



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102753201 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 24

(21) 申请号 201080047139. 1

A61K 49/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 08. 31

(30) 优先权数据

61/238, 647 2009. 08. 31 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 04. 19

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/047310 2010. 08. 31

(87) PCT申请的公布数据

W02011/026103 EN 2011. 03. 03

(71) 申请人 米利开尔文科技有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 尼尔·卡列肖夫斯基

阿夫鲁姆·贝尔策

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限
责任公司 11287

代理人 沈锦华

(51) Int. Cl.

A61K 49/06 (2006. 01)

权利要求书 7 页 说明书 20 页 附图 2 页

(54) 发明名称

用于制造超极化材料和其混合物的系统和方
法

(57) 摘要

本发明提供用于制造、运输和递送呈超极化
状态且包括高度极化核的材料的各种方法和系
统。

1. 一种用于制造超极化材料的方法,其包含:
 - a) 提供待极化的第一材料,所述第一材料包括甲基转子 (methyl rotor) 基团;
 - b) 使所述第一材料的所述甲基中的至少一个氢核的极化增加;
 - c) 将所述第一材料中的所述至少一个氢核的所述增加的极化转移到另一个核。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一材料通过用 ^{129}Xe 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^1H 、 ^2H 、 ^{31}P 、 ^{19}F 和 ^{29}Si 中的至少一者替代其一个或一个以上原子位点而经同位素增强。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一材料在极化之前已经实质上清除掉顺磁剂和极化剂。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述极化步骤包括使所述第一材料暴露于包括以下至少一者的极化环境:(i) 降低所述第一材料的温度,和(ii) 使所述第一材料经受增加的磁场,其中所述第一材料暴露于所述极化环境一段足以使所述第一材料中所含有的至少一个氢核极化达到热力学平衡的时间。
5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一材料在 STP 下是气体。
6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一材料在 STP 下是液体。
7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一材料在 STP 下是固体。
8. 根据权利要求4所述的方法,其进一步包含将所述第一材料从所述极化环境引导穿过磁场降低的区域到第二位置,以在所述极化步骤后促进极化从所述第一材料中的所述至少一个氢核转移到另一个核。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中将所述第一材料经大于 T_2 但小于 T_1 的时间段从所述极化环境转移穿过所述磁场降低的区域到所述第二位置。
10. 根据权利要求9所述的方法,其中将所述第一材料在小于1.0秒内从所述极化环境转移到所述第二位置。
11. 根据权利要求9所述的方法,其中将所述第一材料在小于0.1秒内从所述极化环境转移到所述第二位置。
12. 根据权利要求9所述的方法,其中将所述第一材料在小于0.01秒内从所述极化环境转移到所述第二位置。
13. 根据权利要求9所述的方法,其中将所述第一材料在约0.001秒内从所述极化环境转移到所述第二位置。
14. 根据权利要求4所述的方法,其中所述极化时间足以使所述甲基中的所述氢核极化。
15. 根据权利要求8所述的方法,其中所述第二位置包括具有磁场的低温环境。
16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述第二位置包括含有磁体的运输低温恒温器,其中所述磁体在低温下向所述第一材料施加磁场。
17. 根据权利要求8所述的方法,其中所述第一材料在所述极化步骤后呈固态且通过用流体压力使所述第一材料加速来将其引导到所述第二位置。
18. 根据权利要求17所述的方法,其中通过用压缩气体将所述第一材料引导穿过导管来将其引导到所述第二位置。
19. 根据权利要求18所述的方法,其中用所述压缩气体以超过10m/s的速度将所述第一材料引导穿过所述导管。

20. 根据权利要求 18 所述的方法,其中用所述压缩气体以超过 100m/s 的速度将所述第一材料引导穿过所述导管。

21. 根据权利要求 18 所述的方法,其中用所述压缩气体以超过 1000m/s 的速度将所述第一材料引导穿过所述导管。

22. 根据权利要求 18 所述的方法,其中所述压缩气体包括氦。

23. 根据权利要求 22 所述的方法,其中所述压缩气体包括 ^3He 。

24. 根据权利要求 8 所述的方法,其中所述第二位置包括用于熔化所述第一材料的熔化容器。

25. 根据权利要求 8 所述的方法,其中所述磁场降低的区域包括磁屏蔽以使所述磁场降低的区域中磁场的强度降低到小于地球背景场的量值。

26. 根据权利要求 8 所述的方法,其进一步包含当所述第一材料在所述极化环境中时在排出之前使所述第一材料加温。

27. 根据权利要求 26 所述的方法,其中所述加温步骤使所述第一材料的温度从低于所述第一材料的所述 T_1 经历最小值时的温度 ($T_{\min}$) 增加到高于所述第一材料的所述 T_1 经历最小值时的所述温度 ($T_{\min}$) 的第二温度,而不使所述第一材料实质上熔化或升华。

