



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial



CARTA PATENTE N.º PI 0115126-6

Patente de Invenção

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 0115126-6

(22) Data do Depósito : 02/11/2001

(43) Data da Publicação do Pedido : 10/05/2002

(51) Classificação Internacional : G01R 33/28; A61K 49/06

(30) Prioridade Unionista : 03/11/2000 SE 0004034-5; 05/01/2001 US 60/256974

(54) Título : DISPOSITIVOS PARA DISSOLVER UM MATERIAL POLARIZADO SÓLIDO, E MÉTODO PARA PRODUZIR UMA SOLUÇÃO CONTENDO MATERIAL POLARIZADO DISSOLVIDO

(73) Titular : GE HEALTHCARE AS, Companhia Norueguesa. Endereço: Nycoveien 1-2, Postboks 4220, Nydalen, N-0401 Oslo, Noruega (NO).

(72) Inventor : JAN HENRIK ARDENKJAER-LARSEN, Cientista Pesquisador(a). Endereço: a/c Nycomed Innovation AB, Ideon Malmo, Per Albin Hanssons vag 41, S-205 12 Malmö, Suécia. Cidadania: Dinamarquesa.; OSKAR H. E. AXELSSON, Cientista Pesquisador(a). Endereço: a/c Nycomed Innovation AB, Ideon Malmo, Per Albin Hanssons vag 41, S-205 12 Malmö, Suécia. Cidadania: Sueca.; KLAES KOPPEL GOLMAN, Cientista Pesquisador(a). Endereço: a/c Nycomed Innovation AB, Ideon Malmo, Per Albin Hanssons vag 41, S-205 12 Malmö, Suécia. Cidadania: Sueca.; GEORG HANSSON, Cientista Pesquisador(a). Endereço: a/c Nycomed Innovation AB, Ideon Malmo, Per Albin Hanssons vag 41, S-205 12 Malmö, Suécia. Cidadania: Sueca.; H. JOHANNESSON, Cientista Pesquisador(a). Endereço: a/c Nycomed Innovation AB, Ideon Malmo, Per Albin Hanssons vag 41, S-205 12 Malmö, Suécia. Cidadania: Sueca.; ROLF SERVIN, Cientista Pesquisador(a). Endereço: a/c Nycomed Innovation AB, Ideon Malmo, Per Albin Hanssons vag 41, S-205 12 Malmö, Suécia. Cidadania: Sueca.; MIKKEL THANING, Cientista Pesquisador(a). Endereço: a/c Nycomed Innovation AB, Ideon Malmo, Per Albin Hanssons vag 41, S-205 12 Malmö, Suécia. Cidadania: Sueca.; LENNART HANSSON, Cientista Pesquisador(a). Endereço: a/c Nycomed Innovation AB, Ideon Malmo, Per Albin Hanssons vag 41, S-205 12 Malmö, Suécia. Cidadania: Sueca.

Prazo de Validade : 10 (dez) anos contados a partir de 25/11/2014, observadas as condições legais.

Expedida em : 25 de Novembro de 2014.

Assinado digitalmente por
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes

“DISPOSITIVOS PARA DISSOLVER UM MATERIAL POLARIZADO
SÓLIDO, E MÉTODO PARA PRODUZIR UMA SOLUÇÃO CONTENDO
UM MATERIAL POLARIZADO DISSOLVIDO”

CAMPO DA INVENÇÃO

- 5 A presente invenção diz respeito a dispositivos e métodos para
dissolver materiais polarizados sólidos, ao mesmo tempo em que mantém um
alto nível de polarização.

TECNOLOGIA ANTERIOR

- 10 A presente invenção diz respeito a análise de ressonância
magnética nuclear (RMN), particularmente à geração de imagem por
ressonância magnética nuclear (IRM) e espectroscopia por RMN analítica de
alta resolução. IRM é uma tecnologia de diagnóstico que tem se tornado
particularmente atrativa aos médicos, já que ela não é invasiva e não envolve
15 expor o paciente em estudo a radiação potencialmente prejudicial, tais como
raios-x. Espectroscopia por RMN analítica de alta resolução é usada
rotineiramente na determinação de estrutura molecular.

- 20 Espectroscopia por IRM e RMN perdem sensibilidade por
causa da polarização normalmente muito baixa dos spins nucleares dos
materiais usados. Existem inúmeras técnicas para melhorar a polarização
dos spins nucleares na fase sólida. Essas técnicas são conhecidas como
técnicas de hiperpolarização, e leva a um aumento na sensibilidade.
Entretanto, a fim de explorar o sinal RMN para geração de imagem em
aplicações médicas *in vivo*, o material polarizado tem que ser solubilizado
ou transformado em fase líquida antes de ser introduzido no objeto de
25 geração de imagem. Para espectroscopia por RMN analítica *in vitro*,
geralmente, pode também ser vantajoso solubilizar o material sólido
polarizado. Existe um problema em que o material sólido polarizado tem

que ser solubilizado ou transformado em fase líquida e transferido para o ímã do RMN com uma mínima perda de polarização. O pedido de patente no. WO9935508 menciona um método para dissolver material polarizado sólido. Neste método, o material polarizado foi retirado manualmente do criostato e, em cerca de 1 segundo, dissolvido em óxido de deutério a 40°C, enquanto ainda submetido a um campo magnético de 0,4 T. Este método melhorou a polarização por um fator de até 21, comparado com outros métodos de produção de uma solução contendo material polarizado. Entretanto, este método apresenta a desvantagem de que, como a amostra é movimentada manualmente, fica difícil conseguir resultados reprodutíveis. O propósito da presente invenção é fornecer métodos e dispositivo para melhorar o método da tecnologia anterior para produzir uma solução contendo material polarizado.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, pelo menos, alguns dos problemas com a tecnologia anterior são solucionados por meio de um dispositivo com os recursos presentes na parte de caracterização de acordo com a reivindicação independente 1 ou 12, e métodos com os recursos mencionados na parte de caracterização de acordo com a reivindicação 11 ou 15. Em particular, a presente invenção fornece um método e meios para solubilizar ou transformar em fase líquida o material sólido polarizado de uma unidade de polarização com uma perda mínima de polarização. São descritos dispositivos e métodos para produzir soluções de materiais hiperpolarizados dissolvidos, por exemplo, agentes de contraste ou amostras analíticas.

Mais dispositivos e métodos melhorados têm os recursos mencionados nas reivindicações dependentes.

Em uma modalidade da presente invenção, uma amostra é polarizada em um primeiro instrumento e dissolvida em um segundo instrumento conectado ao primeiro instrumento. Em uma modalidade

preferida da invenção, um dispositivo de polarização e um dispositivo de dissolução são combinados em um único instrumento, de maneira tal que o tempo de transporte entre a polarização e a dissolução seja minimizado, e a perda de polarização da amostra é minimizado. Em uma modalidade especialmente preferida da invenção, a unidade de polarização e a câmara de dissolução são combinadas com um espectrômetro de RMN e/ou gerador de imagem por RMN, de maneira tal que o tempo entre a amostra ser dissolvida e analisada seja minimizado, e a perda de polarização da amostra é minimizada. De acordo com a presente invenção, a polarização pode ser obtida pelo uso de um agente de polarização, por exemplo, um composto que compreenda radicais livres orgânicos paramagnéticos. Os dados RMN obtidos pelo uso de dispositivos e métodos de acordo com a presente invenção podem ser dados de imagem por RMN e/ou dados de espectroscopia por RMN.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DAS FIGURAS

A figura 1 mostra uma vista lateral esquemática de uma primeira modalidade de um dispositivo de acordo com a presente invenção;

A figura 2 mostra uma vista lateral esquemática de uma segunda modalidade de um dispositivo de acordo com a presente invenção;

A figura 3 mostra uma vista lateral esquemática de uma terceira modalidade de um dispositivo de acordo com a presente invenção; e

A figura 4 mostra esquematicamente uma seção de um dispositivo para injetar solvente quente de acordo com a presente invenção;

A figura 5 mostra uma modalidade de um recipiente de retenção da amostra de acordo com a presente invenção;

A figura 6 mostra esquematicamente uma vista lateral de um dispositivo para produzir materiais hiperpolarizados por DNP interfaceado com um espectrômetro de RMN; e

A figura 7 mostra esquematicamente uma modalidade de um circuito de medição de ressonância magnética.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE MODALIDADES ILUSTRATIVAS DA INVENÇÃO

Em métodos e dispositivos de acordo com a presente invenção, uma amostra sólida do material a ser polarizado pode ser polarizada enquanto
5 ainda na fase sólida por qualquer método adequado conhecido, por exemplo, polarização por força bruta, polarização nuclear dinâmica ou o método do refrigerante de spin, enquanto ainda mantido a uma baixa temperatura (por exemplo, abaixo de 100 K) em um campo magnético forte (por exemplo, 1-25 T). Depois de o material sólido ter sido polarizado, ele é solubilizado com
10 uma perda mínima de polarização. A seguir, a expressão “unidade destinada ao material polarizado dissolvido” será considerada com o seguinte significado: um recipiente no qual material polarizado sólido pode ser colocado em contato com uma quantidade de solvente suficiente para dissolver o material polarizado sólido, e/ou um recipiente no qual material
15 polarizado dissolvido pode ser armazenado. O termo “dissolvido” significa que as moléculas de uma substância dita para ser dissolvida em um solvente estão distribuídas homogeneamente no dito solvente.

