

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61K 49/18 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380101751.2

[45] 授权公告日 2008 年 11 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 100435852C

[22] 申请日 2003. 10. 24

[21] 申请号 200380101751. 2

[30] 优先权

[32] 2002. 10. 25 [33] NO [31] 20025124

[86] 国际申请 PCT/NO2003/000352 2003. 10. 24

[87] 国际公布 WO2004/037296 英 2004. 5. 6

[85] 进入国家阶段日期 2005. 4. 20

[73] 专利权人 通用电气医疗集团股份有限公司

地址 挪威奥斯陆

[72] 发明人 J·-H·阿登克耶尔拉森

L·汉松 H·约翰尼松

R·赛尔文 L·-G·维斯特兰德

[56] 参考文献

US6125654A 2000. 10. 3

CN1224502A 1999. 7. 28

WO0155656A2 2001. 8. 2

MRI of the Lungs Using Hyperpolarized Noble Gases. Harald E. Moller et al. MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE, Vol. 47. 2002

审查员 王 宏

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 谭明胜

权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

超极化<sup>129</sup>Xe 的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种超极化<sup>129</sup>Xe 的制备方法, 以及一种对比剂的制备方法。

1. 一种超极化  $^{129}\text{Xe}$  的制备方法, 包括
  - a) 制备一种氙、至少一种具有良好的玻璃形成性质和/或亲脂性质的溶剂或溶剂的混合物和自由基的混合物,
  - b) 根据 DNP 方法超极化所述的混合物, 获得超极化的  $^{129}\text{Xe}$ , 以及
  - c) 任选地将所述的氙从该混合物的其它组分中分离出来。
2. 权利要求 1 的方法, 其中所述至少一种溶剂或溶剂的混合物选自直链或分枝  $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ -烷烃、 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ -环烷烃、脂肪醇、脂肪酸酯、取代苯衍生物、单-或多氟化溶剂、单链醇以及二醇。
3. 权利要求 1-2 任一项的方法, 其中步骤 a) 中的所述氙、至少一种具有良好的玻璃形成性质和/或亲脂性质的溶剂或溶剂的混合物和自由基的混合物从液态氙中制得。
4. 权利要求 1-2 任一项的方法, 其中步骤 a) 中的所述氙、至少一种具有良好的玻璃形成性质和/或亲脂性质的溶剂或溶剂的混合物和自由基的混合物如下制备: 将氙气压缩到所述至少一种溶剂或溶剂的混合物和自由基的顶端, 加热这些组分直到氙和所述至少一种溶剂或溶剂的混合物为液态为止, 然后混合这些组分直到获得一种均匀的混合物为止。
5. 权利要求 1-2 任一项的方法, 其中步骤 b) 中的  $^{129}\text{Xe}$  直接进行超极化。
6. 权利要求 1-2 任一项的方法, 其中在步骤 b) 中, 所述至少一种溶剂或溶剂的混合物的 NMR 活化核被超极化, 随后通过一种交叉极化顺序将这种极化转移到  $^{129}\text{Xe}$ 。
7. 权利要求 1-2 任一项的方法, 其中使用富集  $^{129}\text{Xe}$  的氙。
8. 权利要求 1-2 任一项的方法, 其中在步骤 c) 中, 通过加热混合物直到氙为气态为止并将所述的氙收集在一个合适的容器中, 将氙从混合物的其它组分中分离出来。
9. 一种对比剂的制备方法, 包括
  - a) 制备一种氙、至少一种具有良好的玻璃形成性质和/或亲脂性质的溶剂或溶剂的混合物和自由基的混合物,
  - b) 根据 DNP 方法超极化所述的混合物, 获得超极化的  $^{129}\text{Xe}$ ,
  - c) 将所述的氙与混合物的其它组分分离, 以及

