

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-144107

(P2013-144107A)

(43) 公開日 平成25年7月25日(2013.7.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/055 (2006.01)	A 6 1 B 5/05 3 8 3	4 C 0 9 6
G O 1 R 33/28 (2006.01)	G O 1 N 24/02 B	
G O 1 R 33/30 (2006.01)	G O 1 N 24/02 5 1 O Y	
G O 1 N 24/12 (2006.01)	G O 1 N 24/12 5 1 O L	
	G O 1 N 24/02 5 1 O D	

審査請求 未請求 請求項の数 34 O L 外国語出願 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2013-761 (P2013-761)
 (22) 出願日 平成25年1月8日 (2013.1.8)
 (31) 優先権主張番号 13/350, 189
 (32) 優先日 平成24年1月13日 (2012.1.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 390041542
 ゼネラル・エレクトリック・カンパニイ
 アメリカ合衆国、ニューヨーク州、スケネクタデー、リバーロード、1番
 (74) 代理人 100137545
 弁理士 荒川 聡志
 (74) 代理人 100105588
 弁理士 小倉 博
 (74) 代理人 100129779
 弁理士 黒川 俊久
 (74) 代理人 100113974
 弁理士 田中 拓人

最終頁に続く

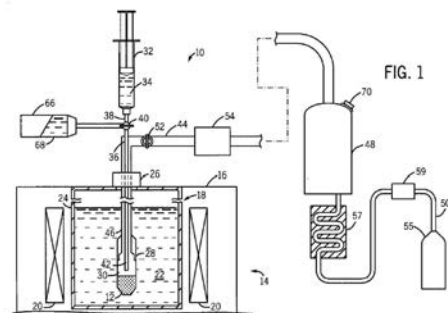
(54) 【発明の名称】 過分極物質を溶解および輸送するための流体通路システム

(57) 【要約】

【課題】 内部に薬品を収容するバイアルを備える流体通路システムを提供すること。

【解決手段】 溶解流体通路も、流体通路システムに含まれ、この溶解流体通路は、バイアルに流体連通している出力端部、および溶解媒体を収容する圧力容器に取り付けられた入力端部を有する。バイアルに密封取り付けされた第1の端部であって、そこから溶解した薬品および溶解媒体の混合物を輸送する第1の端部と、混合物を受け取るように受取容器に接続された第2の端部とを有する送達流体通路も、このシステムに備えられる。溶解流体通路バルブは、溶解媒体の流れを制御するために圧力容器と溶解流体通路との間に配置され、送達流体通路から受取容器へ混合物の流れを制御するための送達流体通路バルブも、流体通路システムに備えられる。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

内部に薬品を収容するためのバイアルと、

前記バイアルに流体連通している出力端部、および溶解媒体を収容するための圧力容器に取り付けられた入力端部を有する溶解流体通路と、

前記バイアルに密封取り付けされた第 1 の端部を有し、前記バイアルから溶解した薬品および溶解媒体の混合物を輸送するための送達流体通路であって、前記溶解流体通路および前記送達流体通路が、チューブ状構造であり、前記溶解流体通路が、前記送達流体通路の内部にまたは前記送達流体通路に平行に配置された、送達流体通路と、

前記混合物を受け取るように前記送達流体通路の第 2 の端部に接続された受取容器と、

前記溶解媒体の流れを制御するために前記圧力容器と前記溶解流体通路との間に配置された溶解流体通路バルブと、

前記送達流体通路から前記受取容器への前記混合物の流れを制御するための送達流体通路バルブと、

前記受取容器に入る前に電子常磁性剤 (EPA) および処理剤の少なくとも 1 つを過分極溶液から取り除く、前記送達流体通路内に一体化されたフィルタカートリッジと、

内部に前記バイアルを収容する極低温に冷却されたチャンバを、周囲環境からシールし、前記バイアルの内容物に触れさせないように、前記圧力容器と前記バイアルとの間に配置されたスライドシールユニットと

を備え、前記スライドシールが、前記溶解流体通路および前記送達流体通路を二分するシールユニットであり、前記流体通路の長さ移動することができる

流体通路システム。

【請求項 2】

前記バイアルの中への溶解媒体の流体の流れを変更するように前記溶解流体通路の出口端部に取り付けられたノズルをさらに備える、請求項 1 記載の流体通路システム。

【請求項 3】

前記ノズルが、成形可能なポリマー材料で構成される、請求項 2 記載の流体通路システム。

【請求項 4】

前記ノズルが、前記溶解流体通路に加えられる前記溶解媒体の組成物、前記溶解流体通路に加えられる前記溶解媒体の温度、前記溶解流体通路に加えられる前記溶解媒体の圧力、および前記バイアルに加えられる前記薬品の量の少なくとも 1 つに基づいてノズル直径およびノズル深さを含む、請求項 2 記載の流体通路システム。

【請求項 5】

前記圧力容器がシリンジである、請求項 1 記載の流体通路システム。

【請求項 6】

前記溶解流体通路および前記送達流体通路が、低い熱伝導性を有する材料で構成される、請求項 1 記載の流体通路システム。

【請求項 7】

前記溶解流体通路が、前記送達流体通路を形成する材料とは異なる熱伝導性を有する材料で形成される、請求項 6 記載の流体通路システム。

【請求項 8】

前記スライドシールユニットが、2.5 ml / 時以下の漏出速度で真空シールを形成することができる材料を含む、請求項 1 記載の流体通路システム。

【請求項 9】

前記材料がテフロンである、請求項 8 記載の流体通路システム。

【請求項 10】

前記スライドシールユニットが、前記送達流体通路に 25 ニュートン以下の力を及ぼす、請求項 1 記載の流体通路システム。

【請求項 11】

10

20

30

40

50

前記溶解流体通路バルブおよび前記送達流体通路バルブが、前記溶解流体通路および前記送達流体通路中の流れを独立して制限するように動作する単一のバルブシステムで構成される、請求項 1 記載の流体通路システム。

【請求項 1 2】

前記バイアル内に配置された薬品をさらに含み、前記薬品が、磁気共鳴 (MR) イメージング、および核磁気共鳴 (NMR) 分光法の少なくとも 1 つにおいてコントラストを強めるための材料を含有する、請求項 1 記載の流体通路システム。

【請求項 1 3】

前記圧力容器内に配置された溶解媒体をさらに含み、前記溶解媒体が、塩基溶液および緩衝剤を含む、請求項 1 記載の流体通路システム。

10

【請求項 1 4】

前記バイアル、前記溶解流体通路、前記送達流体通路、および前記受取容器のそれぞれが、前記混合物のために無菌環境を形成するように無菌の医療グレード材料から構成される、請求項 1 記載の流体通路システム。

【請求項 1 5】

磁気共鳴 (MR) イメージングに使用される材料を分極させるためのポーラライザシステムであって、

過分極化される材料を極低温まで冷却するための極低温冷却システムと、

磁場を生成し、前記材料を過分極化させるように、前記極低温冷却システムの周りに配置された超伝導磁石と、

20

前記過分極物質を溶解および送達する流体送達システムと

を備え、前記流体送達システムが、

内部に薬品を収容するためのバイアルと、

前記バイアルに流体連通している出力端部、および溶解媒体を収容するための圧力容器に取り付けられた入力端部を有する溶解流体通路と、

前記バイアルに密封取り付けされた第 1 の端部を有し、そこから溶解した薬品および溶解媒体の混合物を輸送するための送達流体通路であって、前記溶解流体通路および前記送達流体通路が、チューブ状構造であり、前記溶解流体通路が、前記送達流体通路の内部にまたは前記送達流体通路に平行に配置された、送達流体通路と、

前記混合物を受け取るように前記送達流体通路の第 2 の端部に接続された受取容器と

30

、前記溶解媒体の流れを制御するために前記圧力容器と前記溶解流体通路との間に配置された溶解流体通路バルブと、

前記送達流体通路から前記受取容器への前記混合物の流れを制御するための送達流体通路バルブと、

前記受取容器に入る前に電子常磁性剤 (EPA) および処理剤の少なくとも 1 つを前記過分極溶液から取り除く、前記送達流体通路内に一体化されたフィルタカートリッジと

、内部に前記バイアルを収容する極低温に冷却されたチャンバを、周囲環境からシールし、前記バイアルの内容物に触れさせないように、前記圧力容器と前記バイアルとの間に配置されたスライドシールユニットと

40

を備え、前記スライドシールが、前記溶解流体通路および前記送達流体通路を二分するシールユニットであり、前記流体通路の長さ移動することができる、

ポーラライザシステム。

【請求項 1 6】

前記バイアルの中への溶解媒体の流体の流れを変更するように前記溶解流体通路の前記出口端部に取り付けられたノズルをさらに備える、請求項 1 5 記載のポーラライザシステム。

【請求項 1 7】

前記ノズルが、成形可能なポリマー材料で構成される、請求項 1 6 記載のポーラライザシ

50

ステム。

【請求項 18】

前記ノズルが、前記溶解流体通路に加えられる前記溶解媒体の組成物、前記溶解流体通路に加えられる前記溶解媒体の温度、前記溶解流体通路に加えられる前記溶解媒体の圧力、および前記バイアルに加えられる前記薬品の量の少なくとも一つに基づいてノズル直径およびノズル深さを含む、請求項 17 記載のポラライザシステム。

