

[51] Int. Cl⁷

G01R 33/28

C07C 69/675

C07C 67/303

A61K 49/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00807782.7

[45] 授权公告日 2005 年 5 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1203321C

[22] 申请日 2000.5.17 [21] 申请号 00807782.7

〔30〕 優先権

[32] 1999. 5.19 [33] GB [31] 9911681.6

[86] 国际申请 PCT/GB2000/001897 2000.5.17

[87] 国际公布 WO2000/071166 英 2000.11.30

[85] 进入国家阶段日期 2001.11.19

[71] 专利权人 尼科梅德成像有限公司

地址 挪威奥斯陆

[72] 发明人 O·阿克塞尔松 C·奥洛夫松

A·莫根斯特杰尼 G·汉松

H·约翰尼松

J·H·阿登克杰尔-拉森

审查员 方 波

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

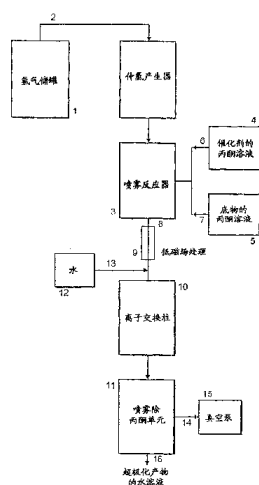
代理人 刘元金 王其灏

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 4 页

[54] 发明名称 工艺

[57] 摘要

本发明提供一种磁共振(MR)造影剂的制备工艺,该工艺包括:i)得到一种可氢化不饱和底物化合物与用来氢化该底物化合物的催化剂在溶剂中的溶液;ii)将该溶液以液滴形式导入含有氢气(H₂)的室内,该氢气富集有仲氢(p-¹H₂)和/或正氘(o-²H₂),从而氢化该底物以形成一种氢化的成像剂;iii)任选地,将所述氢化成像剂置于场强低于地球周围场强的磁场中;iv)任选地,将所述成像剂溶于水介质中;v)任选地,将所述催化剂从所述成像剂在所述水介质的溶液中分离出来;vi)任选地,将所述溶剂从所述成像剂在所述水介质的溶液中分离出来;vii)任选地,冷冻所述成像剂溶于所述水介质的溶液。



ISSN 1008-4274

1. 一种磁共振造影剂的制备工艺，该工艺包括：
 - i) 得到一种可氢化不饱和底物与一种用来氢化该底物的催化剂在溶剂中的溶液；和
 - 5 ii) 将所述溶液以液滴形式导入含有氢气的室中，该氢气富集有仲氢和/或正氘，从而氢化所述底物以形成一种氢化成像剂。
2. 如权利要求 1 所要求的工艺，其中将所述氢化成像剂置于磁通量密度小于 $50\mu\text{T}$ 的磁场中。
3. 如权利要求 1 所要求的工艺，其中将所述成像剂溶解于一种水
10 介质中。
4. 如权利要求 3 所要求的工艺，其中将所述催化剂从所述成像剂在所述水介质中的溶液中分离出来。
5. 如权利要求 3 所要求的工艺，其中将所述溶剂从所述成像剂在所述水介质中的溶液中分离出来。
- 15 6. 如权利要求 3 所要求的工艺，其中冷冻所述成像剂在所述水介质中的溶液。
7. 如权利要求 2 所要求的工艺，其中所述磁通量密度小于 $1\mu\text{T}$ 。
8. 如权利要求 2 所要求的工艺，其中所述磁通量密度小于或等于 $0.1\mu\text{T}$ 。
- 20 9. 如权利要求 2 所要求的工艺，其中所述磁通量密度按从地球周围的磁通量密度到低于 $0.1\mu\text{T}$ 的磁通量密度，然后又回到地球周围磁通量密度的方式循环。
10. 如权利要求 9 所要求的工艺，其中所述磁通量密度从地球周围的磁通量密度到低于 $0.1\mu\text{T}$ 的磁通量密度所需的时间为 <1 毫秒量级，然后又回到地球周围磁通量密度所需的时间为 $10-10000$ 毫秒量级。
25
11. 前述的权利要求中任何一项所要求的工艺，其中所述工艺直接在水中进行，并且其中所述底物和所述催化剂都是水溶性的。
12. 如权利要求 1 所要求的工艺，其中所述催化剂是一种铈络合
30 物。
13. 一种氢化设备，它包括带有一个液体出料口的氢化室，该出料口与一根导管相通，此导管通向液滴发生器的进料口，再连接到溶

剂除去室，

所述氢化室带有一个氢气进料口及一个带有另一个液滴发生器的溶液进料口，

- 所述导管包括一个位于所述氢化室与所述溶剂除去室之间的催化
5 剂除去室，且带有一个液体进料口，所述溶剂除去室带有一个气体出料口和一个液体出料口。

14. 如权利要求 13 所要求的设备，其中所述氢化设备还带有磁屏蔽，使得至少部分所述氢化室内和/或至少部分所述导管内的磁通量密度 $<50\mu\text{T}$ 。

- 10 15. 如权利要求 14 所要求的设备，其中所述磁通量密度为 $<1\mu\text{T}$ 。

16. 如权利要求 14 所要求的设备，其中所述磁通量密度为 $<0.1\mu\text{T}$ 。

17. 如权利要求 13-16 中任何一项所要求的设备，其中在所述氢化室与所述催化剂除去室之间，所述导管装备有一个液体进料口。

- 15 18. 一种制备氨基酸、医药品或活体诊断试剂、核酸、结合受体的分子、或用于体外磁共振研究的试剂的工艺，其特征在于所述工艺包括一个氢化步骤，其中，底物与氢化催化剂的溶液被喷雾进入含有富集有仲氢和/或正氘的氢气的室中。