Em uma primeira modalidade da presente invenção, a dissolução ocorre em uma unidade destinada ao material polarizado
20 dissolvido que é fisicamente separada do dispositivo de polarização, e a unidade destinada ao material polarizado dissolvido fica também fisicamente separada do dispositivo de análise e, portanto, o material polarizado precisa ser transportado de um dispositivo para o outro. Em geral, isto tem que ser feito rapidamente, de forma reprodutiva e sob condições especiais, conforme
25 será descrito em detalhe a seguir para diversos exemplos diferentes.

Em uma segunda modalidade da presente invenção, a dissolução ocorre no mesmo aparelho que contém o dispositivo de polarização.

Em uma terceira modalidade da presente invenção, a solução

de material polarizado é feita e usada enquanto ainda mantida em um dispositivo de polarização, dissolução e análise por RMN.

Em uma quarta modalidade da presente invenção, o material é polarizado em um aparelho de polarização em proximidade imediata com um espectrômetro de RMN, o material polarizado é dissolvido no aparelho de polarização e, por exemplo, transferido rapidamente para a região de análise do espectrômetro de RMN.

A vantagem da invenção descrita é que ela fornece meios para solubilizar o material sólido polarizado com mínima perda de polarização de uma maneira reprodutível. Isto é crucial para o uso das técnicas de hiperpolarização de estado sólido em geração de imagem para uso médico e espectrometria por RMN analítica de alta resolução *in vitro*. Em solução, as linhas RMN são estreitas. Isto melhora consideravelmente a relação sinal-ruído e a resolução espectral, e também dá vantagens técnicas, uma vez que a amostra não tem que ser estirada, como em amostras sólidas.

Para a maioria dos materiais sólidos, a taxa de relaxação (perda de polarização, se hiperpolarizados) aumenta rapidamente em função do inverso da intensidade do campo. Portanto, para esses materiais polarizados, é preferível que eles sejam mantidos em um campo magnético forte (por exemplo, acima de 0,1 T), enquanto estão sendo manuseados. Outras razões para a perda de polarização são também conhecidas, por exemplo, mudanças súbitas de orientação do campo magnético, gradientes magnéticos fortes, ou campos de frequência de rádio, e esses devem ser evitados ao máximo possível. A dissolução do material polarizado pode ser promovida por vários métodos. Quando possível, o material sólido deve ser provido na forma de pó finamente dividido a fim de possibilitar a rápida dispersão e contato íntimo das partículas de sólido e o solvente. As partículas sólidas (ou contas) e o solvente podem ser agitados vigorosamente por movimentação, mistura, agitação, borbulhamento, amassamento, sonicação,

aquecimento por microondas, irradiação laser ou outros meios quaisquer que venham promover agitação e, opcionalmente, aquecimento. A temperatura do solvente pode ser otimizada para o material particular, a fim de promover a dissolução mais rápida possível, sem provocar relaxação desnecessária. A taxa de relaxação como uma função da temperatura e do campo é exclusiva a cada material sólido e sistema solvente/soluto. Portanto, é também vantajoso quando a temperatura do solvente é otimizada para relaxação mínima do material atual que está sendo dissolvido. Em geral, mas nem sempre, o campo magnético deve ser o mais forte possível. Isto também se aplica a amostra líquida durante o processo de dissolução. O T1 mínimo durante o processo geralmente aumentará com o aumento do campo magnético.

Em uma modalidade preferida da presente invenção, um dispositivo para dissolver um material polarizado sólido é provido em um sistema de polarização nuclear dinâmico (DNP). Este sistema DNP compreende um ímã com intensidade de campo de 0,1-25 T ou mais, que é colocado em um criostato de baixa perda a fim de se obterem tempos de encharque criogênicos ideais. Para campos magnéticos acima de ca. 2T, o ímã pode ser supercondutor. Para campos mais fracos, ímãs mais simples podem ser preferidos. Um sistema DNP especialmente preferido consiste de um ímã supercondutor projetado para uma intensidade de campo de 2-25 T. O ímã é colocado em um criostato de ultrabaixa perda para se atingir o tempo de encharque criogênico ideal. A homogeneidade do campo necessária depende da amostra, mas tipicamente tem que ser $\pm 0,2$ T pelo volume da amostra. Isto pode ser conseguido provendo-se calços de campo, mesmo para amostras grandes. Correspondentemente, a estabilidade do campo durante a polarização deve ser melhor do que o critério de homogeneidade, isto é, a flutuação de campo deve ser menor do que a heterogeneidade. O ímã é projetado para acomodar um espaço de baixa temperatura para resfriar a amostra. O criostato supercondutor preferido é provido, preferivelmente, com um banho de hélio

bombeado ou, pelo menos, um espaço frio no furo do ímã. O banho de hélio pode ficar contido em um tubo que seja isolado termicamente (por exemplo, isolado a vácuo) do reservatório de hélio do ímã, mas conectado a ele por uma capilaridade para possibilitar o enchimento a partir do reservatório do ímã. O

5 espaço de baixa temperatura pode simplesmente ser um cilindro (feito de aço inoxidável ou cobre de parede delgada, ou de um outro material não-magnético, ou combinações dos mesmos) com a extremidade inferior fechada. A fim de se obterem as temperaturas mais baixas possíveis e o menor consumo de material criogênico, o espaço de baixa temperatura é colocado,

10 preferivelmente, a vácuo dentro do recipiente de hélio do ímã supercondutor, e o cilindro de baixa temperatura pode, por exemplo, ser ancorado termicamente em locais apropriados no furo, por exemplo, na blindagem resfriada por vapor de hélio e na blindagem resfriada por nitrogênio líquido, ou similares. O cilindro de baixa temperatura pode, preferivelmente, ser

15 conectado à lata de hélio por meio de uma capilaridade na sua base. O fluxo de hélio pode ser controlado por uma válvula de agulha pelo lado de fora, manualmente ou automaticamente por meios de controle por computador, ou similares. O fluxo de hélio dentro do banho de hélio pode ser controlado por uma válvula de agulha motorizada. O nível da lata de líquido pode ser

20 monitorado, por exemplo, por um medidor de resistência de carbono de Allen Bradley, e a válvula de agulha controlada manualmente ou automaticamente para manter um nível fixo. A fim de se atingirem temperaturas mais baixas da ordem de 1 K (^4He), o banho pode ser bombeado e a temperatura do banho pode ser determinada por meio da pressão de vapor de hélio medida, por

25 exemplo, por um transdutor de capacitância absoluta ou elemento de Pirani. Se resfriado pelo gás, então a medição de temperatura pode ser usada para controlar a válvula de agulha. O material criogênico, por exemplo, hélio ou nitrogênio, poderia também ser suprido de um reservatório externo. Refrigeradores de circuito fechado (“sem material criogênico”) poderiam

também ser considerados, tanto para resfriamento do ímã como para o resfriamento do espaço frio. A amostra é polarizada por irradiação de microondas na frequência adequada. Um arranjo de microondas é provido para irradiação. O arranjo de microondas pode ser implementado de inúmeras
5 maneiras. Para frequências mais baixas (abaixo de ca. 200 GHz), uma guia de onda pode ser usada para guiar as ondas para o espaço da amostra. A frequências mais elevadas, métodos quase óticos podem ser empregados. O espaço da amostra, preferivelmente, é construído como uma estrutura de microondas ressonante. A estrutura de microondas, preferivelmente, é
10 configurada para possibilitar a colocação e troca fácil de amostra e um resfriamento eficiente das amostras. Uma vez polarizada, a amostra é dissolvida por meio de um dispositivo e método de acordo com a presente invenção, na forma descrita a seguir.

Um exemplo de uma primeira modalidade está mostrado na
15 figura 1. A figura mostra um dispositivo criostático 1 para polarizar um material sólido, dispositivo 1 este que é provido com meios de dissolução do material polarizado sólido de acordo com uma primeira modalidade da presente invenção. O dispositivo 1 (mostrado encerrado por linhas tracejadas) compreende um criostato 2, contendo um meio de polarização 3, por exemplo,
20 uma câmara de microondas 3a conectada por uma guia de onda 3b a uma fonte de microondas 3c, em um furo central 6 envolto por um meio de produção de campo magnético, tal como um ímã supercondutor 5. Criostatos e meios de polarização para polarizar material sólido são bem conhecidos pela tecnologia anterior, e suas construções não serão descritas em detalhe. O furo
25 6 se estende verticalmente para baixo até, pelo menos, o nível de uma região P próxima ao ímã supercondutor 5, onde a intensidade do campo magnético é suficientemente alta, por exemplo, entre 1-25 T, para que ocorra a polarização do material. O furo central 6 é selável, e pode ser evacuado a baixas pressões, por exemplo, pressões da ordem de 1 mbar, ou menos. O meio de introdução

da amostras, tal como um tubo de transporte de amostra removível 7, pode ficar contido no furo 6, e este tubo 7 pode ser inserido pelo topo do furo para baixo até uma posição dentro da câmara de microondas 3a na região P. A região P é resfriada por hélio líquido a uma temperatura baixa o bastante para ocorrer a polarização, por exemplo, temperaturas da ordem de 0,1 – 100 K. O copo 7 pode ser selado na sua extremidade superior de uma maneira adequada qualquer, a fim de reter o vácuo parcial no furo 6. Um recipiente de retenção da amostra, tal como um copo de retenção da amostra 9, pode ser montado removivelmente dentro da extremidade inferior do tubo 7. O copo 9, preferivelmente, é feito de um material de baixo peso, com um baixo valor de calor específico, tal como plástico esponjoso, por exemplo, poliestireno, de maneira tal que a capacidade térmica do copo 9 seja a mais baixa possível. Um tubo de entrada de He selável 10 (mostrado por uma linha tracejada, para facilidade de ilustração) se estende do topo do furo 6 até a base do copo 9.

