



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01815595.2

[43] 公开日 2003 年 11 月 12 日

[11] 公开号 CN 1455873A

[22] 申请日 2001.9.12 [21] 申请号 01815595.2

[30] 优先权

[32] 2000.9.13 [33] NO [31] 20004561

[86] 国际申请 PCT/GB01/04085 2001.9.12

[87] 国际公布 WO02/23209 英 2002.3.21

[85] 进入国家阶段日期 2003.3.13

[71] 申请人 安盛药业有限公司

地址 挪威奥斯陆

[72] 发明人 S·彼得松 I·罗伊恩巴赫

S·曼松 O·阿克赛尔松

M·塔宁 S·安德松

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

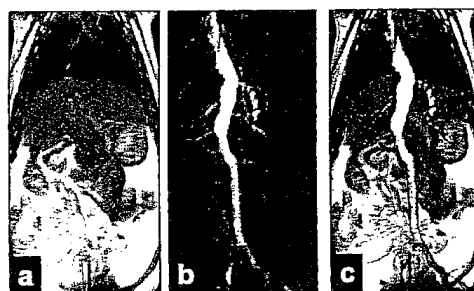
代理人 周慧敏 王其灏

权利要求书 4 页 说明书 10 页 附图 1 页

[54] 发明名称 涉及使用超级化对比剂的磁共振成像方法

[57] 摘要

本发明提供了一种对比度增强的样品磁共振成像方法,所述方法包括:a)将包含非零核自旋原子核的超极化磁共振对比剂施用进入用于脉管系统流体动力学研究的所述样品中,b)将所述的样品或部分样品暴露于选定频率的辐射中,以激发在所述非零核自旋原子核中的核自旋跃迁,c)利用任意合适的包含脉冲序列的操作方法检测来自所述样品的磁共振信号。本发明还提供新的化合物。



1. 一种对比度增强的样品磁共振成像方法，所述方法包括：
  - a) 把包含非零核自旋原子核的超极化磁共振对比剂施用进入用于脉管系统流体动力学研究的所述样品中，
  - 5 b) 将所述的样品或部分样品暴露于选定频率的辐射中，以激发在所述非零核自旋原子核中的核自旋跃迁，
  - c) 利用任意合适的包含脉冲序列的操作方法检测来自所述样品的磁共振信号，
  - d) 任选地确保根据身体的心律和/或呼吸节奏来门控执行脉冲序
  - 10 列和/或施用对比剂，
  - e) 任选地，由所述检测得到的信号生成图像、光谱数据、动态流动数据、灌注数据、血容积数据和/或任意其它合适的生理数据。
2. 权利要求1所述的方法，其中所述对脉管系统的流体动力学研究包括血管造影研究。
- 15 3. 权利要求1所述的方法，其中所述数据的获取利用了Stajskal-Tanner方法。
4. 前述权利要求任一项所述的方法，还包括使用了标记或饱和技术。
5. 前述权利要求任一项所述的方法，其中所述非零核自旋原子核
- 20 选自 $^1\text{H}$ 、 $^3\text{Li}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{29}\text{Si}$ 和 $^{31}\text{P}$ 。
6. 前述权利要求任一项所述的方法，其中所述非零核自旋原子核选自 $^1\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 和 $^{31}\text{P}$ ，优选地其中所述原子核是 $^{13}\text{C}$ 原子核。
7. 权利要求6所述的方法，其中磁共振对比剂具有的有效的原子核 $^{13}\text{C}$ 极化程度大于1%，优选大于95%。
- 25 8. 权利要求6所述的方法，其中磁共振对比剂是富集在羰基或季碳位置上的 $^{13}\text{C}$ 。
9. 权利要求8所述的方法，其中对所述富集 $^{13}\text{C}$ 的化合物邻接所述 $^{13}\text{C}$ 原子核进行氘标记。
10. 权利要求6-9的任一项所述的方法，其中所述 $^{13}\text{C}$ 原子核被一个或多个非活性原子核或者选自O、S、C或者双键或三键的实体包围。
- 30 11. 一种化合物，其分子式(I)为：



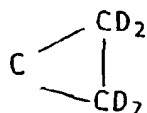
( I )

其中各个 X 独立地是 D、CD<sub>3</sub>、CD<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CONR<sup>1</sup><sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H 和 OCHO,

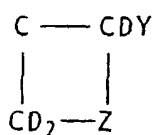
其中 R<sup>1</sup> 独立地是 H 或 Me,

或者两个 X 基团与其连接的 C 原子构成 3 元环

5



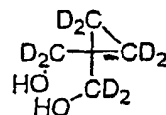
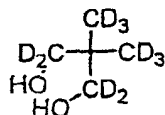
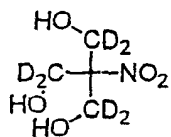
或 4 元环