工艺

本发明涉及用于不饱和化合物的仲氢或正氘诱导核自旋极化的一种工艺和设备，更优选用来制备用于核磁共振成像过程的造影剂。

氢分子($^1\text{H}_2$)存在两种不同的形态，即核自旋为反平行和反相位(单线态)的仲氢与核自旋为平行或反平行和同相位(三线态)的正氢。室温平衡态下，仲氢(p- H_2)与正氢(o- H_2)的比值大约为 1:3。80K 平衡态下，比值约为 48:52，20K 平衡态下，比值约为 100:0(实际上，约为 99.8:0.2)。

对比而言， ^2H 核的核自旋数(S)为 1 而非 1/2 的氘(D_2 或 $^2\text{H}_2$)存在九种不同的形态：三种反对称的仲态和六种对称的正态。室温下，正氘(o- D_2)仲氘(p- D_2)混合物中正氘与仲氘的比值约为 2:1，60K 下，比值约为 3:1，20K 下，比值约为 98:2。(氘在约 19K 凝固)

在专利 W099/24080 中，这里列入供以参考，它描述了怎样利用仲氢来催化氢化不饱和化合物，从而把仲氢分子的反平行质子核自旋转移到这些不饱和化合物上，并把核自旋极化从仲氢衍生质子转移到氢化后化合物中的非氢非零核自旋核(即 $S \neq 0$)上，例如， ^{13}C 或 ^{15}N 核。以这种方式，这类非零核自旋核就能获得相当于一千特斯拉或更高磁场中所能获得的自旋极化(超极化)。从这些超极化核发射出来的核磁共振信号就如同以超极化 ^3He - MRI 进行核磁共振成像那样用于核磁共振成像中。

同样用氘来氢化也能得到类似的核自旋超极化，更具体地，用正-氘或用氢($^1\text{H}_2$)/氘($^2\text{H}_2$)的混合物，尤其用氘或氢/氘的下述混合物：其中，氢的 p/o 比值和氘的 o/p 比值大于室温平衡值(1:3 和 2:1)，例如，比值对应于温度低于 80K，更具体地低于 40K，优选液氮温度(4K) - 30K，尤其优选氢分子及/或氘分子的熔点 - 25K 的平衡值。

氢化及/或氘化如底物分子内的不饱和键，从而在由不饱和键相关联的每个原子上引入 ^1H 或 ^2H 原子，这样就把氢/氘的自旋分布引进了氢化的底物分子上，该分布在常温下不是平衡分布。当底物分子包含非零核自旋($S \neq 0$)核时(自然丰度或大于自然丰度的同位素丰度)，尤其当这些氢化底物的非零核自旋($S \neq 0$)核在分子结构意义上

与氢化引入的 ^1H 或 ^2H 原子接近时, 那么引入的 ^1H 或 ^2H 原子就会诱导一个在常温下不同于平衡分布的 $S \neq 0$ 核的核自旋分布。这些引入质子/氘核和氢化底物中 $S \neq 0$ 核的非平衡核自旋分布能用于包括活体 MRI 在内的核磁共振成像(MRI)技术中的信号增强。

- 5 术语“超极化”在这里用来表达氢化底物内非零核自旋成像核在常温至生理温度(例如, $25 \sim 40^\circ\text{C}$)下的非平衡核自旋分布。更具体地讲, 是氢化底物内非零核自旋成像核的基态与激发态的布居差值大于平衡态布居差值的一种分布。

10 术语“成像核”是指氢化底物内产生磁共振(MR)信号的核, 该信号在核磁共振成像(MRI)技术中用来产生映像。因此, 例如, 成像核可能是一个 ^{13}C 或 ^{15}N , 它通常距离通过氢化底物而引入的 ^1H 或 ^2H 核最多为 4 个键, 或它也可以是通过氢化非对称不饱和底物而引入的一个 ^1H 或 ^2H 核。(由于底物的不对称性, 两个引入氢的共振频率不一样)。

- 15 专利 W099/24080 的确描述了能成功实施仲氢氢化的方法, 我们现已发现为 MRI 利用 $p\text{-H}_2$ 及/或 $o\text{-D}_2$ 诱导超极化的氢化反应, 该氢化反应最好通过混合气态富集仲氢及/或正氘的氢(即其中 $^1\text{H}_2$ 的 $p:o$ 比值大于 1:3, 具体地大于 3:7, 更具体地大于 1:1, 及/或 $^2\text{H}_2$ 的 $o:p$ 比值大于 3:2, 具体地大于 3:1, 更具体地大于 4:1)与喷雾不饱和化合物与氢化催化剂的溶液来实施。

20 从一方面看, 本发明提供一种 MR 造影剂的制备工艺, 该工艺包括:

 i) 得到一种可氢化不饱和底物化合物与该底物化合物的氢化催化剂在溶剂中的溶液;

- 25 ii) 将该溶液以液滴形式导入含富集仲氢($p\text{-}^1\text{H}_2$)及/或正氘($o\text{-}^2\text{H}_2$)的氢气(H_2)室中, 从而氢化该底物以形成一种氢化成像剂;

 iii) 任选地, 把该氢化成像剂置于比地球地磁场强更弱的磁场中;

 iv) 任选地, 把该氢化成像剂溶于水介质中;