O dispositivo 1 compreende ainda meios para extrair o material do copo de retenção da amostra 9. Esses meios para extrair material podem compreender um tubo de extração 11 que se estende a partir de uma pequena distância acima da base do copo de retenção da amostra 9, via uma válvula 14, até uma unidade destinada ao material polarizado dissolvido 15. A válvula 14 pode, manualmente ou, preferivelmente, por controle por computador, ser aberta para permitir comunicação entre o tubo de extração 11 e a unidade destinada ao material polarizado dissolvido 15, e pode ser fechada para prevenir tal comunicação. A unidade destinada ao material polarizado dissolvido 15 tem um corpo 16 e pode ser provida com meios para acelerar a dissolução de sólidos, tais como meios de mistura, movimentação ou agitação 17, tal como um misturador de faca elétrico com lâminas 19. Preferivelmente, todas as superfícies do material polarizado que podem entrar em contato são revestidas para prevenir que moléculas polarizadas entrem em contato com íons paramagnéticos. A unidade destinada ao material polarizado

dissolvido 15, preferivelmente, é envolta por meios para produzir um campo magnético de armazenamento, tal como um ímã permanente 20, ou um eletroímã. Pretende-se que a expressão “campo magnético de armazenamento” signifique que a intensidade do campo dentro da unidade
5 destinada ao material dissolvido 15 deve ser suficiente para manter o material hiperpolarizado por um período de, pelo menos, uns cinco segundos e, preferivelmente, por alguns minutos. A unidade destinada ao material polarizado dissolvido 15 pode ser, pelo menos parcialmente, cheia com um solvente 21 adequado para dissolução do material. Uma fonte de vácuo V é
10 conectável à unidade destinada ao material polarizado dissolvido 15 via uma válvula 23, que é preferivelmente, controlado por computador 28. A base da unidade destinada ao material dissolvido tem uma saída 25 que é provida com uma válvula 27, preferivelmente, controlada por computador, para controlar a descarga dos conteúdos da unidade destinada ao material polarizado
15 dissolvido 15. O uso de válvulas controladas por computador, ou, de outra forma, automáticas, é preferido, já que isto permite que o sincronismo da abertura e fechamento das válvulas sejam controlados de uma maneira exata e reproduzível. Naturalmente, um operados por ser usado para iniciar um processo, por exemplo, pressionando-se o botão de partida ou emitindo um
20 comando de iniciação a um computador.

Um exemplo de um método que utiliza a primeira modalidade da presente invenção para produzir uma solução de um material dissolvido que foi polarizado enquanto no estado sólido tem as seguintes etapas:

o material sólido na forma de pó, grãos ou contas é introduzido
25 no copo de retenção da amostra 9 na base do tubo de transporte da amostra 7;
o tubo de transporte da amostra 7 é introduzido no furo 6, de maneira tal que o copo de retenção da amostra 9 fique posicionado em um campo magnético com a intensidade de campo necessária, é produzido vácuo hermético no furo 6 e ele é evacuado até sua pressão de trabalho;

o material ainda sólido é hiperpolarizado;

a unidade destinada ao material polarizado dissolvido 15 é cheia parcialmente com solvente;

5 o furo 6 é repressurizado até a pressão atmosférica, onde, depois da extremidade superior da entrada de He, o tubo 10 não é desselado;

se o copo de retenção da amostra 9 estiver sob a superfície do hélio líquido no criostato, então o tubo de retenção da amostra 7 é levantado até que ele fique acima da superfície do hélio;

10 a válvula 27 da saída 25 é fechada e a válvula 23 que vai dar na fonte de vácuo é aberta, de maneira tal que ocorra uma pressão reduzida no corpo 16. A válvula 23 é fechada, a válvula 14 é aberta e a pressão reduzida reinante no corpo 16 leva à formação de uma sucção na extremidade do tubo de extração 11 no copo de retenção da amostra 9 e a um fluxo de He da extremidade superior do tubo de entrada de He 10 através do tubo de extração
15 11 para a unidade destinada ao material dissolvido 15. Com uma sucção adequadamente alta, este fluxo de gás He succiona o material hiperpolarizado através do tubo 11 para dentro do corpo 16 da unidade destinada ao material polarizado dissolvido 15;

20 os meios de mistura, movimentação e agitação 17 são atuados, enquanto o material sólido é aspirado pelo solvente, a fim de acelerar o processo de dissolução;

depois que o material entrar no corpo 16, a válvula 23 é fechada;

25 depois que o material tiver dissolvido, a solução do material polarizado pode ser distribuída através da saída 25 abrindo-se a válvula 27.

A modalidade exposta da invenção pode ser adaptada dispondo-se de outros meios para remover o material hiperpolarizado sólido da unidade de polarização. O material sólido pode, por exemplo, ser ejetado da unidade de polarização por meio de um pulso de gás pressurizado (por

exemplo, hélio, se a amostra estiver em um banho de hélio). O gás poderia ser introduzido no tubo de entrada de He via um tubo originado de um frasco de gás comprimido. Ou poderia ser concebivelmente gerado do banho de hélio líquido, suprindo-se uma quantidade predefinida de calor ao banho, por exemplo, pelo aquecimento resistivo, vaporizando assim parte do hélio. Ou o material sólido poderia ser transportado da unidade de polarização até a unidade por material polarizado dissolvido pelos meios mecânicos. Por exemplo, em vez de tubo de extração 11, o tubo de transporte da amostra 7 pode conter um recipiente de retenção da amostra, ou lançadeira, para conter o material polarizado. Este recipiente móvel pode ser levantado ou abaixado, por exemplo, ao ser conectado a um cabo ou haste, que fica conectado a um meio de atuação, tal como um motor ou peso ou mola, ou algo similar, da unidade de polarização até a unidade destinada ao material polarizado dissolvido, e retornado. Uma vez que esteja na unidade destinada ao material polarizado dissolvido, o recipiente móvel pode tombar, ou, de alguma outra maneira, depositar o material sólido no solvente. O recipiente do material poderia também se mover por meio de uma mola, que é tensionada à medida que o recipiente do material é abaixado na unidade de polarização. Quando se deseja extrair o recipiente da unidade de polarização, a tensão na mola é usada para dragar rapidamente o conteúdo da unidade de polarização; ou, um circuito de supercondutor de alta temperatura pode ser incluído no suporte da amostra e uma corrente pode ser induzida neste circuito por meio de uma bobina envolvente. A corrente pode ser induzida em uma direção tal que ela estabeleça um campo magnético oposto ao campo magnético principal, ejetando assim o suporte da amostra do tubo de recebimento de amostra.

A fim de limitar a perda de polarização do material dissolvido, o meio de transporte deve ser arranjado de maneira tal que o tempo de trânsito do material polarizado seja menor do que o tempo de relaxação T_1 (spin-treliza) do material enquanto ele está sendo transportado de dentro do campo

magnético alto no criostato para dentro do campo magnético da unidade destinada ao material dissolvido ou outro recipiente ou aparelho. Preferivelmente, este período de transferência deve ser pequeno a ponto de levar a menos de 99% de perda de polarização, mais preferivelmente menos de 90%, ainda mais preferivelmente, menos de 10%. O tempo de transferência pode ser reduzido diminuindo-se a pressão na unidade destinada ao material polarizado dissolvido ou ajustando-se a velocidade do meio de transporte mecânico, etc. Durante a transferência do material polarizado da unidade de polarização, o campo magnético à sua volta diminuirá à medida que ele se move para fora do ímã supercondutor. A polarização de alguns materiais magnéticos relaxa em campos magnéticos baixos depois de apenas uns poucos segundos, ou muito menos. Nesses casos, um campo magnético local forte pode ser provido por um ímã permanente, um circuito supercondutor ou resistivo próximo ao material, pelo menos temporariamente, durante o transporte. Adicionalmente, as distâncias de transporte e os tempos de transferência deve, preferivelmente, ser reduzidos ao máximo. A fim de se obterem os melhores resultados, a unidade de polarização e a unidade destinada ao material polarizado dissolvido devem, preferivelmente, ser colocados em um campo magnético forte, por exemplo, da ordem de 0,1-25 T. Conforme fica óbvio aos técnicos habilitados, a real intensidade do campo magnético necessária em qualquer dos casos irá variar com o tipo de sólido, e o método de dissolução usado. Para algumas moléculas, a relaxação em solução depende da temperatura, e uma temperatura ideal da solução pode ser escolhida de forma a preservar a polarização ao máximo possível. Em geral, mas nem sempre, o campo magnético deve ser o mais forte possível durante a dissolução. O T₁ mínimo durante o processo de dissolução geralmente aumenta com o aumento do campo magnético. Além disso, o tempo de relaxação dependerá do campo magnético, e um campo magnético apropriado pode ser aplicado durante o transporte da solução (por exemplo, durante o

transporte da solução do meio de polarização para o ímã de geração de imagem).

A fim de manter o material hiperpolarizado sólido o mais frio possível durante seu transporte para a unidade destinada ao material polarizado sólido, é preferível usar materiais que tenham uma baixa condutividade térmica e baixo valor de calor específico para os tubos, por exemplo, Teflon®, poliuretano, silício ou similares. Adicionalmente, os tubos poderiam ser feitos de parede dupla e/ou prateados, a fim de reduzir a transferência de calor por condução e/ou radiação.