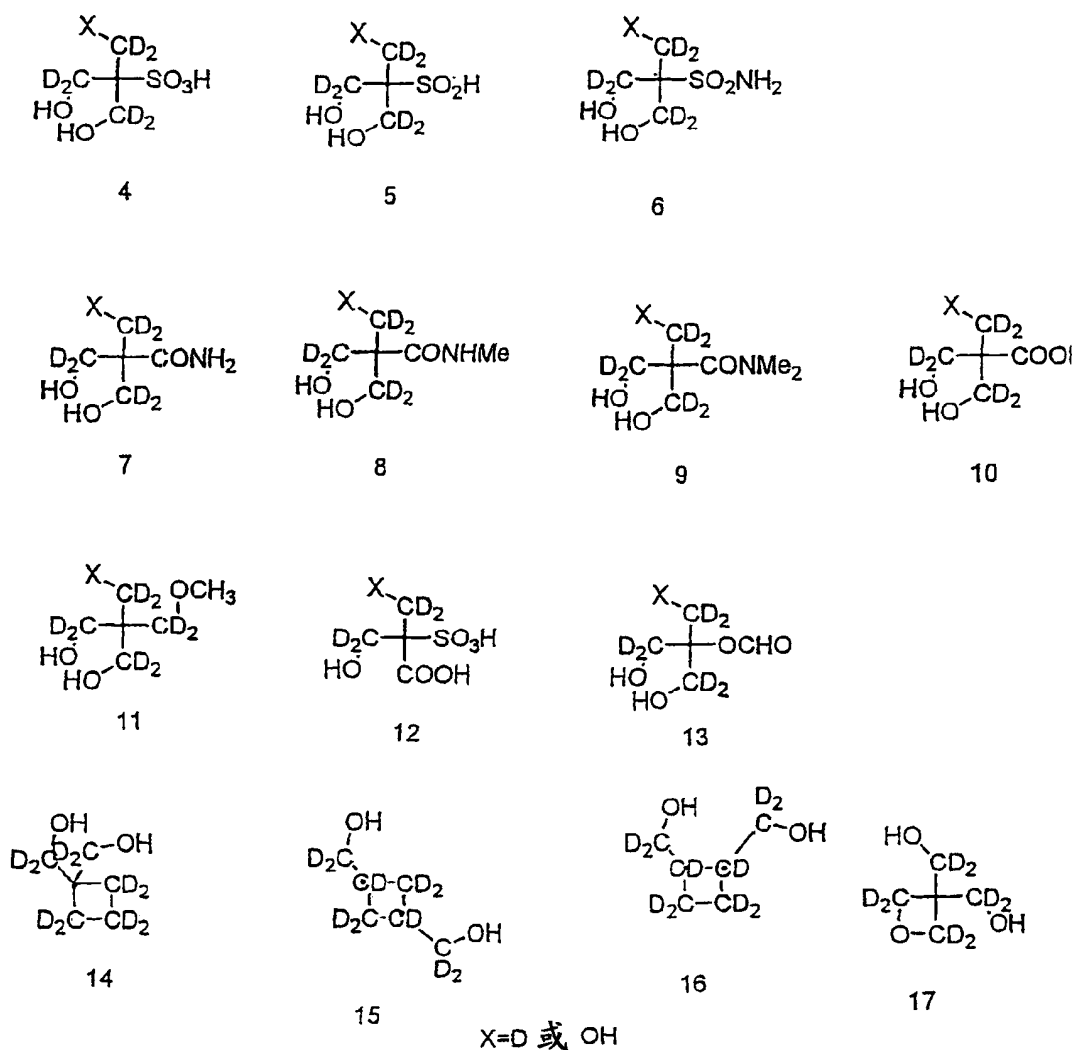
其中 Y 是 D 或 CD<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>

而 Z 是 CD<sub>2</sub>、CD(CD<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>) 或 O,

10 限定条件是 该化合物 不包括 下列任意一个:



12. 权利要求 11 所述的化合物, 其选自下列分子式:



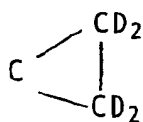
13. 式 (I) 化合物在权利要求 1-10 任一项所述方法中的应用:



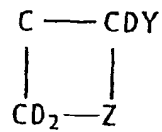
其中各个 X 独立地是 D、CD<sub>3</sub>、CD<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>H、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CONR<sup>1</sup><sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H 和 OCHO,