- 30 v) 任选地, 把该催化剂从该成像剂在水介质中的溶液中分离出来;

 vi) 任选地, 把该溶剂从该成像剂在水介质中的溶液中分离出

来;

vii) 任选地, 冷冻该成像剂在水介质中的溶液。

在本发明工艺的可选步骤(iii)中, 让该氢化成像剂受低强度磁场处理, 这一步能达到很好的效果, 除非 MR 成像工艺使用由正氘(o-D₂) (即气体中包含的D₂满足 o-D₂:p-D₂比值大于2:1) 氘化引入的氘核作为成像核。可以在氢化开始后的任一阶段实施低场处理, 其实, 本发明的整个工艺都在低场下进行; 然而希望低场处理在加入水之前进行(可选步骤iv), 以防止水中可能存在的顺磁性物质(例如, 作为微量的杂质, 或溶解的顺磁性氧)以及因水中的质子本身具有弛豫效应而引起的低场超极化损失。据此, 优选低场处理从氢化反应介质开始(例如, 至少部分反应室被置于低磁场下), 及/或从反应介质抽离反应室开始。可以通过使用市场上能购买得到的如 μ -金属材料的磁屏蔽来实施低场处理(例如, 在低于50 μ T, 优选低于1 μ T, 非常优选低于0.1 μ T的磁场下), 而且将用于本发明工艺中的部分或全部设备置于如专利W099/24080所述的一个磁屏蔽容器中, 效果更好。

作为替代的方法, 可以通过一个双层 μ -金属管来实施低磁场处理, 该双层 μ -金属管能给出一个低于1 μ T, 更优选低于0.5 μ T, 非常优选低于0.1 μ T的磁场。

优选地, 可以通过一个具有特殊磁场形貌的磁屏蔽区域来实现低磁场处理。磁屏蔽是一个多层 μ -金属管, 层的安排使样品从离开地磁场到进入一个场强低于0.1 μ T的磁场只要几毫秒。样品然后通过一组螺旋型管道和一个较低程度的磁屏蔽区域缓慢地回至地磁磁场。这个过程能有效地实现从质子至杂核的极化转移。

外部磁场从“地磁磁场”到小于1 μ T, 优选大约0.1 μ T的磁场, 然后再缓慢恢复至“地磁磁场”的这种循环能够使极化从新生成的氢化造影剂中的质子转移到同一分子中具有更长极化寿命的一个核上, 优选¹³C或¹⁵N核。该工艺的时控非常重要。要想此过程最有效, 样品必须突然离开地磁磁场区域, 然后缓慢地恢复至地磁磁场。本文中“突然”意指 ≤ 1 毫秒的量级, “缓慢”意指10-10000毫秒的量级, 优选100-1000毫秒。

磁场屏蔽可以由 μ -金属制成, 并能由三个如内径分别为80, 25和12mm的同心管组成。在屏蔽的一端, 所有三层叠在一起以获得最

大的屏蔽作用，并且内径为，例如 1mm 的玻璃管是直的。自屏蔽区的中间开始，只保留外层屏蔽，玻璃管螺旋盘绕出去，并且内径扩至，例如 3mm，使磁场强度更缓慢地增大。螺旋管在出了屏蔽区外还有几厘米。

5 因为 μ -金属能缓慢地被外场磁化，尤其在成像磁体附近，所以磁场屏蔽还装备有去磁线圈。去磁方法包括，在去磁线圈中通以约 5A、50Hz 的交流电，然后把电流缓缓降至零。整个过程需一至几分钟，并优选每天去一次磁。该线圈可用 1mm 漆包铜线制成，总绕数大约为 2000 绕。

10 止流系统是让刚制备的仲氢氢化产物在这里通入一个磁场屏蔽区域内的抗磁体(线圈)。磁场屏蔽可以是一个双层 μ -金属管，其屏蔽能力为：当线圈中无电流通过时，剩余磁场强度小于 $0.1 \mu\text{T}$ 。一开始，当样品进入线圈时，通以电流以产生地磁场数量级的磁场。然后断开电流，再缓慢回升至起始态。这样就能成功地实施质子到杂核的
15 极化转移。

多数成像剂因下述两个原因之一而需要上述低场处理，首先，它促进从引入的 ^1H 或 ^2H 核到成像核(例如， ^{13}C 或 ^{15}N 等核)的极化转移。第二，该道处理能把 MR 信号的线型从积分值为零的反相位多重谱线转化为有利于成像的净信号的多重谱线。

20 所用的可仲氢化底物可以是一种如专利 W099/24080 所述的材料。对于活体成像研究，优选底物是一种未氢化及氢化两种形态都具有生理相容性的材料。对于 ^2D -MR 研究，对随后将进行氢化的不饱和键来讲，希望底物分子是非对称的，特别优选在不饱和键的 4 个键之内是非对称的(例如， $\text{H}_5\text{C}_2\text{OOCCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 被认为在 $\text{C}=\text{C}$ 双键 2 个键
25 之内是非对称的)。

对于生物或准生物过程或合成高聚物(例如，肽，聚核酸等)的合成的体外或活体 MR 研究，优选底物是可氢化成参与此类反应的分子，例如，氨基酸、核酸、一类能结合受体的分子等，不论是天然分子或类似物。

30 本发明工艺中的步骤(i)所用的溶剂可以是任何能方便得到的，并能作为溶解底物及催化剂的溶剂的材料。然而优选挥发性有机溶剂(例如，丙酮)，尤其那类与水能混溶的溶剂，尤其优选它本身不是水

(非 $^1\text{H}_2\text{O}$)，并且特别优选是全氘代的(例如， $\text{C}^2\text{H}_3\text{OC}^2\text{H}_3$ 和 d_6 -丙酮)。当成像剂用于活体 MR 研究时，优选溶剂具有生理相容性。优选真空，如喷雾-闪蒸等办法除去溶剂(可选步骤(vi))。但是也可以用其它快速除溶剂办法如亲和性技术等。