【請求項 19】

前記圧力容器がシリンジである、請求項 15 記載のポラライザシステム。

【請求項 20】

前記溶解流体通路および前記送達流体通路が、低い熱伝導性を有する材料で構成される、請求項 15 記載のポラライザシステム。 10

【請求項 21】

前記溶解流体通路が、前記送達流体通路を形成する材料とは異なる熱伝導性を有する材料で形成される、請求項 20 記載のポラライザシステム。

【請求項 22】

前記スライドシールユニットが、2.5 ml / 時以下の漏出速度で真空シールを形成することができる材料を含む、請求項 15 記載のポラライザシステム。

【請求項 23】

前記材料がテフロンである、請求項 22 記載のポラライザシステム。

【請求項 24】

前記スライドシールユニットが、前記送達流体通路に 2.5 ニュートン以下の力を及ぼす、請求項 15 記載のポラライザシステム。 20

【請求項 25】

前記溶解流体通路バルブおよび前記送達流体通路バルブが、前記溶解流体通路および前記送達流体通路中の流れを独立して制限するように動作する単一のバルブシステムで構成される、請求項 15 記載のポラライザシステム。

【請求項 26】

前記バイアル内に配置された薬品をさらに含み、前記薬品が、磁気共鳴 (MR) イメージング、および核磁気共鳴 (NMR) 分光法の少なくとも一つにおいてコントラストを強めるための材料を含有する、請求項 15 記載のポラライザシステム。 30

【請求項 27】

流体通路システムを製造する方法であって、

過分極化される固体材料を内部に収容するバイアルに対して、チューブ状構造を含む送達流体通路の第 1 の端部を密封シールするステップと、

チューブ状構造を含み、前記バイアルの内部体積に流体連通している出力端部を有する溶解流体通路を、前記送達流体通路内に配置するステップと、

内部に溶解媒体を有するシリンジを前記溶解流体通路の入力端部に接続するステップと

、溶解媒体および溶解した過分極物質を含む過分極溶液を内部で受けるように、受取容器を前記送達流体通路の第 2 の端部に接続するステップと 40

を含む、方法。

【請求項 28】

前記溶解流体通路の前記出力端部にノズルを配置するステップをさらに含み、請求項 27 記載の方法。

【請求項 29】

前記ノズルを配置するステップが、前記溶解流体通路の前記出力端部に前記ノズルを形成するステップをさらに含み、前記形成するステップが、

前記溶解流体通路の一部を溶融温度まで加熱するステップと、

所望のノズル直径に等しい直径を有する針を前記溶解流体通路内に配置するステップと

、

前記溶解流体通路が冷却された後、前記針を前記溶解流体通路から取り除いて、所望の直径および長さを有するノズルを形成するステップとを含む、請求項 28 記載の方法。

【請求項 30】

前記ノズルを配置するステップが、前記固体材料から所望の距離に前記ノズルを設置するステップをさらに含み、前記所望の距離が、ノズル直径、前記溶解媒体の組成物、前記溶解媒体の温度、および前記固体材料の量の少なくとも 1 つによって決定される、請求項 28 記載の方法。

【請求項 31】

前記ノズルを配置するステップが、前記溶解流体通路の前記出力端部にノズルを取り付けるステップをさらに含む、請求項 28 記載の方法。

10

【請求項 32】

前記溶解流体通路を通る前記溶解媒体の流れを制御するためのバルブを取り付けるステップと、前記送達流体通路を通る前記過分極溶液の流れを制御するための第 2 のバルブを取り付けるステップとをさらに含む、請求項 27 記載の方法。

【請求項 33】

前記受取容器が、少なくとも一部、溶解媒体で事前に満たされ、前記過分極溶液の pH、温度および濃度の少なくとも 1 つを変更するようになっている、請求項 27 記載の方法。

【請求項 34】

前記過分極溶液から電子常磁性剤 (EPA) および処理剤の少なくとも 1 つを取り除くためのフィルタカートリッジを前記送達流体通路内に組み込むステップをさらに含む、請求項 27 記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、磁気共鳴画像法 (MRI) および分析用高分解能 NMR 分光法に用いるための流体通路システム中の薬品を溶解および輸送するための方法および装置に関する。MRI は、非侵襲であり、検査中の患者を他の医用画像技法に関連した X 線にさらすことを伴わないので、医師にとって特に魅力的なものになっている診断法である。分析用高分解能 NMR 分光法は、分子構造を決定するのに日常的に使用されている。

30

【背景技術】

【0002】

しかし、MRI および NMR 分光法は、典型的に使用される造影剤の核スピンの分極が通常非常に小さいため感度を欠き得る。したがって、いくつかの技法が、固相にある間、核スピンの分極を改善するために存在する。これらの技法は、過分極技法として知られ、感度の増加をもたらされる。過分極技法では、イメージング剤の試料、例えば $^{13}\text{C}_1$ -ピルビン酸塩または別の類似する分極イメージング剤が、撮像されている被験者に導入または注入される。本明細書で用いられる場合、用語「分極させる」は、MRI においてさらに用いるために材料の物理的特性を変更することを指す。さらに、本明細書で用いられる場合、用語「過分極した」は、室温および 1 テスラで見られるものを越えるレベルで分極されることを指し、このことは、米国特許第 6,466,814 号にさらに説明されている。

40

【0003】

多くの場合、イメージング剤は、その最終使用から遠く離れた装置においてこの過分極を受ける。過分極物質は、寿命が非常に短く、したがって、過分極物質を、過分極物質の発生源から最終使用が意図される (すなわち、患者に注入される) 過分極物質の場所まで素早く移送し、使用可能な状態に変換しなければならない。これを達成するために、極低温で凍結した過分極物質が、患者に注入するために溶解媒体に溶解される。したがって、動的核分極 (DNP) システムの一部として、ポーライザ内の分極試料を溶解するため

50

の手段を含まなければならない。

【0004】

分極した酸（例えば、ピルビン酸）の試料については、溶解媒体を使用して試料を溶解し、*in vivo* 注入に適した分極ナトリウム塩（例えば、ピルビン酸ナトリウム）の溶液を得ることが必要である。溶解媒体は、やはり水の形態であり得るが、試料を溶解し、生理学的に許容できる注入物の pH に調整 / 到達するために、典型的には、溶解媒体は、塩基（例えば、水酸化ナトリウム）および緩衝剤（例えば、トリスヒドロキシメチルアミノメタン（TRIS））を含む水溶液で構成される。

【0005】

現在の方法論では、水酸化ナトリウム、トリス緩衝剤、および EDTA を含有する規定量の溶解媒体は、チタン製シリンダ内でヘリウムガスを用いて規定の圧力まで加圧され、規定の温度まで加熱される。溶解過程が開始されると、加圧および加熱した溶媒が、シリンダから放出され、連続したヘリウムガス流によって案内されて分極試料に接触する。この方法は、溶解した試料が、受取収納器に排出されるときにガスを混合され、したがって注入に対して無菌ではないという欠点に悩まされる。これによって、電子常磁性剤（EPA: *electron paramagnetic agent*）を溶解した分極試料から除去し、注入物を無菌フィルタリングすることが複雑になる。

【0006】

追加の問題は、凍結した試料を溶解するために流体通路システムを用いる既存の方法論に生じ得る。すなわち、現在の流体通路システムに関する1つの可能性がある故障モードは、試料が溶解媒体によって完全に溶解されていることを確実にすることを伴う。溶解媒体の熱エネルギー、量、および流れが、試料を完全に溶解するのに不十分である場合、試料を溶解する前に、システムは凍結する可能性があり、したがって、氷栓が、流体通路システムに出入りする流れを完全に塞ぐことになる。第2の故障モードは、凍結した試料に伝達した熱エネルギーが、試料全体を溶解するのに十分でなく、規定量の溶解媒体が、流体通路システムに入った後に、試料の一部が、凍結 / 固体状態で残されることになることである。このように試料を完全に溶解することができないことは、試料が酸である場合に、注入物の pH レベルおよび酸濃度に影響を及ぼす。例えば、ピルビン酸塩は、（ピルビン酸塩に触媒作用を及ぼして反応させることができる）高い pH と低い pH の両方に敏感である非常に反応しやすい化合物であり、したがって、試料を完全に溶解して注入物が所望の pH レベルにあることを確実にすることが重要である。

【0007】

現在の方法論および薬剤試料を溶解するのに使用される装置の別の制約は、無菌の製品を維持することに関連したコストおよび複雑化である。薬品の場合、無菌状態を保証することは、極めて重要なことであり、製品の汚染のリスクはあり得ない。現在の方法および装置は、試料が、取り扱われ、環境にさらされることが必要である。したがって、試料に接触するいずれの装置も、無菌化されなければならない。無菌状態は、試料を溶解および輸送している間、保証されなければならない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】米国特許出願公開第2009/0263325号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