其中 R<sup>1</sup> 独立地是 H 或 Me,

或者两个 X 基团与其连接的 C 原子构成 3 元环



或 4 元环



其中 Y 是 D 或  $\text{CD}_2\text{OR}^1$

而 Z 是  $\text{CD}_2$ 、 $\text{CD}(\text{CD}_2\text{OR}^1)$  或 O。

14. 如权利要求 13 中限定的分子式 (I) 化合物的应用, 用于在  
5 包含通过对人或非人进行磁共振成像而生成磁共振图像步骤的诊断方  
法中使用的磁共振成像剂的制造。

15. 在生理上可耐受的磁共振成像剂合成物, 其包括磁共振成像  
剂连同一种或多种生理上可耐受的载体或赋形物, 所述成像剂包括如  
权利要求 13 中限定的分子式 (I) 的化合物。

10

## 涉及使用超级化对比剂的磁共振成像方法

5 本发明涉及磁共振成像方法 (MRI)，尤其是用于磁共振血管造影术 (MRA) 和用于脉管系统的流体动力学研究以及新颖的超级化对比剂在其中的应用。

由于磁共振成像的非侵害性，以及在诊断研究过程中不必让病人暴露于诸如 X-射线之类有潜在危害的辐射中，所以磁共振成像成为对临床医师极具吸引力的诊断技术。

10 磁共振信号强度取决于成像原子核的核自旋状态之间的群体差异。为了得到不同组织类型的磁共振图像之间的有效对比度，很久以来人们就知道对患者施用磁共振对比剂 (如顺磁性金属物质)，磁共振对比剂影响在施用区域或集聚区域的弛豫时间。

15 现今的对比度增强的 MRA 是基于注入顺磁性对比剂以缩短存在于血管中的氢原子的弛豫时间。通过使用重复时间 (TR) 短的成像脉冲序列，背景得到了抑制。但是  $T_2$  弛豫时间短会导致采集时间短、采样速率高以及信噪比 (SNR) 减小。

20 血管造影术还可以利用 “in-flow” 技术不需任何对比剂而实现。这种方法也依靠使用重复时间短的序列来抑制要成像容积中存在的固定自旋。因此，将会导致采样速率高以及 SNR 减小。

25 增强对比度的 MRA 和 “in-flow” 方法两者都可以利用最大亮度投影 (MIP) 软件技术以生成血管造影片。这种方法使产生与 X-射线方式生成的血管造影片相仿的投影图象成为可能。但是，利用这种方法生成的图象质量要求很高的对比度噪声比 (CNR)；由于对周围组织没有足够的抑制，因此没有干扰信号是很难实现的。

30 因此，本发明的一个方面涉及一种解决上述缺陷的 MRA 方法。通过利用体外核自旋极化和施用核自旋极化的磁共振对比剂，这样就可以改进 MRA 测量方法。这些试剂包括其结构能够在均匀磁场中发射磁共振信号的 (例如  $^1\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{29}\text{Si}$  与  $^{31}\text{P}$  原子核) 以及具有长的  $T_1$  弛豫时间的，且优选地具有另外的长  $T_2$  弛豫时间。

体外方法的优点在于可以避免将全部的或实质上全部的极化试剂施用到被研究的样品上，而同时在磁共振成像剂中仍然可得到所希望

的核自旋极化。因此这样的方法较少受生理因素的限制，例如在体内技术中由试剂的施用能力、生物降解能力与毒性产生的限制约束。

当使用超极化的磁共振对比剂时，若检测原子核不是氢，则可以完全消除背景信号。因此有可能不仅限于使用 TR（此时用以采集血管造影片）短的脉冲序列。可以利用替代的序列以及线性扫描方法，替代的序列能更有效地使用可用极化，诸如多次回波序列（例如 RARE、EPI、GREASE）、全平衡梯度序列（例如 true FISP）、稳态梯度序列。本发明的优点在于简化了对微观流动信息的提取。

本发明利用超极化的对比剂进行磁共振血管造影术（MRA），它的一些优点如下所述：

- 获取的图像不带有背景信号，
- 不需要利用脉冲序列技术来抑制固定自旋，
- 以任意方向显示血管的投影图像，
- 高信噪比，可用于冠状血管造影，和
- 15 - 由于  $T_1$  弛豫时间长，所以可以增强远离注入点的血管的图像。