- 5 优选溶剂的用量是氢化反应过程中，把底物、催化剂及成像剂保持在溶液中所需的最少量或接近最少量。

作为替代方法，反应也可以用水溶性底物及水溶性催化剂直接在水里进行。这种方法更简单也更快，因为它不需要除去溶剂那道工序。

- 10 氢化催化剂优选是一种如专利 W099/24080 所述的那类，例如，金属络合物，特别是一类铑络合物。

- 富集的氢，它可以为纯 ^1H 或 ^2H ，或 $^1\text{H}_2$ 或 $^2\text{H}_2$ 的混合物(也许包含一些 HD)，任选地包含其它的气体，但优选不含氧或其它反应性或顺磁性气体，可以通过冷却氢(即 $^1\text{H}_2$ 、 $^2\text{H}_2$ 等)来制备，优选冷却到低于
15 80K，更优选冷却到低于 30K，尤其优选冷却到低于 22K，并允许核自旋态平衡，优选在有 Fe_3O_4 、 Fe_2O_3 、活性炭等固相平衡促进剂存在下制备。然后，优选把富集的氢从平衡装置内分离出来，并且任选地在使用前储存，优选在如 20~80K 的低温下储存。专利 W099/24080 描述了富集氢的制备及储存方法，其内容包括于此以供参考。

- 20 至于氢化反应，任选地在，例如 50~100 巴压力下，把富集氢注入反应室中，并将催化剂和底物溶液以液滴形式通过如喷雾或原子气化方式导入反应室中。如果希望，可以通过把分离的催化剂溶液与底物溶液进行混合，制成溶液。为了保证适当的混合，可使用分配器或多个喷嘴，并且可通过机械搅拌或适当成型反应室壁的形状，使反应
25 混合物能在其中流动，以便混合反应室的物质。喷嘴最好为气动型的，其中用仲氢作原子化气体。与静态喷嘴相比，该类喷嘴能更好地混合气体与液体，能形成更小的液滴，并且能更快地喷雾。此过程可以用如回路反应器或管式反应器等流动反应器连续进行，或者也可以是间歇式过程。但优选以连续或脉动流将富集氢和喷雾将溶液导入反
30 应器中，连续或间歇地从反应器底部除去液态溶液，以及连续或间歇地从反应器中排出未反应气体。优选流入反应器的富集氢和溶液为温控的，以保证反应器内的气-液滴相处于所希望的温度上。温控可通

过提供带温度传感器的输入管线、加热或冷却夹套来实现。

- 完成氢化和其它的可选步骤后，尽管一般优选低场处理，但优选成像剂与水混合。所用的水优选为无菌的，并优选基本上不含有顺磁性污染物。然后优选将所得到的水溶液进行处理以除去氢化催化剂，
- 5 方法是，例如，通过一根离子交换柱，优选一根不含顺磁性污染物的离子交换柱。水可以为温控的，可以在混合室内把水和成像剂溶液进行混合，以保证水溶液以合适的温度进入离子交换柱。强酸型的、钠离子荷电的离子交换树脂，如 DOWEX 1X2 - 400(道化学公司)和 Amberlite IR-120(都可从Aldrich化学公司购得)树脂可以方便地用来除去典型的金属络合物氢化催化剂，为了加快离子交换，优选树脂
- 10 仅仅低度交联，例如，2%二乙烯基苯交联的磺化的、载有钠离子的聚苯乙烯树脂。

- 用喷雾闪蒸的方法能方便地除去非水溶剂，例如，把水溶液喷雾至容器中，施加真空，用惰性气体，优选如氮气之类的非顺磁性气体
- 15 把非水溶液的有机溶剂赶出容器。事实上，一般优选施加 2~10 巴的氮气压力来实现液体组份通过氢化设备的流动。

- 所得到的成像剂水溶液可以冷冻储存，或者也可以任选地在经过稀释或另加如 PH 调节剂、配位剂等其它溶液组份后直接用于 MR 成像或光谱方法中。例如，这种直接使用可包括，连续灌输或选择性地注射或灌输 1 个或多个剂量单位。快速浓注尤其引人注目。
- 20

从开始氢化到最后除去溶剂的整个过程可以在不到 100 秒内很方便地得以实施，实际上，在短至 10~20 秒内产生几个剂量单位是可行的，因为 10~20 秒比如此制得的造影剂介质中的许多成像剂中的成像核的 T_1 短得多。

- 25 希望在本发明工艺中，与成像剂接触的表面基本上不含顺磁性材料，例如，如专利 W099/17304 所述，由用来盛装超极化 ^3He 的玻璃材料制成，或者用金或氘代聚合物制成。与非水溶剂（如丙酮）接触的表面必须能耐丙酮，并且阀门可以用耐溶剂的特氟隆或含硅部件进行磁控。

- 30 本发明的工艺可以方便地自动化和计算机控制。

从另一方面来看，本发明提供了一种氢化设备，它包括一个带有液体出口的氢化室，该出口与导管相通，此导管通向液滴发生器的进

料口(如, 喷嘴), 再连接到溶剂除去室。

该氢化室带有一个氢气进料口和一个配备了另一个液滴发生器的溶液进料口。

5 该导管包括一个位于该氢化室与溶剂除去室之间的催化剂除去室(例如, 含有一种离子交换树脂), 优选在该氢化室与催化剂除去室之间配备一个液体进料口(如, 水进料口), 该溶剂除去室带有一个气体出料口(如, 联接真空源)和一个液体出料口(如, 通向任选的制剂室, 然后通向管理装置或通向剂量单位接受器(如, 一个注射器)), 以及