d) 任选地压缩分离的氙。

超极化  $^{129}\text{Xe}$  的制备方法

本发明涉及一种超极化  $^{129}\text{Xe}$  的制备方法，以及一种对比剂的制备方法。

$^{129}\text{Xe}$  在室温下是一种气体。所述的原子核具有  $1/2$  的自旋量子数，以及中等大小的  $-1.347494$  核磁子的核磁矩。它可以被肺吸收并被吸入到血液或组织中。现已知道，它在体内可以通过磁共振成像 (MRI) 进行成像。然而，由于气相要比凝聚相 (例如血液，组织) 的生物材料的密度 (摩尔/升) 低约 1000 倍，因此其质子的核磁共振 (NMR) 信号要比凝聚相生物材料中质子的核磁共振信号弱很多。为了突破这点，制备了超极化  $^{129}\text{Xe}$ 。在这种情况下，核磁化，其取决于 MRI 的敏感性，可以增加 5 个数量级，使  $^{129}\text{Xe}$  的对比度即使在气相中也要比在平衡室温凝聚相中的质子更大。因为旋转是  $1/2$  的，因此超极化  $^{129}\text{Xe}$  的非平衡高度极化状态的停留时间，通常被称为自旋-晶格松弛时间  $T_1$ ，即使在体温下也是足够的长，这样可以保持足够长时间的超极化状态以便获得对比度改善的 MR 成像。因此，超极化  $^{129}\text{Xe}$  气体作为一种可吸入对比剂用于肺部的磁共振成像引起了广泛地兴趣。

W. Happer 等人, Phys. Rev. A29, 3092 (1984) 描述了使用光泵激光技术制备超极化  $^{129}\text{Xe}$  的方法。由于在低密度气相中获得极化，因此这种方法的缺点是生产效率低。因此，仅仅可以获得每小时几升的速率。

WO-A-99/35508 公开了使用“强力”方法或动态核极化 (DNP) 方法在固态中进行氙超极化的方法。

WO-A-00/23797 公开了固态氙的另一种超极化方法，例如用顺磁性氧分子掺杂氙，用电离辐射照射氙，或者用封装在聚合物中的磁化小颗粒进行分散，其中聚合物被放在氙中。

现在令人吃惊地发现，在固态氙状态的 DNP 超极化中存在一种添加剂显著地增加了极化。

本发明提供一种制备超极化  $^{129}\text{X}$  的方法，包括

- a) 制备一种氙、添加剂和自由基的混合物
- b) 根据 DNP 方法超极化所述的混合物，获得超极化的  $^{129}\text{Xe}$ ，以及

c) 任选地将所述的氙从该混合物的其它组分中分离出来。

在第一步 a) 中, 制备得到一种氙、添加剂和自由基的混合物。

根据本发明, 氙可以以天然形式使用, 即若干同位素包括  $^{131}\text{Xe}$  (21.2%) 和  $^{129}\text{Xe}$  (26.4%) 的混合物。或者, 可以使用富集  $^{129}\text{Xe}$  的氙。