Em uma segunda modalidade da presente invenção, ilustrada esquematicamente na figura 2, a dissolução do material hiperpolarizado no copo de retenção da amostra 9 pode ser feito enquanto o material ainda está dentro do dispositivo criostático 1. Isto pode ser conseguido provendo-se um meio de introdução de solvente. Por exemplo, isto pode ser conseguido suprindo-se um gás ou fluido HP de alta pressão adequado, por exemplo, ar ou hélio ou solvente, à válvula 23, conforme mostrado pelas linhas pontilhadas na figura 2.

Um exemplo de um método que usa a segunda modalidade da presente invenção para produzir uma solução de um material sólido que foi polarizado enquanto no estado sólido tem as seguintes etapas:

o material sólido na forma de pó, grãos ou contas é introduzido do copo de retenção da amostra 9 na base do tubo de transporte da amostra 7;

o tubo de transporte da amostra 7 é introduzido no furo 6, de maneira tal que o copo de retenção da amostra 9 fique posicionado em um campo magnético com a intensidade de campo necessário, o furo 6 é feito hermético a vácuo e evacuado até sua pressão de trabalho;

o material ainda sólido é hiperpolarizado;

a unidade de material dissolvido 15 é cheia parcialmente com solvente;

o furo 6 é repressurizado até a pressão atmosférica e a extremidade superior do tubo de entrada de He 10 é desselada;

se o copo de retenção da amostra 9 estiver sob a superfície do hélio líquido no criostato, então o tubo de transporte da amostra 7 é levantado
5 até que fique acima da superfície do hélio;

a válvula 27 da saída 25 é fechada e a válvula 23 é ajustada, de maneira tal que ela conecte o corpo 16 à fonte de gás ou líquido de alta pressão HP, de maneira tal que uma sobrepressão ocorra no corpo 16. A válvula 14 é aberta. Isto faz com que o solvente do corpo 16 seja forçado para
10 o tubo de transporte da amostra 7. Uma vez que um volume de solvente suficiente, ou mais do que suficiente, para dissolver o material sólido tenha sido entregue ao tubo de transporte da amostra 7, a válvula 23 se fecha. O solvente no tubo de transporte da amostra 7 entra em contato com o material sólido hiperpolarizado e dissolve o mesmo no copo de retenção da amostra. O
15 meio de mistura, movimentação e agitação opcional (não mostrado) que age no material no copo de retenção da amostra 9 pode ser provido, a fim de acelerar a dissolução do material.

Se quiser então extrai a solução do material hiperpolarizado dissolvido do criostato (em vez de analisá-lo *in situ*), então a válvula 23 que
20 vai dar na fonte de vácuo é aberta, de maneira tal que ocorra uma pressão reduzida no corpo 16. Isto leva à formação de sucção na extremidade do tubo 11 no tubo de transporte da amostra 7, e a um fluxo do tubo de entrada de He 10 através do tubo 11 até a unidade de material dissolvido 15. Este fluxo de He succiona a solução de material hiperpolarizado através do tubo 11 dentro
25 do corpo 16 da unidade destinada ao material polarizado sólido 15;

depois de o material e o solvente terem entrado no corpo 16, a válvula 23 se fecha;

um meio de mistura, movimentação e agitação 17 na unidade de material dissolvido é opcional nesta modalidade, mas, se for provida, então

ela pode ser atuada por um período de tempo predeterminado a fim de assegurar que o material sólido seja dissolvido completamente;

a solução do material hiperpolarizado pode então ser distribuída através da saída 25 abrindo-se a válvula 27.

5 Preferivelmente, este método é automático, por exemplo, sendo controlado por computador (não mostrado), e atuadores controlados por computador (não mostrados) são providos para operar válvulas e os meios de mistura, movimentação e agitação.

10 Em mais uma modalidade da presente invenção, um solvente pode ser adicionado ao copo de retenção da amostra 9 simplesmente injetando-se o solvente na extremidade superior aberta do tubo de transporte da amostra 7. A solução de solvente e material polarizado sólido dissolvido pode então ser aspirada de uma maneira adequada qualquer, ou a solução pode ser ejetada através de uma saída injetando-se mais solvente, ou um gás,
15 ou similar.

Quando o material sólido polarizado é colocado em fase de solução dentro da unidade de polarização pela introdução de solvente na unidade de polarização, tal como na segunda modalidade da presente invenção, o material sólido polarizado é dissolvido, enquanto mantido no
20 campo magnético forte da unidade de polarização, ou próximo à área do campo magnético forte do ímã. Se o material for polarizado em banho de hélio (ou nitrogênio), o material pode ser levantado do banho para drenar o líquido refrigerante antes da dissolução. A amostra poderia ainda ser submetida a uma parte expressiva do campo magnético da unidade de
25 polarização. O solvente podem então ser introduzido no copo de retenção da amostra e misturado com o material sólido para dissolver rapidamente o sólido, depois do que a solução poderia ser extraída com uma seringa (tanto manual como automaticamente) ou por meio de um sistema de fluxo, conforme supradescrito, e injetado no item que está sendo formada a imagem,

ou simplesmente analisado diretamente pelo RMN da solução.

Diversos fatores têm que ser levados em consideração, quando o material sólido polarizado é colocado em fase de solução dentro da unidade de polarização. Conforme supramencionado, um fator é a perda de calor do líquido que entra na unidade de polarização, já que é importante que ele não congele, quando entra em contato com o recipiente de retenção da amostra frio e o material sólido. Portanto, a quantidade de solvente adicionado deveria ter uma massa e um valor de calor específico de maneira tal que tenha energia térmica suficiente para prevenir que ele se congele, quando estiver dissolvendo o material sólido. Água é uma boa escolha de solvente, em virtude de seu alto valor de calor específico e alta energia latente de solidificação. É também o solvente de escolha por razões biológicas, quando a amostra tiver que ser usada *in vivo*. Outros solventes adequados são tampões biológicos, tais como acetato de Ringer. Quando a amostra tiver que ser analisada por espectroscopia de RMN, ou espectroscopia de RMN de alta resolução analítica, uma faixa mais ampla de solventes é possível, e é especialmente vantajoso usar água com aditivos anticongelantes, tal como glicerol. Um outro fator importante é o projeto da tubulação para introduzir o solvente, e o projeto do recipiente de retenção da amostra. Materiais de baixo peso com baixa condutividade térmica e um baixo valor de calor específico são preferidos, de maneira tal que a perda de energia térmica pelo solvente para a tubulação, quando desce até ao interior do furo, e a perda de energia para o recipiente de retenção da amostra sejam mantidas em um mínimo. Materiais adequados típicos são Teflon®, poliuretano, PEEK, Aerogel® e Perlite®. Pode também ser útil usar tubulação de parede dupla (o tubo interno pode ser inserido imediatamente antes da adição do solvente). Adicionalmente, pode ser vantajoso evacuar o espaço entre as paredes dos tubos de parede dupla. Os tubos podem também ser prateados ou revestidos com um filme isolante (por exemplo, Mylar® aluminizado. Pode também ser

vantajoso incluir um enrolamento de arame ou filme de resistência térmica na tubulação para melhorar os meios de controle de temperatura da amostra. Um outro fator a ser levado em consideração é o material usado para a fabricação do tubo de transporte da amostra e qualquer suporte da amostra usado. O mesmo critério para escolha de material citado se aplica aqui, mas materiais cerâmicos podem ser neste caso especialmente adequados. Por exemplo, pode ser útil usar um material cerâmico ou plástico esponjoso que seja poroso a ponto de hélio superfluido poder circular facilmente através das paredes do tubo de recebimento da amostra e/ou suporte da amostra para resfriar o material sólido, enquanto água líquida ou outros solventes não podem circular através das paredes. Isto permite que o material seja resfriado pela imersão do recipiente de retenção da amostra na forma de um copo ou tubo de extremidade fechada em um banho de hélio líquido, em seguida, elevando o recipiente acima da superfície do hélio líquido, de maneira tal que o hélio líquido seja drenado através dos poros do recipiente antes da adição da água. Subseqüente à dissolução da amostra, no caso de aplicações *in vivo*, a amostra tem que ser extraída do suporte da amostra. Isto pode ser feito tanto pelos métodos de acordo com a presente invenção supradescritos, por exemplo, por meio de um sistema de fluxo, onde o líquido é bombeado através do suporte da amostra, por sucção ou por pressurização do recipiente da amostra, e pela coleta da solução polarizada fora da unidade de polarização em uma unidade destinada ao material polarizado dissolvido, por exemplo, em uma seringa, de maneira tal que ele fique pronto para injeção no sujeito.

Em uma terceira modalidade, é também concebível fornecer o instrumento de RMN analítica no mesmo instrumento da unidade de polarização e na unidade de dissolução. Isto está mostrado na figura 3, onde existe uma pluralidade de bobinas de análise $31-31''$, isto é, bobinas de geração de imagem por ressonância magnética nuclear e/ou bobinas de espectroscopia de ressonância magnética nuclear. Bobinas que podem ser

usadas para calçar o campo e para aquisição de sinal de RMN podem ser colocadas em posições que são conhecidas pela NRMN analítica de alta resolução. Neste caso, a unidade destinada ao material polarizado dissolvido é a mesma do copo de retenção da amostra, e o tempo de transporte é de zero
5 segundo. Isto é vantajoso, já que, neste caso, não existe necessidade de mover a amostra para fora do campo magnético do ímã supercondutor, quando se realiza a análise, isto é, geração de imagem ou espectroscopia. Adicionalmente, a baixa temperatura de operação das bobinas imersas em hélio líquido melhora a relação sinal-ruído delas por um fator significativo
10 (de mais de 3). As exigências concernentes à intensidade do campo podem não ser idênticas para a polarização e a detecção por RMN, e podem ser providos meios para mover uma amostra de uma parte do ímã para outra. A detecção por RMN poderia vantajosamente ser feita em um campo menor ou maior do que o ideal para o processo DNP. Uma implementação, portanto,
15 seria que a polarização por DNP fosse feita em gás hélio frio na borda inferior do ímã (isto é, e um campo inferior, por exemplo, 3,35 T). O campo teria então que ser calçado nesta área até a homogeneidade exigida. Depois da polarização, a amostra poderia então levantada até o centro do ímã (que tem um campo superior, por exemplo, 9,4 T, e homogeneidade) para dissolução de
20 detecção por RMN. Além disso, a amostra poderia ser elevada até um local intermediário para dissolução e, em seguida, movimentada até o centro do ímã para detecção por RMN.

