



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1534990 E**

(51) Classificação Internacional:

F17C 9/04 (2006.01) **A61K 51/12** (2006.01)

A61K 49/06 (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.07.22**

(30) Prioridade(s): **2002.07.23 US 398033**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.06.01**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.10.25**
002/2007

(73) Titular(es):

MEDI-PHYSICS, INC.

101 CARNEGIE CENTER PRINCETON, NJ 08540
US

(72) Inventor(es):

BRIAN TEIXEIRA

US

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA

RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1350-232 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **SISTEMAS AUTOMATIZADOS DE DISTRIBUIÇÃO DE GASES HIPERPOLARIZADOS, SENSÍVEL A UMA PRESSÃO DINÂMICA, MÉTODOS ASSOCIADOS E PRODUTOS DE PROGRAMAS DE COMPUTADORES**

(57) Resumo:

RESUMO

“SISTEMAS AUTOMATIZADOS DE DISTRIBUIÇÃO DE GASES HIPERPOLARIZADOS SENSÍVEL A UMA PRESSÃO DINÂMICA, MÉTODOS ASSOCIADOS E PRODUTOS DE PROGRAMAS DE COMPUTADORES”

Métodos, sistemas e produtos de programa de computador para distribuir gases hiperpolarizados que incluem, ou accionam, uma pluralidade de válvulas accionáveis individualmente e afastadas, posicionadas em comunicação fluida com, e localizadas ao longo de um trajecto de escoamento de gás. O trajecto de escoamento de gás que está posicionado de modo intermédio entre as válvulas afastadas define, pelo menos, um espaço de armazenamento dimensionado, com um volume associado que pode ser selectivamente isolado do remanescente do trajecto do escoamento de gás. O sistema e métodos incluem um sensor de pressão accionável, associado com o trajecto de escoamento de gás e um módulo de controlo accionável, associado com a pluralidade de válvulas afastadas e o sensor de pressão, sendo o módulo de controlo configurado para dirigir a sequência operacional das válvulas de fecho e abertura, em que em funcionamento, o módulo de controlo dirige uma pluralidade de ciclos de captura e libertação, sendo os ciclos sucessivamente executados de modo a, temporariamente, isolar uma porção predeterminada do trajecto de escoamento de gás para capturar e, depois, libertar quantidades discretas de gás no mesmo.

DESCRIÇÃO

"SISTEMAS AUTOMATIZADOS DE DISTRIBUIÇÃO DE GASES HIPERPOLARIZADOS SENSÍVEIS A UMA PRESSÃO DINÂMICA, MÉTODOS ASSOCIADOS E PRODUTOS DE PROGRAMAS DE COMPUTADORES"

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a um equipamento utilizado na distribuição de gases hiperpolarizados. A invenção é particularmente adequada para distribuir quantidades calibradas de gases hiperpolarizados para aplicações de Imagens de Ressonância Magnética (MRI) ou espectroscopia RMN.

Antecedentes da Invenção

Verificou-se que os gases nobres inertes polarizados podem produzir imagens de MRI melhoradas de certas áreas e regiões do corpo, que até aqui tinham produzido imagens menos satisfatórias nesta modalidade. Verificou-se que o hélio-3 (${}^3\text{He}$) e o xenon-129 (${}^{129}\text{Xe}$) polarizados são particularmente adequados para este propósito. Infelizmente, como será discutido mais à frente, o estado polarizado dos gases é sensível a manuseamento e a condições ambientais e pode, indesejavelmente, decair do estado polarizado de um modo relativamente rápido.

Hiperpolarizadores são utilizados para produzir e acumular gases nobres polarizados. Os hiperpolarizadores aumentam artificialmente a polarização de certos núcleos de gases nobres

(tais como ^{129}Xe ou ^3He) relativamente aos níveis de equilíbrio ou naturais, *i. e.*, a polarização Boltzmann. Tal aumento é desejável porque realça e aumenta a intensidade do sinal da MRI, permitindo que os médicos obtenham sinais e imagens melhores da substância no corpo. Ver Patentes U.S. N° 5545396; 5642625; 5809801; 6079213 e 6295834.

De maneira a produzir o gás hiperpolarizado, o gás nobre pode ser misturado com vapores metálicos alcalinos bombeados opticamente, tais como rubídio ("Rb"). Estes vapores metálicos bombeados opticamente colidem com os núcleos do gás nobre e hiperpolarizam o gás nobre através de um fenómeno conhecido como "troca de spin." O "bombeamento óptico" do vapor metálico alcalino é produzido pela irradiação do vapor metálico-alcalino com uma luz polarizada circularmente no comprimento de onda da primeira ressonância principal para o metal alcalino (*e. g.*, 795 nm para Rb). Como é geralmente exposto, os átomos que se encontram no estado fundamental ficam excitados, e então, seguidamente, decaem novamente para o estado fundamental. Sob um campo magnético modesto (cerca de 10 Gauss ou 10^{-3} Tesla), o ciclo dos átomos entre os estados fundamental e excitado pode atingir quase 100% da polarização dos átomos em poucos micro-segundos. Esta polarização é, geralmente suportada pelas características dos electrões de valência celibatários do metal alcalino. Na presença de gases nobres de spin nuclear não-nulo, os átomos de vapor metal-alcalino podem colidir com os átomos do gás nobre de uma maneira em que a polarização dos electrões de valência é transferida para o núcleo do gás nobre através de uma "troca de spin" por salto de spin mútuo.

O metal alcalino é removido do gás hiperpolarizado antes da introdução num doente para formar uma composição não-tóxica e/ou

estéril. Também podem ser empregues outras técnicas de polarização que não utilizem a troca de spin de metais alcalinos como é do conhecimento dos especialistas na técnica.

Infelizmente, o estado hiperpolarizado do gás pode deteriorar-se ou decair de um modo relativamente rápido e, por isso, deve ser manuseado, recolhido, transportado e armazenado cuidadosamente. A constante de desintegração " T_1 " associada com o tempo de relaxação longitudinal do gás hiperpolarizado é frequentemente, utilizada para descrever o intervalo de tempo que uma amostra de gás demora a despolarizar-se numa dada situação. O manuseamento do gás hiperpolarizado é crítico por causa da sensibilidade do estado hiperpolarizado aos factores ambientais e de manuseamento e à tendência para o decaimento indesejável do gás do seu estado hiperpolarizado antes da utilização final planeada, *i. e.*, administração ao doente para imagiologia. Processar, transportar e armazenar os gases hiperpolarizados - bem como fornecer o gás ao doente ou ao utilizador final - pode expor os gases hiperpolarizados a vários mecanismos de relaxação tais como gradientes magnéticos, relaxação, induzida por contacto, impurezas paramagnéticas e similares. Por esta razão tem sido desejável distribuir e administrar gás hiperpolarizado numa sucessão rápida, como foi conseguido pelo sistema descrito no documento U.S. 6085743, considerado como a técnica anterior mais próxima. Neste sistema, ¹²⁹Xe hiperpolarizado é recolhido e imediatamente administrado a um animal.

Na altura de dispensar a dose ou bolus do doente (ou outro ponto no ciclo de produção), a quantidade de gás distribuída, na realidade, ao recipiente ou saco doseador, a quantidade do gás tampão ou gás suplementar ou outro fluido desejado na formulação

do produto e gás hiperpolarizado do doente e o nível de polarização do próprio gás hiperpolarizado podem variar de dose para dose. Portanto, pode ser problemático, especialmente quando se mistura gás polarizado com um gás tampão, fornecer concentrações, quantidades ou misturas hiperpolarizadas ajustáveis ou misturas de gás numa pluralidade de doses que sejam possíveis de repetição e fiáveis. Além disso, pode ser desejável utilizar diferentes quantidades de gás, ou misturas de gás bem como contentores doseadores de diferentes tamanhos, de doente para doente.

Por exemplo, pode ser benéfico fornecer diferentes concentrações conhecidas de gases hiperpolarizados (25%, 50% e similares) dentro de um volume total relativamente constante de mistura de gás inalável, tal como um volume de 1 ou 1,5 litros (sendo o remanescente da mistura formado por gases tampão adequados). Noutras aplicações, pode ser desejável decidir a formulação apropriada *in situ*, com base na utilização e/ou nível de polarização pretendidos do gás hiperpolarizado ou fluido a distribuir.

Consequentemente, há uma necessidade de proporcionar sistemas de distribuição melhorados para fornecer concentrações e/ou dosagens de gás hiperpolarizado ajustáveis e/ou mais fidedignas.

Sumário da Invenção

A presente invenção proporciona sistemas que podem, automática e dinamicamente, ajustar a quantidade e/ou formulação da mistura na distribuição *in situ*.

Os sistemas são configurados para capturar e libertar quantidades distintas, em série, de dois gases diferentes, tais como o gás polarizado e um gás tampão, e podem permitir entradas *in situ* (entrada de utilizador ou entradas calibradas) para proporcionar alíquotas ou atribuições de gás polarizado e/ou gás tampão ajustáveis, de modo a gerar uma ou várias formulações de produto dimensionadas para o doente, a partir de uma fonte de gás polarizado dimensionada para multi-bolus.

Os sistemas de distribuição de gás hiperpolarizado incluem:

- (a) um trajecto de escoamento de gás fechado tendo uma pluralidade de válvulas accionáveis individualmente e afastadas, posicionadas em comunicação fluida com o mesmo, localizadas ao longo do trajecto do escoamento de gás, em que o trajecto de escoamento de gás, posicionado de modo intermédio relativamente às válvulas afastadas, define, pelo menos, um espaço de armazenamento calibrado com um volume associado que pode ser isolado, selectivamente, do restante trajecto do escoamento de gás;
- (b) um sensor de pressão associado de um modo operacional com o trajecto de escoamento de gás; e
- (c) um módulo de controlo associado de modo operacional com a pluralidade de válvulas afastadas e o sensor de pressão, sendo o módulo de controlo configurado para comandar a sequência de abertura e fecho das válvulas, em que, em funcionamento, o módulo de controlo comanda uma pluralidade de ciclos de captura e libertação, sendo os ciclos executados sucessivamente para isolar, temporariamente uma quantidade predeterminada do trajecto de escoamento de gás, para capturar e, em seguida, libertar quantidades discretas de gás aí.

O módulo de controlo fecha, sequencialmente, a válvula a jusante, abre a válvula a montante, e depois fecha a válvula a montante para fechar o espaço calibrado para capturar uma quantidade discreta de gás no espaço calibrado e, depois, o módulo de controlo abre seguidamente a válvula a montante enquanto a válvula a jusante está fechada, para libertar quantidades discretas de gás capturadas no espaço calibrado a fim de que a quantidade discreta de gás percorra uma direcção a montante do espaço de tamanho predeterminado. Durante o ciclo de distribuição, as válvulas poderão por curtos períodos de tempo pausar entre o fecho e a abertura (tal como menos de cerca de 250 ms).

A invenção em si é direccionada para sistemas de produção de gases hiperpolarizados. Estes sistemas incluem:

uma fonte (15) de gás hiperpolarizado compreendendo uma célula de bombagem óptica configurada para hiperpolarizar o gás através de troca de spin com um metal alcalino bombeado opticamente, tendo a célula de bombagem óptica um volume conhecido, em que, em operação, a célula de bombagem óptica tem uma pressão associada superior, aproximadamente, a 1 atm; um trajecto (10p) de escoamento de gás fechado, estendendo-se da fonte (15) de gás hiperpolarizado e uma porta de saída de distribuição, tendo o trajecto (10) de escoamento de gás, pelo menos, uma primeira (v1), segunda (V2), e terceira (V3) válvulas accionadas individualmente e afastadas, posicionadas dentro na comunicação fluída e localizadas ao longo do trajecto (10p) do escoamento de gás, estando a primeira válvula (V1) localizada a montante da segunda válvula (V2) mais perto da fonte (15) de gás hiperpolarizado, em que o trajecto de escoamento(10p) de gás localizado numa posição

intermédia entre a primeira, segunda e terceira válvulas afastadas define um primeiro espaço (20f) de armazenamento calibrado com um volume associado que pode ser fechado, selectivamente, do restante trajecto (10p) de escoamento de gás, estando a porta de distribuição opostamente localizada à segunda válvula (V2) do primeiro espaço (20f) calibrado;

uma quarta (V4) e quinta (V5) válvulas associadas de modo operacional com o trajecto (10p) de escoamento de gás e localizadas ao longo trajecto de escoamento de gás em oposição à terceira válvula (V3) relativamente no primeiro espaço (20f) calibrado, em que a parte do trajecto de escoamento de gás localizado no meio da primeira (V1), da segunda (V2), da quarta (V4) e da quinta (V5) válvulas define um segundo espaço (20c) calibrado;

uma fonte (30) de gás tampão nobre, inerte, de tipo médico, não polarizado e pressurizado e localizado em oposição à quinta válvula (V5) relativamente no segundo espaço (20c) calibrado;

um sensor (PG1) de pressão associado de modo operacional com o trajecto (10p) de escoamento de gás; e

um módulo (12) de controlo associado de modo operacional com as válvulas (V1, V2, V3, V4, V5) e o sensor (PG1) de pressão, estando o módulo (12) de controlo configurado para dirigir, automaticamente, a sequência de operações de abertura e fecho das válvulas para capturar uma quantidade discreta de gás hiperpolarizado ou de gás tampão, ou no primeiro (20f) ou segundo (20c) espaços calibrados e libertar a quantidade de gás hiperpolarizado ou gás tampão, aí capturada, através da porta de distribuição.

Em certas formas de realização, a leitura da pressão é obtida uma vez, no início do ciclo de distribuição.

Os sistemas de produção de gases hiperpolarizados podem também ser associados aos sistemas de distribuição de gases hiperpolarizados. Os sistemas incluem: (a) meios para evacuar e drenar contaminantes do trajecto de escoamento do gás; (b) meios para ajustar dinamicamente *in situ* as quantidades alíquotas de um gás tampão e gás hiperpolarizado desejados para produzir uma quantidade de bolus para doentes de uma formulação de um produto farmacêutico; (c) meios para automaticamente, em série, rápida e temporariamente, capturar e libertar quantidades discretas de gás tampão para distribuir uma quantidade cumulativa desejada de gás tampão desde o trajecto de escoamento do gás até uma saída de distribuição de gás; (d) meios para acumular as quantidades discretas capturadas e libertadas de gás tampão saindo da saída de distribuição; (e) meios para, temporariamente, rapidamente, e em série, capturar e libertar quantidades discretas de gás hiperpolarizado para distribuir uma quantidade cumulativa desejada de gás hiperpolarizado; e (f) meios para acumular as quantidades discretas capturadas e libertadas de gás hiperpolarizado saindo da saída de distribuição.

Os sistemas para distribuição de gás hiperpolarizado podem ser utilizados em métodos de distribuição de formulações de gás hiperpolarizado, incluindo: (a) proporcionar uma fonte de gás hiperpolarizado pressurizado; (b) dirigir o gás hiperpolarizado desde a fonte de gás hiperpolarizado para que este se dirija para jusante desde a fonte de gás hiperpolarizado num predeterminado trajecto de escoamento de gás fechado até uma porção intermédia do trajecto de escoamento de gás; (c) capturar e libertar quantidades discretas do gás hiperpolarizado fechando, temporariamente, selectivamente sucessivamente as porções afastadas da porção intermédia de um trajecto de

escoamento de gás, de maneira a que a porção intermédia do trajecto de escoamento de gás seja isolada do restante trajecto de escoamento de gás e, depois, rapidamente, abrir a porção intermédia fechada do trajecto de escoamento de gás, tendo a porção intermédia um volume conhecido; e (d) controlar as quantidades discretas do gás capturado e libertado hiperpolarizado para que estas se dirijam para jusante da porção intermédia do trajecto de escoamento de gás, de forma a sair por uma porta de distribuição de gás associada ao trajecto, para produzir um primeiro bolus de produto de gás hiperpolarizado. O passo de controlo poderá ser levado a cabo utilizando um sistema de pressão existente.

Produtos de programa de computador podem ser utilizados para gerir um sistema de distribuição de gases hiperpolarizados, tendo um trajecto de escoamento de gás com uma pluralidade de válvulas afastadas accionadas por controlo remoto que se abrem e fecham para direccionar o escoamento de gás e para fechar, pelo menos, uma parte intermédia do escoamento de gás tendo um volume conhecido. Este produto de programas de computador, inclui: (a) um meio de memorização legível por computador tendo um código de programa por computador embutido no referido meio, compreendendo o referido código de programa legível por computador (b) um código de programa legível por computador que obtém a pressão de uma fonte de gás hiperpolarizado; (c) um código de programa legível que obtém o nível de polarização do gás hiperpolarizado contido na fonte de gás hiperpolarizado; (d) um código de programa legível por computador que recebe entradas acerca da formulação desejada do produto hiperpolarizado, incluindo, pelo menos, uma de entre: o volume alvo do bolus; a percentagem ou concentração do nível de polarização do bolus desejado; o tipo de gás(es) que serão distribuídos para formarem o bolus; e o

tamanho e/ou tipo do recipiente do bolus; (e) um código de programa legível por computador que calcula a quantidade alíquota de gás hiperpolarizado necessária para produzir a formulação de bolus desejada; (f) um código de programa legível por computador que calcula o número de actuações de captura e libertação de um conjunto predeterminado de válvulas accionadas necessárias para distribuir a quantidade calculada; e (g) um código de programa legível por computador que transmite, automaticamente, sinais de controlo para o conjunto predeterminado de válvulas accionadas remotamente durante o funcionamento do sistema de distribuição para fazer com que as válvulas seleccionadas se abram e/ou fechem em instantes apropriados de forma a fechar, temporária e selectivamente, uma parte intermédia predeterminada trajecto de escoamento de gás, que tem um volume conhecido, relativamente ao remanescente do trajecto do escoamento de gás, para aí capturar uma quantidade discreta de gás e então abrir rapidamente de forma a libertar, daí, a quantidade discreta capturada de gás.

O código de programa legível por computador considera, numa altura predeterminada no protocolo de distribuição, e se necessário ajusta, a quantidade alíquota de gás hiperpolarizado necessária para produzir a formulação de bolus desejada para cada bolus distribuído sucessivamente, e recalcula o numero de actuações de captura e libertação de um conjunto de válvulas accionadas predeterminadas necessárias para distribuir a quantidade alíquota calculada de gás hiperpolarizado, bolus a bolus.

Também se pode considerar outros produtos de programas de computador alternativos para gerir um sistema de distribuição de gases hiperpolarizados tendo um trajecto de escoamento de gás

com uma pluralidade de válvulas afastadas accionadas por controlo remoto que se abrem e fecham para direccionar o aí existente escoamento de gás e para fechar, pelo menos, uma parte intermédia do trajecto de escoamento de gás, tendo um volume conhecido, compreendendo o produto de programa de computador um meio de armazenamento legível por computador tendo um código de programa de computador legível por computador embutido no referido meio, compreendendo o referido código de programa de computador legível por computador: (a) um módulo de cálculo de ciclo de captura e libertação que calcula o número de ciclos de accionamento das válvulas necessários para fazer sair uma quantidade alíquota desejada de gás hiperpolarizado.

Certos sistemas e dispositivos podem gerir ou distribuir gás polarizado de uma maneira automatizada ou semi-automatizada medindo, calculando e regulando, dinamicamente, quantidades ou parâmetros na altura da distribuição para produzir quantidades de grau farmacêutico adaptados ao doente (tais como, mas não limitado a, 0,5-2 litros) de gás polarizado de maneira a que se possa reduzir o trabalho e/ou variabilidade envolvidos com isso para produzir as formulações desejadas, para apoiar a clínica ou hospital.

Os precedentes e outros objectivos e aspectos da presente invenção são aqui explicados em detalhe.

Breve Descrição dos Desenhos

A **Figura 1** é um diagrama esquemático de um sistema de distribuição calibrado e pressurizado.

A **Figura 2** é um diagrama em bloco das operações utilizadas para distribuir gás hiperpolarizado.

A **Figura 3** é um diagrama de escoamento de operações que podem ser utilizadas para distribuir produtos de gás hiperpolarizado.

A **Figura 4** é um diagrama de escoamento de operações que podem ser utilizadas para distribuir produtos de gás hiperpolarizado.

A **Figura 5** é uma ilustração esquemática de um sistema de distribuição de gás hiperpolarizado.

A **Figura 6A** ilustra uma primeira região de volume calibrado no trajecto de escoamento da **Figura 5** no sistema de acordo com as formas de realização da presente invenção.