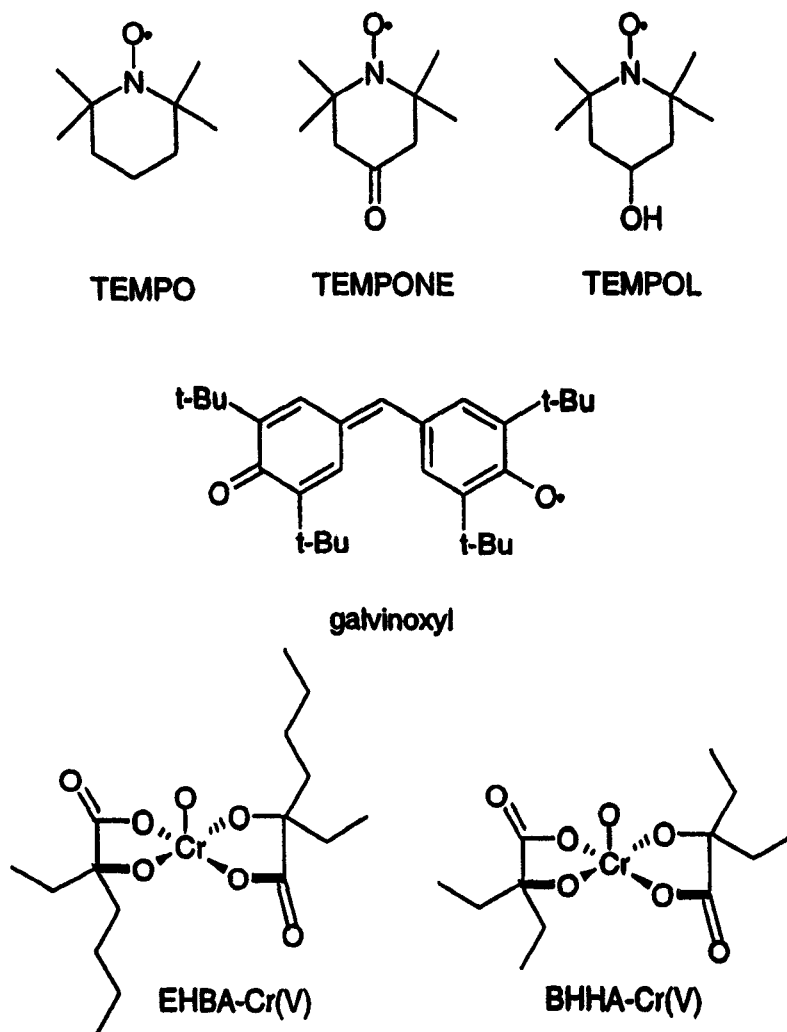
根据本发明, 术语“添加剂”还包括添加剂的合适混合物。优选地, 在本发明的方法中, 至少一种溶剂或溶剂的混合物被用作添加剂。更优选地, 使用至少一种溶剂或溶剂的混合物, 所述的溶剂或溶剂的混合物具有良好的玻璃形成性质, 例如单链醇如乙醇或丙醇或二醇, 和/或具有亲脂性质, 例如甲苯或甲基环己烷。进一步优选的是含高含量 NMR 活化核例如  $^1\text{H}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$  等等的溶剂或溶剂的混合物。特别优选地, 所述的添加剂是至少一种选自直链或分枝  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ -烷烃、 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ -环烷烃、脂肪醇、脂肪酸酯、取代苯衍生物如甲苯或二甲苯、单-或多氟化溶剂如十四氟己烷或六氟异丙醇、单链醇如乙醇、丙醇或丁醇和二醇中的溶剂。最优的添加剂是环戊烷、甲苯、二甲苯、乙醇、丙醇和 2-丁醇。

在一种优选实施方案中, 对添加剂这样进行选择, 使得存在这样一种温度/压力范围, 其中添加剂和氙同时处于液态。这样的添加剂的例子合适地是丙醇和乙醇。

在一种更优选的实施方案中, 氙和添加剂混合物中氙的数量尽量保持较低, 因为当氙和添加剂混合物中氙的浓度增加时, 所获得的  $^{129}\text{Xe}$  极化降低。但是, 由于 NMR 信号的强度由极化作用(随稀释而增加)和  $^{129}\text{Xe}$  自旋数目(随稀释减少)确定, 当选择用于 DNP 极化的氙的数量时, 必须进行平衡这两种因素。

步骤 a) 混合物中的自由基可以是一种稳定的自由基如硝基氧(nitoxide)或三苯甲基的自由基, 或者是一种就地从一种稳定的自由基前体通过自由基生成步骤制得的自由基, 该自由基是在超极化步骤 b) 之前不久制得的, 或者通过使用电离辐射方法制得的自由基。合适的自由基是有机自由基例如三芳基甲基、硝基氧自由基例如 porphyraxide、TEMPO、TEMPONE 和 TEMPOL (参见下文)、氧中心自由基例如 galvinoxyl (参见下文)、碳中心自由基例如三苯甲基和烯丙基、具有未成对电子的金属离子例如 Cr(V), 例如 BHHA-Cr(V) 和