Uma variação concebível da invenção é a incorporação de um suporte da amostra múltiplo no dispositivo, de maneira tal que diversas
25 amostras possam ser polarizadas de uma vez ou sequencialmente, e tanto ejetadas como dissolvidas uma por uma. É também concebível usar um sistema em que diversas amostras são dissolvidas e analisadas simultaneamente. Conforme fica óbvio aos técnicos habilitados, um sistema de suporte de múltiplas amostras pode ser concebido de diversas maneiras

diferentes, por exemplo, utilizando-se um carrossel tipo suporte ou um suporte tipo grade.

Em uma quarta modalidade, é possível prover um equipamento de RMN da tecnologia anterior com um dispositivo de acordo com a presente invenção, a fim de produzir um aparelho que possa produzir materiais com uma alta polarização por meio de DNP. A fim de fazer isto, o equipamento de RMN precisa ser provido com um espaço de baixa temperatura que esteja em um campo magnético. A fim de se conseguir isto, qualquer ímã NRM ordinário que tenha um tamanho de furo adequadamente largo pode ser equipado com um criostato de fluxo e instrumentação, na forma descrita a seguir, a fim de capacitar a produção de soluções de moléculas com polarização nuclear melhorada de DNP. Um criostato de fluxo é uma câmara isolada a vácuo que pode ser inserida no furo de um ímã normalmente projetado para ter um furo à temperatura ambiente, permitindo assim que a temperatura do furo seja abaixada por uma corrente de material criogênico frio. O criostato de fluxo é normalmente conectado a uma fonte de material criogênico externa através de uma linha de transferência, e o fluxo de material criogênico no criostato de fluxo resfria o furo do ímã e forma um espaço de baixa temperatura. O criostato de fluxo pode ser equipado com meios, descritos a seguir, para permitir a polarização de materiais sólidos por meios de DNP, e pode ser equipado com instrumentação, descrita a seguir, para a detecção de sinais nucleares no estado sólido e em solução. Note que em sistemas DNP dedicados para análise por RMN ou para produção de agentes de imagem hiperpolarizados, o espaço de baixa temperatura, preferivelmente, é integrado no criostato magnético.

A modalidade supradescrita divulga um dispositivo DNP, que realiza a presente invenção em uma abordagem *in situ* (isto é, a polarização, dissolução e detecção por RMN são ambos realizados no mesmo instrumento). Ela tem a desvantagem de que espectrômetros RMN existentes

não podem ser facilmente reconfigurados para espectroscopia avançada de DNP. A fim de superar isto, uma outra modalidade da presente invenção será agora descrita e ilustrada na figura 6, na qual um dispositivo DNP 71 que compreende uma unidade de geração de campo magnético 72, por exemplo, 5 ímã supercondutor, ímã permanente ou eletroímã, provido com um espaço frio interno 73, onde uma amostra pode ficar posicionada, e onde uma unidade de geração de microondas, por exemplo, que consiste de uma fonte de microondas 74, e um arranjo de guia de ondas 75, podem estar presentes, a fim de polarizar a amostra, fica arranjado nas proximidades de um 10 espectrômetro de RMN 77, e conectável a ele por meio de uma linha de transferência de material polarizado 76. Mais bobinas RMN 78 podem opcionalmente estar presentes na unidade DNP a fim de quantificar a magnetização da amostra no estado sólido e/ou em solução). A amostra polarizada pode ser extraída do espaço frio como um sólido e dissolvida em 15 uma unidade destinada ao material polarizado 79 (mostrada por linhas tracejadas entre a unidade DNP 71 e o espectrômetro RMN 77) ou pode ser dissolvida *in situ* da forma supradescrita. Alguma flexibilidade existe no posicionamento do aparelho de DNP em relação ao ímã do RMN. Entretanto, é preferível uma distância menor possível a fim de reduzir o tempo de trânsito 20 do material polarizado dissolvido entre o dispositivo DNP e o espectrômetro de RMN. A vantagem desta configuração é que ela pode ser provida como uma atualização tecnológica de espectrômetros RMN existentes. A reconfiguração do espectrômetro de RMN para hiperpolarização de DNP é rápida e fácil. Sonda RMN existente (sondas de fluxo) pode ser facilmente 25 interfaceadas e pode-se tirar total vantagem da tecnologia de RMN existente. A amostra líquida polarizada deve deixar o aparelho de DNP o mais rápido possível e ficar posicionada na região ativa da sonda de fluxo para imediata análise por RMN e, portanto, é necessário um sincronismo exato de todo o processo de polarização, dissolução e transporte e disparo da

excitação/aquisição do RMN, uma vez que a amostra esteja no espectrômetro de RMN. Isto pode ser convenientemente controlado por computador a fim de assegurar que o tempo de trânsito do líquido e a espera entre sua partida no espectrômetro de RMN e o disparo da excitação/aquisição do RMN seja preferivelmente, menor do que o T1 nuclear.

A figura 4 mostra esquematicamente uma seção transversal em uma modalidade de um dispositivo de aquecimento e injeção de solvente 41 adequado para injetar solvente aquecido no recipiente de retenção da amostra, por exemplo, um copo de retenção da amostra em um criostato. O dispositivo de aquecimento e injeção de solvente 41 compreende um recipiente de pressão 43, capaz de resistir a pressões de, pelo menos, 2 bar, e preferivelmente 10 bar, recipiente de pressão 43 este que pode ser aquecido pelos meios de aquecimento, tal como uma serpentina de aquecimento 45 envolta no recipiente de pressão 43, e conectável via uma chave ou relé 46 a uma fonte de alimentação 47. O recipiente de pressão 43, preferivelmente, é isolado termicamente, por exemplo, por meio de uma camisa isolante 49 que o envolve. O recipiente de pressão 43 é provido com uma entrada 51, conectável via um tubo de entrada 53 e uma válvula de entrada 55 a uma fonte de solvente 57, e uma saída 59 conectável via um tubo de saída 61 e uma válvula de saída 63 a um recipiente de retenção da amostra (não mostrado). Um dispositivo de detecção de pressão, tecnologia anterior como um transdutor de pressão 65, é conectável ao dispositivo de aquecimento e injeção de solvente 41, a fim de medir, e opcionalmente mostrar, a pressão no recipiente de pressão 43. O dispositivo de aquecimento e injeção de solvente 41 funciona da seguinte maneira:

com a válvula de saída 63 fechada, a válvula de entrada 55 é aberta para permitir que uma quantidade de solvente suficiente para dissolver a amostra polarizada entre no recipiente de pressão 43, e, em seguida, a válvula 55 é fechada;

a chave 46 é fechada, de maneira tal que a serpentina de aquecimento 45 seja conectada à fonte de alimentação 47, e o solvente no recipiente de pressão 43 seja aquecido;

5 a elevação na temperatura faz com que o solvente comece a ferver, e isto faz com que a pressão no interior do recipiente de pressão 43 aumente;

quando a pressão registrada pelo transdutor de pressão 65 tiver atingido um valor predeterminado, por exemplo, 2 bar ou 5 bar, que corresponde à temperatura necessária para dissolver a amostras, a fonte de
10 alimentação 47 é desconectada, a válvula de saída 63 se abre e o excesso de pressão em relação à pressão ambiente que está presente no recipiente de pressão 43 faz com que o solvente seja rapidamente ejetado via o tubo de saída 61 para o recipiente de retenção da amostra, onde ele dissolve a amostra. Conforme mostrado por linhas tracejadas, preferivelmente, válvulas
15 55 e 63, transdutor de pressão 65 e a serpentina de aquecimento 45 são conectadas a meios de controle, tal como um computador 67. O computador 67, preferivelmente, é provido com suporte lógico de programação para controlar o dispositivo de aquecimento e injeção de solvente 41, e, se aplicável, para controlar os meios para remover a amostra polarizada
20 dissolvida do recipiente de retenção da amostra.

Um suporte da amostra e uma estrutura de microondas adequada podem ser colocados no espaço frio, a fim de se conseguir a irradiação de microondas da amostra. A estrutura de microondas pode ser uma antena em forma de chifre ou uma câmara anexa à extremidade de uma guia
25 de onda (mostrada na figura 5), ou um conjunto de espelhos de Fabry-Perot, ou qualquer outra estrutura de irradiação de microondas adequada. A estrutura de microondas, preferivelmente, é projetada para funcionar como uma câmara de ressonância para microondas, a fim de aumentar a intensidade do campo de microondas na estrutura de microondas. Para frequências mais baixas (abaixo

de ca. 200 GHz), as guias de onda, convenientemente, podem ser usadas para guiar as ondas para a estrutura de irradiação. A geometria e dimensões da guia de ondas são escolhidas a fim de reduzir perdas de microondas. Preferivelmente, a guia de ondas é projetada para ter uma carga térmica para o

5 espaço de baixa temperatura o mais baixo possível, e pode ser feita, por exemplo, de aço inoxidável de parede delgada metalizado com prata. Guias de onda corrugadas podem também ser usadas. A frequências mais altas, métodos quase óticos podem ser empregados, e as microondas podem ser guiadas com lentes e espelhos. A estrutura de microondas, preferivelmente,

10 tem aberturas para permitir uma troca fácil de amostra e resfriamento eficiente da amostra. Um oscilador de microondas adequado gera as microondas, por exemplo, um oscilador de diodo IMPATT, ou um oscilador Gunn amplificado IMPATT, ou um BWO, ou similares. Além disso, o oscilador de microondas pode ser uma parte integrada da estrutura ressonante

15 para irradiar a amostra. Assim, o dispositivo ativo que produz as microondas pode ser colocado fisicamente no ímã próximo à amostra, por meio do que as perdas por transmissão podem ser reduzidas.