したがって、上記のような理由で、凍結した過分極物質を迅速かつ完全に溶解し得る流体通路システムが必要とされる。注入可能な溶液の適切な pH レベル、酸濃度、および液体状態の分極を確実にするために、溶解した材料が、その初期位置から最終位置へ十分に移されることも望ましい。流体通路システムは、費用対効果の高い、効率的なやり方で、材料を溶解および輸送する間、無菌状態を維持すべきでもある。

10

20

30

40

50

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、流体通路システム中の薬品を溶解および輸送するための装置および方法を提供することによって前述の欠点を克服する。流体通路システムは、凍結した過分極物質の迅速かつ完全な溶解を可能にし、結果として得られる過分極溶液を、ポーライザシステム内のその初期位置から使用（例えば、患者への注入）のためにポーライザシステムの外側の最終位置へ輸送する。

【0011】

本発明の一態様によれば、流体通路システムが説明される。この流体通路システムは、薬剤を収容するためのバイアルと、バイアルに流体連通している出力端部、および溶解媒体を収容するための圧力容器に取り付けられた入力端部を有する溶解流体通路と、バイアルに密封取り付けされた第1の端部を有し、溶解した薬品および溶解媒体の混合物を輸送するための送達流体通路とを備える。溶解流体通路および送達流体通路は、チューブ状構造であり、溶解流体通路は、送達流体通路の内部にまたは送達流体通路に平行に配置される。流体通路システムは、混合物を受け取るように送達流体通路の第2の端部に接続された受取容器と、溶解流体通路バルブと、流れを制御するための送達流体通路バルブと、受取容器に入る前に電子常磁性剤（EPA）および処理剤の少なくとも1つを過分極溶液から取り除く、送達流体通路内に一体化されたフィルタカートリッジと、バイアルを収容する極低温に冷却されたチャンバを、周囲環境からシールし、バイアルの内容物に触れさせないように、圧力容器とバイアルとの間に配置されたスライドシールユニットとをやはり備える。スライドシールは、溶解流体通路および送達流体通路を二分するユニットであり、流体通路の長さ移動することができる。

10

20

【0012】

本発明の別の態様によれば、磁気共鳴（MR）イメージングに使用される材料を分極させるためのポーライザシステムは、過分極化される材料を極低温まで冷却するための極低温冷却システムと、磁場を生成し、材料を過分極化させるように、極低温冷却システムの周りに配置された超伝導磁石とを備える。ポーライザシステムは、過分極物質を溶解および送達する流体送達システムも備える。流体通路システムは、上述されている。

【0013】

本発明のさらに別の態様によれば、流体通路システムを製造する方法は、過分極化される固体材料を収容するバイアルに対して、チューブ状構造を含む送達流体通路の第1の端部を密封シールするステップと、チューブ状構造も含み、バイアルの内部体積に流体連通している出力端部を有する溶解流体通路を、送達流体通路内に配置するステップと、内部に溶解媒体を有するシリンジを溶解流体通路の入力端部に接続するステップと、過分極溶液を受け取るように、受取容器を送達流体通路の第2の端部に接続するステップとを含む。過分極溶液は、溶解媒体および溶解した過分極物質から構成される。

30

【0014】

本発明の様々な他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および図面から明らかされる。

【0015】

図面は、本発明を実施するために現在考えられる一実施形態を示す。

40

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】本発明の一実施形態による流体通路システムの概略構成図である。

【図2】本発明の一実施形態によるバイアルの断面図である。

【図3】本発明の別の実施形態による流体通路システムの一部の概略図である。

【図4】本発明の一実施形態によるフラスコおよびスパイクの断面図である。

【図5】図4の5-5に沿った断面図である。

【図6】本発明の一実施形態による流体通路システムの概略構成図である。

【発明を実施するための形態】

50

【 0 0 1 7 】

図 1 を参照すると、薬品を溶解および輸送するための流体通路システム 1 0 (すなわち、流体送達システム) が示されている。一実施形態では、この薬品は、磁気共鳴画像法 (MRI) および NMR 分光法においてイメージング剤として用いられる固体過分極物質の試料 1 2 である。例えば、試料 1 2 は、 $^{13}\text{C}_1$ -ピルビン酸および EPA から構成され得るが、他のイメージング剤も可能である。注入可能な溶液を調製し、これを患者に送達するために臨床環境中で使用する場合、流体通路システム 1 0 は、医療グレード材料で作製され得る。そのような材料は既知であり、一般に、浸出性および安定性の観点で有効な品質のプラスチックである。流体通路システム 1 0 の材料は、製品および環境 (極低温および過熱温度、ならびに高圧) に適合するようにその熱特性、機械的特性、および化学的特性に基づいてさらに選択される。流体通路システム 1 0 は、試料および結果として得られる溶液に無菌バリアをもたらすように設計され、その中の全ての組立体および部品は、使用者が意図せずバリアを壊すのを防ぐように設計される。流体通路システム 1 0 は、使い捨て可能部品 (すなわち、1 回のみ使用) として作製されてもよいが、完全または部分的に再利用することもできるとさらに考えられる。1 回のみ使用の流体通路システムは、無菌状態および患者の安全性について最大限の備えを確かなものとする。

10

【 0 0 1 8 】

流体通路システム 1 0 は、試料 1 2 を過分極化する装置 1 4 と一体化される。ポーラライザ装置 1 4 は、この装置の内部構成部品を囲む真空チャンバ 1 6 によって部分的に形成される。 $^{13}\text{C}_1$ -ピルビン酸の試料および EPA を極低温に冷却するためのシステム 1 8 と、試料 1 2 を過分極化させるように共に働く超伝導磁石 2 0 とが、真空チャンバ 1 6 内に配置される。図 1 の実施形態では、極低温冷却システム 1 8 は、極低温に冷却したチャンバを形成するために、収納器 2 4 に格納された液体ヘリウム槽 2 2 を備える。試料 1 2 は、液体ヘリウム槽 2 2、および超伝導磁石 2 0 によって発生される磁場に浸されて、試料 1 2 を過分極するための状態をもたらす。適切な周波数のマイクロ波照射が、マイクロ波放射源 (図示せず) によって行われて、動的核分極 (DNP) により固体試料 1 2 を分極させる。

20

【 0 0 1 9 】

流体通路システム 1 0 の一部は、ポーラライザ装置 1 4 の収納器 2 4 の中に下って延びる。この配置により、試料 1 2 およびバイアル 2 8 が、ポーラライザ装置 1 4 の高磁場および極低温にさらされることを可能にする。収納器 2 4 を含む真空チャンバ 1 6 内の真空を保持するために、スライドシール 2 6 が、収納器 2 4 との接合またはインターフェースを形成する流体通路システム 1 0 のその一部の周りに配置される。スライドシール 2 6 は、動作中、流体通路システム 1 0 が、気密シールをなお形成しながら、必要に応じて、シールを通過することが可能となるように構成される。したがって、試料 1 2 を過分極化させるポーラライザ装置 1 4 内で望まれる真空条件は、スライドシール 2 6 によって維持される。ポーラライザシステムを用いて構成されないとき、流体通路が一定の位置に保持される場合、スライドシールは、流体通路に沿って移動できることが理解される。

30

【 0 0 2 0 】

ポーラライザシステム動作中、スライドシール 2 6 の第 1 の位置は、バイアルの近くにあり、そこでスライドシール 2 6 は、収納器 2 4 を含む真空チャンバ 1 6 内の真空を損なうことなく、バイアル 2 8 が、ポーラライザ装置 1 4 とのインターフェースとなることを可能にする。いくつかの実施形態では、スライドシール 2 6 を移動させることができる外側チューブ 4 4 の長さは、液体ヘリウム槽 2 2 内のバイアル 2 8 の配置を可能にするために約 1 0 c m から約 1 0 0 c m の間である。ポーラライザ装置 1 4 から流体通路システム 1 0 の抽出中、外側チューブ 4 4 は、逆方向にスライドシール 2 6 を移動させ、第 1 の位置へ戻し、そこで流体通路システム 1 0 は、真空を損なうことなく、ポーラライザ装置 1 4 から取り除かれることができる。

40

【 0 0 2 1 】

スライドシール 2 6 は、バイアル 2 8 と流体通路バルブ 4 0 および 5 2 との間に配置さ

50

れ、外側チューブ 4 4 の壁によって実現される物理的バリアを通り抜けることなく内側チューブ 3 6 および外側チューブ 4 4 を二分する。外側チューブ 4 4 の周りのスライドシール 2 6、および外側チューブ 4 4 が表すバリアのこの配置は、流体通路システム 1 0 の一部を、流体通路システム 1 0 およびそれが収容できる試料 1 2 の無菌状態を損なうことなく、分極化装置 1 4 内に配置することを可能にする。バイアル 2 8 と流体通路バルブ 4 0 および 5 2 との間にスライドシール 2 6 を配置することによって、この構成部品を流体通路システムに一体化させ、バイアル 2 8 と流体通路バルブ 4 0 および 5 2 との間で外側チューブ 4 4 上に常設的に位置させる。いくつかの実施形態では、バルブ 4 0 および 5 2 は、チューブ 3 6 および 4 4 中の流れを独立して制限するように動作する単一のバルブシステムとして構成することができる。