28. 一种用于制造超极化材料的方法,其包含:

a) 提供呈高表面积粉末形式的待极化的第一材料;

b) 在容器内于极化环境中通过执行以下至少一者使所述第一材料中所含有的至少一个核的极化增加:(i) 降低所述第一材料的温度,和(ii) 使所述第一材料经受增加的磁场,其中所述第一材料暴露于所述极化环境一段足以使所述第一材料中所含有的至少一个核极化达到热力学平衡的时间;和

c) 将所述第一材料中的所述至少一个核的所述增加的极化转移到另一个核,同时将所述第一材料从所述极化环境引导穿过磁场降低的区域到第二位置。

29. 根据权利要求 28 所述的方法,其中使所述高表面积格式化的第一材料暴露于 ^3He 一段足以使所述材料中所含有的至少一个核极化的时间。

30. 根据权利要求 28 所述的方法,其中在 ^3He 暴露之后,使所述高表面积第一材料暴露于 ^4He 以移除所述 ^3He 。

31. 根据权利要求 28 所述的方法,其中在暴露于 ^4He 之后,使所述第一材料加温而不使所述第一材料实质上熔化或升华,从而使得所述材料中的核变得超极化。

32. 根据权利要求 28 所述的方法,其中加温使所述第一材料的温度从低于所述第一材料的 T_1 经历最小值时的温度 ($T_{\min}$) 增加到高于所述第一材料的所述 T_1 经历最小值时的所述温度 ($T_{\min}$) 的第二温度,而不使所述第一材料实质上熔化或升华。

33. 根据权利要求 28 所述的方法,其中在所述加温步骤期间将所述材料保持于磁场中。

34. 根据权利要求 28 所述的方法,其中将所述第一材料在大于 T_2 且小于 T_1 的时间内从所述极化环境引导到第二位置。

35. 根据权利要求 34 所述的方法,其中所述第二位置包括具有磁场的低温环境。

36. 根据权利要求 35 所述的方法,其中所述第二位置包括含有磁体的运输低温恒温器,其中所述磁体在低温下向所述第一材料施加磁场。

37. 根据权利要求 1 所述的方法,其中使用选自由下列组成的群组的技术使所述第一材料极化:(i) 动态核极化、(ii) 核欧沃豪斯效应 (Nuclear Overhauser effect)、(iii) 仲氢诱导的极化、(iii) 使所述第一材料的所述核暴露于预先超极化气体的超极化核、(iv) 使所述第一材料暴露于强力环境,和其组合。

38. 一种形成超极化溶液的方法,其包含根据权利要求 1 使在 STP 下呈液体的第一材料超极化,并将所述第一超极化材料与第二材料混合以形成溶液。

39. 根据权利要求 38 所述的方法,其中使所述第一材料与所述第二材料反应以形成所述溶液。

40. 根据权利要求 38 所述的方法,其中所述第一材料包括酸且所述第二材料包括碱。

41. 根据权利要求 38 所述的方法,其中所述第一材料包括碱且所述第二材料包括酸。

42. 根据权利要求 40 所述的方法,其中所述酸包括乙酸。

43. 根据权利要求 40 所述的方法,其中所述酸包括乳酸。

44. 根据权利要求 40 所述的方法,其中所述酸包括丙酮酸。

45. 根据权利要求 40 所述的方法,其中所述酸包括甲酸。

46. 根据权利要求 40 所述的方法,其中所述酸在其一个或一个以上原子位点处通过用选自由 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^1H 、 ^2H 、 ^{31}P 、 ^{19}F 和 ^{29}Si 组成的群组的一种或一种以上同位素替代而经同位素增强。

47. 根据权利要求 40 所述的方法,其中所述第二材料包括钠。

48. 根据权利要求 47 所述的方法,其中所述第二材料包括氢氧化钠。

49. 根据权利要求 47 所述的方法,其中所述第二材料包括碳酸氢钠。

50. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述第一材料在 STP 下是溶液,且所述方法进一步包含使所述第一材料与第二材料混合以形成第二溶液。

51. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述第一材料在 STP 下是固体,且所述方法进一步包含使所述第一材料与第二材料混合以形成溶液。

52. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述第一材料在 STP 下是固体,且所述方法进一步包含使所述第一材料与第二材料混合以形成悬浮液。

53. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述第一材料在 STP 下是固体,且所述方法进一步包含使所述第一材料与第二材料混合以形成胶体。

54. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述第一材料在 STP 下是固体,且所述方法进一步包含使所述第一材料与第二材料混合以形成乳液。

55. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述第一材料在 STP 下是固体,且所述方法进一步包含使所述第一材料与第二材料混合以形成复合材料。

56. 根据权利要求 1 所述的方法,其进一步包含将所述第一材料囊封于囊封介质中。

57. 根据权利要求 56 所述的方法,其中所述囊封介质是多孔的。

58. 根据权利要求 16 所述的方法,其进一步包含将呈超极化状态的所述第一材料存储于所述运输低温恒温器中,并将存于所述运输低温恒温器中的所述第一材料运输到远离其超极化位置的地点。

59. 根据权利要求 58 所述的方法,其进一步包含将所述第一材料运输到位于 MR 系统的边缘场内的位置的步骤。

60. 根据权利要求 59 所述的方法,其进一步包含使所述第一材料的温度从低于 $T_{\min}$ 的第一温度增加到高于 $T_{\min}$ 的第二温度。

61. 根据权利要求 60 所述的方法,其进一步包含将所述第一材料安置于位于所述 MR 系统的所述边缘场内的混合装置中的步骤。

62. 根据权利要求 61 所述的方法,其中所述第一材料与第二材料在所述混合装置内反应。

63. 根据权利要求 62 所述的方法,其中在执行 MR 系统操作之前将所述转移容器的磁体关闭。

64. 根据权利要求 36 所述的方法,其进一步包含将呈超极化状态的所述第一材料存储于所述运输低温恒温器中,并将存于所述运输低温恒温器中的所述第一材料运输到远离其超极化位置的地点。

65. 根据权利要求 64 所述的方法,其进一步包含将所述第一材料运输到位于 MR 系统的边缘场内的位置的步骤。

66. 根据权利要求 65 所述的方法,其进一步包含使所述第一材料的温度从低于 $T_{\min}$ 的第一温度增加到高于 $T_{\min}$ 的第二温度。

67. 根据权利要求 66 所述的方法,其进一步包含将所述第一材料安置于位于所述 MR 系统的所述边缘场内的混合装置中的步骤。

68. 根据权利要求 67 所述的方法,其中所述第一材料与第二材料在所述混合装置内反应。

69. 根据权利要求 68 所述的方法,其中在执行 MR 系统操作之前将所述转移容器的磁体关闭。

70. 根据权利要求 58 所述的方法,其进一步包含使所述第一材料的温度从低于 $T_{\min}$ 的第一温度增加到高于 $T_{\min}$ 的第二温度,同时使所述第一材料位于所述运输低温恒温器中或同时被引导到转移容器中。

71. 根据权利要求 70 所述的方法,其进一步包含将所述第一材料引导到所述转移容器中,其中所述转移容器经调适和配置以使所述第一材料保持于增高的磁场和低于所述第一材料的熔点的温度下。