A figura 5 mostra uma vista em perspectiva de parte de uma modalidade de um meio de polarização 3 destinado a ser colocado dentro do

20 criostato de um sistema DNP. Este compreende uma câmara de microondas 3a conectada por meio de uma guia de onda 3b a uma fonte de energia de microondas (não mostrada). A câmara 3a tem uma parede externa substancialmente cilíndrica 3d, uma chapa de extremidade superior 3e e uma chapa de extremidade inferior 3f. A câmara 3a é feita de um material

25 reflexivo a microondas, tal como latão. A chapa de extremidade superior 3e tem uma abertura circular central 3g com um diâmetro adaptado para permitir que o copo de retenção da amostra 9 (não mostrado) passe para dentro da câmara 3a. As chapas de extremidade superior e inferior 3e, 3f têm uma pluralidade de recortes 3h que são cobertos por uma malha refletora de

microondas 3i, que permite que o hélio líquido penetre na câmara 3a, ao mesmo tempo em que previne que microondas deixem a câmara 3a através dos recortes 3h. A câmara 3a fica montada na extremidade inferior 3j da guia de onda 3b, e uma fenda 3k na parede 3d da câmara 3a fica alinhada com uma fenda similar 3l na extremidade inferior 3j da guia de onda 3b a fim de permitir que microondas passem da guia de onda 3b para dentro da câmara 3a. As dimensões das fendas 3k, 3l são adaptadas para otimizar o fluxo de microondas dentro da câmara 3a. Por exemplo, se o diâmetro interno da câmara for 28 mm, a altura interna for 28 mm, e a largura interna da guia de onda for 7 mm, então as fendas podem ter 5-10 mm de altura e 2-7 mm de largura. A extremidade inferior 3j da guia de onda 3b é afunilada em direção à base a fim de agir como um refletor de microonda para aumentar a quantidade de energia de microonda acoplada na câmara 3a. Ângulos adequados de conicidade dependem das dimensões da guia de onda, da frequência das microondas usada e das dimensões das fendas 3l, 3l, mas podem ser de cerca de 5° a 60°, mas preferivelmente, de 15° a 30°. As dimensões da câmara 3a, da guia de onda 3b, fendas 3k, 3l são adaptadas de maneira tal que a câmara 3a funcione como uma câmara de ressonância para a energia de microondas. A fim de medir a polarização de uma amostra contida em um copo de retenção da amostra, a câmara pode ser, opcionalmente, provida com uma bobina de captação RMN central 51. Isto pode ser adequadamente feito de um cilindro 53 feito de PTFE provido, dependendo da orientação do campo estático, com espiras de cobre em forma de hélice ou pá (não mostradas) e conectado a dispositivo sensores adequados.

Nesta modalidade, uma amostra é colocada em um copo de retenção da amostra 9 e o recipiente de retenção da amostra é abaixado até o centro da câmara 3a (dentro da bobina de captação, se houver uma bobina de captação). A fonte de radiação de microondas é ativada e a amostra irradiada. Ela pode ser então dissolvida por meio dos métodos supradescritos (isto é, *in*

situ no criostato ou em uma unidade para dissolver material polarizado fora do criostato) e a amostra polarizada dissolvida mantida na unidade destinada ao material polarizado dissolvido, ou algum outro recipiente (por exemplo, o copo de retenção da amostra) em um campo magnético forte, enquanto necessário.

Em uma segunda modalidade de uma câmara de acordo com a presente invenção, a chapa de extremidade inferior 3f tem um furo central 3m do mesmo diâmetro do copo de retenção da amostra 9. Isto permite que o copo de retenção da amostra 9 seja abaixado através da câmara 3a e para fora da base dela. Um recipiente de recebimento da amostra poderia ser provido com uma pluralidade de copos de retenção da amostra separados verticalmente. Esses copos, cada um, poderiam ter a altura da câmara 3a, ou uma fração da mesma. Se eles tivessem a mesma altura da câmara 3a, então seria possível expor uma primeira amostra em um copo a microondas na câmara 3a, enquanto que uma segunda amostra em um segundo copo ficaria posicionada fora da câmara, mas ainda muito próxima ao campo magnético forte. Quando a primeira amostra for polarizada suficientemente, o recipiente de recebimento da amostra pode se mover verticalmente, de maneira tal que a segunda amostra no segundo copo fique dentro da câmara 3a, e a primeira amostra polarizada no primeiro copo fique mantida polarizada no campo magnético fora da câmara 3a. Isto pode ser repetido até que todas as amostras tenham sido polarizadas, então todas as amostras podem ser dissolvidas juntas, utilizando um dispositivo, ou uma pluralidade de dispositivos, para extrair material do tubo de transporte de amostra. Alternativamente, cada amostra polarizada poderia ser dissolvida por vez, e tanto armazenada na fase líquida no seu copo (que é, portanto, uma unidade destinada ao material polarizado dissolvido) no campo magnético forte na unidade DNP, como em uma outra unidade destinada ao material polarizado dissolvido no campo magnético de um dispositivo de geração de imagem ou de espectrometria.

A detecção por RMN é particularmente desejável para aplicações analíticas. Para outras aplicações, a detecção RMN opcionalmente fornece uma medida da polarização nuclear. A bobina de detecção RMN poderia ser de qualquer desenho conhecido, por exemplo, na forma de solenóide ou de sela. Normalmente, a bobina (indutância) fica sintonizada na frequência de RMN com um capacitor e acasalada com a impedância característica do cabeamento. A bobina RMN poderia ser sintonizada e acasalada a inúmeras frequências, a fim de detectar o núcleo de interesse. Os capacitores poderiam ser montados perto da bobina no espaço frio. Isto permitiria que fossem obtidos valores Q mais altos. No caso em que é impraticável ter os capacitores perto da bobina, então eles podem ser colocados fora do espaço frio e conectados ao espaço de baixa temperatura via uma linha de transmissão. A linha de transmissão poderia ser coaxial, par trançado, linhas em fita, ou qualquer outro cabeamento adequado. A escolha será um balanço entre a carga térmica no espaço frio e a atenuação de sinal. Diversas bobinas poderiam também ser consideradas. Elas poderiam ser sintonizadas em duas frequências RMN e permitiriam que RMN de ressonância dupla (desacoplamento, polarização cruzada, etc) fossem feitas tanto em estado sólido como em fase líquida. Isto permitiria também detecção simultânea de núcleo de mais de uma espécie nuclear. O espectrômetro teria então que ter múltiplos receptores. Opcionalmente, o sinal de RMN dos vários núcleos seria adquirido sequencialmente. A fim de permitir que múltiplas amostras sejam analisadas em um curto espaço de tempo, pode ser provido um carrossel de amostra para movimentar as amostras. Adicionalmente, a dissolução do material sólido pode ser detectada por meios óticos, como a fim de realizar análise RMN reprodutível, é importante que o material a ser examinado seja dissolvido homogeneamente. Isto pode ser checado por meio de fotodetecção ótica opcional dentro ou fora da câmara analítica de RMN. Uma vez que parte do núcleo de interesse pode ter valores de T1 muito

pequenos, pode ser importante garantir a análise assim que o processo de dissolução termine. Portanto, é preferível ter meios arranjados para excitação/detecção coincidente de todos os núcleos de interesse. Se o circuito de detecção de RMN for resfriado, então se obtém uma melhor relação sinal-ruído. Além do mais, o resfriamento do amplificador de sinal é geralmente vantajoso. Conseqüentemente, o amplificador de sinal pode ficar posicionado perto do circuito de detecção RMN e, preferivelmente, no espaço frio. Bobinas supercondutoras e detectores SQUID são outros dispositivos que se encontram disponíveis para melhorar a relação sinal-ruído.