10

【 0 0 2 2 】

スライドシール 2 6 は、ポーライザ装置 1 4 の性能を劣化させることなく液体ヘリウム槽 2 2 内の試料 1 2 の配置を可能にするために、いくつかの潜在的に対立した特性を具体化しなければならない。スライドシール 2 6 は、真空気密バリアをもたらすように外側チューブ 4 4 上で十分に締め付けられなければならない。いくつかの実施形態では、スライドシール 2 6 の漏出速度は、収納器 2 4 の内圧、およびポーライザ装置 1 4 内の氷の形成に及ぼす影響を最小限にするように、空気に関して約 2 . 5 m L / 時以下でなければならない。スライドシール 2 6 は、外側チューブ 4 4 との低摩擦の界面を表し、可撓性内側チューブ 3 6 および外側チューブ 4 4 が、チューブを屈曲、ねじ曲げ、または傷つけることなくスライドシール 2 6 を横断することを可能にする。外側チューブ 4 4 がスライドシール 2 6 を横断するのに使用される力は、2 5 ニュートンを超えるべきではない。

20

【 0 0 2 3 】

さらに、スライドシール 2 6 は、極低温で動作することができる。いくつかの実施形態では、流体通路システム 1 0 の抽出中、外側チューブ 4 4 の一部が、液体ヘリウム槽 2 2 によって極低温に冷却されていてもよい。したがって、スライドシール 2 6 は、極低温の凍結中に低温にさらされるときに、完全性を維持しなければならない。ある応用では、スライドシールは、1 0⁰ K ほどの低さで完全性を維持するように設計される。これらの特性を満たすシールの材料および構成の一例は、テフロン(登録商標)付勢リップシール(Teflon energized lip seal)である。

30

【 0 0 2 4 】

ポーライザシステム 1 4 内に配置された試料 1 2 は、バイアル 2 8 (すなわち、試料収納器)に収容され、バイアル 2 8 は、試料、および試料 1 2 を溶解するために使用され得る他の一般に使用される溶媒または溶液に反応しない材料で形成される。バイアル 2 8 は、試料 1 2 または溶解媒体と反応しないガラス、ポリマー、または別の適切な材料で形成することができる。適切なポリマーの例には、ポリエーテルイミド、ポリスルホン、およびポリエーテルエーテルケトンが含まれるが、それらに限定されない。バイアル 2 8 が、電気伝導性の材料から構成される場合、D N P および適宜の核磁気共鳴(NMR)検出のためのマイクロ波の送達に注意が払われなければならない。溶解媒体溶液と混合され、最終的に患者に注入される特定の量または投与量の試料 1 2 が、バイアル 2 8 内に含まれる。典型的には、試料 1 2 のこの量 / 投与量は、体積約 2 m l 以下である。いくつかの実施形態では、より大きい試料の投与量を収容できるように、バイアル 2 8 の体積は、増加され得る。バイアル 2 8 は、内部に含まれる試料 1 2 の量が、バイアル 2 8 の内部体積 3 0 の一部だけを満たし、凍結した試料 1 2 がバイアル 2 8 の底に配置されるような大きさに作製される。試料 1 2 は、例えば中空シリンダの試料品を形成するようにバイアルの壁のコーティングなどバイアル 2 8 中の他の位置に凍結されてもよいとも考えられる。

40

【 0 0 2 5 】

バイアル 2 8 は、収納器 2 4 の中に下って延びる流体通路システム 1 0 の一部として備えられる。動作時、流体通路システム 1 0 は、極低温で凍結した試料 1 2 を水溶液によって溶解し、収納器 2 4 から所望の端部位置までこの溶解した試料を輸送するために使用され、いくつかの応用では、試料 1 2 は、端部位置で患者に注入され得る。バイアル 2 8 内

50

の試料 1 2 を溶解するための水溶液を供給するために、圧力容器 3 2 が、流体通路システム 1 0 に含まれる。一実施形態では、圧力容器は、溶解媒体 3 4 (すなわち、緩衝溶液) を流体通路システム 1 0 に注入するための力を生じさせる電動式または空気圧式シリンジの形態であり得るシリンジ 3 2 である。内部の溶解媒体 3 4 は、加熱した状態にあって、試料 1 2 と混合されるときに極低温で凍結した試料 1 2 を溶融および溶解する。その組成物に応じて、溶解媒体 3 4 は、圧力チャンバ (図示せず) または他の適切な加熱装置内で約 1 5 0 の温度まで加熱され得る。溶解媒体 3 4 は、水酸化ナトリウムなどの塩基溶媒を含み、ピルビン酸を中和し、場合によってはイオンキレート剤 (例えば、E D T A) も中和するようになっている。溶解媒体 3 4 は、一般に T R I S などの緩衝塩の形態である緩衝剤の中にやはり含むが、他の知られた緩衝塩を使用することもできる。上に挙げた溶解媒体 3 4 は、水酸化ナトリウム、E D T A、および T R I S から構成されるものとして説明されるが、代わりに水または他の溶液が使用され得ることも考えられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 6 】

シリンジ 3 2 には、シリンジ 3 2 と試料 1 2 を収容するバイアル 2 8 との間に流体通路を形成する溶解流体通路 3 6 (すなわち、内側チューブ) が取り付けられる。内側チューブ 3 6 の入力端部 3 8 が、シールされるようにシリンジ 3 2 に接続する。内側チューブ 3 6 内に位置する溶解流体通路バルブ 4 0 も、内側チューブ 3 6 の入力端部 3 8 の近くに配置され、シリンジ 3 2 に隣接する。この内側チューブバルブ 4 0 は、シリンジ 3 2 から内側チューブ 3 6 の中への溶解媒体 3 4 の流体流れを調整する働きをし、一定量の溶解媒体 3 4 が、流体通路システム 1 0 に注入されることを可能にし、それによって試料 1 2 を溶解し、結果として得られる過分極溶液の pH を調整する。内側チューブ 3 6 の出力端部 4 2 は、バイアル 2 8 の内部体積 3 0 の中に下って延び、したがってそれと流体連通している。好ましくは、内側チューブ 3 6 は、溶解媒体 3 4 が内側チューブ 3 6 を通過し、バイアル 2 8 の中に降りるときに、溶解媒体 3 4 の温度を維持し、そこからの熱エネルギーの損失を最小限にするように低い熱伝導性を有する材料から構成される。動作時、内側チューブ 3 6 は、シリンジ 3 2 からバイアル 2 8 の中に下るように加熱状態で溶解媒体 3 4 を送達する。バイアル 2 8 の内部体積 3 0 では、加熱した溶解媒体 3 4 が、凍結した試料 1 2 に接触することになる。溶解媒体 3 4 は、試料 1 2 全体を溶解して、過分極溶液を形成する混合物を形成する。結果として得られる過分極溶液は、適格な保健機関によって承認されたときに患者に直接注入できる静脈注射用溶液の形態である。

【 0 0 2 7 】

内側チューブ 3 6 とは別個の流体通路を作り出すために、送達流体通路 4 4 (すなわち、外側チューブ) も、流体通路システム 1 0 に含まれる。一実施形態では、図 1 に示すように、内側チューブ 3 6 は、外側チューブ 4 4 内に配置されるが、共にバイアル 2 8 に接続されるチューブ 3 6 とチューブ 4 4 との間に並んだ構成などの他の構成が実施されてもよいことも考えられる。外側チューブ 4 4 は、やはり低い伝導性の材料から構成され、内側チューブ 3 6 と外側チューブ 4 4 との間だけでなく外側チューブ 4 4 と収納器 2 4 の周囲環境および液体ヘリウム槽 2 2 による内部に存在する低温との間もの熱伝達を防ぐために、その材料は、内側チューブ 3 6 とは異なる熱伝導性を有することが好ましい。外側チューブ 4 4 の第 1 の端部 4 6 は、バイアル 2 8 に密封シールされて、それらの間に漏れがない流体接続を形成する。上述のように、過分極溶液は、溶解媒体 3 4 および溶解した試料 1 2 から形成され、バイアル 2 8 の内部体積 3 0 内に収容される。より多くの溶解媒体 3 4 が、内側チューブ 3 6 に注入されバイアル 2 8 の中に降りて試料 1 2 を溶解するにつれて、過分極溶液の量は増加し、バイアル 2 8 から押し出される。したがって、過分極溶液は、過分極溶液を輸送するために、外側流体通路を形成する外側チューブ 4 4 の中に流れて昇る。過分極溶液は、外側チューブ 4 4 を通じて流れ、最後には外側チューブ 4 4 の第 2 の端部 5 0 に取り付けられた受取容器 5 5 (すなわち、フラスコ) に流れ込み、そこで所望量の過分極溶液が作り出されるまで過分極溶液が集まる。外側チューブ 4 4 は、フラスコ 5 5 に一体的に接続することができ、またはフラスコ 5 5 に別個に装着されてもよく、フラスコ 5 5 に入る第 2 の端部 5 0 上にノズル (図示せず) を備えることもできる。