已经开发了包括在施用包含非零核自旋的原子核（例如  $^3\text{He}$ ）的对比剂和测量磁共振信号之前，对所述对比剂进行的体外核自旋极化的技术。

还已经证实的是，在体外可以对包括例如  $^{13}\text{C}$  和  $^{15}\text{N}$  的化合物超极化，以产生可注射的极化的对比剂，例如通过由惰性气体的极化转移，通过“强力”，通过动态核极化（DNP）或逆氢方法（参见，例如，本发明申请人的专利公开文本 WO-99/35508 和 W099/24080，其披露的内容通过引用而包含在本说明书中）。这些技术中的某些使用了极化转移试剂，其定义为适于引起磁共振对比剂体外极化的任意试剂。

对本发明的整体而言，可以使用任意合适的超极化方法。实际上，它并不取决于所使用的超极化方法。但是，在许多情形下优选的是使用逆氢和 DNP 的超极化方法。

在进行体外超极化步骤之后，优选地将任意的极化转移试剂从包括极化磁共振对比剂的混合物中分离出去。然后利用任意合适输送系统 30 系统将极化磁共振对比剂施用到身体且注射进入病人，以进行脉管系统的血管造影的和/或流体动力学研究。

因此本发明的一个方面涉及一种对比度增强的样品磁共振成像方

法，样品优选地是人体或非人类的动物体，所述方法包括：

- a) 例如通过注射将包含非零核自旋原子核的超极化磁共振对比剂施用进入用于血管造影研究的所述样品，
- b) 将所述样品或部分所述样品暴露于选定频率的辐射中，以激发在所述非零核自旋原子核中的核自旋跃迁，
- c) 利用任意合适的包含脉冲序列的操作方法检测所述样品的磁共振信号，
- d) 任选地确保根据身体的心律和/或呼吸节奏门控执行脉冲序列和/或施用对比剂，
- 10 e) 任选地，由所述检测得到的信号生成图像、光谱数据、动态流动数据或生理数据。

在某些研究中且依照具有零背景信号的本发明的一个优选方面，可以通过利用沿着所研究讨论血管的希望方向进行投影来生成血管造影片。由于没有背景信号，因此减小了出现“背褶皱”非自然信号的风险。这对本发明另一个优选方面即进行冠状血管造影特别有用。以任意给定方向对心脏作等同厚度切片的图像可以用于生成整个心脏的投影。这个方法模仿了X-射线血管造影术的实现方式。

在现今使用的用于研究脉管系统例如用于微观流动（灌注）的传统流体动力学方法中，方法是基于在对比度丸药通过期间记录信号衰落或者通过利用标记跟踪法记录信号衰落来实现的。该标记跟踪法利用了从标记区域到成像区域的血液流入并且测量信号强度变化作为计算灌注图的依据。这种方法产生的灌注图和局部大脑血容量（rCBV）图具有有限的信噪比。

在传统的速度测量情形中，方法基于信号相位数据并且信号媒介是血液或者包含例如Gd-基的对比剂的顺磁性对比介质的血液。但是，这种利用相位法的速度测量对由环境组织引起的相位误差敏感。

当超极化的磁共振对比剂用于本发明提供的方法时，若检测原子核不是氢，则可以全部消除背景信号。因此，除了可以使用那些TR时间短的脉冲序列以外，还可以使用其它的脉冲序列。可以利用替代的序列以及线性扫描方法，替代的序列能更有效地使用可用极化，诸如多次回波序列（RARE、EPI、GREASE）、全平衡梯度序列（例如 true FISP）、稳态梯度序列。本发明的优点在于简化了对微观流动信息的

提取。

因此由另一个方面来看，本发明提供了一种对脉管系统的流体动力学研究方法，由此克服了上述缺陷。用于获取流动和微观流动5 的测量值和/或定量数据的方法是优选的。尤其优选的是用于获取灌注、流速、流动曲线、组织灌注图与局部血容量（包括局部大脑血容量（rCBV）数据）的方法。

因此本发明在另一个方面涉及对样品的一种对比度增强的磁共振成像方法，样品优选地是人体或非人类的动物体，所述方法包括：

- 10 a) 例如通过注射将包含非零核自旋原子核的超极化磁共振对比剂施用进入用于脉管系统流体动力学的所述样品，
- b) 将所述样品或部分所述样品暴露于选定频率的辐射中，以激发在所述非零核自旋原子核中的核自旋跃迁，
- c) 利用任意合适的包含脉冲序列的操作方法检测所述样品的磁共振信号，
- 15 d) 任选地确保根据身体的心律和/或呼吸节奏门控执行脉冲序列和/或施用对比剂，
- e) 任选地，由所述检测得到的信号生成图像、光谱数据、动态流动数据、灌注数据、血容量数据和/或任意其它适合的生理数据。