10 该氢化设备还带有一个磁屏蔽, 以使至少部分该氢化设备及/或至少部分该导管(优选液体(水)进料口的上游部分)内的磁场强度 $<50\ \mu\text{T}$, 更优选 $<1\ \mu\text{T}$, 非常优选 $<0.1\ \mu\text{T}$ 。

明显地, 如果本发明的工艺用水溶性底物和水溶性催化剂直接在水中进行, 那就不需要溶剂除去室。

15 优选本发明的设备还装备有适于材料投料的储罐和混合室, 例如, 一个富集氢储罐、一个水储罐、一个氢化催化剂及/或可氢化底物溶液储罐、多个造影介质其它组份的储罐、一个混合催化剂与底物溶液的混合室、一个混合水与流出氢化室的溶液的混合室等。同样, 优选氢化室还带有移除氢的排气孔, 并且优选不同的室和储罐带有氮

20 气源和氮气进气口, 以驱动其所盛物料进入或通过该设备。尤其优选该设备还包括一个富集氢发生器、多个阀门、多个阀门调节器和一个控制设备操作的计算机控制单元。

优选磁屏蔽系统是可移除式的, 这样, 当需要用 ^2H 成像时, 就可将其移去。

25 优选本发明设备所用的室和导管是可密封的, 以防止空气进入; 而且, 优选该设备带有容许脱气, 尤其是除去表面吸附氧的阀门和进出口。

优选输入本发明设备的水已经过脱氧, 例如, 用氮气处理过。

30 本发明设备中的“室”所具有的内截面面积可大于该室的进料或出料口的内截面面积(流动方向上); 或者流动方向的截面面积可基本不变, 即管可以当进料口-室-出料口使用。

在制备 MR 造影剂中使用均相催化“喷雾氢化”的方法很新颖。

同样，该氢化方法在制备氨基酸和医药品中也很新颖。该方法快速且有效，它构成本发明的另一个方面。由此来看，本发明提供了一种制备氨基酸、医药品或活体诊断试剂的工艺，其特征在于该工艺包括一个氢化步骤，其中，底物与氢化催化剂的溶液被喷雾至含氢室中。

- 5 当用 ^2H : ^1H 之比例超过 9:1 的气体，即用 $p\text{-D}_2$ 来实施氢化反应时，也可考虑使用非均相催化剂，此时，需要使用过滤或其它特殊的去除技术来除去催化剂。

本文参考的所有出版物的内容都包括于此以供参考。

- 10 本发明工艺和设备的实施方案将参考下列非限定性实施例和附图加以详述。

图 1 依据本发明的设备的示意图；

图 2 部分图 1 设备的示意图；

图 3 另一部分图 1 设备的示意图；

图 4 本发明其它方面示意图；

- 15 参照图 1，来自气瓶 1 的氢气 ($^1\text{H}_2$) 通过管道 2 被注入 $p\text{-}^1\text{H}_2$ 发生器，随后进入氢化室 3。来自储罐 4 的氢化催化剂溶液和来自储罐 5 的可氢化底物溶液分别通过管线 6 和 7 进料到反应室 3 的喷嘴。沉在反应室 3 底部的液体通过导管 8，经由双层 μ -金属管道 9，即内部场强小于 $0.1\mu\text{T}$ 的磁屏蔽区域，再进入离子交换柱 10，然后到达溶剂除去室 11 内的喷嘴中。在液体进入离子交换柱之前但流出磁屏蔽区域之后，来自储罐 12 的水通过管道 13 加入。溶剂除去室 11 通过管道 14 与真空泵 15 相连，真空泵用来除去如丙酮之类的非水溶剂。留在室 11 中的液体通过导管 16 移出。

- 25 参照图 2，可以看出氮气 (3 巴) 用来将来自储罐 4 和 5 的催化剂和底物溶液驱动至带有水套的混合室 17，然后进入氢化室 3 的喷嘴 18 (可以是气动的)，反应室 3 装备有带阀门的氢气通气口 19。或者，底物及催化剂的计量和混合可以用计算机控制的泵来控制 (没有示出)。氮气可用来驱动收集氢化反应室的液体，并通过磁屏蔽系统 9 与氮气驱动的来自储罐 12 的水混合。再看图 3，溶液/水混合物通进带水套的混合室 20，接着流过 2~4cm 长的离子交换柱 10，该交换柱包含 400 目磺化的聚苯乙烯/2%DVB，到达溶剂除去室 11 中的喷嘴 21。为保证完全除去非水溶剂，除去室 11 带有一个缓冲冷井 (没有示出)，
- 30

它位于真空泵之前的第二个容器之前 - 这样会减除否则加于真空泵的突然负载。水溶性“造影介质”从溶剂除去室 11 排放出来后可以直接使用; 或者也可以缓冲其 pH 值和调节其离子强度(例如, 加入等离子体阳离子)。

- 5 有两种优选的操作模式; 在其中一种模式中, 该设备用来灌满已取下的注射器, 然后注射造影介质; 在第二种模式中, 该设备持续输送小剂量造影介质于与病人相连的导管中。第二种方式利于更容易地成像, 因为操作员可以通过调节 MR 成像剂来获得令人满意的图象。

参照图 4, 设备 30 将超极化溶液输送进注射器 31 中。31 上连接
10 有一个三通转换阀 32。注射器直立, 推杆朝上以保证溶液中无空气。转动三通转换阀 32 能将溶液注射进导管 33。具有一定容积和低摩擦系数的注射器或空腔 34 就连接在注射靶 35 之前, 注射器 34 吸收死空间和可能产生的气泡。