いくつかの実施形態では、チューブ 4 6 は、チューブ 4 4 とは別個のチューブとして構成され、チューブ 4 4 と直列に向けられてもよい。

【0028】

バイアル 2 8 とフラスコ 5 5 との間の過分極溶液の流れを制御するために、送達流体通路路バルブ 5 2 が、外側チューブ 4 4 内に設置される。一実施形態では、この外側チューブバルブ 5 2 は、シリンジ 3 2 の近くに配置される。いくつかの実施形態では、送達流体通路路バルブ 5 2 は、収納器 4 8 からチューブ 4 4 およびバイアル 2 8 の中に空気または液体が流れるのを防ぐ。この流れは、バイアル 2 8 の極低温冷却により流体通路システム 1 0 内で温度により引き起こされる圧力差によって引き起こされ得る。

【0029】

外側チューブバルブ 5 2 は使い捨て可能であり、必要に応じて、流体通路システム 1 0 内で交換されてもよい。試料 1 2 を過分極化させるために加えられていてもよい過分極溶液および場合によっては他の処理剤から電子常磁性剤 (EPA) を取り除くフィルタカートリッジ 5 4 も、外側チューブ 4 4 内に備えられる。EPA フィルタカートリッジ 5 4 は、EPA を過分極溶液から取り除いて、それを注入に適したものにさせる。さらに、EPA フィルタカートリッジは、患者に注入するためにより適したより低い温度まで過分極溶液を冷却するためのヒートシンクとして働くことができる。

【0030】

EPA フィルタカートリッジ 5 4 を通過した後、過分極溶液は、外側チューブ 4 4 を通過して適宜、保持収納器 4 8 に通され、そこで過分極溶液は、溶液を混合するために短時間保持することができ、ここで自動品質調整テストが、必要に応じて行われてもよい。一実施形態では、過分極溶液のさらなる冷却が、内部の圧力を低下させることによっておよび/または室温における注入のための大量の水 (例えば、10 ml) で溶液を希釈することによって、保持収納器 4 8 内で行うことができる。水は、収納器 4 8 内にすでに存在してよく、または過分極溶液の蓄積のすぐ後にそこに加えられてよい。圧力減少および水の追加は、結果として得られる過分極溶液の温度を約 80 から 50 へ持っていくのに必要な任意のさらなる冷却をもたらすことができるが、溶液の温度が、これらの方法によっていっそうさらに注入に適した温度点 (例えば、およそ 38) まで下げられ得ることも考えられる。

【0031】

過分極溶液を混合および冷却した後、患者に最終的に注入する前に、溶液は、保持収納器 4 8 から追い出され、外側チューブ 4 4 を受取容器 5 5 (すなわち、フラスコ) まで下へ移動する。保持収納器 4 8 とフラスコ 5 5 との間で熱交換器を外側チューブ 4 4 に接続して、(必要ならば) 過分極溶液を患者に溶液を注入するために 38 に設定した温度閾値までさらに冷却し得ることも考えられる。上述のように、過分極溶液の温度は、過分極溶液が保持収納器 4 8 を出るときに 50 の範囲内であり得る。

【0032】

過分極溶液が、ほんの短時間 (例えば、約 1 分) それが過分極化した状態のままであるとき、いくつかの実施形態では、図 1 に示すように、適宜の熱交換器 5 7 が、使用されてもよい。熱交換器は、素早く効率的なやり方で、溶液をさらに冷却することを可能にする。熱交換器 5 7 は、優れた熱伝導特性を有する銅などの材料で一部において構成されて、溶液が、最小量の時間で熱交換器 5 7 を通過することを可能にし (すなわち、高い流れの能力を有するということ)、一方、大量の熱をそこからさらに取り除く。銅は、所望の熱伝達特性を与えるが、銅は、無菌状態でもなく、適合した液体状態の分極でもない。したがって、過分極溶液に接触している熱交換器 5 7 の銅表面は、金めっきされてより無菌で非反応性の流体通路を形成する。注入可能な過分極溶液に関連した無菌状態の要件をさらに実現するために、熱交換器 5 7 は、清掃のために容易に分解されるようにも設計され、熱交換器内の全ての構成部品および区画は、手が届く。いくつかの実施形態では、熱交換器は、大きい表面積を有する多孔質のポリマーフリットから構成され得る。一実施形態では、このポリマーは、ポリエチレンであり得る。いくつかの実施形態では、ポリマーフリ

10

20

30

40

50

ットベースの熱交換器は、使い捨て可能であり得る。したがって、熱交換器 5 7 は、簡単な組み立ておよび分解に対応するように 2 つの着脱可能な半分、または他のいくつかの同様の構成に形成することができる。

【 0 0 3 3 】

熱交換器 5 7 は、流体通路システム 1 0 の残りと共に 1 回のみ使用の使い捨て可能部品であることも考えられる。いくつかの実施形態では、熱交換器 5 4 は、フィルタカートリッジ 5 4 と保持収納器 4 8 との間の位置であり得る。熱交換器 5 7 は、行き止まり、または過分極溶液が捕らわれることになり得る他のエリアもなく、溶液がそこを通過するとき溶液の喪失を最小限にするようになっている。上述のように、熱交換器 5 7 は、適宜のものであってもよく、流体通路システム 1 0 中のその包含物は、シリンジ 3 2 中の溶解媒体の温度およびシステム中の他の構成要素の熱質量に依存することになる。

10

【 0 0 3 4 】

既存の熱交換器 5 7 に関しては、過分極溶液は、外側チューブ 4 4 を下に向かって通過し、追加の無菌フィルタ 5 9 を通過し得ることも考えられる。フィルタ 5 9 が、適宜、流体通路システム 1 0 に加えられて、過分極溶液の無菌化をさらに確実にすることもできるが、流体通路システム 1 0 は、フィルタ 5 9 の包含物のない無菌システムとして設計されていることを認識されたい。フィルタ 5 9 は、膜および/または樹脂から構成することができ、当技術分野で知られている、静脈注射用溶液および注入可能な薬を無菌フィルタ処理するために使用されるようなフィルタの形態をとることができる。既存のフィルタ 5 9 の後、次いで、溶液は、フラスコ 5 5 に通される。注入のための追加の溶解媒体または水を、フラスコ 5 5 に加えて（またはすでにフラスコ中に存在しており）、必要に応じて過分極溶液と混合して、所望の温度、濃度、および/または pH レベルを作り出すことができる。次いで、フラスコ 5 5 中の過分極溶液の温度、濃度および pH は、操作者によって測定され、患者への注入のために、過分極溶液が閾値温度 3 8 以下、および適切な pH および濃度にあることを確実にすることができる。

20

【 0 0 3 5 】

上記のように、流体通路システム 1 0 中の熱交換器 5 7 およびフィルタ 5 9 の包含物は、適宜のものである。保持収納器 4 8 も同様に適宜のものであり、流体通路システム 1 0 は、所望の温度を有する過分極溶液を受取容器/フラスコ 5 5 に直接供給するように構成されてもよく、または保持収納器 4 8 の機能は、フラスコ 5 5 の中に実装されてもよいことも考えられる。いくつかの実施形態では、注入のための追加の溶解媒体または水が、収納器 4 8 に加えられて、必要に応じて過分極溶液と混合して、所望の温度、濃度、および/または pH レベルを作り出すこともできる。次いで、収納器 4 8 中の過分極溶液の温度、濃度および pH が、操作者によって測定され、患者への注入のために、例えば正確な温度および pH など、過分極溶液が閾値温度 3 8 以下、および適切な pH および濃度にあることを確実にすることができる。

30

【 0 0 3 6 】

流体通路システム 1 0 中の試料 1 2 の溶解を助けるために、ノズル 5 6 は、内側チューブ 3 6 の出力端部 4 2 に配置され、バイアル 2 8 内に少なくとも一部配置される。図 2 に示されるように、ノズル 5 6 は、バイアル 2 8 内で過分極試料 1 2 に隣接して配置され、それによって溶解媒体 3 4 が、ノズル 5 6 を出るときに、溶解媒体 3 4 が、試料 1 2 に直接接触することになる。ノズル 5 6 は、試料 1 2 を完全かつ効率的に溶解するのに必要とされる溶解媒体 3 4 中の流体の流れ特性をもたらすのを助け、次いでその結果として得られる過分極溶液をバイアル 2 8 から外側チューブ 4 4 へ、最後には保持収納器 4 8 およびフラスコ 5 5 へ押し出す。

40

【 0 0 3 7 】

ノズル 5 6 の構成および設置に関するいくつかの要因が、過分極試料 1 2 の溶解に影響を及ぼす。すなわち、ノズル 5 6 は、試料 1 2 の溶解について所望の流体流れ特性を生成するノズル直径 5 8 および深さ 6 0 を有するように設計されてもよく、試料 1 2 から選択された距離 6 2 に設置することができる。一実施形態では、ノズル直径 5 8 は 0 . 9 mm

50

であり、外径 1.83 mm を有する内側チューブ 36 に取り付けられることも考えられる。内側チューブ 36 は、外側チューブ 44 内に配置され、外側チューブ 44 は、バイアル 28 に密封シールするように形成され、外側チューブ 44 は、内径 2.69 mm を有する。ノズル 56 は、1 ~ 3 mm の深さ 60 も有する。上記の直径の測定値は、約 1.6 の流量面積の比になる。そのような比は、上記選択されたノズル深さと共に、試料 12 を溶解し、溶解媒体および溶解した試料の混合物（すなわち、過分極溶液）をバイアル 28 から押し出すための溶解媒体 34 の望ましい流体の流れになる。