依照本发明的一个优选实施例，使用的特定脉冲序列取决于待成20 像的血管类型中的流动速度。在一些情形下，对心脏的冠状动脉的成像而言优选地是快速、单脉冲序列（例如 EPI、RARE、GREASE、BURST、QUEST）。

利用由 Stajskal 等人提出的方法可以测量超极化对比剂分子的任意扩散，该方法在标准 NMR 与 MRI 文献中称为 Stajskal -Tanner 25 （ST）方法。ST 序列通过利用间隔一个  $180^\circ$  脉冲的两个等尺寸梯度脉冲对质子进行去相位以及随后进行相位重聚而工作。这种梯度/rf 脉冲序列可以组成在脉冲序列的实际数据采集部分之前的前导相。有数种不同的脉冲序列（例如自旋回波、EPI、STEAM、RARE）为了结合使用 ST 方法而进行了修改。在扩散序列的 ST 部分的应用期间，质子的 30 NMR-信号由于  $T_2$  弛豫而衰减。有效的 TE（回波时间）经常达到 60ms 或更长。因此弛豫的影响很强。这种弛豫将导致信号衰减并且导致信噪比减小。当使用具有长  $T_1/T_2$  的超极化对比介质时，由于弛豫而造成

的信号衰减将减小，此时使用的脉冲序列具有一个长时间的 TE。

没有背景信号还简化了灌注图和局部大脑血容量 (rCBV) 图的微流数据的计算。因此这种方法是本发明的优选方面。

5 由于超极化对比剂的  $T_1$  弛豫时间长，因此可以显现出远离注射点的血管，包括脑血管和肺血管，并且这是本发明的另一个优选方面。

如前面在本发明的任选步骤 (步骤 d) 所提到的那样，且为了优化用于血管造影或对脉管系统的流体动力学研究的图象窗口，有必要根据患者的心律和/或呼吸节奏门控执行脉冲序列和/或施用 (例如注射) 超极化对比剂。该门控还可以用来确保在采集一系列图象期间器  
10 官/成像容量处于相同位置。为了对要研究的容量/器官成像，门控步骤可以在对比剂介质丸药通过之前或期间执行。

在本发明的所有方面，优选的是使用一种标记或饱和技术。这种技术可用于在最后得到的图象中只显示那些通过特定血管或由给定流向进入成像区域的超极化自旋。它还可以用来去除由在成像容积 (例  
15 如在需要形象显示冠状动脉的心脏内) 给定部分中的超极化自旋产生的信号。

在采集微流/灌注数据时优选使用标记与饱和技术。这种技术可以通过终结所有的超极化来执行，终结是利用来自待研究容积的饱和脉冲并且通过观察微流引起的流入量实现的。观察是利用容积选择性图  
20 象脉冲序列来执行的。还可以利用点扫描法对任意流入小容积单元 (体素) 的流入量进行测量。进行的测量可以包括采集光谱信息和/或生理信息，以便区分不同的组织类型或/和流速。

在本发明另一个优选的方面，可以产生身体的“固有图像” (即在施用超极化磁共振对比剂之前获取的图象或者象在传统的磁共振实  
25 验中那样施用在先未经极化处理的磁共振对比剂后获取的图象) 以提供结构 (例如解剖的) 信息，据此可以叠加依照本发明方法获取的图象。因为  $^{13}\text{C}$  或  $^{15}\text{N}$  在身体中的丰度较低，所以“固有图像”通常不可用于  $^{13}\text{C}$  或  $^{15}\text{N}$  是成像原子核的情形。在这种情形下，通过摄制质子核磁共振图象可以提供解剖信息，据此可以叠加  $^{13}\text{C}$  或  $^{15}\text{N}$  图象，举例参  
30 见附图 1c。

利用标准的相衬技术和/或额外的梯度/rf 脉冲对空间信息或移动信息进行编码，可以测量流速。利用贯穿平面序列还可以测量出流速

分布图。

借助“血管造影术”一词，我们表示所有的关于任何造影血管即动脉和毛细血管系统的研究。在一些情况下，本发明也可应用于静脉测量。本发明一个优选的方面是提供了动脉的MRA成像。