实例 1

- 15 在室 A 中, 加入(双环[2, 2, 1]2, 5-庚二烯)-[1, 4-双(二苯基膦基)丁烷]-四氟硼酸铯(I) (93.5mg) 在氦气鼓泡丙酮(5ml) 中的溶液, 在室 B 中加入 2-乙酰氧基丙烯酸(110mg, 0.85mmol) 在氦气鼓泡丙酮(5ml) 中的溶液。室 E 中注满氦气鼓泡的蒸馏水。将 2% 交联的、用水溶胀过、荷电为钠离子的磺化聚苯乙烯型离子交换树脂装入离子交换柱
20 中。42°C 的水通过装置内的夹套循环。依据下表 1 所示的方案, 运行控制各个阀门的计算机程序以启动实验。程序以 LabView 编写。程序结束后, 用注射器移出室 G 底部的超极化 O-乙酰基乳酸水溶液样品。

3m³/hr 2 级隔膜泵用来提供真空, 3 巴的氦气用作驱动压力源。

- 喷嘴为普通的商用燃油炉喷嘴, 室 D 中喷嘴的规格为 60° 锥角,
25 1.5 美式加仑/hr, 室 G 中喷嘴的规格为 80° 锥角, 1.0 美式加仑/hr。磁阀为 8W, 24DC, 带三元乙丙 (EPDM) 胶垫圈。

磁屏蔽系统由两个同心 μ 金属管制成。

实例 2

- 超极化溶液由上接一根长 50mm 管道的仲氢造影剂设备输送。三
30 通转换阀与该管道连接作为注射器。注射器直立, 推杆朝上以保证溶液无空气。气泡会浮至顶部然后停留在那里。转动三通转换阀, 溶液可注射进长 3200mm、直径为 0.76mm 的转移导管。由此造成的死体积

为 1.5ml。紧挨在套管“注射靶”(例如, 一个 venflon 或蝴蝶)前, 有一个容积一定和低摩擦系数的注射器与三通管道相连。此注射器收集来自转移管的死空间和可能产生的气泡。用一个固定螺丝来防止注射器的推杆离开管筒。当注射器盛满后, 注射液通过套管注射到靶上。带磨砂玻璃筒和推杆的注射器适用于这套装置。

用上面描述的这套设备, 可以将 0.33ml/s 的生理盐水注射进老鼠的尾部静脉。

表1

网号 时间/秒	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	说明
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	开始
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	加压
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	注满水管直到检测到溢流
1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	注满催化剂和底物管道直到检测到溢流
0.2	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	间歇地把催化剂和底物加入C
0.2	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	循环15次
10	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	允许在C中增大压力, 排空D
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	用仲氢充满D, 排空G
12	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	把混合物喷进D干燥溢流传感器
5	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	将反应混合物吸至F
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	加水并混合
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	喷进G
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	在G中升压
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	以大气平衡G中的压力
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	结束