【0038】

試料 12 と比べてノズル 56 の設置は、溶解の効率に影響をやはり及ぼす。試料 12 の表面 64 とノズル 56 との間の距離 62（すなわち、「スタンドオフ」）は、溶解の効率に影響を及ぼすだけでなく、試料 12 の部分が、ノズル 56 および内側チューブ 36 を折ったり、詰まらせたりしないこと、したがって流体通路システム 10 中の流体の流れを遮らないことを確実にすることも重要である。すなわち、ノズル 56 が、試料 12 の表面 64 にあまりに近くに設置される場合、溶解媒体 34 がノズルを通じて注入される前に、試料 12 が、溶け、再凍結してノズル 56 を塞ぐことがある。一実施形態では、スタンドオフ 62 は、5 mm に設定されており、上記のノズル寸法と組み合わせられる。スタンドオフの測定値とノズルの寸法のこの組み合わせは、過分極試料 12 の溶解が所望のやり方で実現されるある特定の構成を与える。特定の測定値が、ノズル直径 58 および深さ 60、ならびにノズル 56 と試料表面 64 との間のスタンドオフ 62 をもたらしたが、他の適切な測定値および流量面積の比を、組み込むこともできることが考えられる。流体通路システム 10 の設計時にこれらの特徴について決定された正確な値（すなわち、測定値および距離）は、溶解媒体 34 の温度、溶解媒体 34 の圧力、および過分極試料 12 の量といった値の少なくとも 1 つに基づいていることになる。スタンドオフ距離 62 は、ノズル直径 58 によって一部決定することもできる。望まれる、正確な流体の流れ特性 / 比およびスタンドオフは、少なくとも一部、これらの要因に依存する。

【0039】

ノズル 56 自体は、いくつかのやり方で内側チューブ 36 の第 1 の端部 42 に取り付けることができる。ノズル 56 を内側チューブ 36 の出力端部 42 に設置する一方法は、別個の異なるノズル構成要素を内側チューブ 36 に設置することを含む。外側チューブ 44 およびバイアル 28 内に内側チューブ 36 を挿入する前に、ノズル 56 は、内側チューブ 36 に設置される。ノズル 56 は、内側チューブ 36 の出力端部 42 で内側チューブ材料から形成することもでき、内側チューブ材料は、成形可能なポリマー材料から構成される。すなわち、ノズル 56 は、内側チューブのポリマー材料をポリマー材料が流れる温度まで加熱することによって形成することができる。所望のノズル直径 58 に等しい外径を有する針（図示せず）が、内側チューブ 36 の内部に挿入され、溶融している内側チューブのポリマー材料が、針に向かって流れ込む。冷却が可能である場合、ある長さおよび直径を有するノズルまたはオリフィスが形成される。したがって、ノズル 56 の正確な直径 58 および深さ 60 は、内側チューブ 36 に挿入した針の構成によって決定することができ、ノズル 56 は、流体通路システム 10 において望まれる流体の流れ特性を与えるように形成することができる。

【0040】

戻って図 1 を参照すると、いくつかの実施形態では、試料 12 の分極を助けるために、追加の処理剤 68 を収容する適宜の容器 66 が、流体通路システム 10 に含まれてもよい。一実施形態では、容器 66 は、ガドリニウム溶液 68 を収容する。試料 12 の分極前に、ガドリニウム溶液 68 が、内側チューブ 36 に注入され、バイアル 28 の中に降りて、試料 12 の過分極化を助けて改善する。すなわち、試料 12 が、液体ヘリウム槽 22 によって極低温まで下げられる前に、ガドリニウム溶液 68 は、三方弁として構成されるシリンジバルブ 40 を通じて容器 66 から放出され、容器 66 を加圧するために使用されるヘリウムガスによって内側チューブ 36 へと押し出される。ガドリニウム溶液 68 は、このヘリウムガス圧によって内側チューブ 36 を通じて下に押し出され、バイアル 28 に入っ

10

20

30

40

50

て試料 1 2 と混合する。バイアル 2 8 中に存在するヘリウムガス雰囲気は、ガドリニウム溶液 6 8 と試料 1 2 の混合を含めて、適切な混合が生じることを可能にする。任意の過剰ガスの体積は、保持収納器 4 8 中の通気口 7 0 などの流体通路システム 1 0 中に存在する通気口を通じて押し出される。ガドリニウム溶液 6 8 と試料 1 2 を適切に混合すると、用意された試料は、液体ヘリウム槽 2 2 によって極低温まで下げられ、上記のように過分極化のために磁場に導入される。流体通路システム 1 0 中の容器 6 6 の包含物は、適宜のものであり、化合物または原料が、その分極前に試料 1 2 に加えられることになる場合のみ必要とされる。

【 0 0 4 1 】

図 3 を次に参照すると、流体通路システム 1 0 の別の実施形態は、過分極試料 1 2 を溶解するためのシステム 1 0 に溶解媒体 3 4 を供給するためのデュアルシリンジまたは注入器 7 2、7 4 を含むものとして示されている。例えば、試料 1 2 の pH の調整、濾過、または安定に対する要求により、その他の可能なものより良い pH の調整が要求される場合に、この 2 つのシリンジ構成は、実施され得る。溶解媒体 3 4 は、2 つの部分に分割され、一方の部分は、試料 1 2 のピルビン酸を中和するために必要とされる塩基 7 6 の水溶液を収容する。溶解媒体 3 4 の第 2 の部分は、緩衝塩 7 8 (例えば、T R I S) の水溶液で構成される。2 つの溶解媒体の構成部品 7 6、7 8 は、2 つの電動式または空気圧式シリンジ 7 2、7 4 に設置されており、これらは共に、流体通路システム 1 0 の内側チューブ 3 6 に接続される。塩基 7 6 および緩衝塩 7 8 の少なくとも 1 つは、適切な温度まで加熱されて、過分極試料 1 2 の溶融および溶解を可能にする。溶解過程を開始するとき、両シリンジ 7 2、7 4 は、それらの内容物を内側チューブ 3 6 に分配する。デュアルシリンジ 7 2、7 4 による塩基 7 6 および水性緩衝塩 7 8 の分配は、溶解媒体 3 4 中の塩基 7 6 の濃度を調整するように電氣的に制御される。すなわち、緩衝塩 7 8 と混合するために内側チューブ 3 6 に注入された塩基 7 6 の量は、塩基 7 6 が、試料 1 2 の化学量の量の溶解したピルビン酸によって連続的に適合されるように制御される。過分極試料 1 2 が、完全に溶解されるとき、緩衝塩の水溶液を収容できるシリンジ 7 4 のみが、流体を内側チューブ 3 6 に分配し続けることになる。次いで、水性緩衝塩 7 8 が、外側チューブ 4 4 およびフィルタ 5 4 を通じて保持収納器 4 8 の中にボラス (b o l u s) (すなわち、過分極溶液) を駆動する。

【 0 0 4 2 】

図 4 に示すように、フラスコ 5 5 の一実施形態では、フラスコは、その入口ポートにわたって装着したゴムの隔壁 8 0 を備える。非金属材料から構成されるスパイク 8 2 が、外側チューブ 4 4 の第 2 の端部 5 0 に装着され、外側チューブ 4 4 からフラスコ 5 5 へ過分極溶液を移送するために隔壁 8 0 を通り抜けるように構成される。過分極溶液は、外側チューブ 4 4 からスパイク 8 2 を通じてフラスコ 5 5 に押し込まれる。所望量の過分極溶液が、フラスコ 5 5 に移送されてしまうと、スパイク 8 2 は、フラスコ 5 5 を、流体通路システム 1 0 から容易かつ迅速に取り除くことが可能にする。

【 0 0 4 3 】

図 5 に示すように、スパイク 8 2 は、ある軸に沿って 3 . 0 mm のより大きい直径 8 6 と、別の軸に沿って 0 . 3 mm のより小さい直径 8 8 とを有する楕円形の針 8 4 を備える。戻って図 4 を参照すると、楕円形に設計された針 8 4 は、円形針とは対照的により多くのカット状の切り込みを備え、例えば約 3 2 mm の厚さを有する隔壁 8 0 を通り抜けるものであり、したがって、その中に挿入中に隔壁 8 0 および針 8 4 に及ぼす力を減少させる。ある軸に沿って直径が減少した楕円形の設計を有するが、針 8 4 の剛性は、隔壁 8 0 を通じて挿入中に、そこに及ぼされる力に耐えるための強さを針 8 4 に与えるようになっている。さらに、針 8 4 は、外側チューブ 4 4 とフラスコ 5 5 の間の過分極溶液の流量に影響を与えないような大きさに作製される。代替の実施形態では、スパイク 8 2 および針 8 4 は、外側チューブ 4 4 上であると共に収納器 4 8 の内側に配置されてもよい。