Um conjunto de circuitos simples e barato que pode ser usado para medições de polarização simples está mostrado na figura 7. O dispositivo é um espectrômetro de ressonância magnética de radiofrequência simples. Um dispositivo como esse pode ser usado para determinar a polarização do material da amostra sólida antes de ela ser dissolvida, e usa qualquer uma das bobinas de detecção anteriormente descritas. O circuito RF consiste de um VCO (oscilador de voltagem controlada) 81, um acoplador direcional 83, um híbrido de 180 graus 83, um misturador 87, um LNA (amplificador de baixo ruído) 89, um filtro passa-baixa 91, uma placa de aquisição de dados 93, e bobinas sintonizadas e acasaladas MR (ou excitação) 95 (dando os campos magnético B_1) arranjadas para fornecer um campo quase uniforme transversal à direção do campo estático B_0 das bobinas de campo estático 97. As bobinas 95 são sintonizadas na frequência MR e se acasalam com a característica de impedância da linha de transmissão (por exemplo, 50Ω). O VCO 81 (ou gerador de função) gera um sinal de onda contínuo que é dividido pelo acoplador direcional 83 (divisor) em dois sinais, que controla o oscilador local do misturador 87, e ou outro para híbrido de 180 graus 85 alimentar a bobina MR 95. Atenuadores fixos (não mostrados) podem ser usados para ajustar os níveis de sinal. O VCO 81 deveria ser capaz de ser modulado na frequência por uma faixa de frequência suficiente para cobrir a faixa espectral de interesse. A

taxa de modulação poderia ser tipicamente 5-50Hz, e o sinal de modulação é
suprido de forma sincronizada com a aquisição de sinal (mediação de sinal).
Preferivelmente, a modulação de sinal e aquisição de sinal é gerada de uma
placa de aquisição de dados de PC 93, e o sinal fica convenientemente
5 disponível para posterior análise de dados. Uma alteração do coeficiente de
reflexão é observada à medida que a frequência é varrida pela ressonância
magnética. O sinal de reflexão é amplificado pelo LNA 89 e alimentado ao
misturador 87. Ajustando-se os comprimentos do cabo, pode-se escolher um
sinal de absorção ou dispersão. A largura de banda das bobinas MR 95 por si
10 produz uma linha de base parabólica, que tem que ser subtraída do sinal. A
linha de base pode ser adquirida antes da introdução da amostra, ou ela pode
ser ajustada com uma função polinomial (ou uma função de mínima curvatura)
fora das regiões de sinal. A largura de banda da bobina pode ser ajustada para
desempenho ideal de inúmeras maneiras, por exemplo, amortecimento
15 resistivo, sobreacoplamento que dá um melhor resultado, ou, preferivelmente,
carregando ativamente as bobinas 95 com a LNA 89. A largura de banda
natural de uma bobina sintonizada neste regime de frequência é de várias
centenas de Hz, fornecendo largura de banda insuficiente para a maioria das
aplicações. O amortecimento resistivo aumenta a largura de banda útil até um
20 valor aceitável. Entretanto, isto compromete a relação sinal-ruído pela raiz
quadrada do aumento. Isto é aceitável até certo ponto, uma vez que a amplitude
de a fase-ruído do VCO geralmente determina a relação sinal-ruído. O campo
magnético poderia ser qualquer coisa de uns poucos mT até muito T,
dependendo da relação giromagnética do spin e da frequência do VCO 81.

25 Conforme está claro aos técnicos habilitados, em um método
de acordo com a presente invenção, a presença de um campo magnético forte,
e, opcionalmente, temperatura, agitação de solvente elevada/otimizada, e uma
amostra finamente dividida, minimiza a perda de polarização durante a
dissolução. O valor da polarização retida durante a dissolução de qualquer

material polarizado sólido depende, entre outras coisas, dos seguintes fatores: composição do material polarizado, forma e tamanho do material (por exemplo, se ele está na forma de contas, pó, partículas ou se está presente em uma massa sólida) o solvente usado para dissolvê-lo, o campo magnético que ocorre a dissolução. Otimizando-se esses fatores para cada material, a perda de polarização pode se tornar desprezível. As condições ideais para a dissolução de uma amostra, ao mesmo tempo em que mantêm um alto nível de polarização, podem ser obtidas facilmente por experimentação. Os resultados experimentais seguintes mostram os resultados da variação do tempo que se leva para dissolver uma amostra, todas as demais variáveis permanecendo constantes:

a dissolução de contas de 1 mm de diâmetro de HP—1 (1-hidroximetil-1-13C-ciclopropil)-metanol, dopada com 15Mm OX063, em d₂O a uma temperatura de 360 K em um tempo de 3s em um campo magnético de 3,35 T resultou em uma perda de polarização inferior a 10%. A dissolução da mesma substância em 8s resultou em uma perda de polarização de 69%. A realização da dissolução da mesma substância em 12s provocou uma perda de polarização de 97%. Esses resultados foram reprodutíveis, e possibilitam que o grau de perda de polarização durante a dissolução a diferentes taxas seja determinado. Assim, esses resultados mostram que a dissolução de HP01 em 12 segundos leva a uma perda de polarização inferior a 99% (na realidade 97%), a dissolução de HP001 em 8 segundos leva a uma perda de polarização inferior a 90% (na realidade somente 69%) e a dissolução de HP001 em 3 s provoca uma perda de polarização inferior a 10%. A dissolução mais rápida, por exemplo, conseguida por meio de mais agitação ou de uma temperatura de solvente mais elevada, leva a perdas ainda menores na polarização entre os estados sólido e líquido.

As modalidades supramencionadas se destinam a ilustrar a presente invenção, e não se destinam a limitar o escopo de proteção reivindicado pelas reivindicações seguintes.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo para dissolver um material polarizado sólido, em que o dito dispositivo compreende um criostato (2) capaz de receber um recipiente para retenção da amostra (9) para reter uma amostra de material sólido polarizável, meios de polarização nuclear dinâmicos (3) compreendendo meio de produção de campo magnético (5), uma fonte de micro-ondas (3c), uma guia de ondas (3b), e uma câmara de micro-ondas (3a) posicionada dentro do dito criostato (2) e adaptada para polarizar o spin nuclear do material sólido polarizável no dito recipiente para retenção da amostra, caracterizado pelo fato de que o dito dispositivo adicionalmente compreende meios para guiar um solvente (11, 16; 11, 33) para o interior do recipiente para retenção da amostra (9) para dissolver o material sólido polarizado enquanto o dito recipiente para retenção da amostra (9) está no interior do dito criostato e no campo magnético forte do dito meio de produção de campo magnético (5).

2. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende meios para extrair e transportar o material polarizado dissolvido do recipiente para retenção da amostra (9) para uma unidade destinada ao material polarizado dissolvido (15) arranjada fora do dito criostato (2).

3. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores de 1 a 2, caracterizado pelo fato de que o dito recipiente para retenção da amostra (9) compreende meios de agitação, movimentação ou mistura.

4. Dispositivo de acordo com a reivindicação 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que a unidade para material polarizado dissolvido (15) compreende meios de agitação, movimentação ou mistura.

5. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que compreende bobinas para

análise de ressonância magnética nuclear (31-31”).

5 6. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o recipiente para retenção da amostra (9) é um suporte de amostra múltiplo e várias amostras de material sólido polarizável podem ser polarizadas de uma vez ou sequencialmente.

7. Método para produzir uma solução contendo um material polarizado dissolvido, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

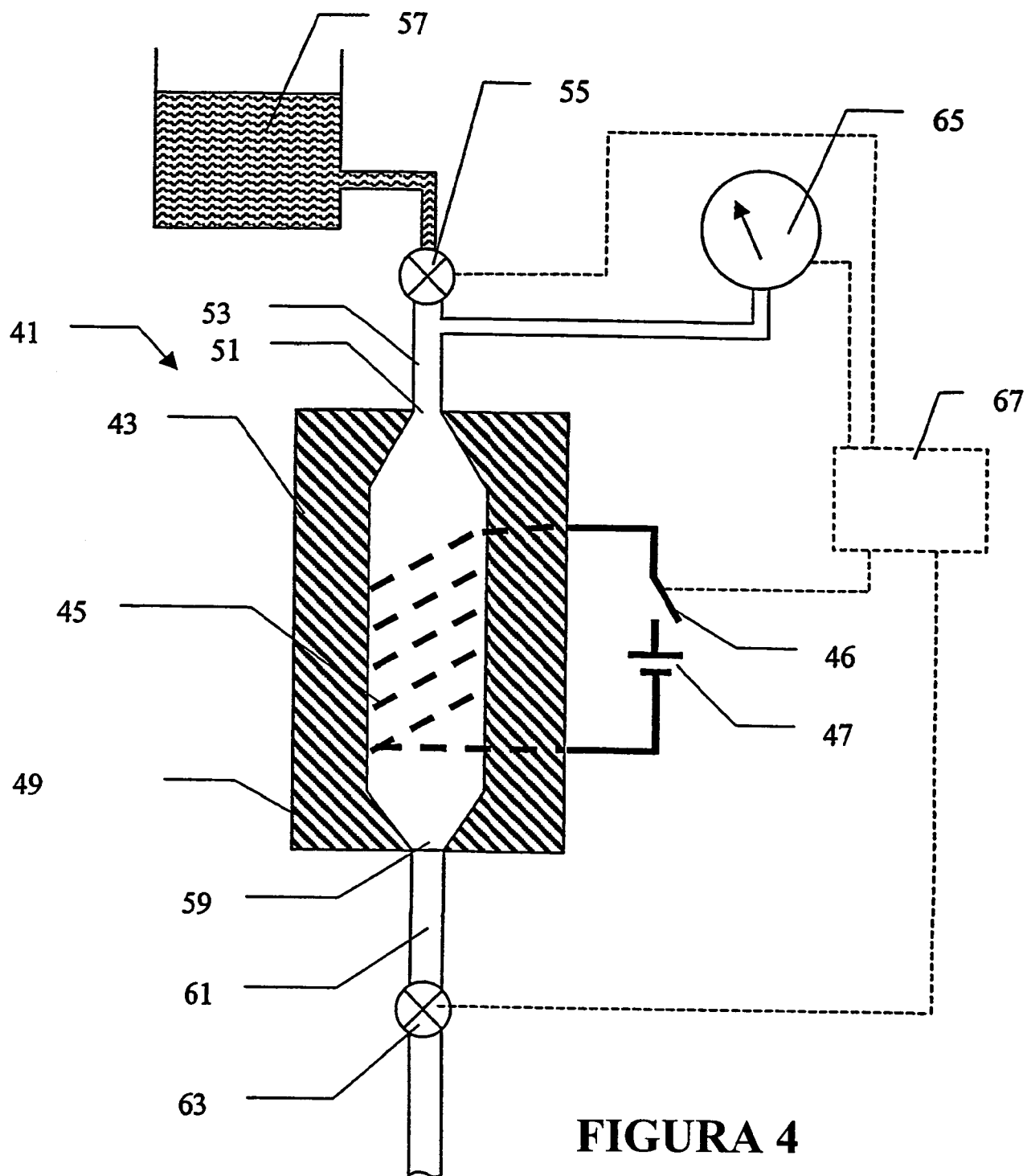
10 a) introduzir o dito material sólido em um recipiente para retenção de amostra (9) em um criostato (2) de um dispositivo como definido em qualquer uma das reivindicações anteriores de 1 a 6;