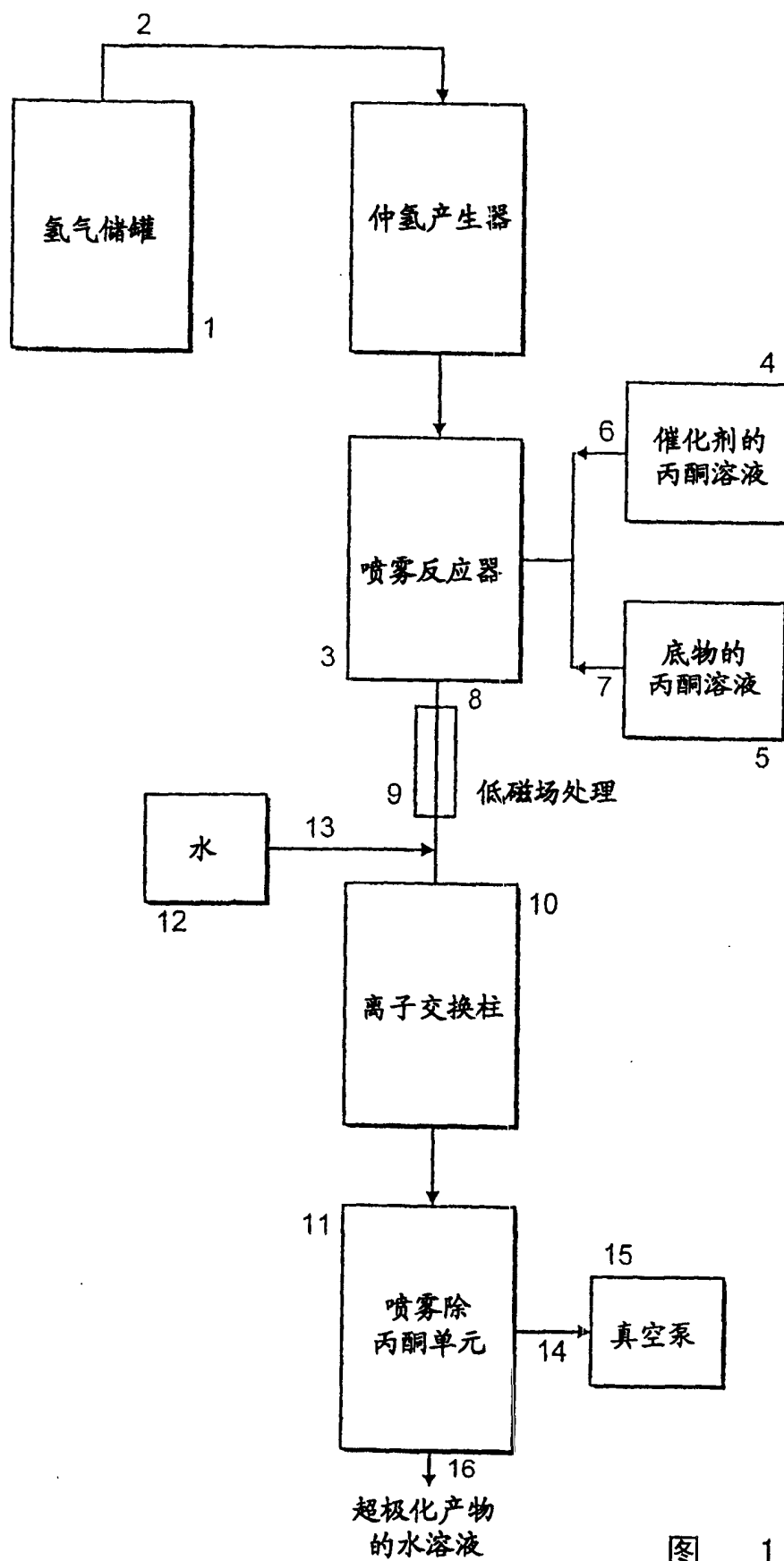


图 1

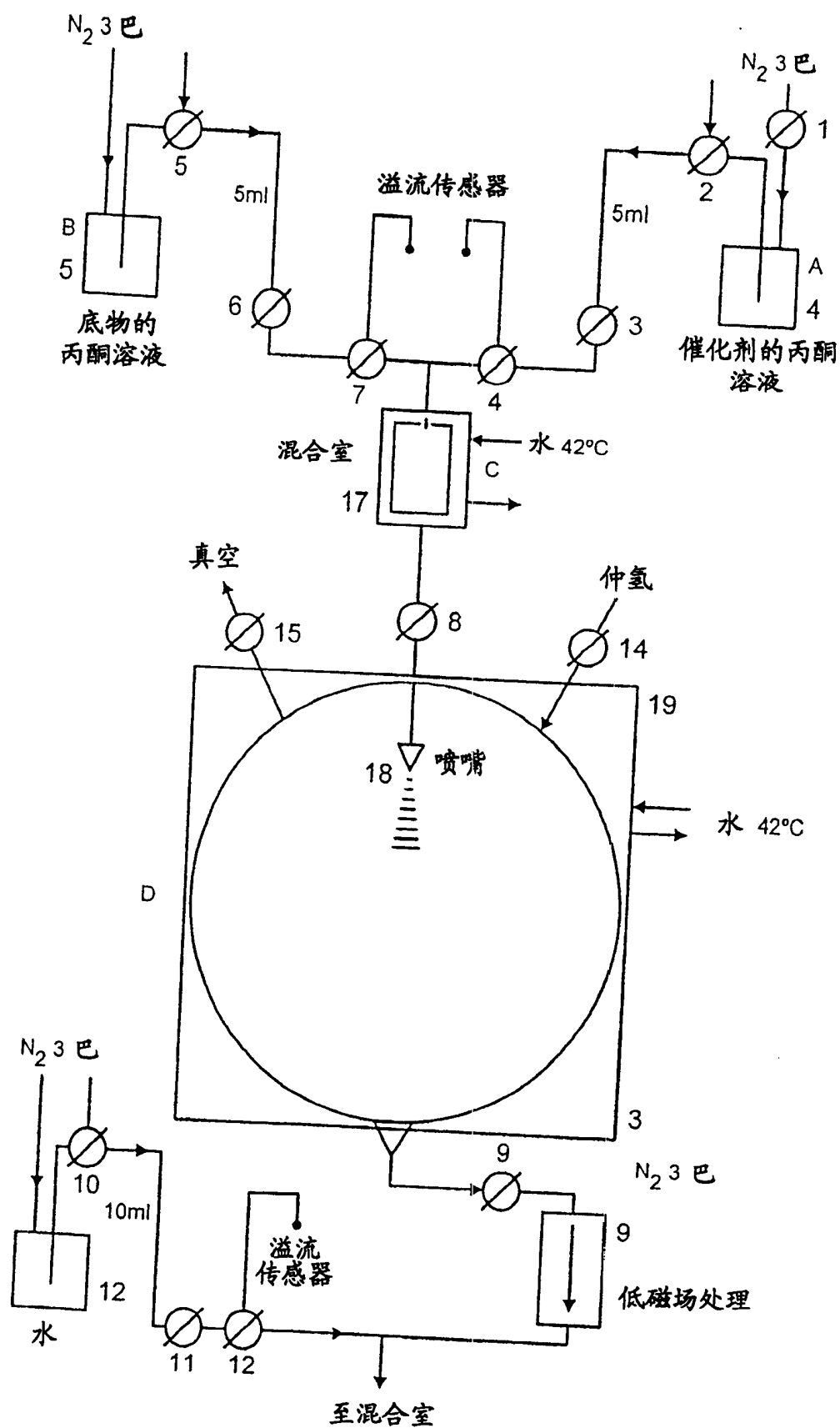


图 2