【 0 0 4 4 】

(図 5 に示す) 流体通路 9 0 と、外側チューブ 4 4 とフラスコ 5 5 との間に流体接続を

形成するように針 8 4 の長さに沿って垂直に間隔をおいて配置した流体通路穴 9 2 も、スパイク 8 2 の針 8 4 に含まれる。流体通路穴 9 2 は、溶液が穴 9 2 を通じて押し出されるときに過分極溶液を拡散させる噴霧ノズル/ジェットとして働くように設計されている。流体通路穴 9 2 によってもたらされる拡散は、溶液のより大部分が異なる方向に押し出されるので、過分極溶液の均質化の改善をもたらす。この拡散によって、さらされる溶液の表面積がより大きくもなり、これによって患者に注入する前に、過分極溶液の温度の低下を可能にする。

【 0 0 4 5 】

上記の流体通路システム 1 0 は、図 1 に示すように内側チューブ 3 6 および外側チューブ 4 4 を備えるが、他の構成の実施も可能であることも考えられる。次に、図 6 を参照すると、流体通路システム 1 0 は、平行な配列で配置した溶解流体通路 3 6 および送達流体通路 4 4 を有するように構成される。そのような構成では、送達流体通路と溶解流体通路の両方がスライドシールユニットを二分するので、スライドシールは、送達流体通路と溶解流体通路の両方の長さを移動することができることが理解される。溶解流体通路は、バイアル 2 8 に流体連通して溶解媒体をシリンジ 3 2 からバイアルに移送し、それによって試料 1 2 を溶解する。送達流体通路は、バイアル 2 8 にシールされて、必要に応じて、溶解媒体 3 4 と溶解した試料 1 2 の混合物を過分極溶液の形態でバイアルから移送して、フラスコ 5 5 に送達される。

10

【 0 0 4 6 】

したがって、本発明の一実施形態によれば、流体通路システムは、内部に薬品を収容するバイアルと、バイアルに流体連通している出力端部、および溶解媒体を収容する圧力容器に取り付けられた入力端部を有する溶解流体通路と、バイアルに密封取り付けされた第 1 の端部を有し、そこから溶解した薬品および溶解媒体の混合物を輸送するための送達流体通路とを備える。流体通路システムは、また混合物を受け取るように送達流体通路の第 2 の端部に接続された保持収納器と、溶解媒体の流れを制御するために圧力容器と溶解流体通路との間に配置された溶解流体通路バルブと、送達流体通路から保持収納器への混合物の流れを制御するための送達流体通路バルブも備える。

20

【 0 0 4 7 】

本発明の別の実施形態によれば、磁気共鳴 (M R) イメージングに使用される材料を分極させるポーライザシステムは、過分極化される材料を極低温まで冷却するための極低温冷却システムと、磁場を生成し、材料を過分極化させるように、極低温冷却システムの周りに配置された超伝導磁石とを備える。ポーライザシステムは、また過分極物質を溶解および送達するための流体送達システムも備える。流体送達システムは、内部に過分極化させる材料を収容する試料収納器と、内部に溶解媒体を収容するシリンジと、それを通じて溶解媒体を受け取りおよび輸送するためのシリンジに接続された内側チューブとをさらに備え、この内側チューブは、溶解媒体および過分極物質が流体接触している内部体積を有する試料収納器に流体連通している。流体送達システムは、また試料収納器に密封接続された外側チューブも備え、溶解媒体および溶解した過分極物質で構成される過分極溶液を試料収納器から運び出すようになっている。

30

【 0 0 4 8 】

本発明のさらに別の実施形態によれば、流体通路システムを製造する方法は、過分極化される固体材料を内部に収容するバイアルに対して、外側チューブの第 1 の端部を密封シールするステップと、バイアルの内部体積に流体連通している出力端部を有する内側チューブを、外側チューブ内に配置するステップとを含む。この方法は、また内部に溶解媒体を有するシリンジを内側チューブの入力端部に接続するステップと、溶解媒体および溶解した過分極物質から構成される過分極溶液を内部で受けるように、保持収納器を外側チューブの第 2 の端部に接続するステップも含む。

40

【 0 0 4 9 】

本発明は、好ましい実施形態の観点で説明されており、明示的に述べたものに加えて均等物、代替形態、修正形態も可能であり、添付の特許請求の範囲内であることが認められ

50

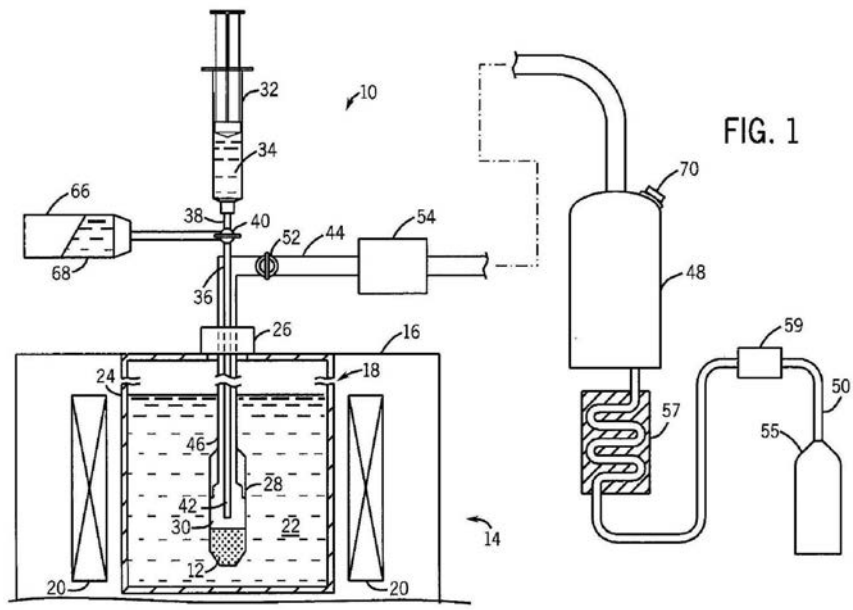
よう。

【符号の説明】

【 0 0 5 0 】

1 0	流体通路システム、システム	
1 2	試料、固体試料、凍結した試料、溶解した試料、過分極試料	
1 4	ポーライザ装置、装置	
1 6	真空チャンバ	
1 8	極低温冷却システム	
2 0	超伝導磁石	
2 2	液体ヘリウム槽	10
2 4	収納器	
2 6	スライドシール	
2 8	バイアル	
3 0	内部体積	
3 2	圧力容器、シリンジ	
3 4	溶解媒体	
3 6	内側チューブ、チューブ、可撓性内側チューブ、溶解流体通路	
3 8	入力端部	
4 0	流体通路バルブ、バルブ、シリンジバルブ	
4 2	出力端部、第 1 の端部	20
4 4	外側チューブ、チューブ、送達流体通路	
4 6	第 1 の端部、チューブ	
4 8	収納器、保持収納器	
5 0	第 2 の端部	
5 2	流体通路バルブ、バルブ、送達流体通路路バルブ、外側チューブバルブ	
5 4	フィルタカートリッジ、E P A フィルタカートリッジ、フィルタ、熱交換器	
5 5	受取容器、フラスコ、容器 / フラスコ	
5 6	ノズル	
5 7	熱交換器	
5 8	ノズル直径、直径	30
5 9	追加の無菌フィルタ、フィルタ	
6 0	深さ	
6 2	選択された距離、距離、スタンドオフ、スタンドオフ距離	
6 4	表面、試料表面	
6 6	容器	
6 8	追加の処理剤、ガドリニウム溶液	
7 0	通気口	
7 2	デュアルシリンジまたは注入器、電動式または空気圧式シリンジ、シリンジ、デュアルシリンジ	
7 4	デュアルシリンジまたは注入器、電動式または空気圧式シリンジ、シリンジ、デュアルシリンジ	40
7 6	塩基	
7 8	緩衝塩、水性緩衝塩	
8 0	ゴムの隔壁、隔壁	
8 2	スパイク	
8 4	楕円形の針、楕円形に設計された針、針	
8 6	より大きい直径	
8 8	より小さい直径	
9 0	流体通路	
9 2	流体通路穴、穴	50