A **Figura 6B** ilustra uma segunda região de volume calibrado no trajecto de escoamento da **Figura 5** no sistema de acordo com as formas de realização da presente invenção.

A **Figura 7** ilustra um trajecto de escoamento de um gás alvo utilizado para preencher uma célula de bombeamento óptico antes da polarização no sistema da **Figura 5** de acordo com as formas de realização da presente invenção.

A **Figura 8A** ilustra um trajecto de escoamento de um gás tampão e/ou de drenagem no sistema da **Figura 5** de acordo com as formas de realização da presente invenção.

A **Figura 8B** ilustra um trajecto de escoamento de gás hiperpolarizado utilizando um primeiro espaço de volume calibrado de acordo com formas de realização da presente invenção.

A **Figura 8C** mostra o diagrama da **Figura 5** e ilustra um trajecto de escoamento de gás hiperpolarizado utilizando um segundo espaço de volume calibrado no sistema da **Figura 5** de acordo com formas de realização da presente invenção.

A **Figura 9** é uma ilustração esquemática de um sistema de distribuição de gás hiperpolarizado.

A **Figura 10** é uma ilustração esquemática de um sistema de distribuição de gás hiperpolarizado.

A **Figura 11** é um fluxograma adequado para levar a cabo operações de acordo com formas de realização da presente invenção.

Descrição Detalhada de Formas de Realização da Invenção

A presente invenção será agora descrita mais detalhadamente com referência às figuras em anexo, nas quais as formas de realização preferidas são mostradas. Números similares referem elementos similares. Os desenhos, camadas, regiões, ou componentes podem ser exagerados para clareza. Nas figuras, o tracejado indica características opcionais, excepto se indicado o contrário.

Na descrição que se segue da presente invenção, certos termos podem ser empregues para referir relações de posição de certas estruturas em relação a outras estruturas. Como aqui utilizado, o termo "em frente" e seus derivados referem-se a direcção, em geral, do escoamento de um gás ou a mistura de gás através do trajecto de escoamento de distribuição; este termo pretende ser sinónimo do termo "jusante" o qual é, muitas vezes, utilizado em ambientes de fabrico para indicar que um material que está a ser trabalhado se encontra mais à frente no processo de fabrico que outros materiais. Contrariamente, o termo "para trás", e "montante" e seus derivados referem-se a direcções opostas, respectivamente, das direcções para a frente e a jusante.

Também como é descrito aqui, os gases polarizados são recolhidos e podem ser, congelados, descongelados e, depois, utilizados em aplicações de espectroscopia RMN ou MRI. Para facilitar a descrição, o termo "gás polarizado congelado" significa que o gás polarizado foi arrefecido até atingir o estado sólido. O termo "gás polarizado líquido" significa que o gás polarizado foi/está a ser liquefeito até atingir um estado líquido. Assim, embora cada termo inclua a palavra "gás", esta palavra é utilizada para nomear e seguir de forma descritiva o gás que é produzido através de um hiperpolarizador, de forma a obter um produto de "gás" polarizado. De acordo com o utilizado neste documento, o termo "gás" pode ser utilizado, em certos casos, para indicar um produto de gás nobre hiperpolarizado, e pode ser utilizado com adjectivos, tais como, sólido, congelado e líquido, para descrever o estado ou fase desse produto. O produto de gás polarizado pode incluir, se desejado, outros constituintes, tais como outros recipientes ou gases tampão ou líquidos de transporte.

Variadas técnicas têm sido empregues para acumular e capturar gases polarizados. Por exemplo, a Patente U.S. N° 5642625 de Cates *et al* descreve um hiperpolarizador de alto volume para gás nobre polarizado por troca de spin e a Patente U.S. N° 5809801 para Cates *et al* descreve um acumulador criogénico para ^{129}Xe polarizado por spin. Como utilizado neste documento, os termos "hiperpolarizar", "polarizar", e similares, são utilizados permutavelmente e significam melhorar artificialmente a polarização de certos núcleos de gás nobre relativamente aos seus níveis naturais ou de equilíbrio. Tal aumento é desejado porque permite sinais de formação de imagem mais fortes correspem quando a melhores sinais de imagem MRI e espectroscopia RMN provenientes da substância numa área alvo do corpo ou noutros alvos de interesse *in vitro* ou *ex vivo*.

Como é do conhecimento dos especialistas na técnica, a hiperpolarização pode ser induzida por troca de spin com vapor metálico-alcalino bombeado opticamente ou, alternativamente, por troca de metaestabilidade. Ver Albert *et al.*, Patente U.S. N° 5545396. Também podem ser empregues outras técnicas de polarização, tais como, mas não limitadas a, polarização térmica, polarização nuclear dinâmica (DNP), e/ou polarização induzida para-hidrogénio.

O gás "alvo" ou gás a ser polarizado poderá ser um gás nobre, tal como ^{129}Xe ou ^3He . Também poderão ser utilizados outros gases alvo, sozinhos ou em combinações. O gás alvo pode ser polarizado, por exemplo, por troca de spin bombeada opticamente com um vapor compreendendo metal alcalino, tal como ^{85}Rb e/ou ^{87}Rb . Também poderão ser utilizados outros metais alcalinos, sozinhos, ou em combinações. Listas exemplificativas de metais alcalinos são dadas na Patente U.S. N° 5545396 e Patente U.S.

N° 6318092. Noutras formas de realização, o gás alvo pode compreender ^{13}C , ^{19}F , e/ou ^{15}N , ou outro isótopo de interesse, tais como pequenas moléculas orgânicas enriquecidas em ^{13}C . Em formas de realização particulares, estes gases alvo que poderão ser polarizados utilizando polarização nuclear dinâmica (DNP) e/ou induziram polarização induzida para-hidrogénio.

O gás polarizado poderá ser combinado com um gás tampão ou gases de enchimento, tais como gases nobres, inertes, não-polarizados que são de polarização fácil, tais como, mas não limitado a, uma ou mais de entre azoto, hélio, árgon e similares de grau médico. Exemplos de gases tampão ou de enchimento são descritos na Patente U.S. N°6295834.

A presente invenção é descrita em certas porções do documento fazendo referência a ilustrações de escoamento gramas e/ou diagramas de blocos de métodos, de acordo com certas formas de realização da invenção. Será compreendido que cada bloco das ilustrações em fluxograma e/ou diagramas de blocos, e combinações de blocos nas ilustrações dos fluxogramas e/ou diagramas de blocos, podem ser implementadas por instruções de programa de computador. Estas instruções de programa de computador poderão ser dadas a um controlador ou processador de um computador de utilização geral, computador de utilização especial, processador embebido ou outro aparelho de processamento de dados programável para produzir uma máquina, para que as instruções, são executadas por via do controlador do processador, ou computador, ou outro aparelho de processamento de dados programável, criam meios para implementar as funções especificadas no bloco ou blocos dos fluxogramas e/ou diagrama de blocos.

Estas instruções de programa de computador também poderão ser armazenadas numa memória legível por computador que pode comandar um controlador ou computador ou outro aparelho de processamento de dados programável para funcionar numa maneira em particular, para que as instruções armazenadas na memória legível por computador produzam um artigo de fabrico incluindo meios de instrução que implementem as funções especificadas no bloco ou blocos dos fluxogramas e/ou diagrama de blocos.

As instruções de programa de computador também poderão ser carregadas num controlador, ou computador, ou outro aparelho de processamento de dados programável para que se execute vários passos operacionais no controlador ou computador, ou outro aparelho programável para produzir um processo implementado por computador para que as instruções que são executadas no computador, ou outro aparelho programável, forneçam passos para implementar as funções especificadas no bloco ou blocos do fluxograma e/ou diagrama de blocos.

As instruções de programa de computador pode tomar a forma de um produto de programa de computador num meio de armazenamento utilizável em computador tendo meios de código de programação utilizável em computador embutidos no meio. Pode ser utilizado qualquer meio adequado capaz de ser lido por computador, incluindo discos duros, CD-ROM, dispositivos de armazenamento óptico, ou dispositivos de armazenamento magnético.

O meio capaz de ser lido por computador ou utilizado por computador pode ser, mas não está limitado a, um aparelho, dispositivo ou meio de propagação electrónico, magnético, óptico, electromagnético, por infra-vermelhos ou sistemas semicondutores. Exemplos mais específicos (uma lista não

exaustiva) dos meios capazes de serem lidos por computador incluem os seguintes: uma ligação eléctrica tendo uma ou mais ligações, uma disquete de computador portátil, uma memória de acesso aleatório (RAM), memória só de leitura (ROM), memória só de leitura programável e apagável (EPROM ou memória flash), uma fibra óptica, um disco compacto portátil só de leitura (CD-ROM). Note-se que o meio capaz de ser lido por computador ou utilizável por computador pode ser mesmo papel ou outro meio adequado no qual o programa é impresso, dado que o programa pode ser capturado electronicamente, através, por exemplo, do varrimento óptico do papel ou outro meio, depois compilado, interpretado ou processado, doutro modo, de forma adequada, se necessário, e depois armazenado na memória do computador.

O código de programa de computador pode ser escrito numa linguagem de programação orientada por objectivos, tais como LABVIEW, Java7, Smalltalk ou C++. Contudo, o código de programa de computador também pode ser escrito numa linguagem de programação processual convencional, tal como a linguagem de programação "C" ou mesmo linguagem assembly. O código de programa pode ser executado inteiramente no controlador ou computador do utilizador, parcialmente no controlador ou computador do utilizador, como um conjunto de software autónomo, parcialmente no controlador ou computador do utilizador, e em parte no computador remoto ou inteiramente no computador remoto. No último cenário, o computador remoto pode ser ligado ao computador do utilizador através de uma rede de área local (LAN) ou uma rede de área extensa (WAN), ou a ligação poderá ser feita para um computador externo (por exemplo, através da Internet utilizando um Fornecedor de Serviço Internet).

Alguns dos fluxogramas ou diagramas de blocos ilustram os métodos para gerir sistemas de distribuição ou seus componentes para produzir alíquotas discretas e sequenciais desejadas das distribuições de bolus ajustáveis de formulações de produto de gás polarizado.

Sob este aspecto, cada bloco nos fluxogramas ou diagramas de blocos representam um módulo, segmento, ou porção de código, que compreende uma ou mais instruções executáveis para implementação da(s) função(ões) lógica(s) especificada(s). Também deveria ser notado que, em algumas implementações alternativas, as funções notadas nos blocos poderão ocorrer numa ordem diferente da notada nas figuras. Por exemplo, dois blocos mostrados em sucessão podem de facto ser executados de um modo substancialmente concorrente ou, às vezes, os blocos podem ser executados na ordem inversa, dependendo da funcionalidade envolvida.

As figuras referem-se aos sistemas de distribuição, mas podem igualmente, consultadas para compreender totalmente a presente invenção.

Voltando agora para a **Figura 1**, é ilustrado um sistema **10** de distribuição de gás. O sistema **10** de distribuição de gás pode ser configurado para comandar o escoamento de um ou uma pluralidade de gases de fontes diferente ou misturas de gás no próprio sistema e/ou para o contentor **25** receptor. Como mostrado, o sistema **10** de distribuição de gás inclui um trajecto **10p** de escoamento de gás fechado que se estende entre uma fonte **15** de gás hiperpolarizado e um contentor ou receptáculo **25** de distribuição. O sistema **10** de distribuição de gás inclui, também, um controlador **12** associado de modo operacional com,

pelo menos, duas válvulas V_1 , V_2 , afastadas que definem, pelo menos, um espaço **20** de armazenamento calibrado com um volume V_T predeterminado associado (ilustrado pelas marcas feitas com linhas cruzadas numa porção intermediária do trajecto **10p** de escoamento de gás entre as válvulas V_1 , V_2 opostas) que podem ser selado selectivamente, relativamente ao restante trajecto **10p** de escoamento do gás. O sistema **10** também pode ser configurado para distribuir um gás tampão ou de enchimento. Como mostrado, o trajecto **10p** de escoamento de gás pode ser adaptado para permitir que uma fonte **30** de gás tampão ou de enchimento pressurizado já adaptado ao mesmo. O sistema **10** de distribuição também pode incluir, pelo menos, um sensor de pressão, tal como um calibrador de pressão ou transdutor, mostrado como **PG1**, posicionado em, pelo menos, um local desejado ao longo do trajecto **10p** de escoamento de gás. Como mostrado, o sensor **PG1** de pressão está posicionado no espaço **20** calibrado. Podem ser utilizadas outras localizações capazes de fornecer informação sobre a pressão suficientemente fiável, na parte do trajecto **10p** de escoamento de gás. O sensor **PG1** de pressão pode ser posicionado a montante do espaço **20** calibrado, como ilustrado na **Figura 5**. Posicionando o sensor **PG1** de pressão numa posição que reduza a quantidade de tempo de contacto com o gás hiperpolarizado durante a distribuição pode reduzir a perda na polarização com ela associada.

Em funcionamento, o módulo **12** de controlo é associado de modo operacional com as válvulas V_1, V_2 e o sensor **PG1** de pressão. O módulo **12** de controlo é configurado para comandar a sequência operacional da abertura e fecho das válvulas V_1, V_2 . Deste modo, em funcionamento, o módulo **12** de controlo comanda uma pluralidade de ciclos de captura e libertação, sendo cada ciclo levado a cabo de maneira a que o módulo **12** de controlo,

sequencialmente, a válvula V_2 , abra a válvula V_1 a montante, de seguida feche a válvula V_1 a montante para fechar o espaço **20** calibrado para capturar uma quantidade discreta de gás no espaço **20** calibrado. O módulo **20** de controlo, subsequentemente, abre a válvula V_2 a jusante, enquanto a válvula V_1 a montante é fechada para libertar a quantidade discreta de gás capturado no espaço **20** calibrado de maneira a que a quantidade discreta de gás viaje numa direcção predeterminada a montante do espaço **20** calibrado. A pluralidade de ciclos de captura e libertação podem ser levados a cabo por, pelo menos, uma quantidade alíquota de gás e, tipicamente, duas quantidades alíquotas de gás ou misturas de gases diferentes, em menos cerca de 5 minutos para distribuir uma pluralidade de quantidades discretas de gás suficientes para produzir a quantidade cumulativa desejada de gás para dentro do contentor **20** de distribuição. Para distribuir misturas de gás polarizado, a repetição sucessiva da sequência das operações pode ser levada a cabo rapidamente para reduzir o tempo que o gás é retido no espaço calibrado e inibir a degradação da polarização.

Na altura da inicialização para uma quantidade particular de produto de gás polarizado, o sistema **10** pode receber como entrada a pressão conhecida do trajecto de escoamento de gás próximo do espaço **20** calibrado e o volume V_T predeterminado do espaço **20** calibrado é já conhecido. Sendo assim, o sistema **10** pode calcular o número N de ciclos de captura e libertação necessários para emitir as quantidades discretas distribuídas em série de gás de acordo com a lei de gás universal ($PV=nRT$). O número N de ciclos de captura e libertação pode ser determinado próximo da altura, ou no início da, distribuição actual do gás ou mistura de gás, ou pode ser determinado durante o processo de distribuição. O número N de ciclos de captura e libertação pode

ser determinado automaticamente uma vez no início da sequência de distribuição para cada bolus ou alíquota de gás hiperpolarizado (e, de novo, para qualquer alíquota adicional de outro gás ou mistura de gás) distribuído para dentro do contentor **25**.

A relação matemática expressa pela Equação (1) abaixo poderá ser utilizada para calcular o número N de ciclos de captura e libertação apropriado para a distribuição da alíquota desejada de gás hiperpolarizado. Equações similares podem ser utilizadas para determinar o número N de ciclos de captura e libertação de gás tampão e de enchimento. Na última situação, a fonte de gás tampão/enchimento pode ser produzida a uma pressão substancialmente constante como será discutido mais abaixo.

Em qualquer caso, o número N de ciclos de captura e libertação pode variar dependendo de um ou mais de entre o volume final desejado, se se quiser que o gás tampão e de enchimento formem um produto de gás misturado adequado para administração *in vivo* ou outra utilização desejada, o tamanho e/ou forma do contentor receptor, a mistura de percentagem de polarização ou concentração desejada, o nível de polarização do gás na altura da distribuição e a aplicação de utilização final desejada do produto de gás. Deste modo, o sistema pode ajustar dinamicamente, *in situ*, o número N utilizado para produzir a formulação desejada. O leitor de pressão e/ou nível de polarização podem decrescer a seguir ao primeiro ciclo de distribuição e o sistema **10** pode ser configurado para ajustar, automaticamente, esses decréscimos. Por exemplo, o sistema **10** tanto pode estimar matematicamente o decréscimo de pressão como daí tirar calibradas.

O número N de ciclos utilizados na distribuição de quantidades calibradas discretas pode ser determinado utilizando a lei de gás universal e volumes e pressões conhecidos ou medidos. As seguintes equações ou expressões matemáticas similares podem ser utilizadas quando apropriado para determinar o número N de ciclos para um desejado volume distribuído. Nestas equações, "K" é uma constante, "N" é o número de ciclos de captura e libertação, "P_N" é a pressão do ciclo N de captura e libertação, "V_C" é o volume do contentor da fonte de polarização (que pode ser uma célula de bombeamento óptico, como será falado mais abaixo), V_T é o volume do espaço calibrado, P₀ é a pressão original (à temperatura ambiente para o modelo mostrado), P_{atm} é a pressão atmosférica (a pressão do contentor de distribuição), e V_{disp} é o volume distribuído. A constante "K" irá variar de acordo com o volume do espaço calibrado. Deste modo, se dois espaços calibrados diferentes forem utilizados, duas constantes "K" diferentes podem ser utilizadas para determinar o número de alíquotas calibradas associadas com cada espaço calibrado utilizado.

$$K = V_C / (V_C + V_T)$$

Equação (1)

Para determinar o número de ciclos necessários para distribuir uma quantidade distribuída cumulativa e desejada ou a quantidade alíquota de gás hiperpolarizado, os valores de distribuição individual integrados podem ser resumidos como se segue. P₀ representa uma pressão inicial, o "G" a seguir à leitura de pressão indica que é uma pressão "padrão". V_{disp}(N) é a quantidade de gás capturada para um ciclo de captura e libertação respectivo (a quantidade no espaço calibrado pode variar quando a pressão a montante diminui ao longo dos ciclos de distribuição) e V_{disp} é a quantidade distribuída cumulativa

para N ciclos de captura e libertação. A relação de pressões no trajecto **10p** de escoamento de gás incluindo P_0 (a pressão da fonte de gás pressurizado mesmo antes do primeiro ciclo de captura e libertação), P_N (a pressão num respectivo ciclo de captura e libertação) e P_{atm} (pressão atmosférica, a pressão do contentor receptor) pode ser expressa pelas seguintes equações.

$$P_{N,G} = P_{O,G}K^N \quad \text{Equação (2)}$$

$$V_{disp(N)} = \frac{(P_{O,G} - P_{N,G})V_C}{P_{atm}} = \left[P_{O,G} - P_{O,G}(K)^N \right] \frac{V_C}{P_{atm}} \quad \text{Equação (3)}$$

$$V_{disp(N)} = \frac{P_{O,G}}{P_{atm}}(1 - (K)^N)V_C \quad \text{Equação (4)}$$

A equação (4) pode ser resolvida para N, para determinar o número de ciclos de distribuição que produzem um volume V_{disp} de distribuição desejado

$$\frac{V_{disp}}{V_C} \times \frac{P_{atm}}{P_{O,G}} = 1 - K^N \quad \text{Equação (5)}$$

$$K^N = 1 - \frac{V_{disp}}{V_C} \times \frac{P_{atm}}{P_{O,G}} \quad \text{Equação (6)}$$

$$N = \frac{\ln\left(1 - \frac{V_{disp}}{V_C} \frac{P_{atm}}{P_{O,G}}\right)}{\ln K} \quad \text{Equação (7)}$$

Quando é utilizada pressão constante, o número de ciclos pode ser calculado mais directamente com base na lei de gás universal

notada acima, assumindo-se que a pressão do espaço calibrado é substancialmente constante e equivalente à pressão num cilindro pressurizado e/ou, pelo menos, num espaço regulado, *i. e.* num regulador. Deste modo, pode assumir-se que a pressão na linha a montante (e assumindo que a temperatura é substancialmente constante) é substancialmente constante ao longo de cada ciclo de captura e libertação, o que faz com que o cálculo não seja relativamente complexo.