5 借助“脉管系统”一词，我们表示由含血脉管即动脉、静脉以及毛细血管构成的所有系统。

借助“超极化”一词，我们指极化到室温和1T下所能得到的水平之上，极化程度优选地超过0.1%，更优选地超过1%，更加优选地超过10%。

10 超极化对比剂优选地具有长 $T_2$ 弛豫时间，优选大于1秒，更优选大于5秒。

依照本发明合适的磁共振成像剂，可以包括诸如 $^3\text{Li}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{29}\text{Si}$ 或 $^{31}\text{P}$ 以及 $^1\text{H}$ 的原子核，优选地是 $^1\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{19}\text{F}$ 和 $^{31}\text{P}$ 原子核，更优选地是 $^1\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 和 $^{31}\text{P}$ 原子核。特别优选地是 $^{13}\text{C}$ 原子核。

15 如上所述， $^1\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 和 $^{31}\text{P}$ 原子核非常适用于本发明方法，其中特别优选地是 $^{13}\text{C}$ 原子核。 $^1\text{H}$ 原子核优点在于天然丰度中浓度高，并且在所有种类的原子核中具有最高的灵敏度。 $^{13}\text{C}$ 原子核优点在于源于超极化的 $^{13}\text{C}$ 原子核的背景信号非常低，并且比例如源自 $^1\text{H}$ 原子核的低很多。 $^{19}\text{F}$ 原子核优点在于具有高灵敏度。包含 $^{31}\text{P}$ 原子核的对比剂的超极化允许使用内生物质。

20 当磁共振成像原子核是除了质子之外的原子核（例如是 $^{13}\text{C}$ 或 $^{15}\text{N}$ ）时，基本上不会有背景信号（例如， $^{13}\text{C}$ 和 $^{15}\text{N}$ 的自然丰度可以忽略不计）的干扰，且由此获益使图象对比度很高。当将磁共振对比剂自身富集高于磁共振成像原子核的自然丰度时尤其如此。因此依照本发明的方法优点在于能够提供有意义的空间加权以生成图象。

25 优选以人工方式用具有长 $T_1$ 弛豫时间的原子核（例如， $^{15}\text{N}$ 和/或 $^{13}\text{C}$ 原子核）对磁共振对比剂进行富集处理。

30 一些 $^{13}\text{C}$ 和 $^{15}\text{N}$ 原子核的长 $T_1$ 弛豫时间是特别有利的，且因此包含 $^{13}\text{C}$ 和 $^{15}\text{N}$ 的一些磁共振对比剂优选地用于本发明方法。优选地，极化的磁共振对比剂具有有效极化程度大于0.1%的原子核 $^{13}\text{C}$ ，更优选极化程度大于1.0%，更加优选大于10%，特别优选大于25%，尤其特别优选大于50%，而最优选大于95%。

磁共振对比剂更加优选地是富集在羰基或季碳位置上的  $^{13}\text{C}$ ，已知在羰基基团中或在一些季碳中的  $^{13}\text{C}$  原子核可具有的  $T_1$  弛豫时间通常大于 2 秒，优选地大于 5 秒，尤其优选地大于 30 秒。优选地，对富集有  $^{13}\text{C}$  的化合物进行氘标记，尤其邻接  $^{13}\text{C}$  原子核。优选地富集有  $^{13}\text{C}$  的化合物是其中  $^{13}\text{C}$  核周围为一个或多个诸如 O、S、C 那样的非磁共振活性核或者双键或三键。

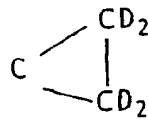
本发明方法中使用的磁共振对比剂具有分子式 (I)：



其中各个 X 独立地是 D、 $\text{CD}_3$ 、 $\text{CD}_2\text{OR}^1$ 、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{SO}_2\text{H}$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CONR}^1_2$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$  和  $\text{OCHO}$ ，

其中  $\text{R}^1$  独立地是 H 或 Me，

或者两个 X 基团与它们连接的 C 原子构成 3 元环



或 4 元环



其中 Y 是 D 或  $\text{CD}_2\text{OR}^1$

而 Z 是  $\text{CD}_2$ 、 $\text{CD}(\text{CD}_2\text{OR}^1)$  或 O。

下文所列示的化合物 1-17 是适于本发明中使用的试剂的特定实例。这些试剂是水溶性的，无毒，易于合成并且在水中具有比较长的  $T_1$  值，例如超过 60 秒。