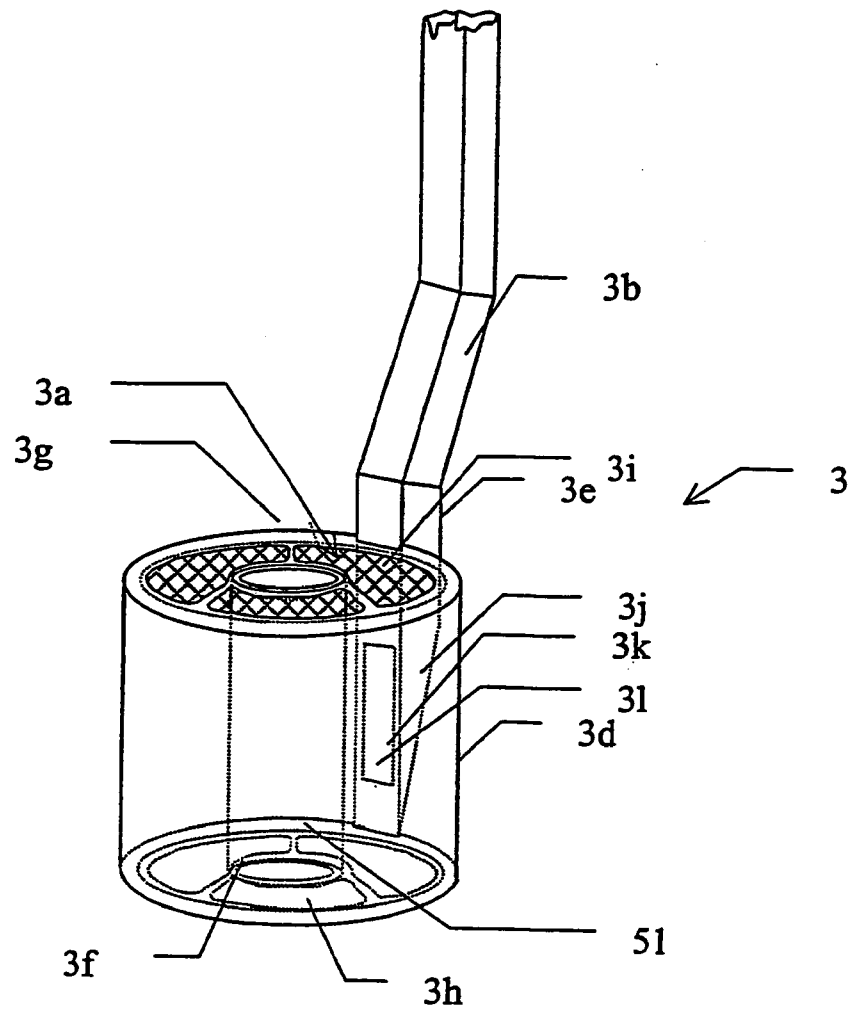
 b) polarizar o dito material dentro do dito criostato (2) do dito dispositivo; e

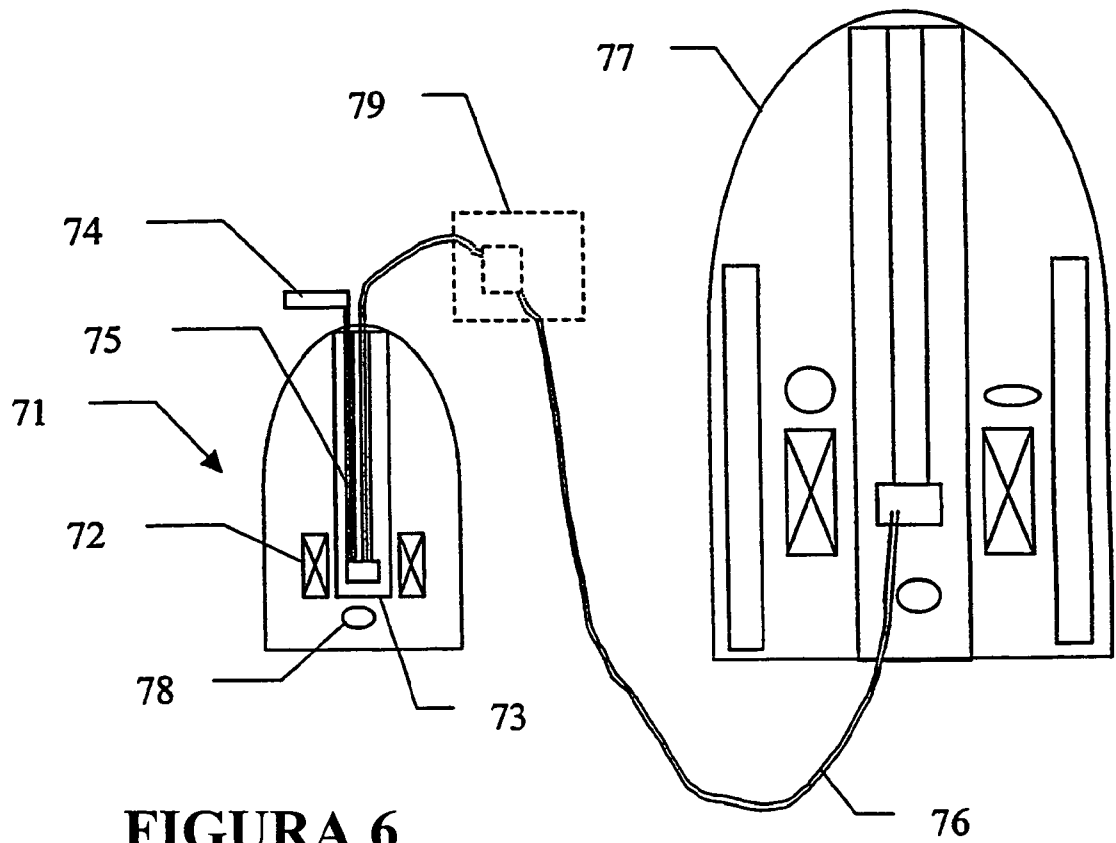
15 c) guiar um solvente para dentro do dito recipiente de retenção de amostra e dissolver o dito material polarizado no dito recipiente para retenção de amostra (9) enquanto ainda no interior do dito criostato (2) do dito dispositivo.

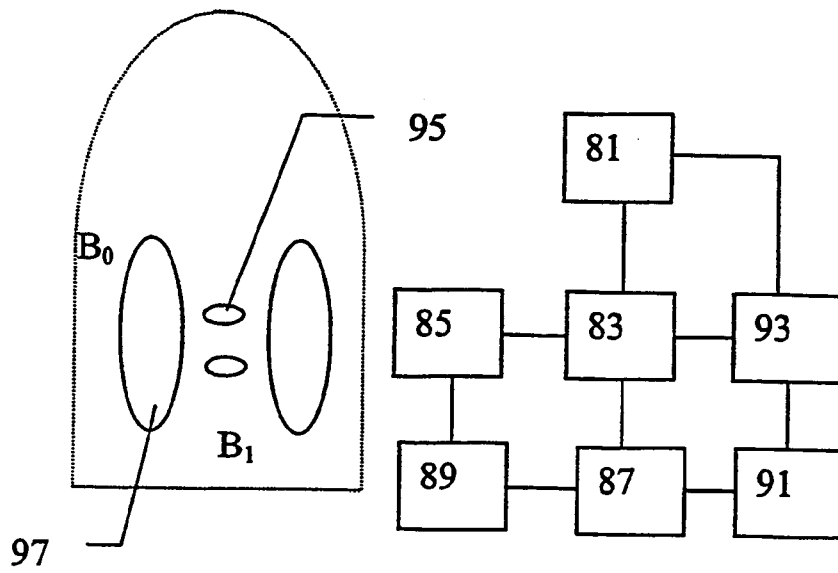
20 8. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que na etapa c) diversas amostras polarizadas de um material polarizável são dissolvidas uma a uma ou simultaneamente.

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que, subsequentemente, a análise de RMN do material polarizado dissolvido é realizada.

**FIGURA 4**

**FIGURA 5**

**FIGURA 6**

**FIGURA 7**

RESUMO

“DISPOSITIVOS PARA DISSOLVER UM MATERIAL POLARIZADO SÓLIDO, E MÉTODO PARA PRODUZIR UMA SOLUÇÃO CONTENDO UM MATERIAL POLARIZADO DISSOLVIDO”

5

A presente invenção diz respeito a dispositivos e método para dissolver material polarizado sólido, ao mesmo tempo em que mantêm um alto nível de polarização. Em uma modalidade da presente invenção, um material é polarizado em um campo magnético forte em um criostato (2) e, por exemplo, solubilizado enquanto ainda dentro do criostato (2).