De qualquer modo, em funcionamento, a concentração de dose e/ou polarização de volume de gás desejado para uma particular alíquota distribuída de um gás desejado utilizando o sistema **10** de escoamento de gás (tal como gás hiperpolarizado, gás alvo, e/ou gás tampão ou de enchimento) pode ser determinada dinamicamente e emitida *in situ* utilizando um módulo **12** de controlo com código de programa de computador e meios de comunicação que permitem receber e transmitir sinais a serem retransmitidos às válvulas no trajecto **10p** de escoamento de gás. Como aqui utilizado, o termo "dinamicamente" significa que a pressão é medida automaticamente, pelo menos uma vez, próxima da altura do actual processo de distribuição e/ou que o número desejado de quantidades calibradas passíveis de distribuição são determinadas automaticamente *in situ* próximas da altura de distribuição de uma ou cada alíquota de gás.

O módulo **12** de controlo pode incluir um controlador ou processador de sinal que pode ser configurado para receber e processar uma medição de pressão associada com o espaço calibrado ou outra porção (a montante) relevante do trajecto **10p** de escoamento de gás e/ou para, semi-automaticamente ou automaticamente, comandar a sequência da operação das válvulas durante a distribuição.

A pressão no sistema **10** de distribuição situa-se num intervalo qualquer adequado que produza pressão suficiente para permitir que o gás desejado se escoe para jusante para o contentor **25** de distribuição a partir do(s) contentor(s) fonte(s) **15** (e **30**, quando utilizado, e também **40** na **Figura 5**) e que permita, a gama operacional das válvulas accionadas remotamente ou automaticamente. O sistema **10** pode funcionar na gama 15-180 psi (0-10-1,24 MPa), sendo o funcionamento típico acima de cerca de 60 psi (0,11 MPa). Quando se dirige o escoamento de gás tampão/enchimento ou gás alvo, a pressão nas porções relevantes do trajecto **10p** de escoamento de gás pode ser cerca de 80-130 psi (0,55-0,90 MPa), e em formas de realização particulares cerca de 80-82 (0,55-0,57 MPa) psi (para gás tampão/enchimento) e cerca de 110-130 psi (0,76-0,90 MPa). A fonte **15** de gás hiperpolarizado pode ser configurada para funcionar com, pelo menos, uma pressão de distribuição inicial de cerca de 2-10 atm (0,20-1,0 MPa).

As válvulas V_1 , V_2 poderão ser controladas eléctrica, pneumática, e/ou hidraulicamente. As válvulas V_1 , V_2 são controladas digitalmente para resposta rápida. Como aqui utilizado, o termo "rápido" significa que um ciclo de captura e libertação pode ser levado a cabo em menos de cerca de 5 segundos, e, tipicamente, em menos de cerca de 1s, ou de maneira a que os ciclos de captura e libertação possam ser levados a cabo para que um bolus ou alíquota de gás hiperpolarizado (tal como 0,25-1,5 litros) possam ser distribuídos numa pluralidade de quantidades calibradas discretas em menos de cerca de 60 segundos, e, tipicamente, menos de cerca de 20-30 segundos. Válvulas adequadas estão disponíveis a partir da FABCO-Air, Inc. de Gainesville, Inc.

A **Figura 2** ilustra operações exemplificativas para o sistema **10** de distribuição. Uma primeira quantidade de gás hiperpolarizado é libertada de uma fonte de gás hiperpolarizado pressurizado a uma primeira pressão dentro de uma região do trajecto de escoamento de gás em comunicação fluida com a fonte. A região do trajecto de escoamento de gás calibrada tem uma segunda pressão baixa e um volume conhecido (**bloco 100**). A região do trajecto de escoamento de gás pode ser aberta e fechada sucessivamente para em série capturar e libertar quantidades quantificadas discretas de gás hiperpolarizado (**bloco 120**). Uma pluralidade de volumes capturados e libertados discretos podem ser, em série, distribuídos controladamente para dentro de um receptáculo de gás em comunicação fluida com o trajecto de escoamento de gás calibrado e localizado jusante do mesmo de modo a que o gás distribuído controladamente e em série seja acumulado no receptáculo de gás (**bloco 130**). Este gás acumulado pode ser utilizado para definir um bolus ou alíquota de gás hiperpolarizado.

A fonte de gás hiperpolarizado pode ter uma pressão inicial entre cerca de 2-10 atm; 0,20-1,0 MPa (**bloco 110**). O próprio contentor poderá ser configurado com um volume e pressão inicial conhecidos. A pressão inicial decresce gradualmente durante a distribuição (contentor para contentor ou até entre sucessivas regiões calibradas discretas). Os volumes de gás capturados temporariamente retidos numa região do trajecto de escoamento de gás calibrado podem ser quantificados *in situ* para calcular o volume cumulativo libertado para e capturado pelo receptáculo de gás (**bloco 121**). O trajecto de escoamento de gás calibrado pode ser selectivo e automaticamente aberto e fechado entre a fonte da gás e o receptáculo de gás com base em parâmetros

monitorizados associados com o gás e/ou condições operacionais do trajecto de escoamento de gás (**bloco 122**). A entrada de utilizador pode ser aceite para definir uma ou mais de entre: (a) o volume ou tipo de contentor receptor; (b) a formulação de bolus desejada; (c) a concentração ou percentagem de polarização alvo desejada na formulação; e (d) os constituintes de gás ou volume cumulativo combinado total desejados de uma formulação misturada (**bloco 123**). O nível de polarização do gás polarizado a ser distribuído pode ser introduzido pelo utilizador ou automaticamente retransmitido a partir de um sistema polarimétrico próximo da altura do início do protocolo de distribuição.

A região do trajecto de escoamento de gás calibrado inclui uma região de volume grosseira ou bruta e uma região de volume fina (ver, e. g., **Figuras 6A, 6B**), sendo cada uma activável selectivamente para capturar e libertar, em série, os números desejados de quantidades discretas de gás (**bloco 124**). Ou seja, pelo menos três diferentes válvulas afastadas, V_1 , V_2 , V_3 (localizadas a jusante da V_2), podem ser utilizadas para definir, selectivamente, o espaço calibrado utilizado para capturar e libertar quantidades discretas de gás. A válvula V_2 intermediária pode permanecer aberta durante o ciclo de captura e libertação que utilize o volume calibrado fechado relativamente ao restante trajecto de escoamento de gás pela V_1 e V_3 .

Similares às operações utilizadas para distribuir gás hiperpolarizado, as operações podem ser levadas a cabo para distribuir um gás tampão/enchimento (não polarizado). Isto é, uma primeira quantidade de um gás de enchimento pode ser libertado de uma fonte de gás pressurizado para a região do trajecto de escoamento de gás calibrado (**bloco 200**). A região do

trajecto de escoamento de gás calibrado pode ser sucessivamente aberta e fechada relativamente ao restante trajecto de escoamento gás para capturar e libertar, em série, quantidades sucessivas de volumes calibrados discretos de gás de enchimento **(220)**. As quantidades sucessivas de gás capturadas e libertadas discretas podem ser distribuídas controladamente e em série para dentro do receptáculo de gás e aí acumulados **(bloco 230)**. A alíquota de gás de enchimento pode ser direccionada para dentro do receptáculo de gás antes da distribuição de gás hiperpolarizado para aí, para reduzir a demora de tempo do gás hiperpolarizado no contentor e/ou exposição às condições de processamento durante a distribuição do gás de enchimento e inibir a despolarização a ela associada. A alíquota de gás tampão/enchimento pode ser combinada com a alíquota de gás hiperpolarizado para gerar as misturas desejadas para produzir o bolus de produto de gás hiperpolarizado **(bloco 140)**. A alíquota e/ou o número de ciclos de captura e libertação podem ser automaticamente determinados *in situ* (utilizando código de programa e parâmetros calibrados ou monitorizados e/ou entrada de utilizador), com base em um ou mais de entre o nível de polarização do gás polarizado, a percentagem de polarização desejada, o total cumulativo desejado, e similares.

A **Figura 3** ilustra que a pressão inicial do sistema de distribuição tendo uma pluralidade de válvulas controladas automaticamente e individualmente seleccionáveis pode ser determinada **(bloco 165)**. A desejada percentagem de nível de polarização e/ou mistura de concentração e/ou tipo de gases a ser distribuídos para produzir o desejado produto de gás hiperpolarizado pode ser determinados ou identificados **(bloco 170)**. O nível de polarização do gás polarizado a distribuir pode ser calibrado *in situ* próximo da altura do início do processo de

distribuição (**bloco 171**). O sistema pode ser configurado para aceitar entradas de utilizador (ecrã táctil, teclado, reconhecimento de voz, e similares) para seleccionar, pelo menos, um dos: (a) o volume de bolus total desejado; (b) a formulação do produto de gás hiperpolarizado administrado; (c) o volume e/ou tipo de receptáculo; e (d) o nível de polarização do gás (**bloco 172**). Estes itens podem ser programados para serem identificados pela selecção clínica a utilização final, *i. e.*, tipo de contentor, tais como I, II, III (que podem ser programados com parâmetros relevantes conhecidos, tais como tamanho, forma, volume de enchimento desejado, etc), imagem de inalação para pulmões (tendo um valor por defeito de cerca de 0,5-1,5 L de bolus cumulativo), e % de polarização (que pode ter um valor por defeito definido com um mínimo desejado para o bolus para a aplicação particular). As operações podem ser programadas e configuradas para calcular, dinamicamente, as quantidades de gás de enchimento e/ou gás hiperpolarizado com base na entrada de utilizador ou medida, valores por defeito, ou outros dados estabelecidos. Estas alíquotas podem ser dinamicamente ajustadas e podem variar, de contentor para contentor.

O número "N" de accionamentos de captura e libertação das válvula necessário para produzir a quantidade de gás hiperpolarizado (e/ou gás tampão ou de enchimento) para a formulação desejada pode ser determinado e calculado. O número "N" pode ser definido com o número determinado no início do protocolo de distribuição. Quando o gás tampão/enchimento e gás hiperpolarizado ambos distribuídos (em série), o número N pode ser determinado separadamente para cada tipo de gás. Além disso, quando mais o que um volume (V_T) de espaço calibrado pode ser seleccionado, as operações podem ser levadas a cabo para

seleccionar o número "N" para cada combinação de volumes diferentes que irão produzir a quantidade mais próxima à desejada. A quantidade possível calculada de volume de gás libertado a ser distribuído pode ser emitido **(bloco 185)**. Isto é, é possível que a quantidade de formulação desejada e a actual quantidade distribuída possam variar dado que as quantidades discretas podem não produzir, cumulativamente, a quantidade exacta desejada, mas podem exceder ou ficar aquém do número desejado em ordem. As instruções de operação são transmitidas às válvulas para serem accionadas para capturarem um volume discreto de gás (hiperpolarizado) num espaço calibrado **(bloco 177)**. As instruções de operação são, então, transmitidas às válvulas para libertar o volume de captura discreta de gás (hiperpolarizado) **(bloco 180)**. O número de ciclos N de actuação é então decrescido por um. Se o número de ciclos for igual a zero, a operação pode ser terminada ou re-iniciada para distribuir outra alíquota de gás. Se o número N for maior que um, então as operações descritas nos blocos **177** e **180** são repetidas. Como notado abaixo, se for distribuído gás não polarizado estas operações podem ser feitas para esse gás antes da distribuição de gás hiperpolarizado.

A **Figura 4** ilustra outra série de operações que podem ser levadas a cabo para distribuição de gás. Nesta forma de realização, uma pluralidade de medições de pressão podem ser levadas a cabo *in situ* durante o protocolo de distribuição para cada alíquota de gás para determinar se quantidades adicionais de gás deverão ser libertadas. Como antes, a pressão do sistema de distribuição pode ser estabelecida **(bloco 265)**. A percentagem do nível de polarização e/ou mistura de concentração e tipos de gases desejados para a formulação de produto final podem ser determinados **(bloco 270)**. Similarmente às operações descritas

com referência às **Figuras 2** e/ou **3**, o nível de polarização poderá ser calibrado (**bloco 271**) e a entrada de utilizador pode inserir dados relevantes (**bloco 272**). Se desejado, o número de quantidades calibradas de gás hiperpolarizado utilizadas para produzir a formulação de mistura com base no nível de polarização do gás a distribuir e a percentagem de polarização/concentração de mistura desejada pode ser estimado opcionalmente (**bloco 275**). As instruções de operação são transmitidas às válvulas para que estas capturarem um volume discreto de gás no espaço calibrado (**bloco 277**). A pressão associada com o espaço calibrado pode ser determinada (**bloco 278**) e o volume de gás no espaço calibrado pode ser calculado (**bloco 280**). As instruções de operação podem ser transmitidas para fazer com que as válvulas libertem o volume calibrado discreto do espaço calibrado (**bloco 282**). O gás libertado pode ser capturado no receptáculo ou contentor receptor (**bloco 284**). A quantidade acumulada pode ser calculada (**bloco 285**) e pode determinar-se se o gás adicional é necessário para formar a formulação de mistura desejada (reconhecendo aqui a próxima quantidade libertada irá estar dentro de certos limites que podem pôr a quantidade alvo desejada bem acima do que é necessário ou fazê-la abaixo do que é necessário). Deste modo, os limites de dose aceitáveis podem ser introduzidas nas operações para definir formulações de dose adequadas. Se for esse o caso, as operações descritas nos (**blocos 277-287**) podem ser repetidas. Se não, as operações podem ser terminadas.

A **Figura 5** ilustra um exemplo de um sistema **10** de distribuição. Como mostrado, o sistema **10** inclui uma pluralidade de válvulas afastadas ao longo do trajecto **10p** de escoamento de gás. As válvulas **V₁-V₇** podem ser activadas, automática e individualmente, pelo módulo **12** de controlo para,

selectivamente, comandar o escoamento de uma pluralidade de gás ou misturas de gás diferentes no sistema **10**. Também podem ser empregues menos fontes de gás ou adicionais. Como mostrado, o sistema **10** pode incluir três fontes de gás pressurizado diferentes; uma fonte **40** de gás alvo; uma fonte **30** de gás de enchimento/drenagem; e a fonte **15** de gás hiperpolarizado. O sistema **10** poderá estar alojado num carro **65** ou outra estrutura. As paredes do carro **65** são ilustradas com linhas a tracejado; os componentes fora da linha a tracejado podem ser montados no carro **65** e estão em comunicação com certos componentes dentro do tracejado. O módulo **12** de controlo pode ser alojado internamente no carro **65** ou montado de maneira a produzir mostradores ou equipamento periféricos de entrada de utilizador acessíveis externamente. O carro **65** pode ser portátil ou configurado para residir num local de utilização particular (que poderá ser na área da clínica). A fonte **40** de gás alvo e fontes **30** de gás de enchimento/drenagem podem ser montadas como mostrado para permitir um acesso externo mais fácil e substituição no campo das fontes do contentor. Como mostrado, um calibrador (PG1) de pressão poderá ser posicionado abaixo da válvula **V₃** fora de uma região **20** calibrada que é definida pela região entre **V₁**, **V₂** e **V₃**.

A fonte **15** de gás hiperpolarizado pode ser uma célula de bombeamento óptico que é utilizada para polarizar o gás *in situ* enquanto a célula **15** de bombeamento óptico é retida no carro **65**. A descrição adicional da célula de bombeamento óptico será dada em seguida.

Como também é mostrado na **Figura 5**, o sistema **10** pode incluir uma bomba **50** de vácuo, um calibrador **51** de vácuo, e um ou mais orifícios **31** de controlo de escoamento. O receptáculo **25** de gás pode ser um contentor rígido formado e/ou coberto de um material

ou materiais que permitem a polarização (*i. e.*, não fazem decair, indevidamente, a polarização do gás polarizado), tais como um contentor de aluminossilicato (*e. g.*, material PYREX), um contentor revestido a sol-gel, ou um contentor colapsável configurado elasticamente (tal como um saco elastomérico). Para descrição adicional de materiais ou contentores elásticos adequados, ver U.S. Patente 6423387.

As **Figuras 6A** e **6B** ilustram que o sistema **10** pode incluir uma pluralidade (mostrada como duas) de regiões **20** calibradas diferentes independentemente seleccionáveis; uma região **20f** de volume calibrada fina ou mais pequena mostrada pelas linhas tracejadas na **Figura 6A**; e uma região **20c** de volume calibrado maior ou grosseira mostrada pela linha tracejada na **Figura 6B**. Como mostrado, o volume V_T calibrado definido pela região **20c** grosseira inclui o volume calibrado definido pela região **20f** fina. Isto é, como mostrado na **Figura 6A**, com as válvulas fechadas, a região ou fronteira das válvulas V_1 , V_2 , e V_3 afastadas proporciona o volume **20f** calibrado fino que pode ser isolado do restante trajecto de escoamento. Em contraste, como mostrado na **Figura 6B**, a região limitada pelas válvulas V_1 , V_2 , V_3 , V_6 e V_5 define o espaço **20c** calibrado grosseiro. Quando a fonte de gás hiperpolarizado entra em acção já polarizada e o sistema não requer uma fonte de gás alvo, como mostrado na figura 10, o volume **20c** grosseiro pode ser definido pela região limitada pelas válvulas V_1 , V_2 , V_4 e V_5 .

O volume V_T associado com o espaço **20f** calibrado fino pode ser dimensionado na gama de cerca de 1-20 cc's, tipicamente cerca de 3-5 cc's, enquanto o espaço **20c** calibrado maior ou grosseiro pode ter um volume V_T de cerca de 50-150 cc's, tipicamente cerca de 100 cc's. Estas quantidades podem ser

ajustadas como desejado pela configuração do volume interno da porção relevante do trajecto **10p** de escoamento e/ou a colocação das apropriadas válvulas de isolamento para produzir os volumes desejados.

O sistema **10** pode ainda incluir um ou mais filtros ou purificadores (identificados como "purificador" e "filtro" como mostrado na **Figura 5**) que podem ser posicionados em linha com a canalização para remover impurezas, tais como vapor de água, metal alcalino (após polarização), e oxigénio do sistema (ou para inibir a sua entrada aí). A colocação do filtro **16** de rubídio é feita fora das paredes do carro adjacente ao contentor **25**. Esta colocação permite uma fácil substituição no campo. É esperado que o filtro **16** possa ser substituído a intervalos desejados, tais como a cada 50-52 distribuições.

O sistema **10** também pode incluir vários sensores incluindo um calibrador de escoamento, bem como uma pluralidade de válvulas, bem como selenóides eléctricos, e/ou actuadores hidráulicos ou pneumáticos que podem ser controlados pelo módulo **12** de controlo para definir o trajecto **10p** de escoamento e o funcionamento dos componentes do sistema **10**. Como será compreendido pelos peritos na técnica, outros mecanismos de controlo de escoamento, e dispositivos (analógicos e electrónicos) podem ser utilizados.

Em funcionamento, como mostrado na Figura 7, o gás **40** alvo pode ser comandado de modo a escoar-se para dentro da célula 15c de bombeamento óptico. Para o fazer, a válvula **40v** associada com o próprio contentor **40c** de gás alvo é aberta e, no sistema **10**, as válvulas **V₂**, **V₄**, **V₅** são fechadas, e as válvulas **V₆**, **V₃** e **V₁** são abertas. Similarmente, a válvula **15v** associada com a célula **15** de bombeamento óptico é aberta (tipicamente a válvula **15v** é

aberta após ser ligada no trajecto **10p** de escoamento de gás e fornece aberta até ser removida do sistema **10**). Esta porção do trajecto **10p** de escoamento de gás também pode ser drenada e evacuada (utilizando a fonte **30** de gás drenagem e a bomba **50** de vácuo) para remover o oxigénio antes da libertação do gás alvo, quando necessário. Como aqui utilizado, o termo "gás alvo" significa o gás a ser polarizado e pode incluir misturas de gás pré-formuladas que incluem uma percentagem de quantidade adequada do próprio gás alvo, como é do conhecimento dos peritos na técnica.