例如，化合物 1 和 2 分别具有的  $T_1$  值为 95 秒和 133 秒。

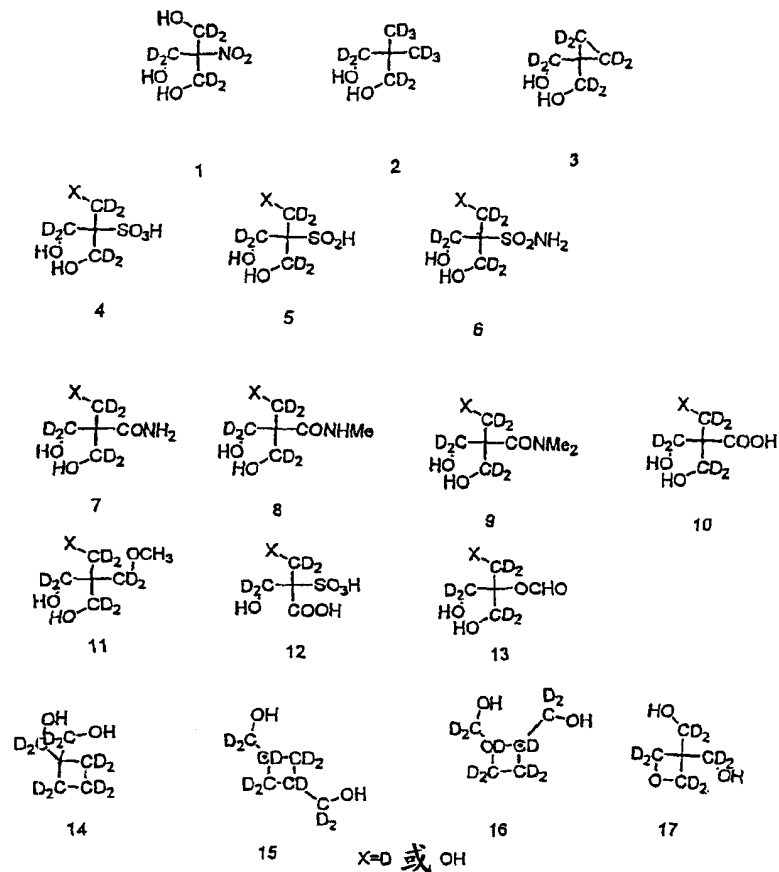
下文所示的化合物除了 1-3 是已知的（它们公开在申请人自己的公开专利文本 WO-A-99/35508 中）之外，这些试剂本身都是新颖的，并且构成了本发明的又一个方面。如化合物 4-17 的实例显示在下文中。这些试剂可以进行  $^{13}\text{C}$  富集。

本发明另一个方面提供了生理上可耐受的磁共振成像剂组合物，

其包括磁共振成像剂以及一种或多种生理上可耐受的载体或赋形物，所述成像剂选自一个上述通式 ( I ) 中的化合物，优选是如下所列的标号 1-17 的化合物，例如下文列示的标号 4-17 的化合物。

5 本发明再一个方面提供了在本发明的一个方法中使用上述通式 ( I ) 化合物，优选地是如下所列的标号 1-17 的化合物，例如下文列示的标号 4-17 的化合物。

10 本发明另外再一个方面提供了使用上述通式 ( I ) 化合物，优选是如下所列的标号 1-17 的化合物，例如下文所示的标号 4-17 的化合物，来制造在包含通过对人或非人进行磁共振成像而生成磁共振图像步骤的诊断方法中使用的磁共振成像剂。



15 磁共振对比剂当然应该是在生理上可耐受的或者能够以生理可耐受形式给出的，可施用形式具有传统药物的或医牲畜的载体或赋形物。优选的磁共振对比剂可溶于含水介质（例如水）中且当然是无毒性的。

该制剂，优选实质上是等渗透压的，可以方便地以足以在成像区中产生1微摩尔-10摩尔浓度磁共振对比剂的浓度施用；但是精确的浓度与剂量当然将取决于诸如毒性和施用途径之类的一系列因素。

5 可不经肠胃而施用的型式当然应当消毒处理并且不是生理上无法接受的试剂，并且应当具有较低的摩尔渗透压浓度以减小刺激或其它施用时的不良反应，并且因此该制剂优选应当是等渗透压的或轻微高渗透的。

可以方便地在一系列施用点同时注射，从而在极化通过弛豫消失前可以看到更大区域的血管树。

10 依照本发明方法使用的磁共振对比剂剂量可以根据所使用的磁共振对比剂的以及测量设备的确切性质而变化。优选该剂量在能达到可检测对比效果的同时应当尽可能低。通常，最大剂量取决于毒性的限制。

15 极化之后，超极化磁共振对比剂可以在低温下例如以冻结形式存储。通常来讲，极化在低温下可保持更长时间且因此可以方便地将极化的对比剂存储在液氮中。在施用之前，可以利用诸如红外线辐射或微波辐射之类的传统技术将磁共振对比剂快速升温到生理温度。