EHBA-Cr(V) (参见下文)、Mn(II) 例如  $MnCl_2$ 、Tm(II)、Yb(III)、Nd(III)、V(IV)、Ni(II) 和 Fe(III) 离子，辐射产生的自由基中心和双自由基，例如描述在 WO-A-88/10419、WO-A-90/00904、WO-A-91/12024、WO-A-93/02711 和 WO-A-96/39367 中的那些。优选的自由基是溶于添加剂和/或液态氮的那些。特别优选的自由基是三苯甲基和硝基氧自由基，例如特戊基-特丁基硝基氧。



在一种优选实施方案中，在一个合适的反应容器中，优选通过使用一个液氮浴池，氮气被压缩 (condense) 到添加剂和自由基的顶端。随后，将反应容器密封，升温直到组分为液态为止。将添加剂和自由基与液态氮混合，直到获得一个均匀的混合物为止。均匀混合物的生成可以通过若干本领域已知的几种方法获得，例如搅动、摇晃、搅拌等等。然后，例如在液氮浴池中，将所得混合物快速冷却，所得固体用来进行超极

化。

在第二步骤 b) 中，步骤 a) 的混合物根据 DNP 方法进行超极化，以获得超极化的  $^{129}\text{Xe}$ 。

合适地，将该混合物例如在液氮中冷却，以便获得一种固体，其可以用于 DNP 超极化。

DNP 机理包括奥氏效应 (Overhauser effect)、所谓的固体效应和热混合效应。在 DNP 处理期间，通常以微波辐射的形式提供能量。根据自由基的性质和/或所使用的微波辐射的频率，存在一个从自由基的未成对电子极化转移到  $^{129}\text{Xe}$  和/或添加剂的 NMR 活化核的过程。如果添加剂的 NMR 活化核被极化，那么这种极化随后可以通过一种合适的交叉极化顺序转移到  $^{129}\text{Xe}$ 。DNP 方法可以使用一个中等或高的磁场以及一个非常低的温度，例如在液氮中和约 1T 或以上的磁场中进行 DNP 处理。所述的温度应非常低，例如 100 K 或更少，优选 4.2 K 或更少，更优选 1.5 K 或更少，尤其优选 1 K 或更少，更尤其优选 100 mK 或更少。所使用的磁场强度应尽可能地高，合适地高于 0.1 T，优选高于 1T，更优选 5T 以上，尤其优选 15T 及以上，最优选 20T 及以上。或者，可以使用中等的磁场和任何温度，其可以获得足够的提高。优选地，极化应 1% 或以上，更优选 10% 和以上，尤其优选 25% 和以上，最优选 50% 和以上。

超极化后，通过简单地加热混合物，直到氙为气态，在一个合适的容器中收集该气体，这样氙可以从混合物的其它组分中分离开来。对混合物加热可以采用不同的方法，例如将混合物与一个热的液体例如水接触，或者使用激光或微波能量对混合物进行融化。溶解和融化超极化固体样品的方法描述在 WO-A-02/37132 和 WO-A-02/36006 中。任选地，获得的氙气可以再次进行压缩，以获得“氙冰”，其可以使用永磁铁和液氮槽进行运输。优选地，运输的磁场强度应尽可能高，合适地为 10 mT 以上，优选 0.1 T 以上，更优选 0.2 T 以上，尤其优选 0.3 T 以上。运输的温度应低于氙的沸点，例如大气压力时应低于 166.05 K。