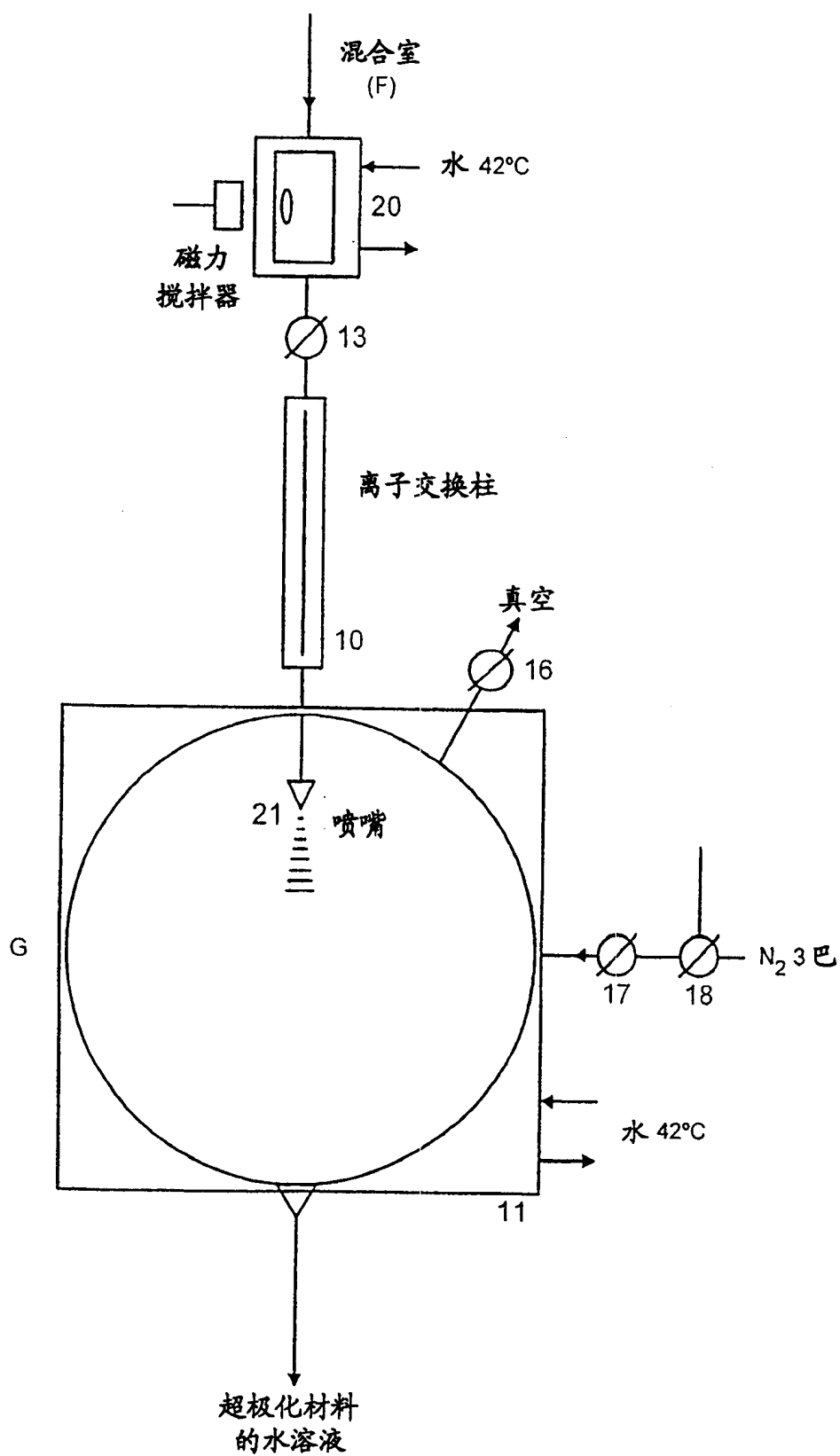


图 3

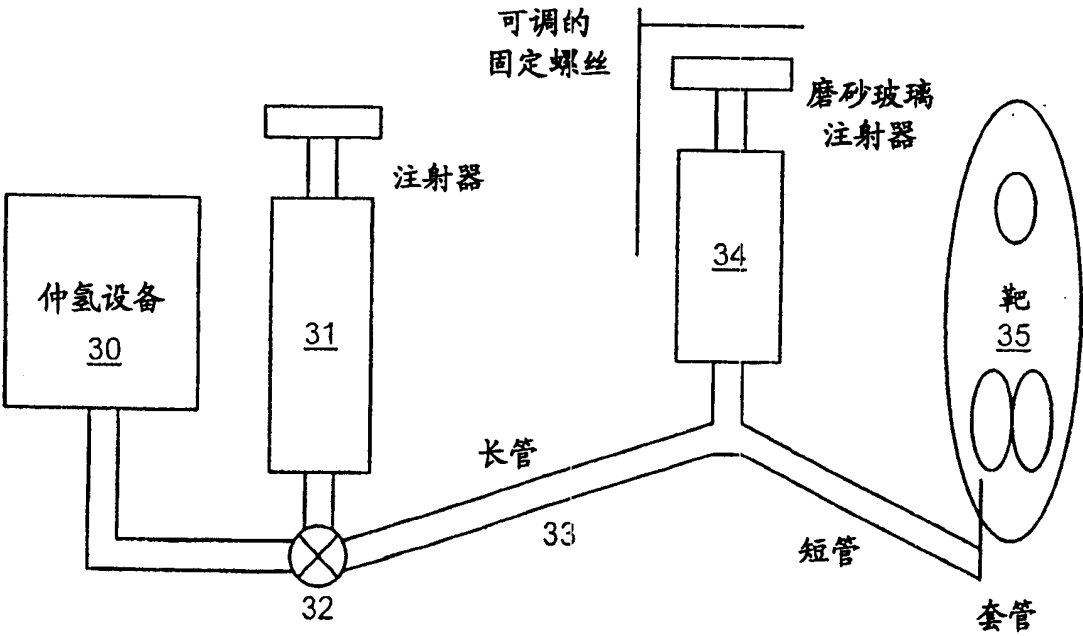


图 4