【 図 1 】



【 図 2 】

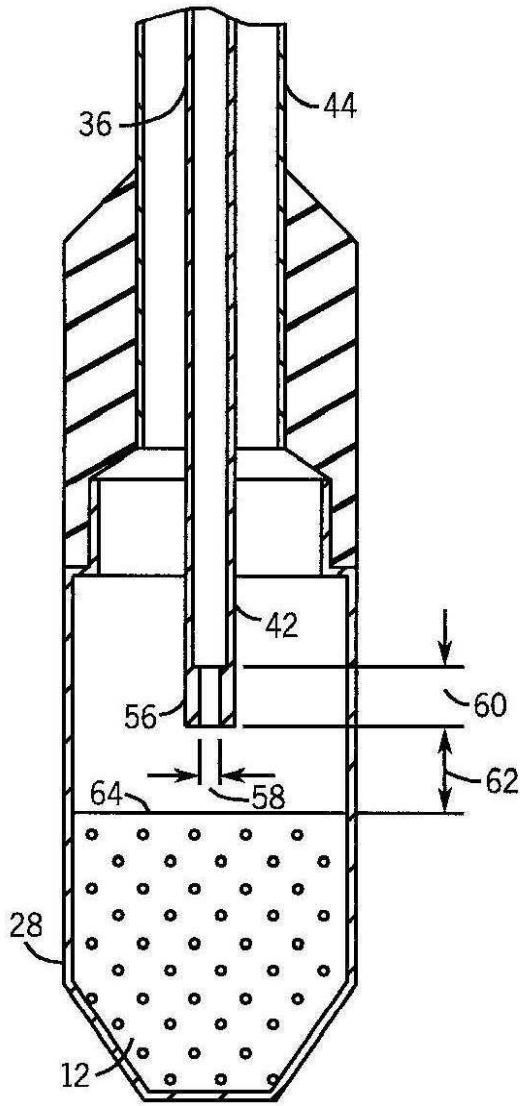


FIG. 2

【 図 3 】

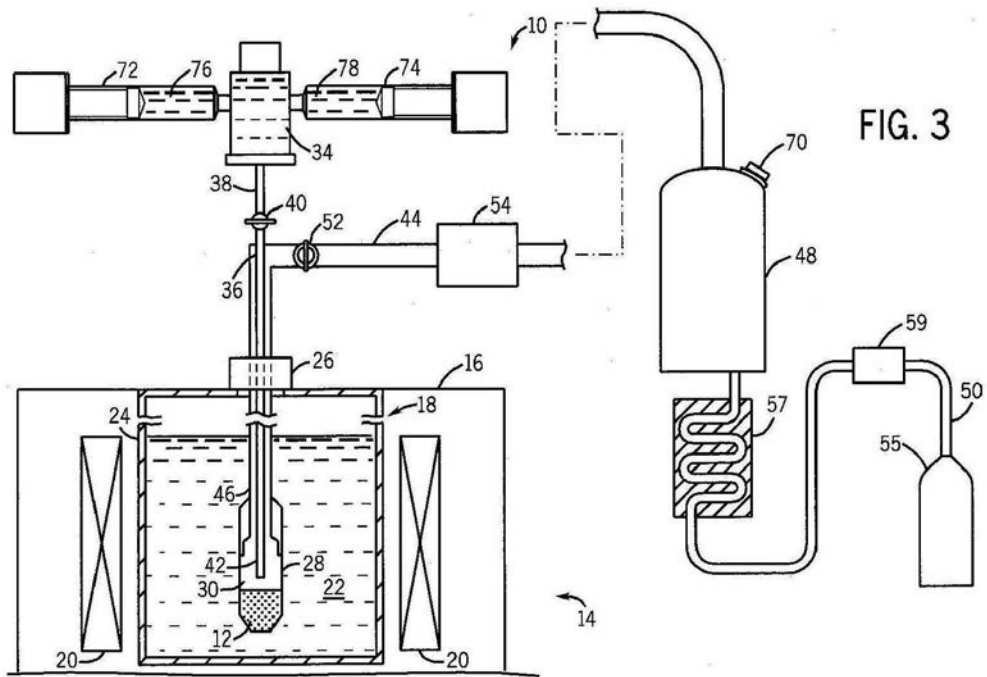
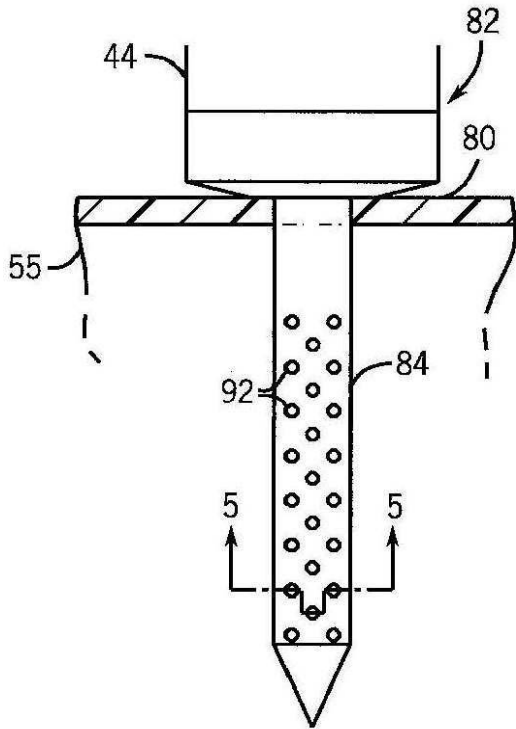


FIG. 3

【 図 4 】

FIG. 4



【 図 5 】

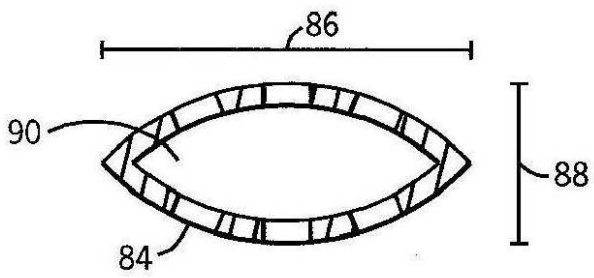
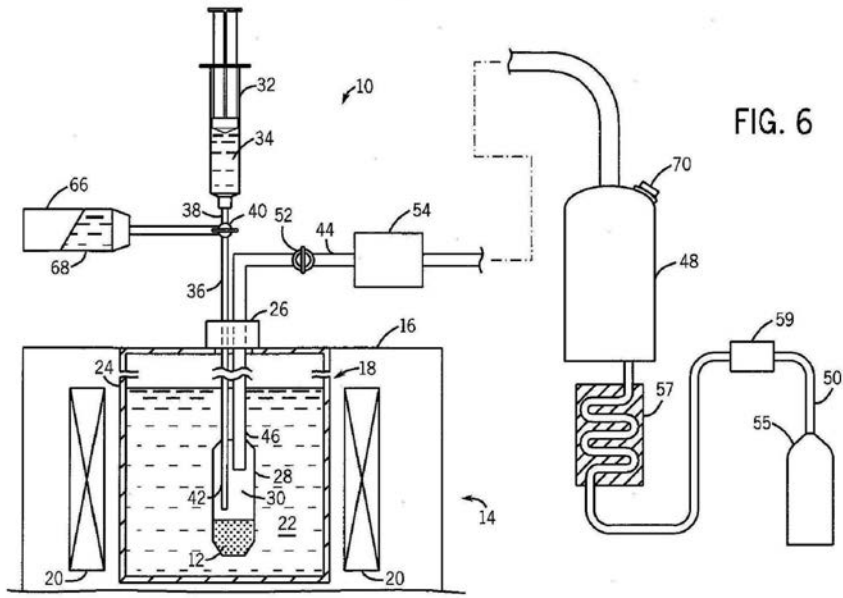


FIG. 5

【 図 6 】



フロントページの続き

- (72)発明者 ジョン・アーサー・アーバーン
アメリカ合衆国、ニューヨーク州・12866、サラトガ・スプリングス、ティンバー・レーン、
7番
- (72)発明者 ヤン・ヘンリック・アーデンカヤー - ラーセン
アメリカ合衆国、ニューヨーク州・12309、ニスカユナ、ビルディング・ケイ1-3エイ59
、ワン・リサーチ・サークル、グローバル・リサーチ・ゼネラル・エレクトリック・カンパニイ
- (72)発明者 アンドリュー・マイケル・リーチ
アメリカ合衆国、ニューヨーク州・12309、ニスカユナ、ビルディング・ケイ1-3エイ59
、ワン・リサーチ・サークル、グローバル・リサーチ・ゼネラル・エレクトリック・カンパニイ
- (72)発明者 エリック・ジョン・テルフェヤン
アメリカ合衆国、ニューヨーク州・12309、ニスカユナ、ビルディング・ケイ1-3エイ59
、ワン・リサーチ・サークル、グローバル・リサーチ・ゼネラル・エレクトリック・カンパニイ
- (72)発明者 デイビッド・キー・ディートリッヒ
アメリカ合衆国、ニューヨーク州・12309、ニスカユナ、ビルディング・ケイ1-3エイ59
、ワン・リサーチ・サークル、グローバル・リサーチ・ゼネラル・エレクトリック・カンパニイ
- (72)発明者 デイビッド・ブランドン・ホウィット
アメリカ合衆国、ニューヨーク州・12309、ニスカユナ、ビルディング・ケイ1-3エイ59
、ワン・リサーチ・サークル、グローバル・リサーチ・ゼネラル・エレクトリック・カンパニイ
- (72)発明者 ピーター・ミラー
アメリカ合衆国、コネチカット州・06339、レドヤード、ノースウインド・サークル、12番
- (72)発明者 アーンスト・ウォルフギヤング・スタウトナー
アメリカ合衆国、ニューヨーク州・12309、ニスカユナ、ビルディング・ケイ1-3エイ59
、リサーチ・サークル、1番、グローバル・リサーチ・ゼネラル・エレクトリック・カンパニイ

Fターム(参考) 4C096 AA11 AA13 AA15 FC14

【外国語明細書】

2013144107000001.pdf