À medida que o gás alvo se escoar para jusante a partir da fonte **40** de gás alvo, a pressão no trajecto de escoamento de gás aumenta. Se a pressão adjacente à válvula **V₃** aumenta para um limiar predefinido de pressão, como lido pelo calibrador **PG1** de pressão, a válvula **V₃** fecha. Esta operação pressuriza a célula **15c** de bombeamento óptico até atingir uma pressão desejada. O processo de pressurização/de enchimento pode ser levado a cabo à temperatura ambiente. Contudo, o gás alvo pode ser pré-aquecido ou aquecido ao longo do trajecto **10p** de escoamento de gás, como desejado. O limiar da pressão é de cerca de 111 psi. Neste ponto, as válvulas **V₃** e/ou **V₆**, bem como a válvula **V₁**, podem ser automaticamente fechadas. O módulo **12** de controlo pode comandar o fecho. O processo de polarização pode, então, ser iniciado. Quando o processo de polarização for a troca de spin com rubídio, a célula **15c** de bombeamento óptico pode ser aquecida e a pressão na célula aumentada para cerca de 4-10 atm. O processo pode levar até 8 horas, dependendo do gás alvo ou do protocolo utilizado. Subsequentemente ao processo de polarização, a célula **15c** pode ser, activamente, arrefecida ou deixada para a temperatura ambiente. À calibrada que a célula **15c** volta à temperatura ambiente ou, numa predeterminada altura no processo,

com base noutra entrada ou em parâmetros predeterminados, o sistema **10** de distribuição pode ser drenado e evacuado para prepará-lo para distribuir o gás hiperpolarizado. No entanto, nota-se que a distribuição pode ser levada a cabo antes do gás polarizado voltar ao ambiente, tendo em conta a influência da temperatura nos volumes calibrados. Em qualquer caso, deixando a célula voltar para uma temperatura abaixo de cerca de 40 °C pode permitir que o Rb assente ou se auto filtre relativamente ao gás polarizado.

Ao aproximar-se a altura da distribuição activa, o sistema **10** pode ser comandado para, automaticamente, drenar e evacuar o trajecto de distribuição para remover oxigénio ou outros contaminantes. Tipicamente, o processo de drenagem e evacuação é levado a cabo em menos de 1 hora antes do início do protocolo de distribuição activa, tipicamente em menos de cerca de 30 minutos, e mais tipicamente em menos de cerca de 10 minutos antes do início do protocolo de distribuição activa que inicia a distribuição activa de gás. A drenagem e evacuação podem ser levadas a cabo cerca de 2 minutos ou menos antes do início do protocolo de distribuição activa.

Em funcionamento, no que se refere à **Figura 5**, as válvulas, **V₁**, **V₄** e **V₆** são fechadas, e as válvulas **V₇**, **V₅** e **V₂** são abertas (bem como a válvula próxima ao contentor **25v**). Gás de drenagem da fonte **30** de gás tampão/drenagem pode ser comandado de modo a se escoar para jusante e para dentro do contentor **25**. Se o contentor **25** utilizado for do tipo colapsável/insuflável, o gás de drenagem pode ser controlado para, parcialmente, insuflar o contentor **25** de maneira a inibir a pressurização do mesmo. O controlo pode ser implementado utilizando um calibrador de pressão com um limite máximo colocado próximo do contentor **25**

e/ou pelo cálculo do número de volumes de espaços calibrados (V_T ou outro espaço **20f** e/ou **20c**) necessários para encher o contentor com uma percentagem de defeito, tal como 60% da capacidade.

Um utilizador pode inserir o tamanho de contentor **25** antes da distribuição activa e/ou drenagem/evacuação, bem como outros dados de formulação desejados. O sistema **10** pode tomar em conta as entradas e, então, gerar a quantidade de ciclos de captura e libertação (e/ou o número dos ciclos finos e/ou grosseiros **20f**, **20c**, respectivamente) que irão ser utilizados para distribuir a formulação desejada.

Deste modo, por exemplo, a fonte **30** de gás de enchimento/drenagem pressurizado pode funcionar com uma pressão substancialmente constante conhecida, enquanto o calibrador **PG1** de pressão lê a quantidade limiar, tal como cerca de 82-86 psi (5,58-5,85 MPa). Para um V_T pouco preciso de cerca de 99 cc's e um V_T preciso de 3 cc's, cinco ciclos sucessivos de captura e libertação pouco precisos podem ser executados, e um ciclo de captura e libertação no espaço **20f** preciso pode ser levado a cabo para fazer sair um volume distribuído cumulativo de 498 cc's. Como esta quantidade está abaixo da quantidade desejada, o sistema **10** também pode ser configurado para fazer sair dois volumes de espaço calibrados precisos para produzir um volume de distribuição cumulativa de 501 cc's. O sistema **10** pode ser configurado para decidir *in situ* quando distribuir acima ou abaixo da quantidade requerida, com base em tolerâncias predeterminadas aceitáveis, ou pode permitir que o utilizador seleccione a quantidade de saída.

De seguida, as válvulas **V₅** e **V₇** podem ser fechadas e a válvula **V₄** aberta para permitir que o trajecto de escoamento de gás aberto seja evacuado para remover o gás de drenagem e oxigénio nestes espaços. Um calibrador de vácuo (mostrado como VG) pode ser utilizado para executar esta operação até que a pressão esteja a cerca de 30-50 millitorr. O processo de drenagem e evacuação pode ser, automaticamente, repetido uma pluralidade de vezes, tais como duas, três ou mais. A drenagem e evacuação podem ser levadas a cabo na ordem de uns minutos até menos uma hora, tipicamente menos de cerca de 20-30 minutos. O processo de drenagem e evacuação pode ser automaticamente controlado e/ou iniciado de maneira a ocorrer próximo da altura da conclusão do processo de polarização. A fonte **30** de gás drenagem/de enchimento é mostrada como uma fonte comum, mas fontes afastadas também podem ser utilizadas. Um gás de enchimento/drenagem adequado é gradado medicamente em 5 de nitrogénio, mas outros gases de drenagem e/ou de enchimento ou, misturas de gás adequados, também podem ser utilizados que sejam biocompatíveis e permitam a polarização também podem ser utilizados.

Deste modo, nesta altura, o trajecto **10p** de escoamento de gás utilizado para que haja uma distribuição para o contentor **25** está preparado. Se o sistema **10** e/ou utilizador verificar que a formulação desejada utiliza gás(es) tampão e mistura de gases hiperpolarizado, a alíquota de gás tampão/enchimento é distribuída, tipicamente, antes do gás hiperpolarizado. Os parâmetros relevantes são identificados e a alíquota de cada gás ou mistura de gás a ser distribuída pode ser automaticamente identificada como notado acima utilizando pressão, relações de volume e código de programa que ajusta e determina as quantidades na altura da distribuição com base em parâmetros

dinâmicos. Assumindo um bolus cumulativo final de 1,0 L (definido por condições por defeito ou entrada de utilizador ou similares) e um nível de polarização inicial de 30% na polarização da célula, pode ser desejável produzir uma concentração de polarização de entre cerca de 20-50%. Assim, a formulação de mistura distribuída final é calculada como 500 cc's de gás tampão/enchimento (tal como azoto) e 500 cc's de gás polarizado.

Deste modo, no que se refere agora à **Figura 8A**, o gás de enchimento/drenagem pode ser libertado, para ser distribuído, através do trajecto **10p** de escoamento de gás a uma pressão substancialmente constante. As setas de escoamento indicam a direcção de escoamento geral. O gás tampão/enchimento é libertado a cerca de 60-90 psi e cinco ciclos de captura e libertação do volume **20c** de espaço calibrado grosseiro seguido por um ciclo de captura e libertação do volume **20f** de espaço calibrado pequeno. Assim, como mostrado na **Figura 8A**, as válvulas **V₁**, **V₄** e **V₆** mantêm-se fechadas durante os processos de distribuição de gás tampão. A válvula **V₂** é fechada, as válvulas **V₇**, **V₅** e **V₃** são abertas e, quando o calibrador PG1 de pressão estabiliza numa pressão desejada, **V₃** ou **V₅** podem ser fechadas, dependendo se o espaço **20c** calibrado maior será utilizado para o ciclo de captura e libertação, ou o espaço **20f** calibrado mais pequeno. Assim, uma quantidade discreta de gás tampão é retida, capturada temporariamente no espaço calibrado seleccionado automaticamente, tanto **20c** ou **20f**. Subsequentemente, a válvula **V₂** é aberta, com as válvulas **V₁** e **V₃** ou **V₅** fechadas, para libertar a breve quantidade discreta capturada de gás para o contentor **25** a jusante. Os ciclos de captura e libertação podem ser repetidos rápida sucessiva e automaticamente com base no número calculado

necessário para produzir a quantidade de alíquota desejada de gás/mistura de gás para o contentor **25**.

Como mostrado nas **Figuras 8B** e **8C**, para iniciar a distribuição de gás hiperpolarizado, as válvulas **V₁**, **V₅** e **V₇** são fechadas. A válvula **V₂** é, então fechada e as válvulas **V₃** e/ou **V₅** são fechadas, dependendo da selecção do volume **20f** calibrado fino (**Figura 8B**) ou volume **20c** calibrado grosseiro (**Figura 8C**). A válvula **V₁** é aberta (com as válvulas **V₂** e **V₃** e/ou **V₅** fechadas) e, então, fechada para, temporalmente ou temporariamente, permitir que o gás escoe para jusante e seja capturado como uma quantidade discreta de gás hiperpolarizado no espaço **20** calibrado. A válvula **V₂** é aberta para libertar a quantidade discreta de gás capturada brevemente, que, então, se escoia para jusante para o contentor **25** de distribuição como mostrado pelas setas de escoamento. As operações são repetidas, rápida e sucessivamente, para proporcionar a quantidade de alíquota desejada de gás hiperpolarizado para o contentor **25**. Como mostrado na **Figura 8B**, a sequência de escoamento é ilustrada pelos números **1A**, **1B** e **1C** de elementos. A sequência **1A** representa que o gás é libertado e entra no espaço **20** calibrado (mostrado como o espaço **20f** fino). A sequência **1B** ilustra que a quantidade discreta de gás é capturada quando o trajecto de escoamento intermédio (mostrado como espaço "T") denominado por espaço **20** calibrado é selectiva, automática e brevemente, isolado do restante trajecto **10p** de escoamento. A sequência **1C** ilustra que o gás capturado é então libertado e se dirige para jusante para o contentor **25**. O contentor **25** é, então, enchido com a formulação de bolus, que poderá ser um produto de grau farmacêutico adequado para administração *in vivo*. Para fontes de gás hiperpolarizado multi-bolus, o processo pode ser repetido, com um novo P_0 determinado e um novo nível de polarização

estabelecido para a restante quantidade de gás hiperpolarizado. O sistema **10** pode então reiniciar, automaticamente, o protocolo de distribuição para ajustar dinamicamente e/ou calcular as alíquotas necessárias para proporcionar os próximos parâmetros de formulação desejados (que podem ser variados automaticamente a partir das anteriores formulações ou quantidades distribuídas) para o bolus subsequente e para determinar o número de ciclos de captura e libertação para cada um dos gases/misturas a serem calibrados para o próximo contentor **25**.

O diferencial de pressão no trajecto **10p** de escoamento de gás durante as operações de distribuição faz com que o gás se escoe para jusante para o contentor **25**, que é, tipicamente, mantido à pressão atmosférica. O contentor **25** poderá ser mantido com outras pressões suficientes para induzir o escoamento para jusante adequado para a distribuição.

A célula **15c** de bombeamento óptico tem um volume e pressão conhecidos associado e é enchido com uma pluralidade de bolus ou alíquotas de gás hiperpolarizado. O sistema **10** também pode ser configurado para distribuir uma única alíquota da fonte de gás hiperpolarizado (a fonte de gás hiperpolarizado pode ser dimensionada como um contentor de bolus único). O volume V_T definido pelo primeiro ou segundo espaços **20f, 20c** calibrados, respectivamente, é conhecido. No início do protocolo de distribuição, uma leitura de pressão pode ser obtida, tal como pela utilização do sensor **PG1** de pressão, para determinar a pressão P_0 inicial na célula ou fonte **15** de gás hiperpolarizado. A pressão alcançada na altura do enchimento da célula óptica com o gás alvo é assumida como sendo a pressão P_0 inicial. Isto inibe ou reduz o tempo de contacto do gás hiperpolarizado com o

calibrador durante a distribuição activa que pode melhorar o nível de polarização no contentor **25**.

Então, para o sistema mostrado na **Figura 8B**, as válvulas **V₂**, **V₅** e **V₆** permanecem fechadas, e as válvulas **V₃** e **V₁** são abertas (ou o medidor de pressão pode ser reposicionado no espaço **20** calibrado para permitir que a válvula **V₃** permaneça fechada). Além disso, o medidor **PG1** de pressão pode ser posicionado em comunicação fluida com o trajecto **10p** de escoamento de gás, mas localizado no exterior de ambos os espaços **20f**, **20c** calibrados preciso e pouco preciso. Qualquer forma, depois da estabilização, tipicamente antes da polarização, pode ser obtida a leitura de pressão. Tipicamente, para uma pressão de enchimento de 110 psi (7.49 MPa), a pressão inicial da distribuição de gás hiperpolarizado estará entre 109-111 psi (7.42-7.55 MPa). Podem ser utilizadas outras pressões, como foi discutido em cima. Na operação normal do procedimento de distribuição activa que emite alíquotas de gás hiperpolarizado para dentro do contentor, as válvulas **V₁** e **V₂** não estão abertas ao mesmo tempo.

A Figura 9 ilustra que o sistema **10** pode ser configurado para gerar um campo **B_H** de suporte magnético que produz uma região de homogeneidade magnética à volta da célula **15c** de bombeamento óptico e do contentor **25**, bem como de porções do trajecto **10p** de escoamento de gás, particularmente a porção que dispersa ou divide distribui o gás hiperpolarizado. Como mostrado, um campo **B_H** de suporte magnético disperso axialmente pode ser gerado de modo a cobrir a região de distribuição de gás do trajecto **10p** de escoamento de gás, incluindo o espaço **20** calibrado definido pela porção do trajecto **10p** de escoamento de gás intermediário das válvulas **V₁-V₃**. Como mostrado, o campo **B_H** de suporte poderá ser

produzido por duas bobines de Helmholtz afastadas **75₁**, **75₂**. Também poderão ser utilizados tipos de solenóides como os descritos na Patente U.S. N° 6269648. O gás polarizado pode ser distribuído a partir da célula óptica fazendo com que o gás seja distribuído ou se escoar ao longo do solenóide. O campo magnético homogêneo pode ser configurado para gerar, aproximadamente, $\delta B/B$ inferiores a cerca de $0,001 \text{ cm}^{-1}$ para aquelas partes do sistema **10** em que o gás polarizado permanecerá por um qualquer intervalo de tempo substancial, tal como cerca de 30 minutos a 1 hora ou mais, como no corpo principal na própria célula **15c** de bombeamento óptico. Nas outras partes do sistema, tais como em que o gás polarizado se irá escoar, mas não permanecendo por um qualquer intervalo de tempo substancial, pode ser suficiente uma homogeneidade de menos de cerca de $0,01 \text{ cm}^{-1}$ para bombear e/ou para distribuir. Além disso, dois ou mais campos de suporte separados podem ser empregues para gerar a intensidade do campo e a homogeneidade desejadas sobre as partes apropriadas do sistema **10** de distribuição de escoamento de gás.

Para a forma de realização mostrada na **Figura 9**, para um sistema **10** de distribuição com uma unidade hiperpolarizadora embutida ou integrada e um campo B_H magnético gerado por bobines Helmholtz de diâmetro 6-19 polegadas (45,24-48,26 cm) "embutidas", as bobines podem ser posicionadas e configuradas para gerar uma região de homogeneidade que é definida por um cilindro virtual tendo um comprimento de menos de cerca de 2 polegadas (5,08 cm) e um raio de menos de cerca de 2 polegadas (5,08 cm) centrado entre as bobines (sendo a célula óptica **15c** colocada na região homogênea aí criada). A área central relativamente pequena descrita é a região em que pode ser obtida a leitura de polarização. A região de homogeneidade pode ser expandida para assim se estender eficazmente do centro para fora

protegendo o gás polarizado de uma significativa perda de polarização. A homogeneidade do campo poderá estender-se ainda ao longo do eixo das bobines, e posicionando as válvulas na extensão axial pode permitir-se que as válvulas executem uma distribuição axial numa região protegida, inibindo, assim, a perda de polarização a ela associada.

Quando são utilizados solenóides electromagnéticos, podem ser configurados como um solenóide compensado final para nivelar e estender o campo homogéneo, como descrito na Patente U.S. N° 6269648. O solenóide pode produzir aumentos de regiões ou volumes de homogeneidade ou os convencionalmente proporcionados pelas bobines Helmholtz. Em certas formas de realização, o solenóide pode ser calibrado e configurado com cerca de 10-12 polegadas (0,25-0,31 cm) de diâmetro. O solenóide cilíndrico também pode ser configurado para ter cerca de 20-60 polegadas (0,50-1,5 m) de comprimento ou ser ainda mais comprido, e, tipicamente, pode ter cerca de 40 polegadas (1,0 m) de comprimento.

Em funcionamento, quando se obtém medições polarimétricas do gás polarizado, a temperatura do forno pode ser medida ou obtida (com base numa operação de controlo conhecida) porque a altas temperaturas a densidade do gás será reduzida de acordo com as relações expressas pela lei ideal de gás ($PV=nRT$). Por exemplo, se o forno **15ov** está preparado para funcionar a 150 °C, a densidade do xénon é cerca de (295K/423K ou 0,70) da densidade de temperatura do quarto. O sinal associado ao gás hiperpolarizado quando calibrado à temperatura do quarto *versus* temperaturas muito elevadas pode ser correspondentemente reduzido.

Voltando agora para a **Figura 11**, é ilustrado outro conjunto de operações que podem ser utilizadas para distribuir gás hiperpolarizado. O sistema pode ser ligado (**bloco 300**) e inicializado pela activação das portas e inicialização do modem de comunicação (**bloco 305**). O modem ou sistema de comunicação pode estar preparado para ter uma velocidade de transmissão desejada (mostrado como 9600) e com a porta desejada paridade, e número de bits de dados a serem utilizados. Todas as válvulas controladas automaticamente podem ser fechadas (**bloco 310**). O sistema pode ser monitorizado para certos parâmetros operacionais e, quando o sistema indica que tudo está pronto (**bloco 311**), uma activação ou início (**bloco 313**) pode ser seleccionado por um utilizador ou automaticamente. Uma vez iniciado como foi indicado, o sistema pode monitorizar para determinar quando é que a ligação à fonte do gás alvo está completa (**bloco 315**); se não for encontrada uma fonte de gás, ou se detectar um desalinhamento ou uma condição de pressão baixa, um alerta ou aviso pode ser apresentado para que o utilizador possa ligar (**bloco 317**) (ou apertar ou corrigir a ligação) a fonte de gás alvo ou substituir por uma nova fonte de gás. Quando a ligação está completa, o sistema é notificado (**bloco 318**). As válvulas apropriadas são selectivamente abertas e outras fechadas e o processo de drenagem e evacuação pode ser iniciado. Como mostrado, o sistema pode ser drenado a partir da fonte de gás alvo para a válvula V_1 com um gás purificado, tal como o azoto por cerca de 5 segundos (**bloco 320**) e, então, esta parte do sistema pode ser evacuada para menos de cerca de 50mTorr (6,66 Pa) (**bloco 321**). O processo de bombeamento de evacuação pode ser levado a cabo em menos de cerca de 2 minutos (**bloco 322**); se não se conseguir reduzir a pressão para o nível desejado dentro deste intervalo de tempo, uma mensagem de erro pode ser gerada (**bloco 323**). As operações nos blocos **320-322**

podem ser repetidas duas ou mais vezes (**bloco 325**). A válvula do contentor da fonte alvo pode ser aberta (**bloco 326**). Para válvulas manuais, o sistema pode enviar instruções ao utilizador para abrir manualmente a válvula do contentor da fonte alvo (**bloco 328**) e para indicar quando esta tarefa está terminada (válvula aberta) (**bloco 330**). Quando aberta, a célula de bombeamento óptico pode ser pressurizada até cerca de 180 psi (1,24 MPa) com gás da fonte de gás alvo (**bloco 332**). O protocolo de drenagem e evacuação pode ser executado desde o sistema da fonte de gás tampão/enchimento para o contentor. Quer após a activação do sistema, ou precisamente antes da activação da distribuição, o sistema pode solicitar uma entrada de utilizador tendo em vista a percentagem de polarização requerida no volume final da primeira formulação do produto (bolus) desejada, e permitir que o utilizador inicie a distribuição activa (tal como o boli subsequente) (**bloco 334**). O sistema pode estimular a entrada de parâmetros se estes não foram recebidos do utilizador (**bloco 336**). O nível de polarização na célula pode ser chamado novamente (**bloco 338**) e o número de actuações de distribuição a serem utilizadas para produzir o volume actual desejado, quer para o azoto (gás tampão/enchimento) quer para o gás hiperpolarizado (**bloco 340**). O sistema pode automaticamente, e em série, executar o processo de distribuição de gás de enchimento ou azoto e o processo de distribuição de gás hiperpolarizado (**bloco 342**). O volume cumulativo, percentagem de concentração de polarização e data de preparação podem ser apresentados (**bloco 343**).

