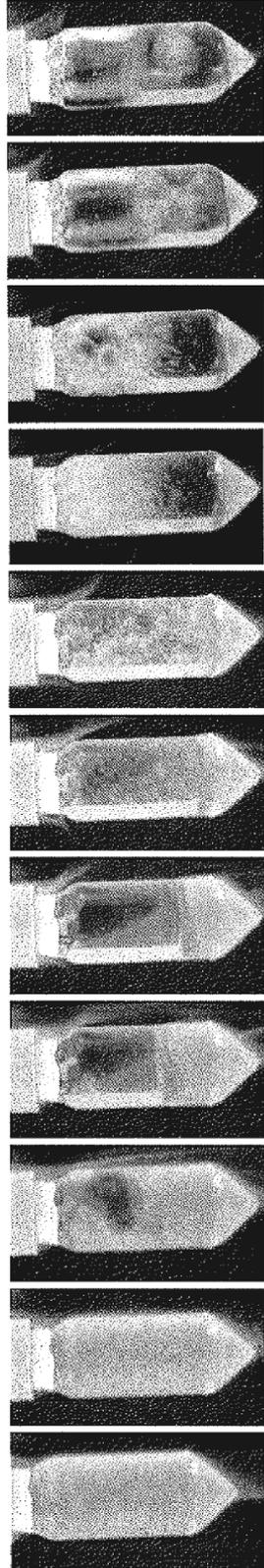


Figura 13B