作为对比剂使用时，该压缩氙在使用前可以方便地进行加热。

因此，本发明的另一方面是一种制备对比剂的方法，包括

a) 制备一种氙、添加剂和自由基的混合物

- b) 根据 DNP 方法超极化所述的混合物, 获得超极化的  $^{129}\text{Xe}$ ,
- c) 将氙与混合物的其它组分分离, 以及
- d) 任选地再次压缩分离的氙。

本发明的还有另一方面是 DNP-超极化的  $^{129}\text{Xe}$  在制备一种对比剂中的用途, 该对比剂用于人或非人动物体 (优选人或非人动物体的肺部) 的磁共振成像。

本发明的还有另一方面是一种人或非人动物体肺部磁共振成像的方法, 包括

- a) 制备一种氙、添加剂和自由基的混合物
- b) 根据 DNP 方法超极化所述的混合物, 获得超极化的  $^{129}\text{Xe}$ ,
- c) 将所述的氙与混合物的其它组分分离,
- d) 任选地进行压缩, 以及加热所述的分离氙
- e) 将所述的氙给予人或非人动物体的肺, 以及
- f) 生成所述身体的磁共振成像。

本发明的还有另一方面是已经用本发明方法超极化的  $^{129}\text{Xe}$  的用途, 用作对比剂, 更优选用作肺部磁共振成像的对比剂。

## 实施例

### 实施例 1 (比较实施例)

将在一个反应容器中的  $10\ \mu\text{l}$  叔戊基-叔丁基-硝基氧在液氮浴中进行冷却。将  $750\ \text{ml}$  气态氙 (天然丰度  $^{129}\text{Xe}$ , STP (=标准温度和压力)) 压缩到该反应容器中。密封反应容器, 并将温度调节至  $195\ \text{K}$ 。搅拌内容物, 直到形成一种均匀的液体为止, 然后在液氮浴中冷却。然后, 将反应容器和液氮浴移到  $\text{N}_2$ -手套箱中。打开反应容器, 加入液氮。用刮铲粉碎反应容器中的固体内容物, 将其转入到一个预先冷却的样品支架上。然后, 将该样品快速插入到一个低温保温器中, 使用  $3.35\ \text{T}$  的磁场、 $93.3\ \text{GHz}$  的辐射频率和  $1.6\ \text{K}$  的温度进行 DNP 极化。

在  $1.6\ \text{K}$  和  $3.35\ \text{T}$  下测得的  $T_1$  约为  $10\ \text{h}$ 。没有观察到 DNP 作用。

### 实施例 2 (比较实施例)

使用  $100\ \mu\text{l}$  的叔戊基-叔丁基-硝基氧, 如实施例 1 一样进行实施例 2。在  $1.6\ \text{K}$  和  $3.35\ \text{T}$  下测得的  $T_1$  约为  $1\ \text{h}$ 。没有观察到 DNP 作用。



### 实施例 3

使用 10  $\mu$ l 在 1.2 ml 甲苯和 800 ml 气态  $^{129}\text{Xe}$  中的叔戊基-叔丁基-硝基氧，如 1 一样进行实施例 3。使用 3.35 T 的磁场、93.3 GHz 的辐射频率和 1.44 K 的温度进行 DNP 极化。在 1.44 K 和 3.35 T 下测得 24 的极化提高，相当于 1.6% 的  $^{129}\text{Xe}$  的极化。

### 实施例 4

样品:

1.5 ml 丙醇、26 mg 三-(8-乙氧羰基-2,2,6,6-四-(甲基苯并[1,2-d:4,5-d']二(1,3)二硫杂环戊二烯)甲基，在下面称为“自由基”，500 ml (STP) 天然丰度的氙。

实验的描述:

将自由基和丙醇放入到一个圆底烧瓶中，随后排空烧瓶中的空气，用氦气冲洗几次以减少体系中氧的含量。然后，将烧瓶浸于一个液氮浴中，将氦气压缩到该烧瓶中。将烧瓶密封后，用乙醇/ $\text{CO}_2$  浴代替液氮浴。通过磁力搅拌搅动烧瓶中的物质。然后，用乙醇浴代替乙醇/ $\text{CO}_2$  浴，使用液氮冷却到 163 K。在此温度下，丙醇和氙都是液相，烧瓶中物质是一种粘性液体。再进行磁力搅拌，接着在液氮浴中快速冷却。打开烧瓶，加入液氮。用预先冷却的刮铲粉碎烧瓶中的固体内容物，将其转入到一个预先冷却的样品支架上。将该样品快速地放入到一个低温保温器中，使用 3.354 T 的磁场、93.93 GHz (200 mW) 的辐射频率和 1.08 K 的温度进行 DNP 极化。

结果:

与热平衡信号相比，获得的 DNP 提高是 82 的因子，其相当于 7.2% 的极化。极化累积的时间常数为 1.2 小时， $T_1$  估计为 4.2 小时。

### 实施例 5

样品:

3.85 ml 丙醇、52 mg 自由基、500 ml (STP) 天然丰度的氙(相当于 0.85 ml 液态氙)。

实验的描述:

该实验象实施例 4 一样进行。

结果:

与热平衡信号相比,获得的 DNP 提高是 263.4 的因子,其相当于 23.2% 的极化。极化累积的时间常数为 2.2 小时,  $T_1$  估计为 4.6 小时。

实施例 6

样品:

1.0 ml 丙醇、20.5 mg 自由基、500 ml (STP) 天然丰度的氙。

实验的描述:

该实验象实施例 4 一样进行。

结果:

与热平衡信号相比,获得的 DNP 提高是 26 的因子,其相当于 2.3% 的极化。极化累积的时间常数为 1.2 小时,  $T_1$  估计为 2.5 小时。

实施例 7

样品:

3.85 ml 丙醇、52.7 mg 自由基、500 ml (STP)  $^{129}\text{Xe}$ -富集的氙 (82.3%  $^{129}\text{Xe}$ )。

实验的描述:

该实验象实施例 4 一样进行。

结果:

与热平衡信号相比,获得的 DNP 提高是 197 的因子,其相当于 17.4% 的极化。极化累积的时间常数为 1.7 小时,  $T_1$  估计为 6.2 小时。

实施例 8

样品:

3.85 ml 乙醇 (99.5%)、52.2 mg 自由基、500 ml (STP) 天然丰度的氙。

实验的描述:

该实验象实施例 4 一样进行。

结果:

与热平衡信号相比,获得的 DNP 提高是 171.6 的因子,其相当于

15.2%的极化。极化累积的时间常数为 4.1 小时， $T_1$  估计为 4.4 小时。

### 实施例 9

#### 样品:

3.85ml 2-丁醇、51.4 mg 自由基、500 ml (STP) 天然丰度的氙。

#### 实验的描述:

该实验象实施例 4 一样进行。

#### 结果:

与热平衡信号相比, 获得的 DNP 提高是 23 的因子, 其相当于 2.0% 的极化。极化累积的时间常数为 1.5 小时,  $T_1$  估计为 3.9 小时。

### 实施例 10

#### 样品:

如实施例 5 一样进行相同的制备。

#### 实验的描述:

除了辐射频率为 93.945 GHz 之外, 如实施例 5 一样进行实验的初始部分。将样品极化 2 小时, 随后使用热水 (~95°C) 原地熔融。在一个通常用来储存超极化氙气的袋中收集氙气。然后, 将氙气转移到一个预先装有氙气的 10 mm NMR 管中。用一个盖子密封 NMR 管, 接着转入到一个 9.4 特斯拉 (Tesla) 的核磁共振波谱仪中进行检测。

#### 结果:

固态 DNP 提高不确定。极化累积的时间常数约为 1 小时。在室温下, 与热平衡信号相比, 气相获得的 DNP 提高是 4752 的因子, 其相当于 4.3% 的极化。