A **Figura 12** é um diagrama de blocos de sistemas de processamento de dados que ilustra sistemas, métodos e produtos de programa de computador. O processador **410** comunica com a memória **414** via um barramento **448** de endereços/dados. O

processador **410** pode ser qualquer microprocessador comercialmente disponível ou personalizado. A memória **314** é representativa da hierarquia global de dispositivos de memória contendo o software e dados utilizados para implementar a funcionalidade do sistema **405** de processamento de dados. A memória **414** pode incluir, mas não é limitada a, aos seguintes tipos de dispositivos: cache, ROM, PROM, EPROM, EEPROM, memória flash, SRAM e DRAM.

Como mostrado na **Figura 12**, a memória **414** poderá incluir várias categorias de software e dados utilizados no sistema **405** de processamento de dados: sistema **452** operativo; programas **454** de aplicação; drives **458** do dispositivo de entrada/saída (I/O); módulo **450** de cálculo de ciclos de captura e libertação sucessivos; e dados **456**. Os dados **456** podem incluir dados **451** de nível de polarização e/ou pressão que podem ser obtidos do sistema **420** de hiperpolarização ou distribuição. Como os especialistas na técnica compreenderão, o sistema **452** operativo poderá ser qualquer sistema operativo adequado para utilização com um sistema de processamento de dados, tais como OS/2, AIX, OS/390 ou Sistema 390 da International Business Machines Corporation, Armonk, NY, Windows CE, Windows NT, Windows95, Windows98 ou Windows2000 da Microsoft Corporation, Redmond, WA, Unix ou Linux ou Free BSD, Palm OS de Palm, Inc., Mac OS da Apple Computer, LabView, ou sistemas operativos exclusivos. As drives **458** de dispositivo I/O incluem rotinas de software acedidas através do sistema **452** operativo pelos programas de aplicação para comunicar com dispositivos tais como portas de dados I/O, armazenamento de dados **456** e certos componentes **414** de memória e/ou o sistema **420** de distribuição. Os programas **454** de aplicação são ilustrativos dos programas que implementam as várias características do sistema **405** de processamento de dados.

Finalmente, os dados **456** representam os dados dinâmicos e estáticos utilizados pelos programas **454** de aplicação, sistema **452** operativo, drives **458** do dispositivo I/O, e outros programas de software que podem residir na memória **414**.

Outras configurações também podem ser utilizadas. Por exemplo, o módulo **450** também pode ser incorporado no sistema **452** operativo, drives **458** do dispositivo I/O ou outra divisão lógica do sistema **405** de processamento de dados. Deste modo, não se deve interpretar a presente invenção estando limitada à configuração da **Figura 12**, que é se destina a abranger qualquer configuração capaz de levar a cabo as operações aqui descritas.

O módulo **450** de cálculo de captura e libertação inclui um código de programa de computador para, automaticamente, determinar o número de ciclos de captura e libertação grosseiros e/ou finos a serem utilizados e, sucessivamente, comandar o funcionamento selectivo das válvulas no trajecto de escoamento de gás.

A porta de dados I/O pode ser utilizada para transferir informação entre o sistema **405** de processamento de dados e o sistema **420** de distribuição ou outro sistema de computador ou rede (e. g. a Internet) ou para outros dispositivos controlados pelo processador. Estes componentes podem ser componentes convencionais, tais como os utilizados em muitos sistemas de processamento de dados convencionais que podem ser configurados em concordância com a presente invenção para funcionarem como aqui descrito.

Os fluxogramas e diagramas de blocos de algumas das figuras aqui contidas ilustram a arquitectura, funcionalidade e

funcionamento de possíveis implementações de meios de distribuição calibrados. A este respeito, cada bloco nos fluxogramas ou diagramas de blocos representam um módulo, segmento, ou parte de código, que compreendem uma ou mais instruções executáveis para implementar a(s) função(ões) lógica(s) especificada(s). Deveria também ser notado que, as funções notadas nos blocos podem ocorrer numa ordem diferente da notada nas figuras. Por exemplo, dois blocos mostrados em sucessão podem ser, de facto, executados de um modo substancialmente simultâneo ou os blocos, às vezes, podem ser executados na ordem inversa, dependendo da funcionalidade envolvida.

O sistema **10** pode aceitar entrada de utilizador no que se refere ao número de processos, tipo de processo delineado e dias e horas das marcações planeadas ao longo de um período de tempo seleccionado. A entrada de utilizador poderá indicar se o processo planeado é para uma avaliação de RMN ou MRI (ou ambas). Por exemplo, o processo planeado pode ser correlacionado com a quantidade e tipo de gás ou formulação de gás polarizado que é necessária para suportar o processo. Isto pode incluir uma ou ambas quantidades e formulações inaladas ou injectadas, e a quantidade poderá depender se o processo será para ventilação (tipicamente estática), formação de imagens dinâmica ou análise de sinal, mapeação de perfusão/difusão de oxigénio, dinâmica com mapeação ou perfusão de oxigénio. O processo também pode indicar a região alvo a ser avaliada, tal como, mas não limitada a, sistema pulmonar, sistema cardiopulmonar, o encéfalo ou cérebro, ou outro órgão, sistema ou região de interesse. Informação com respeito ao processo planeado pode ser utilizada para gerar uma quantidade estimada de gás polarizado associada e tipo necessário para suportar a avaliação planeada que pode ser

utilizada para determinar o protocolo apropriado de distribuição accionado automaticamente.

A polarização pode ser executada num formato "mesmo-a-tempo", ou de forma a que só seja preciso um armazenamento limitado (tipicamente de 24-72 horas da distribuição). Tempos maiores de armazenamento podem ser utilizados em certas aplicações. Contudo, quer ^{129}Xe e ^3He têm um tempo de vida de polarização limitado para utilização clínica. O tempo de vida de polarização depende de vários factores, incluindo o mecanismo de relaxação induzida pela superfície. Por exemplo, pensa-se historicamente, que as colisões do ^{129}Xe e do ^3He gasosos com as paredes do recipiente ("relaxação pela superfície") dominam a maior parte dos mecanismos de relaxação. Um outro mecanismo de relaxação é a relaxação devida à EMI e aos campos magnéticos oscilantes. Infelizmente, a EMI pode ser gerada por fontes relativamente comuns: tais como, o transporte do sítio de produção do gás hiperpolarizado pode expor o gás hiperpolarizado a essas fontes de relaxação indesejada as quais, por sua vez, podem reduzir dramaticamente o tempo de vida da polarização do gás transportado (*i. e.* T_1). Por exemplo, a EMI é gerada tipicamente a partir do motor de um veículo, linhas de alta tensão, centrais de energia e outras entidades de transporte correntes. Ainda um outro mecanismo de relaxação é a relaxação por gradiente magnético que envolve a relaxação, atribuída à exposição dos gases nobres hiperpolarizados a campos magnéticos estáticos não homogéneos. Em termos gerais, à medida que os átomos do gás polarizado se difundem ou se movem através de campos magnéticos não homogéneos, ficam sob influência dum campo dependente do tempo, o qual pode introduzir uma actividade de despolarização nos átomos hiperpolarizados. Ver a Patente U.S. 6269648 para uma descrição adicional de mecanismos de relaxação e para uma

descrição dos recipientes ou câmara de armazenamento e de transporte blindados.

Como notado acima, o contentor **25** pode ser um saco colapsável dimensionado para que a quantidade pré-embalada de gás não polarizado não encha por completo a capacidade e, em vez disso, só encha parcialmente a uma capacidade volumétrica. Por exemplo, capacidade de enchimento a cerca de 30-60% pode proporcionar um adequado factor de expansão. Isto pode permitir a expansão do gás durante o transporte a altas altitudes ou outras condições ambientais ou de envio.

Geralmente dito, quando se emprega a polarização de troca de spin embutida, uma fonte de bombeamento óptico, tal como uma fonte de luz, como um laser (*i. e.*, uma matriz de díodos laser), pode ser direccionada para a célula **15c** de bombeamento óptico (**Figuras 7 e 9**) através de vários meios de distribuição de luz e de focagem, tais como lentes, espelhos e similares (não mostrado). O laser é polarizado circularmente para bombear opticamente metal alcalino retido na célula. Como mostrado pela **Figura 9**, a célula **15c** pode ser posicionada dentro de um forno **15ov** de temperatura regulada (ilustrado por linha tracejada). A temperatura durante a polarização poderá ser entre 170-200 °C.

Geralmente descrito, a célula de bombeamento óptico é configurada para polarizar gás nobre via troca de spin. A mistura não polarizada de gás alvo pré misturada é introduzida na célula **15c** de bombeamento óptico polarizadora. O processo de polarização pode ser relativamente longo, dependendo do tipo de gás e quantidade de gás polarizado desejados. Por exemplo, tempo de polarização típico do ^3He de uma quantidade única ou de um grupo multi-dose, pode ser tipicamente cerca de 1 hora-8 horas,

enquanto o ^{129}Xe pode ser configurado para produzir uma dose para um único doente de cerca de 1 Litro em cerca de 1-3 horas e, tipicamente, menos do que cerca de 60-90 minutos.

Para polarização baseada em escoamento "contínuo" do ^{129}Xe , o tempo típico de permanência do gás na célula **15c** é de cerca de 15-30 segundos; *i. e.* leva cerca de 10-30 segundos para a mistura de gases ser hiperpolarizada enquanto se move através da célula **15c**. A célula **15c** polarizadora pode ser uma célula de bombeamento óptico de aluminossilicato de grande pureza esférica de alta pressão (ou célula revestida a aluminossilicato) ou similar. Durante o funcionamento, o forno **15ov** define uma câmara aquecida com aberturas configuradas para permitir a entrada de luz emitida por laser na célula **15c** de bombeamento óptico. Um metal alcalino vaporizado, tal como Rb, é introduzido na célula **15c** de polarização. Tipicamente o metal alcalino é posto na célula do processo antes de inicialização do processo de polarização. O vapor Rb é bombeado opticamente através da fonte de luz óptica.

A célula óptica pode também empregar hélio como gás aditivo para tornar mais larga por pressão a largura de banda de absorção do vapor de Rb. A selecção de um gás tampão pode ser importante porque o gás tampão - enquanto alarga a largura de banda de absorção - pode também ter um impacto indesejável na troca de spin do gás nobre de metal alcalino, pela introdução potencial de uma perda, de momento angular do metal alcalino para o gás tampão, em vez de ser para o gás nobre, como é desejado.

Como irá ser percebido pelos especialistas na técnica, o Rb é reactivo com H_2O . Assim sendo, qualquer água ou vapor de água

introduzido na célula **15c** óptica pode fazer com que Rb perca absorção laser e decresça a quantidade ou eficiência da troca de spin na célula **15c** óptica. Deste modo, como precaução adicional, um filtro extra ou purificador pode ser posicionado antes da entrada da célula **15c** óptica com uma área de superfície extra para remover até quantidades adicionais desta impureza indesejável de maneira a aumentar a eficiência do hiperpolarizador **10**.

Podem ser utilizados meios de arrefecimento para arrefecer a célula à temperatura ambiente para precipitar o metal alcalino do escoamento de gás polarizado. Alternativamente, o aquecimento do forno **15ov** é desligado e é utilizado o arrefecimento natural para condensar o Rb da fase de vapor e colhê-lo no fundo da célula **15c** de bombeamento óptico. Além disso, pode ser utilizado um filtro de microporos. Como será percebido pelos especialistas na técnica, o metal alcalino pode precipitar a partir do escoamento de gás a temperaturas de cerca de 40 °C. Outros meios de filtragem podem ser utilizados, tais como, mas não limitados a, um condensador de refluxo de metal alcalino (não mostrado). O condensador de refluxo emprega um tubo de saída para refluxo vertical que pode ser mantido à temperatura ambiente. A velocidade do escoamento de gás através do tubo de refluxo e o tamanho do tubo de saída de refluxo são tais, que o vapor do metal alcalino condensa e retorna gotejando para dentro da célula de bombagem à custa da força gravitacional. De qualquer maneira, é desejável remover o metal alcalino antes de ser distribuído o gás polarizado ao doente para proporcionar uma substância não tónica, estéril, ou farmacologicamente aceitável (*i. e.* uma que seja adequada para administração *in vivo*).

Tipicamente, o ^{129}Xe polarizado é, então, acumulado num condensador de imersão em que é congelado e subsequentemente descongelado para produzir o ^{129}Xe que pode ser distribuído para dentro do contentor **25**. Descrição adicional de polarizadores adequados e condensadores de imersão está incluída nas Patentes U.S. N° 5642625, 5809801 e 6709213.

Lisboa, 22 de Fevereiro de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de produção de gás hiperpolarizado, compreendendo:

uma fonte (15) de gás hiperpolarizado compreendendo uma célula de bombagem óptica configurada para hiperpolarizar o gás através de troca de spin com um metal alcalino bombeado opticamente, tendo a célula de bombagem óptica um volume conhecido, em que, em funcionamento, a célula de bombagem óptica tem uma pressão associada superior a cerca de 1 atm;

um trajecto (10p) de escoamento de gás fechado, estendendo-se entre a fonte (15) de gás hiperpolarizado e uma porta de saída de distribuição, tendo o trajecto (10p) de escoamento de gás, pelo menos, uma primeira (v1), segunda (V2), e terceira (V3) válvulas accionáveis individualmente afastadas, posicionadas em comunicação fluida com o mesmo, e localizadas ao longo do trajecto (10p) do escoamento de gás, estando a primeira válvula (V1) localizada a montante da segunda válvula (V2) mais perto da fonte (15) de gás hiperpolarizado, em que o trajecto (10p) de escoamento de gás localizado de modo intermédio entre a primeira, segunda e terceira válvulas afastadas define um primeiro espaço de armazenamento (20f) calibrado com um volume associado que pode ser fechado, selectivamente, relativamente ao restante trajecto (10p) de escoamento de gás, estando a porta de distribuição opostamente localizada de modo oposto à segunda válvula (V2) do primeiro espaço (20f) calibrado;

uma quarta (V4) e quinta (V5) válvulas associadas de modo operacional com o trajecto (10p) de escoamento de gás e localizadas ao longo do trajecto de escoamento de gás em oposição à terceira válvula (V3) relativamente ao primeiro

espaço (20f) calibrado, em que a parte do trajecto de escoamento de gás localizado de modo intermédio entre a primeira (V1), segunda (V2), quarta (V4) e quinta (V5) válvulas define um segundo espaço (20c) calibrado; uma fonte (30) de gás tampão nobre, de tipo médico, não polarizado e pressurizado, localizada em oposição à quinta válvula (V5) relativamente ao segundo espaço (20c) calibrado; um sensor (PG1) de pressão associado de modo operacional com o trajecto (10p) de escoamento de gás; e um módulo (12) de controlo associado de modo operacional com as válvulas (V1, V2, V3, V4, V5) e um sensor (PG1) de pressão, estando o módulo (12) de controlo configurado para dirigir, automaticamente, a sequência de operações de abertura e fecho das válvulas para capturar uma quantidade discreta de gás hiperpolarizado ou de gás tampão, em um de entre o primeiro (20f) ou segundo (20c) espaços calibrados para libertar a quantidade discreta do gás hiperpolarizado ou gás tampão aí capturados, através da porta de distribuição.

2. Sistema de acordo com a Reivindicação 1, em que, em funcionamento, o módulo de controlo é configurado para ajustar, automaticamente, o funcionamento das válvulas para fazer com que o gás se desloque, selectivamente, num desejado primeiro ou segundo espaços calibrados durante o ciclo de captura.
3. Sistema de acordo com a Reivindicação 1, em que o módulo (12) de controlo comanda a sequência operacional da abertura e fecho da segunda (V2), terceira (V3) e quarta (V4) válvulas para distribuir uma alíquota do gás tampão através da porta de distribuição antes de uma alíquota de

gás hiperpolarizado desde um dos primeiros (20f) e segundos (20c) espaços calibrados.

4. Sistema de acordo com a Reivindicação 1, em que, o sensor (PG1) de pressão está localizado fora da primeira região (20f) calibrada do trajecto (10p) de escoamento do gás.
5. Sistema de acordo com a Reivindicação 1, em que, em funcionamento, durante uma pluralidade de ciclos de captura e libertação do gás hiperpolarizado, a pressão na célula de bombeamento óptico decresce.
6. Sistema de acordo com a Reivindicação 1, em que a pressão a jusante da primeira e segunda região calibradas no trajecto de escoamento de gás mantém-se substancialmente constante durante os ciclos de captura e libertação de gás tampão.
7. Sistema de acordo com a Reivindicação 1, em que o módulo (12) de controlo compreende um código de programa de computador que recebe dados de pressão do sensor (PG1) de pressão próximo da altura de iniciação dos primeiros ciclos de captura e libertação de gás hiperpolarizado e tampão necessários para produzir uma desejada quantidade de formulação de distribuição cumulativa de mistura de gás.
8. Sistema de acordo com a Reivindicação 1, em que o módulo (12) de controlo compreende um código de programa de computador que recebe dados de pressão provenientes dos dados de pressão do sensor de pressão e determina o número de ciclos de captura e libertação do gás hiperpolarizado necessários a partir de cada primeiro (20f) e segundo (20c)

espaços calibrados para produzir uma desejada quantidade ou alíquota distribuída de cumulativa de gás hiperpolarizado.

9. Sistema de acordo com a Reivindicação 8, em que, para cada bolus ou alíquota de gás tampão ou hiperpolarizado que se deseja a distribuir, o código de programa de computador comanda o módulo de controlo para, em série, rápida e automaticamente, comandar o número determinado de ciclos de captura e libertação com base na única entrada de medição de pressão próxima e anterior à iniciação do primeiro ciclo de captura e libertação para cada um do gás hiperpolarizado e gás tampão e para distribuir o gás tampão antes do gás hiperpolarizado.
10. Sistema de acordo com a Reivindicação 9, em que o código de programa de computador comanda o módulo de controlo para ajustar, dinâmica e automaticamente *in situ* a quantidade de gás hiperpolarizado a distribuir entre bolus sucessivos, e adaptados ao doente, do gás hiperpolarizado distribuído.
11. Sistema de acordo com a Reivindicação 1, em que o módulo de controlo compreende um código de programa de computador que recebe dados de pressão do sensor de pressão próximos, temporalmente, da iniciação do primeiro ciclo de captura e libertação de gás hiperpolarizado para cada bolus diferente distribuído e determina, para cada bolus o número de ciclos de captura e libertação de gás hiperpolarizado necessários a partir do primeiro espaço calibrado para produzir uma desejável quantidade distribuída cumulativa de gás hiperpolarizado.

12. Sistema de acordo com a Reivindicação 1, em que o módulo de controlo compreende um código de programa de computador que recebe dados de pressão do sensor de pressão próximos da altura de iniciação do primeiro ciclo de captura e libertação de gás tampão para distribuição do gás tampão e novamente próximo da altura do primeiro ciclo de captura e libertação de gás hiperpolarizado para distribuição do gás hiperpolarizado e determinar, individualmente, o número de ciclos de captura e libertação necessários para cada um dos gases tampão e hiperpolarizado para produzir uma desejada mistura de formulação cumulativa de gases distribuídos.

13. Sistema de acordo com a Reivindicação 3, em que o módulo (12) de controlo compreende ainda um código de programa de computador para determinar automaticamente, *in situ*, a quantidade de gás hiperpolarizado e gás tampão a ser distribuída para cada bolus com base numa entrada referente a, pelo menos, uma de entre: (a) nível de polarização do gás polarizado a ser distribuído; (b) tipo de gás hiperpolarizado a distribuir; (c) tamanho de bolus desejado; e (d) a percentagem de polarização desejada na mistura de gases polarizados formulada e distribuída no final.

14. Sistema de acordo com a Reivindicação 1, em que o sistema é adaptado para que haja uma distribuição para dentro de receptáculos (25) de gás tendo tamanhos diferentes, e em que o módulo de controlo compreende um produto de programa de computador para permitir uma entrada de utilizador a fim de identificar o tamanho do receptáculo de gás.