所有在本文中引用的文献通过参引方式而结合在本文中。

20 参照下面的非限制性实施例以及附图进一步描述本发明实施方案。

### 实施例 1

25 利用在羰基中标记的马来酸二甲基酯  $^{13}\text{C}$  来进行如在 W099/24080 (Nycomed Imaging AS 的) 中所描述的利用  $(\text{PPh}_3)\text{RhCl}$  作为催化剂的逆氢极化转移方法 (参见附图图 2)。在极化之后，极化的化合物作为对比剂注射进入老鼠的尾部血管。

注入老鼠的丸药中  $^{13}\text{C}$  原子核的浓度与极化程度分别是 150mM 和约 0.3%，并且进行成像，参见附图图 1。

30 图 1 中所示图像是利用在 2.4 特斯拉下工作的 BioMed 动物扫描器生成的。图 1a 中所示图像是质子图像并且其生成使用了标准的自旋回波脉冲序列且不使用任何对比介质。脉冲序列参数  $\text{TR}/\text{TE}/\alpha = 3.3\text{ms}/1.4\text{ms}/5^\circ$  而总扫描时间是 4:23min。然后生成一定剂量的超

极化对比介质。共振频率改变为进行<sup>13</sup>C成像所需的频率并且执行单脉冲 RARE 序列。至全扫描的时间是 0.9 秒，使用的回声间隔时间是 28ms 而矩阵尺度是 128 × 32。图 1b 中显示的是得到的图像。清楚地显示出背景信号被全部消除。生成的这个图像是彻底穿透整个动物的投影，

5 显示出以与使用 X-射线时同样的方式生成血管造影照片的可能性。在图 1c 中<sup>13</sup>C 图像重叠在氢图像上。

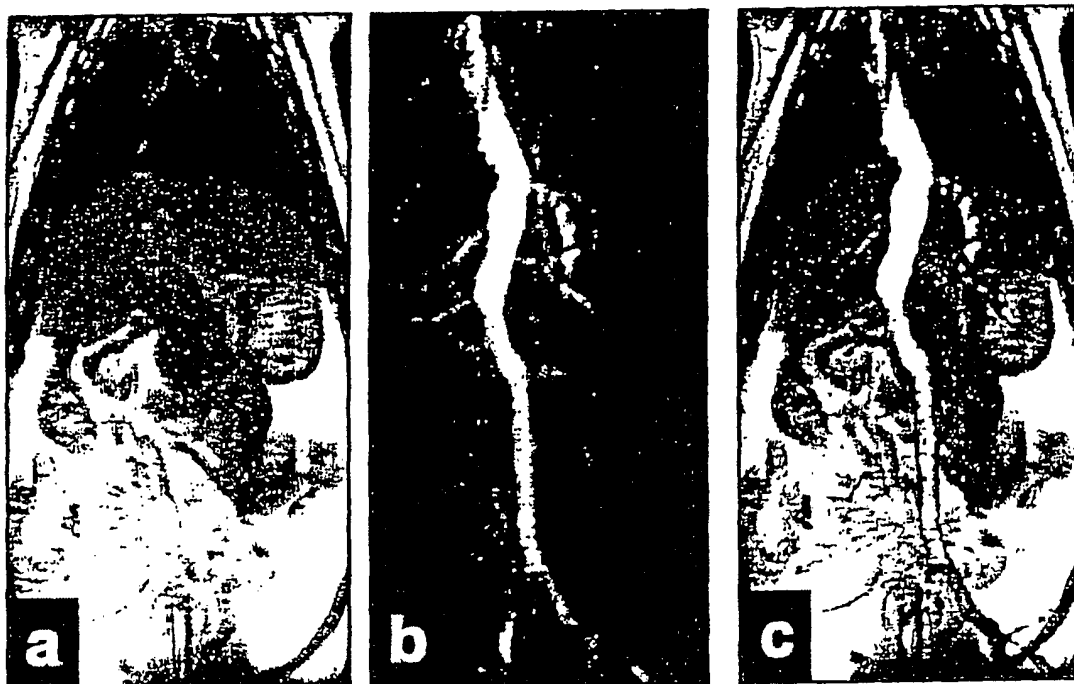


图 1

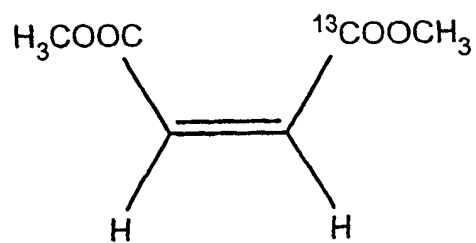


图 2