15. Sistema de acordo com a Reivindicação 1, compreendendo ainda:

Uma bomba (50) de vácuo em comunicação fluida com o trajecto (10p) de escoamento de gás numa localização oposta da quinta válvula (V5) relativamente ao segundo espaço (20c) calibrado;

Em que o módulo de controlo inclui um código de programa de computador para controlar, automaticamente, as válvulas (V1, V2, V3, V4, V5) e comandar a bomba (50) de vácuo e gás tampão para drenar e evacuar o trajecto (10p) de escoamento de gás antes do primeiro ciclo de captura e libertação.

16. Sistema de acordo com a Reivindicação 1, em que, no início da distribuição, a célula de bombeamento óptico contém uma quantidade de multi-bolus de gás hiperpolarizado pressurizado acima de 1 atm.

17. Sistema de acordo com a Reivindicação 16, em que o gás hiperpolarizado compreende, pelo menos, um de entre ^3He , ^{129}Xe , ^{13}C , ^{15}N e ^{19}F hiperpolarizados.

18. Sistema de acordo com a Reivindicação 16, em que o gás tampão compreende um de entre hélio, xénon ou árgon.

19. Sistema de acordo com a Reivindicação 1, compreendendo ainda uma sexta válvula (V6) e uma fonte (40) de gás nobre não polarizado, pressurizado, localizada opostamente a sexta válvula relativamente ao segundo espaço calibrado, e em que o módulo (12) de controlo comanda a sequência

operacional da abertura e fecho das válvulas para direccionar uma quantidade de gás nobre não polarizado para a célula de bombeamento óptico da fonte (15) de gás hiperpolarizado.

20. Sistema de acordo com a Reivindicação 1, compreendendo ainda um campo de suporte magnético que produz uma região de homogeneidade magnética em redor da célula de bombeamento óptico e porções do trajecto (10p) de escoamento de gás.
21. Sistema de acordo com a Reivindicação 1, compreendendo ainda, pelo menos, um elemento de filtro posicionado em linha com o trajecto de escoamento de gás, pelo menos, um elemento de filtro configurado para inibir, pelo menos, a distribuição de um de entre vapor de água, metal alcalino e oxigénio, através da porta de distribuição.

Lisboa, de 22 de Fevereiro de 2007

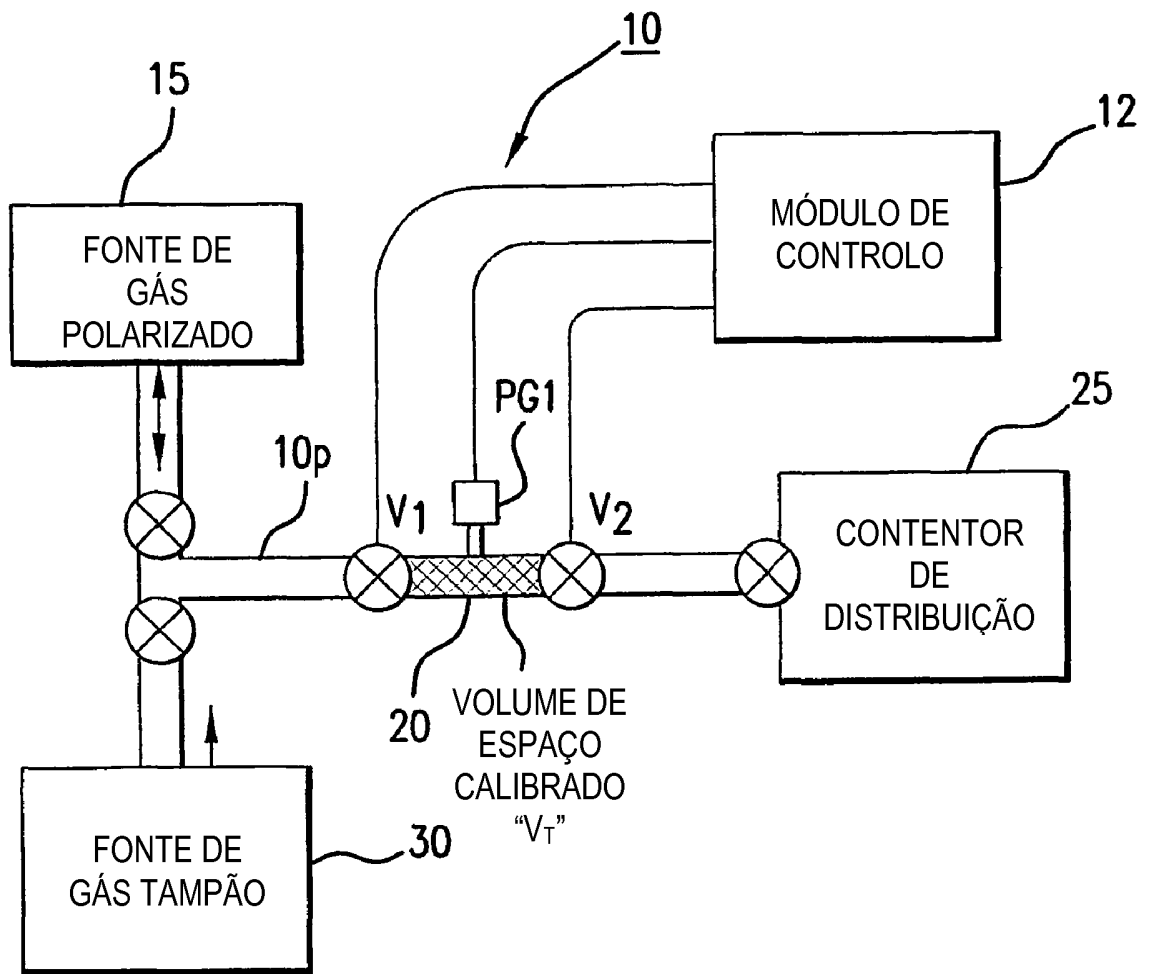


FIG. 1

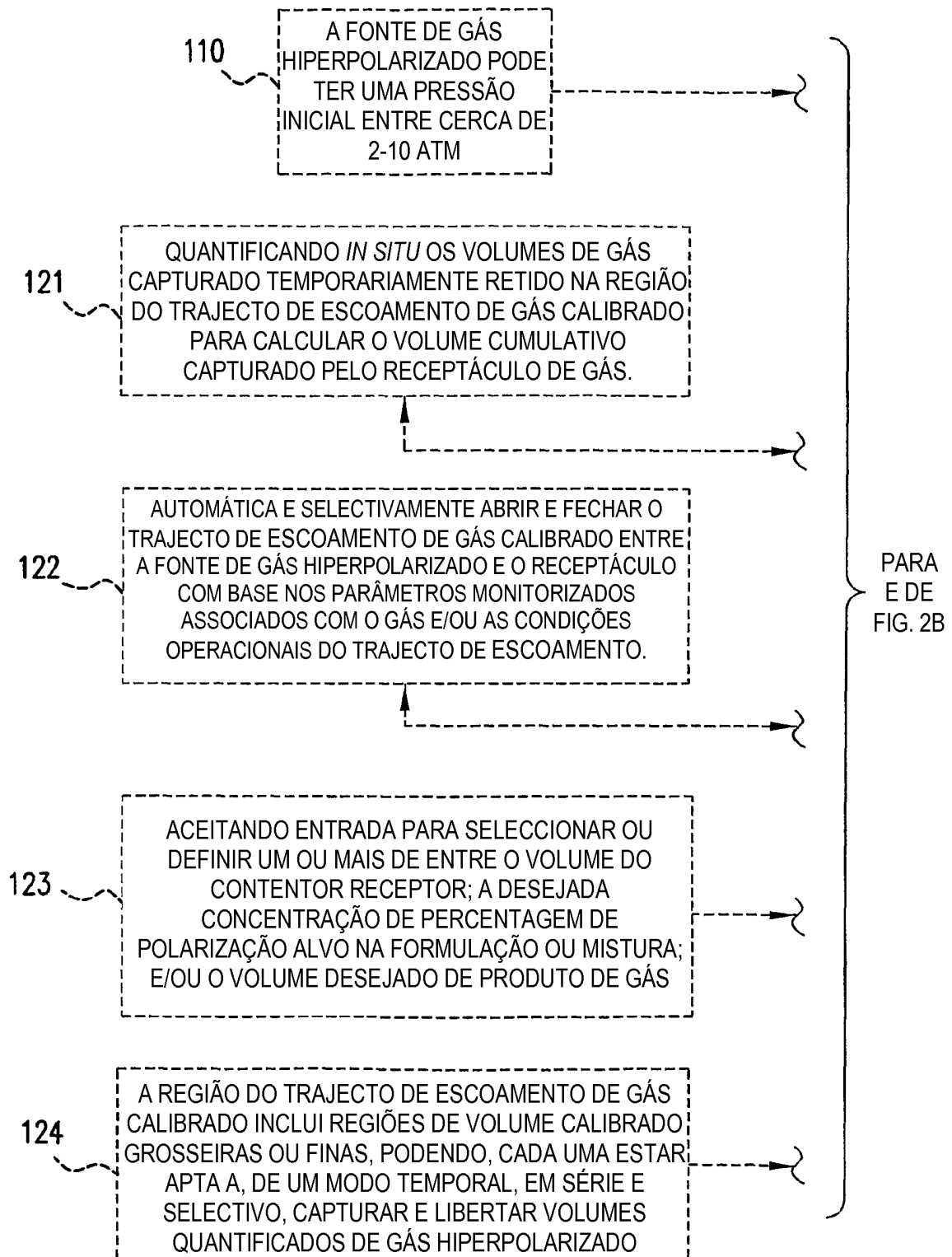


FIG. 2A

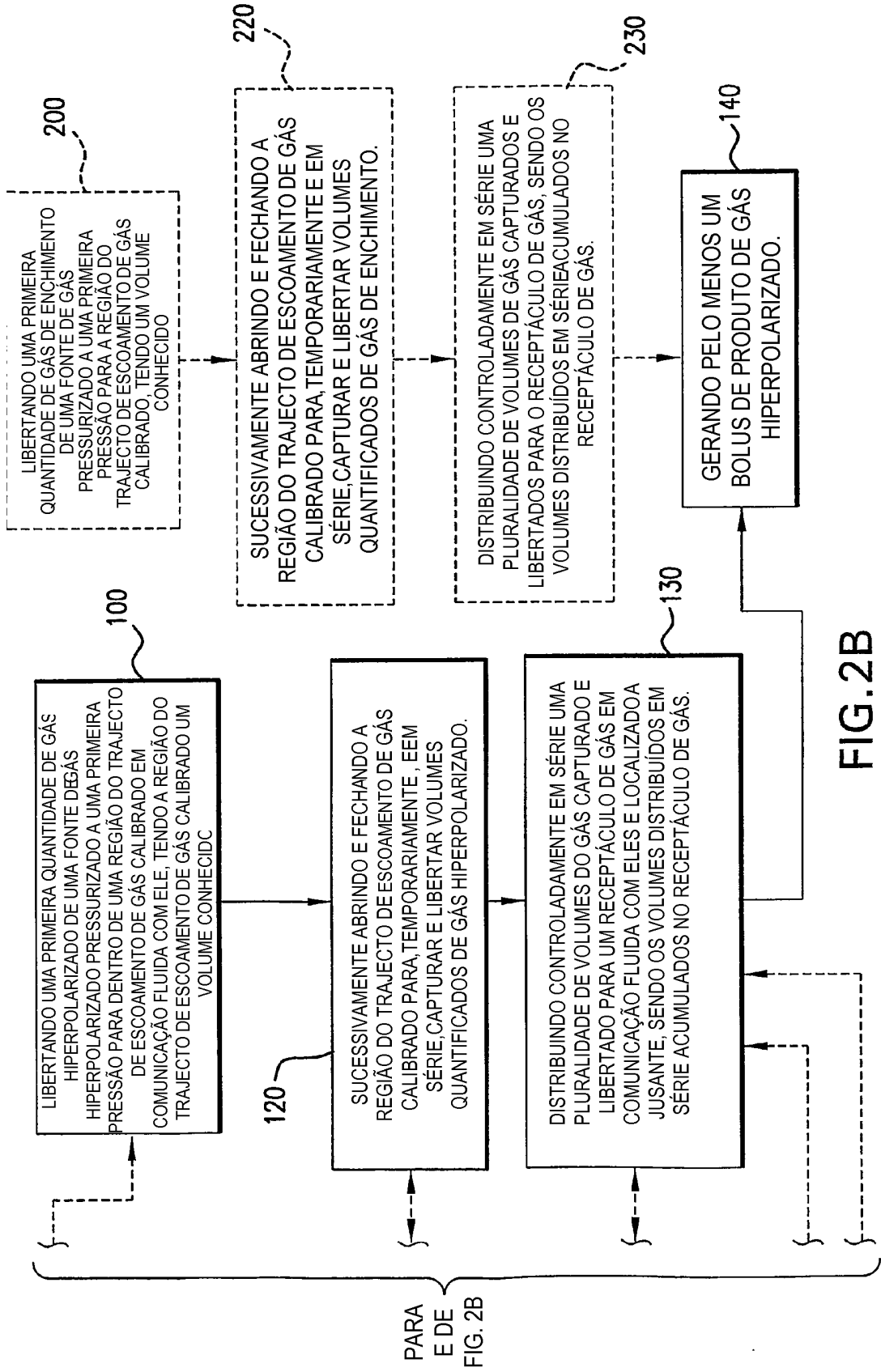


FIG. 2B

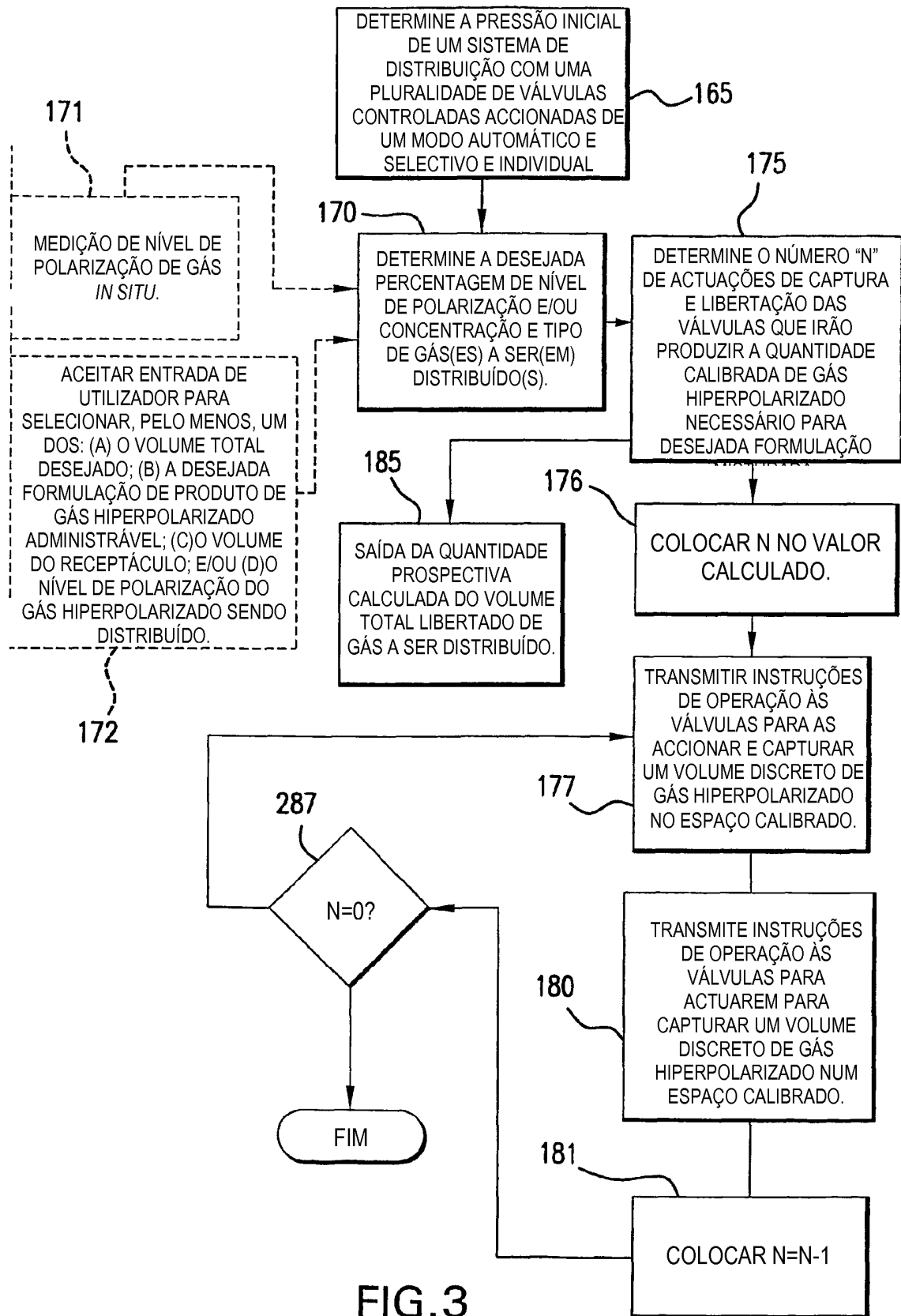
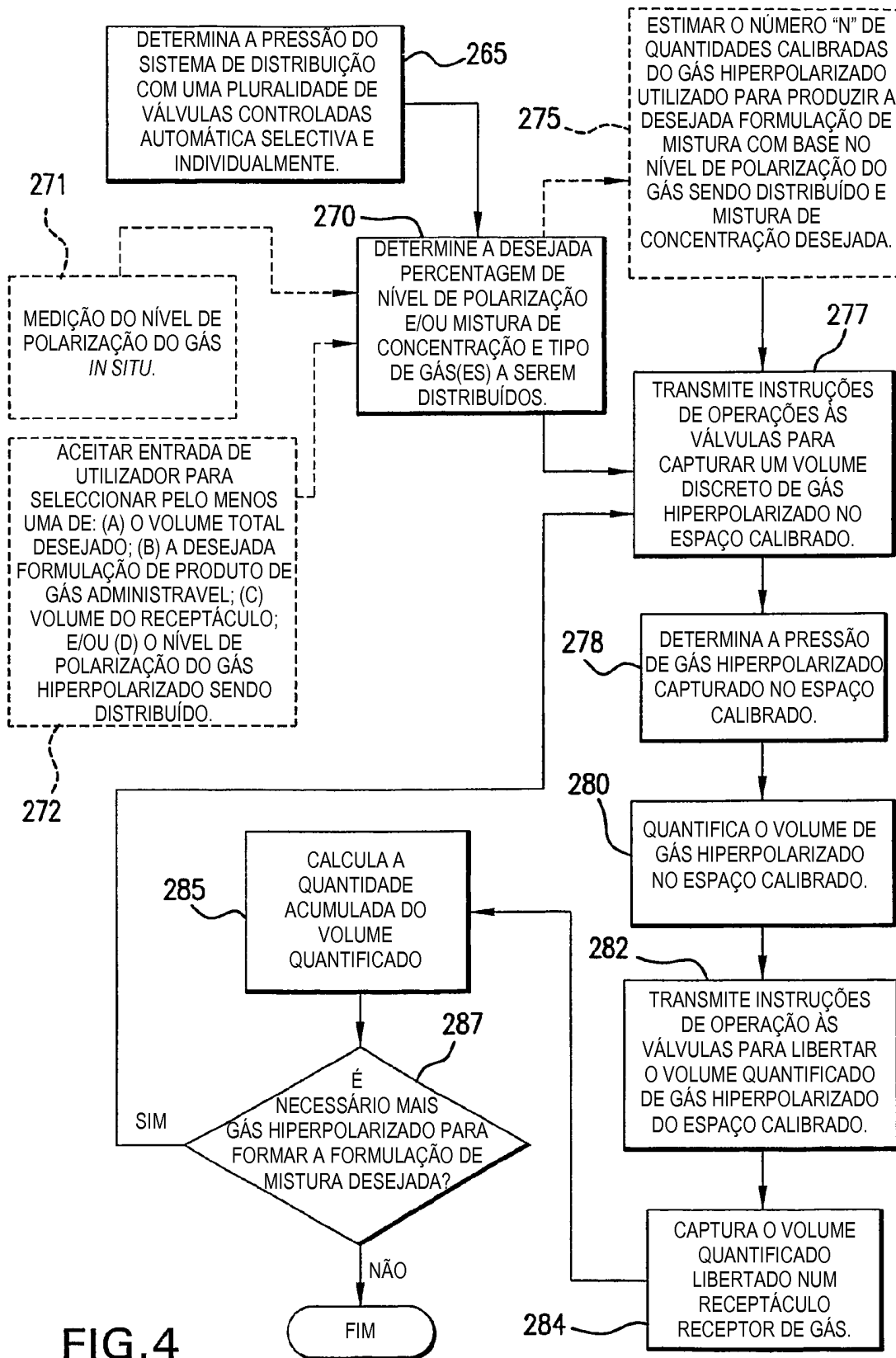


FIG.3



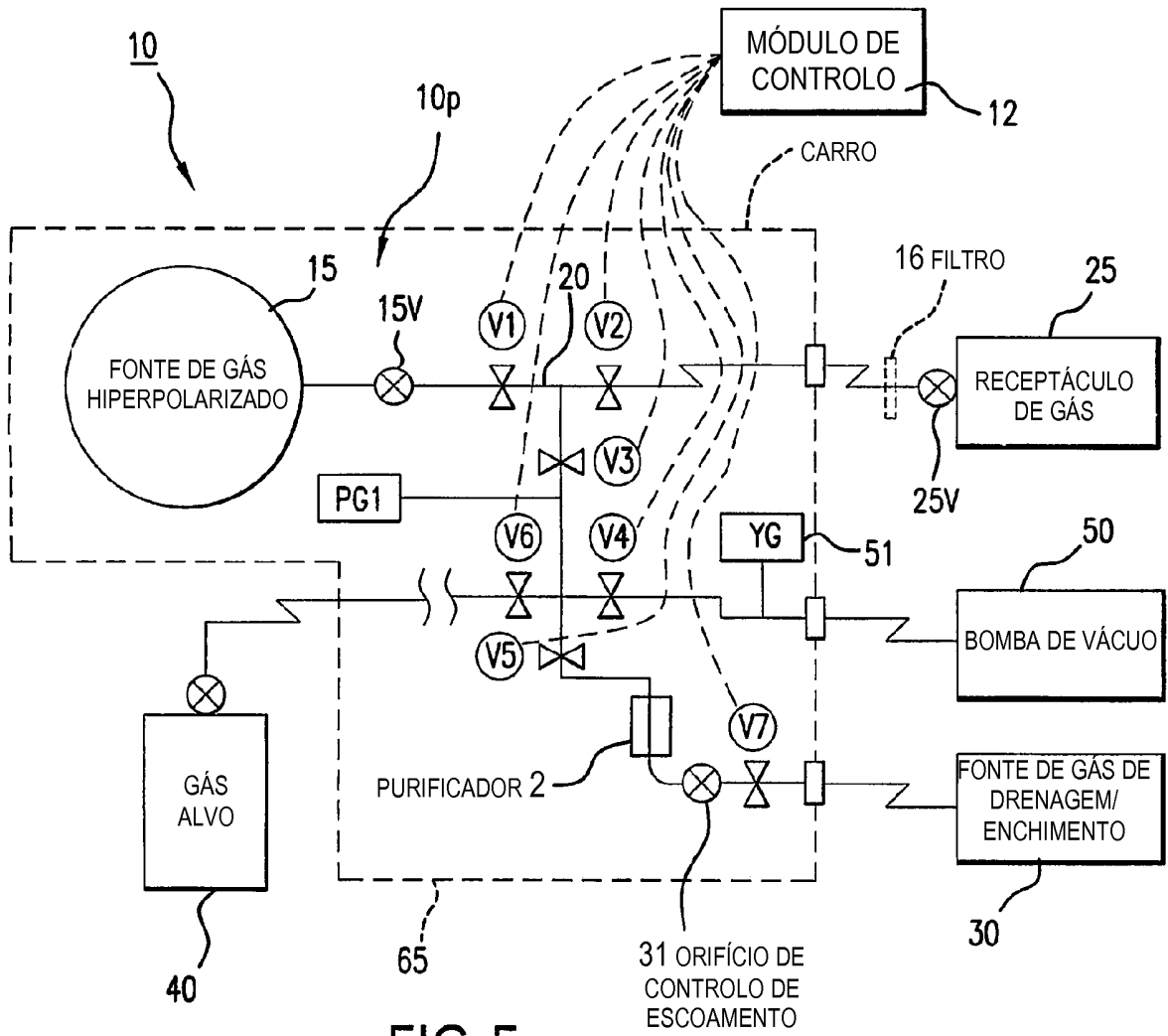


FIG. 5

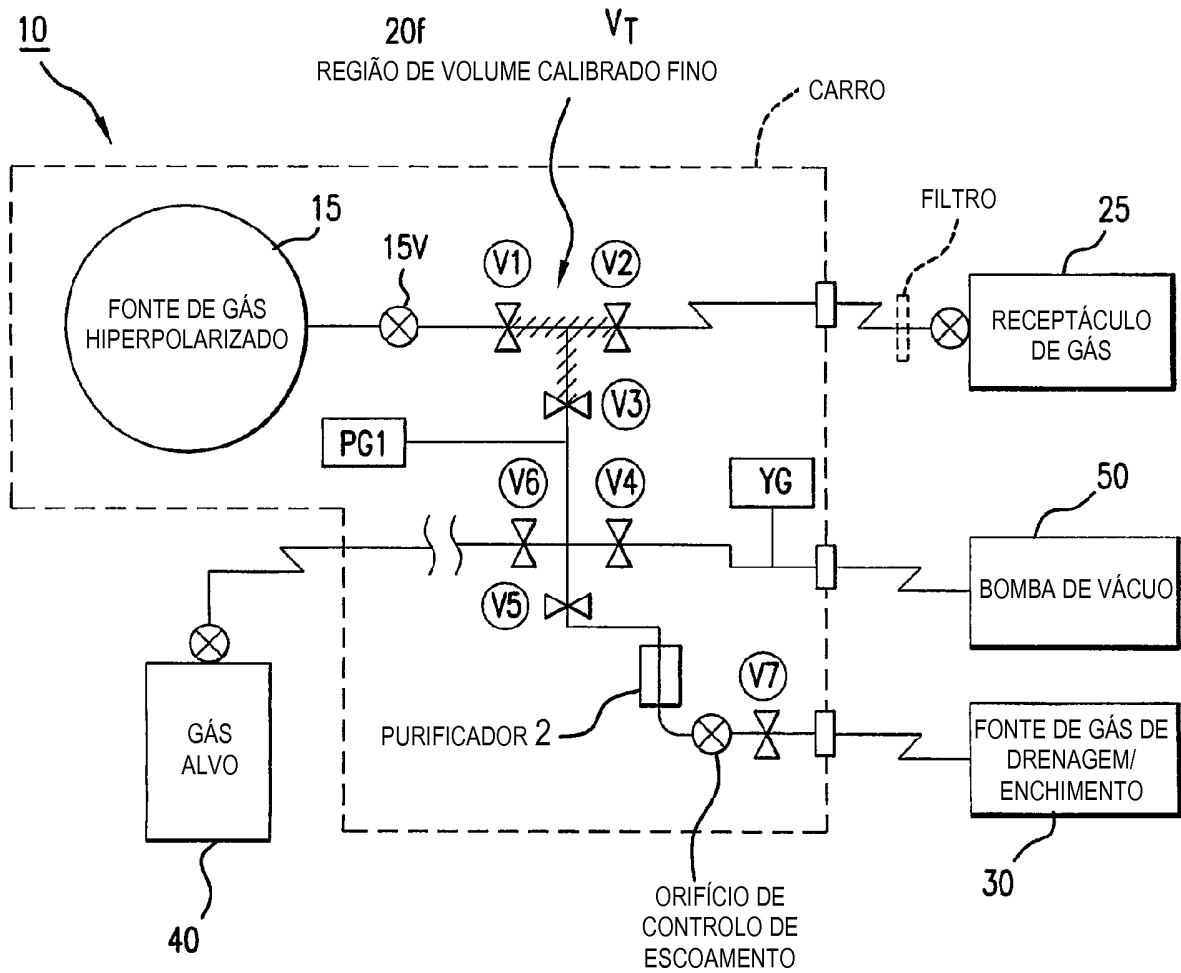


FIG.6A

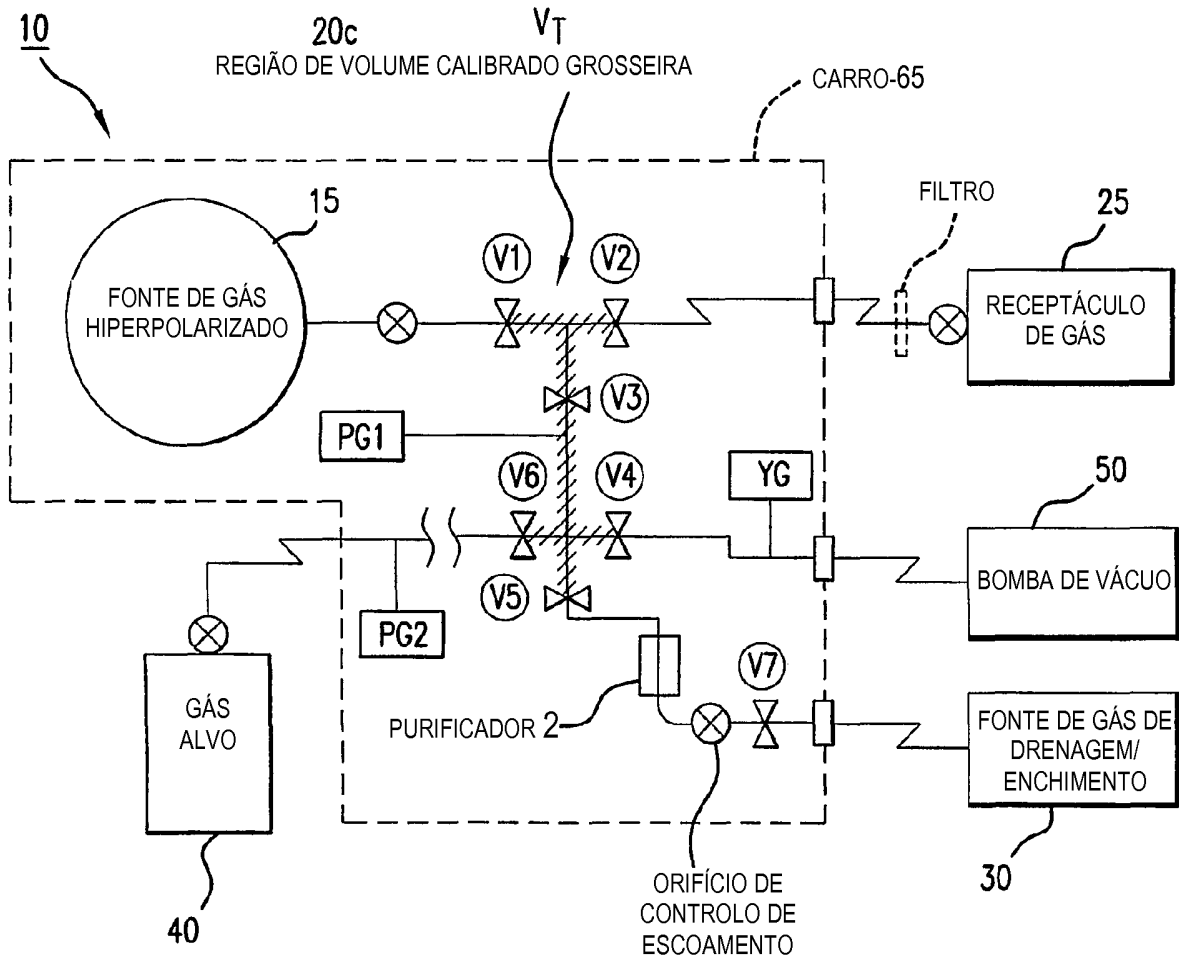


FIG.6B

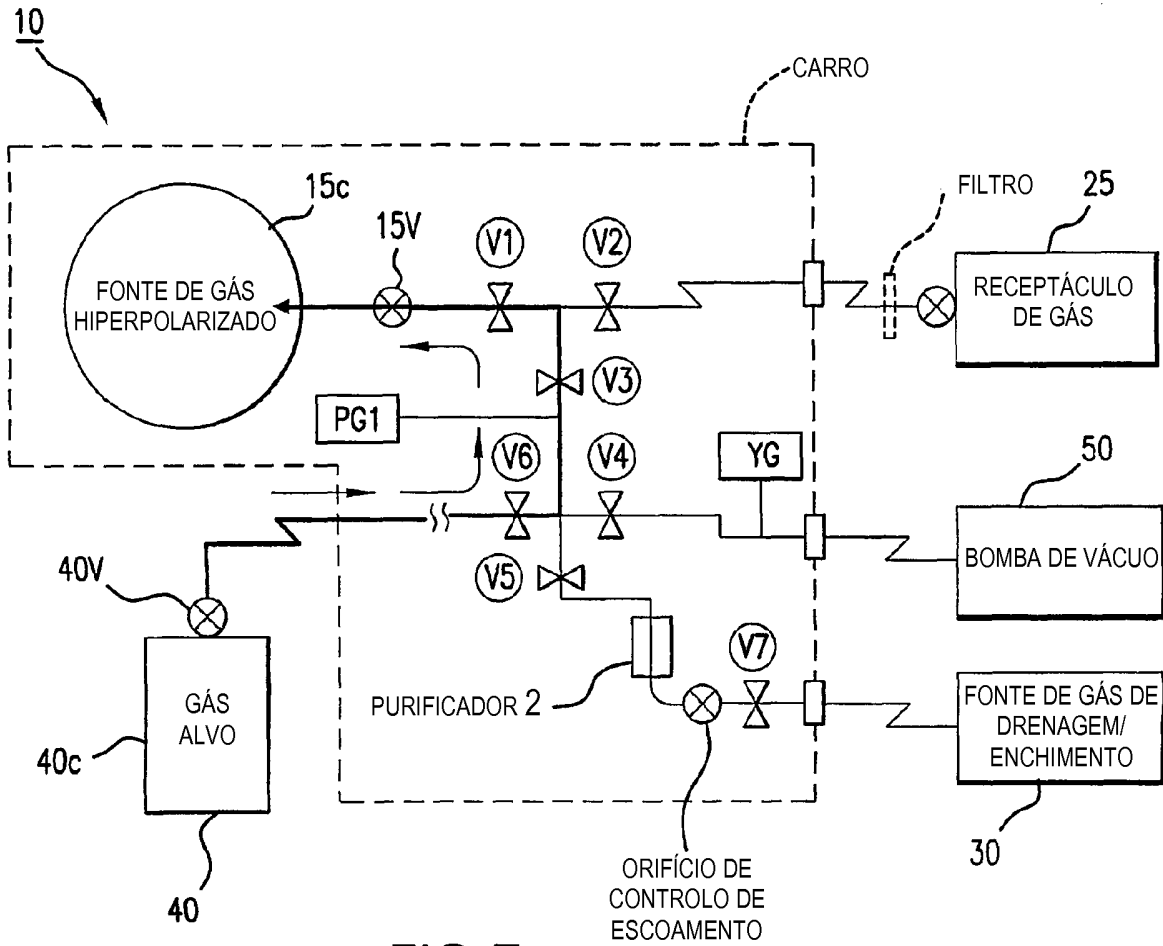


FIG. 7

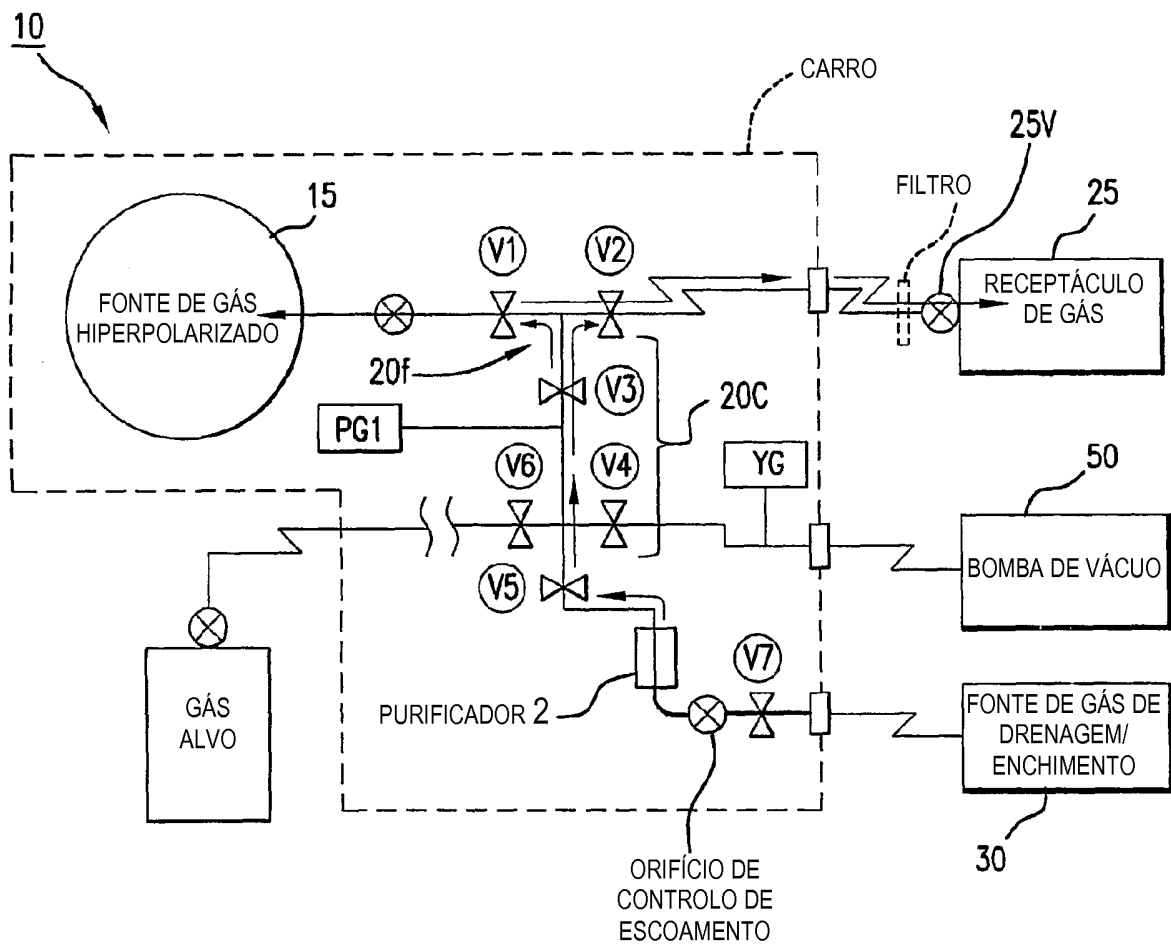


FIG.8A

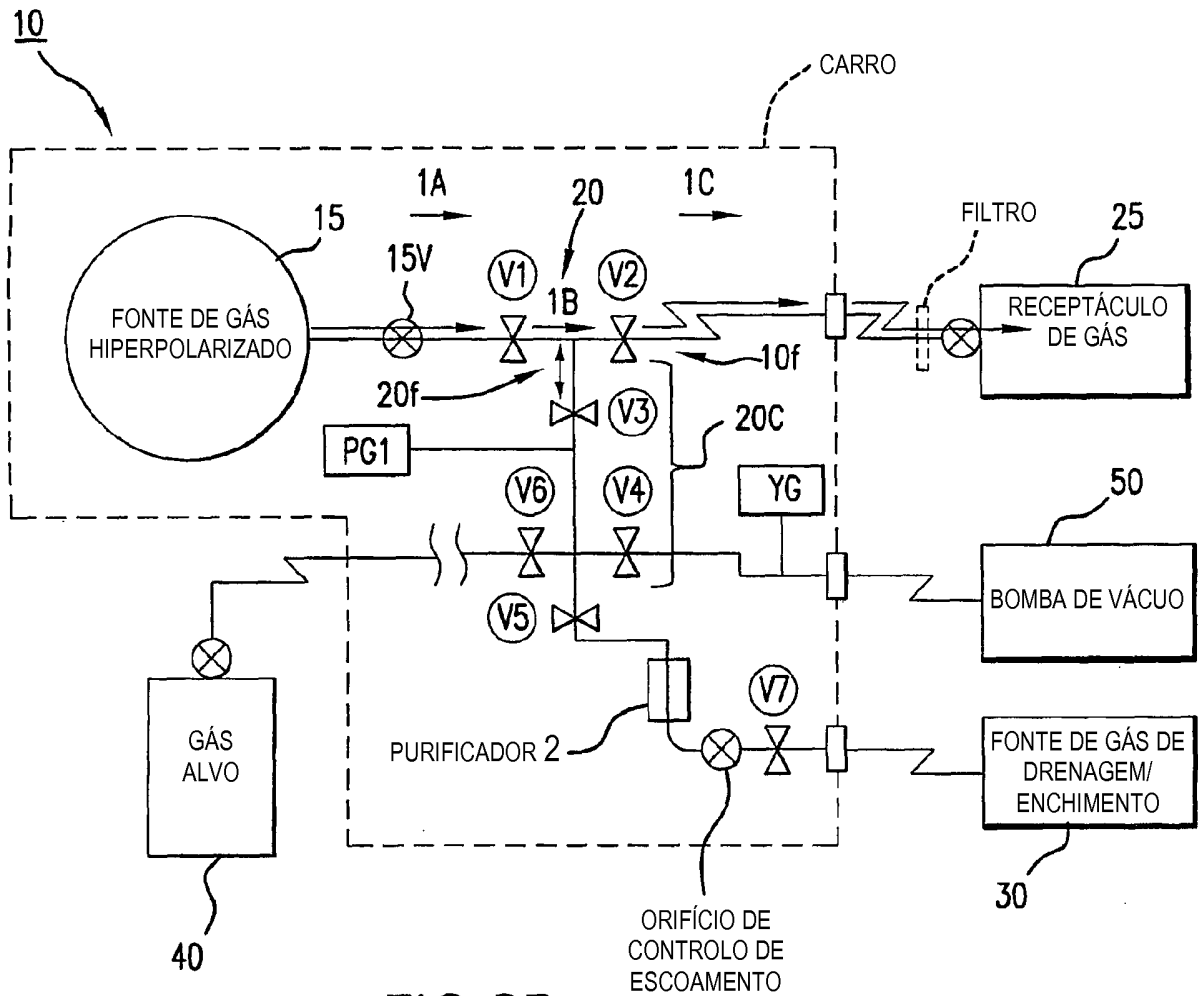


FIG.8B

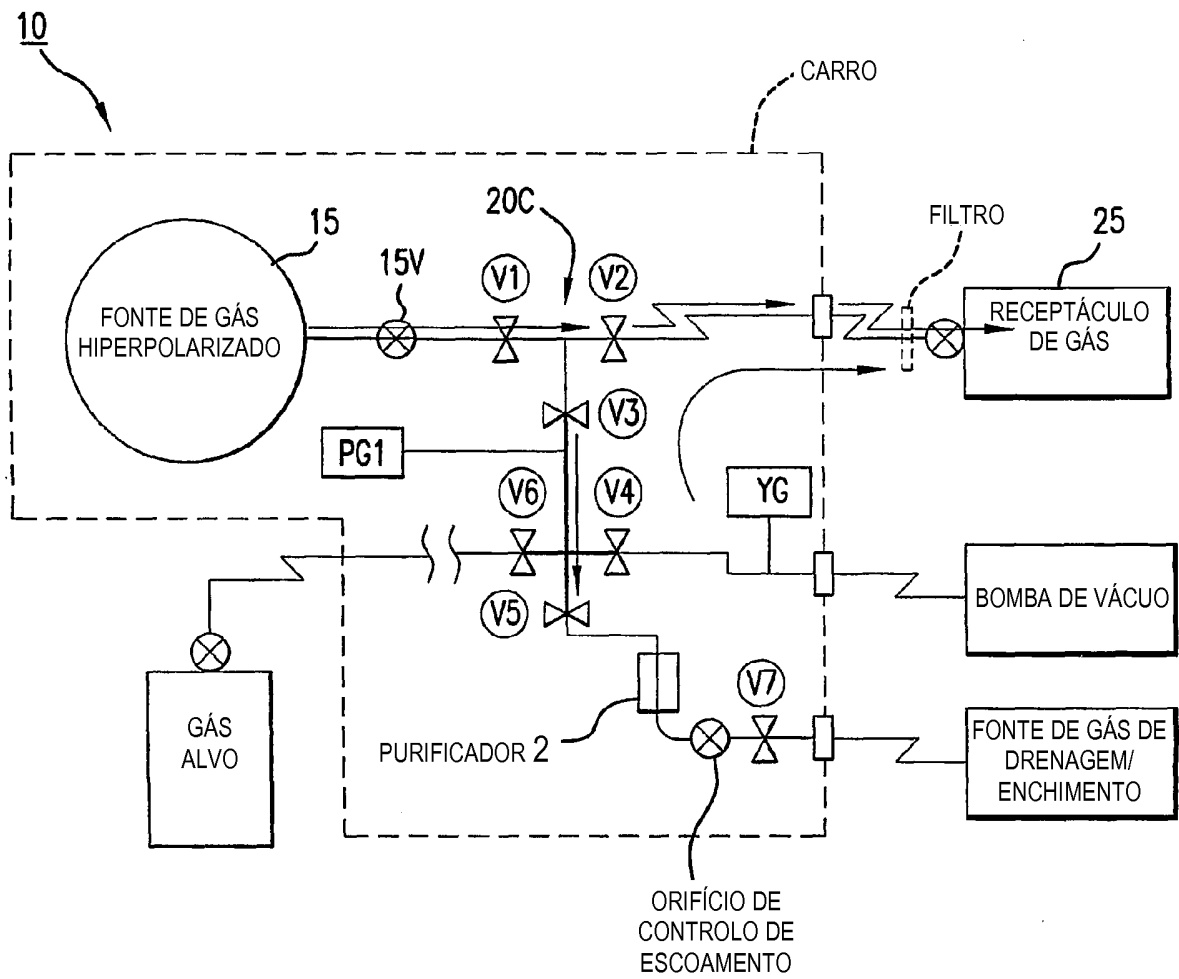
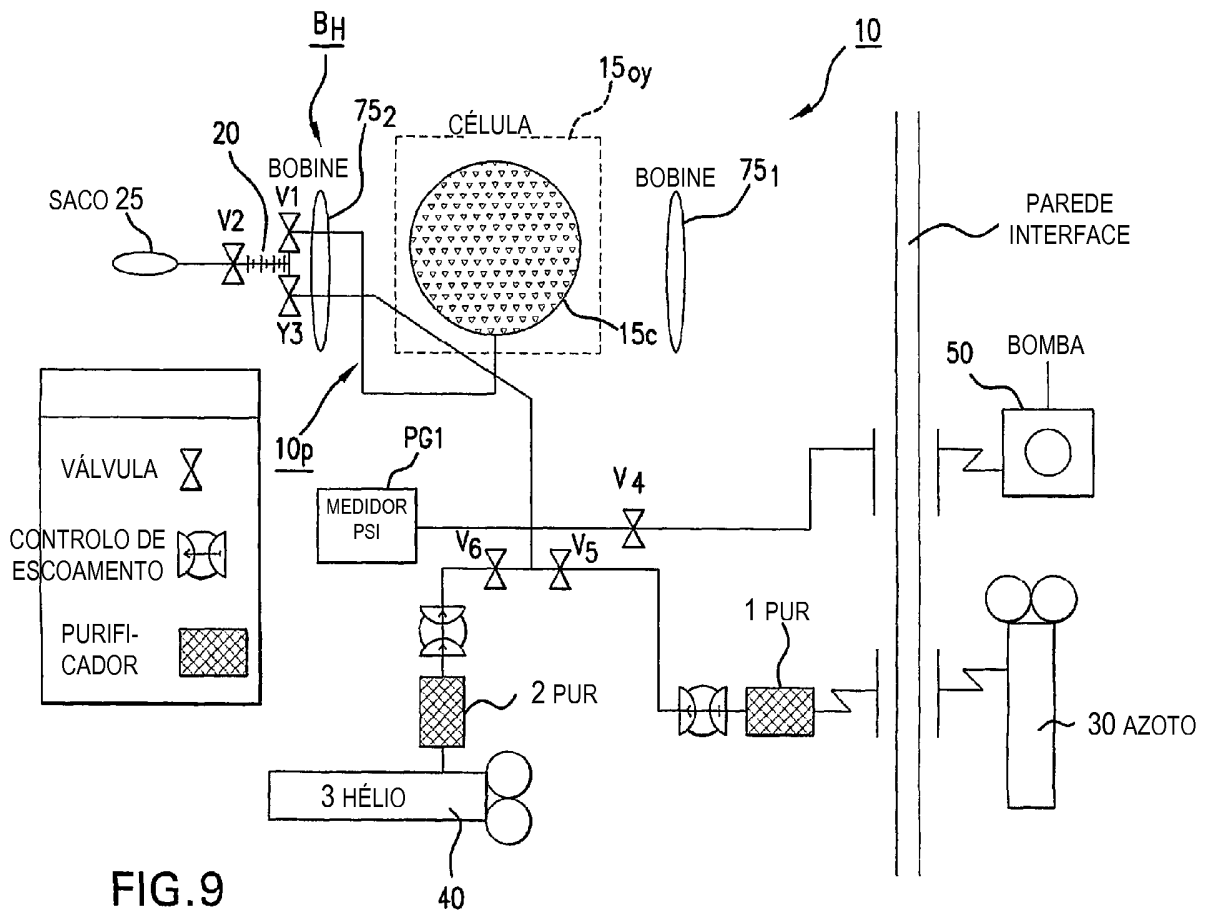


FIG. 8C



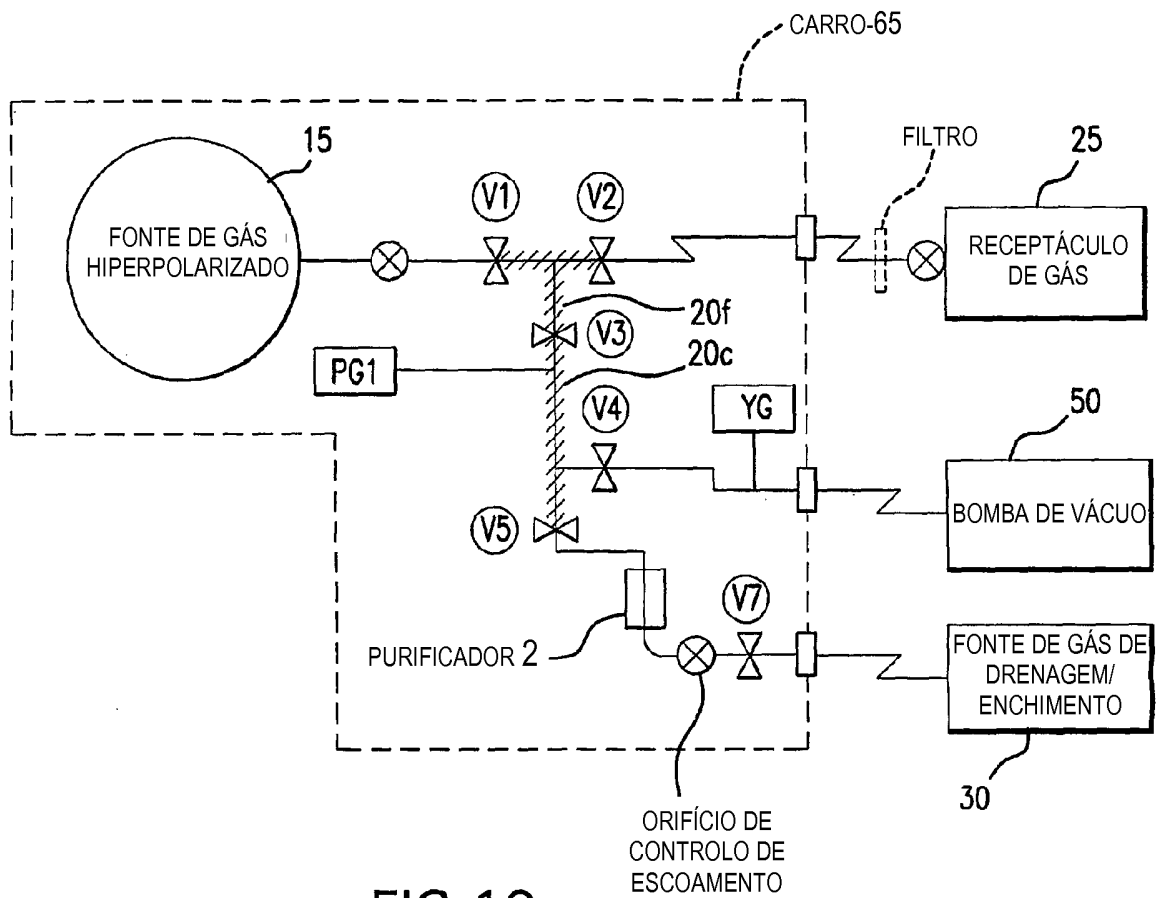


FIG. 10

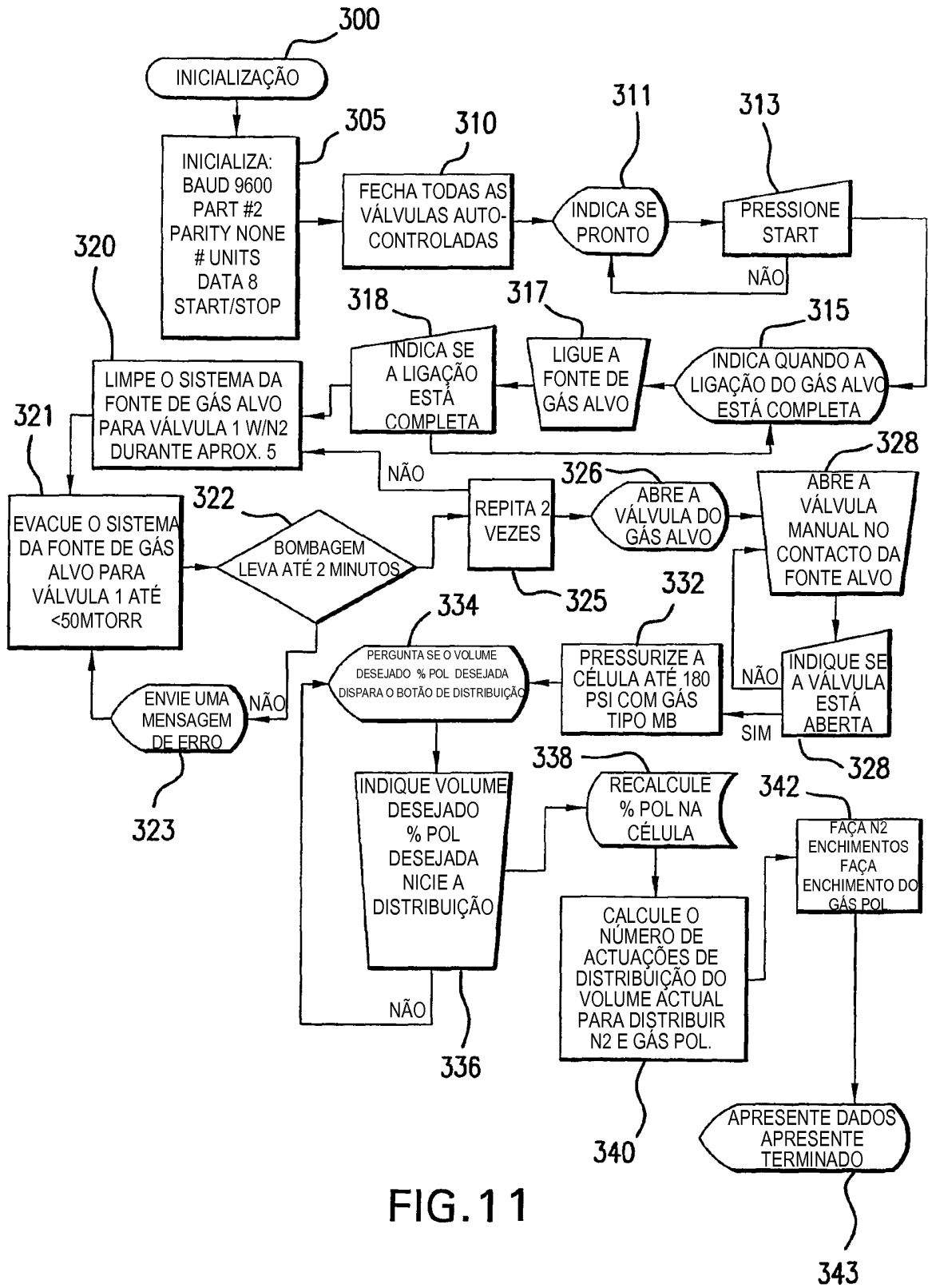


FIG. 11

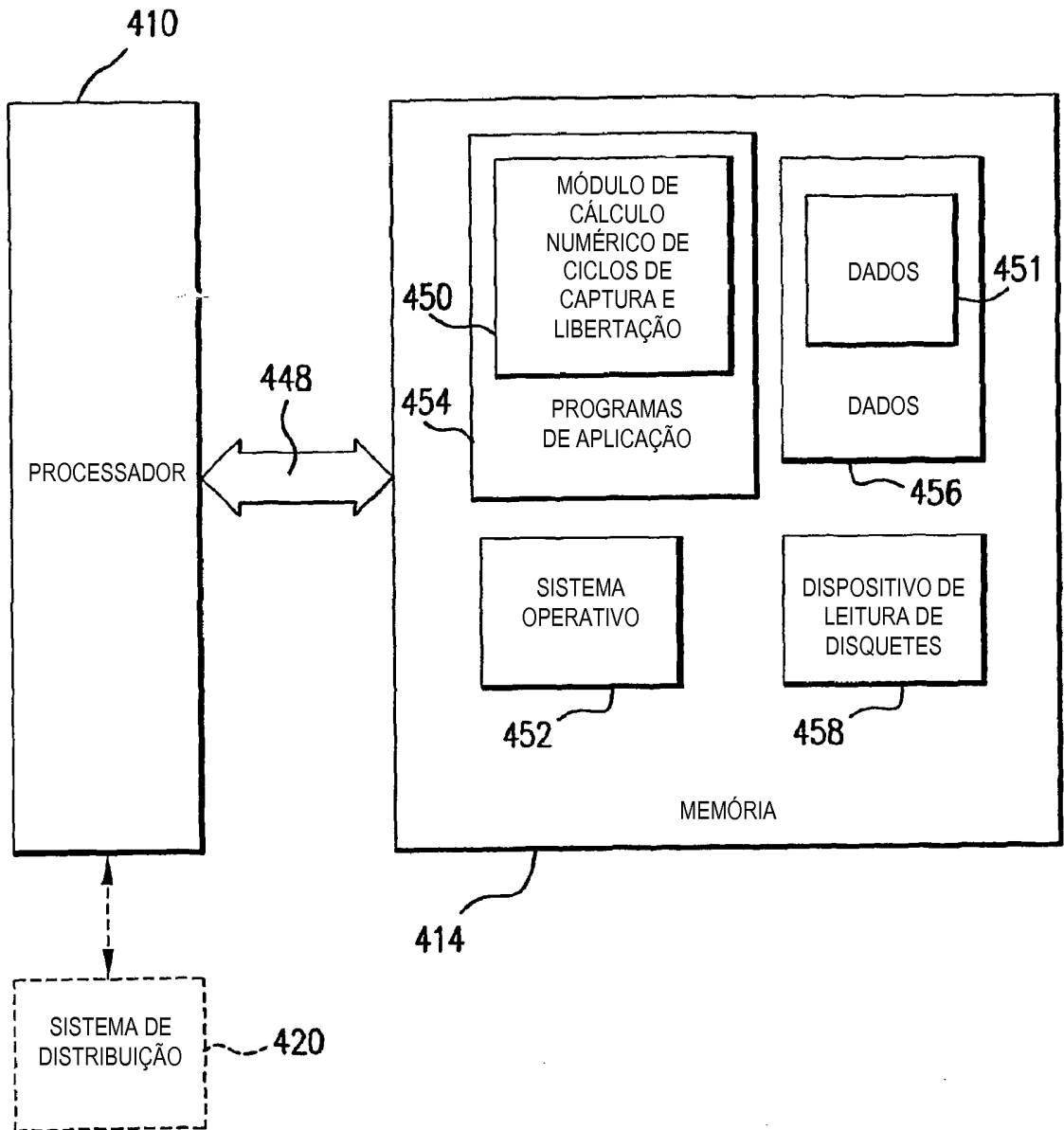


FIG. 12