72. 根据权利要求 71 所述的方法,其中所述转移容器包括磁体且在所述转移容器中至少部分借助于干冰来保持所述第一材料的所述温度。

73. 根据权利要求 71 所述的方法,其进一步包含使所述第一材料与第二材料混合以形成混合物。

74. 根据权利要求 73 所述的方法,其中所述混合步骤包括在增高的磁场存在下使所述第一材料熔化。

75. 根据权利要求 73 所述的方法,其中所述混合步骤是在所述第一材料位于所述转移容器中时或位于所述 MR 系统的所述边缘场中的另一容器中时发生。

76. 根据权利要求 73 所述的方法,其中所述第一材料与第二材料在所述转移容器内反应。

77. 根据权利要求 73 所述的方法,其中在执行 MR 系统操作之前将所述转移容器的磁体关闭。

78. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述第一材料经氘化。
79. 根据权利要求 78 所述的方法,其中所述第一材料部分经氘化。
80. 根据权利要求 78 所述的方法,其中所述第一材料完全经氘化。
81. 一种用于制造超极化材料的系统,其包含:
- a) 用于将待极化的包括甲基转子基团的第一材料递送到极化区域的构件;
 - b) 用于当在所述极化区域中时使所述第一材料的所述甲基转子基团中所含有的至少一个氢核的极化增加的构件;和
 - c) 用于将所述第一材料中的所述至少一个氢核的所述增加的极化转移到另一个核的构件。
82. 根据权利要求 81 所述的系统,其中所述第一材料在极化之前已经实质上清除掉顺磁剂和极化剂。
83. 根据权利要求 81 所述的系统,其中所述用于转移的构件包括用于将所述第一材料从所述极化区域引导穿过磁场降低的区域到第二位置以促进极化从所述第一材料中的所述至少一个核转移到另一个核的构件。
84. 根据权利要求 83 所述的系统,其中所述用于引导的构件经调适和配置以经大于 T_2 但小于 T_1 的时间段将所述第一材料从所述极化环境转移穿过所述磁场降低的区域到所述第二位置。
85. 根据权利要求 84 所述的系统,其中所述用于引导的构件经调适和配置以在小于 1.0 秒内将所述第一材料从所述极化环境转移穿过所述磁场降低的区域到所述第二位置。
86. 根据权利要求 84 所述的系统,其中所述用于引导的构件经调适和配置以在小于 0.1 秒内将所述第一材料从所述极化环境转移穿过所述磁场降低的区域到所述第二位置。
87. 根据权利要求 84 所述的系统,其中所述用于引导的构件经调适和配置以在小于 0.01 秒内将所述第一材料从所述极化环境转移穿过所述磁场降低的区域到所述第二位置。
88. 根据权利要求 84 所述的系统,其中所述用于引导的构件经调适和配置以在约 0.001 秒内将所述第一材料从所述极化环境转移穿过所述磁场降低的区域到所述第二位置。
89. 根据权利要求 83 所述的系统,其中所述第二位置包括具有磁场的低温环境。
90. 根据权利要求 89 所述的系统,其中所述第二位置包括含有磁体的运输低温恒温器,其中所述磁体在低温下向所述第一材料施加磁场。
91. 根据权利要求 83 所述的系统,其中所述第一材料在极化后呈固态且通过用流体压力使所述第一材料加速来将其引导到所述第二位置。
92. 根据权利要求 91 所述的系统,其中通过用压缩气体将所述第一材料引导穿过导管来将其引导到所述第二位置。
93. 根据权利要求 92 所述的系统,其中用所述压缩气体以超过 10m/s 的速度将所述第一材料引导穿过所述导管。
94. 根据权利要求 92 所述的系统,其中用所述压缩气体以超过 100m/s 的速度将所述第一材料引导穿过所述导管。
95. 根据权利要求 92 所述的系统,其中用所述压缩气体以超过 1000m/s 的速度将所述第一材料引导穿过所述导管。

96. 根据权利要求 92 所述的系统,其中所述压缩气体包括氦。

97. 根据权利要求 96 所述的系统,其中所述压缩气体包括 ^3He 。

98. 根据权利要求 83 所述的系统,其中所述第二位置包括用于熔化所述第一材料的熔化容器。

99. 根据权利要求 83 所述的系统,其中所述磁场降低的区域包括磁屏蔽以使所述磁场降低的区域中磁场的强度降低到小于地球背景场的量值。

100. 根据权利要求 83 所述的系统,其进一步包含用于当所述第一材料在所述极化环境中时使所述第一材料加温的构件。

101. 根据权利要求 100 所述的系统,其中所述加温构件使所述第一材料的温度从低于所述第一材料的所述 T_1 经历最小值时的温度 ($T_{\min}$) 增加到高于所述第一材料的所述 T_1 经历最小值时的所述温度 ($T_{\min}$) 的第二温度,而不使所述第一材料实质上熔化或升华。

102. 一种用于制造超极化材料的系统,其包含:

a) 用于提供呈高表面积粉末形式的待极化的第一材料的构件;

b) 用于在容器内于极化环境中通过执行以下至少一者使所述第一材料中所含有的至少一个核的极化增加的构件:(i) 降低所述第一材料的温度,和(ii) 使所述第一材料经受增加的磁场;和

c) 用于将所述第一材料中的所述至少一个核的所述增加的极化转移到另一个核同时将所述第一材料从所述极化环境引导穿过磁场降低的区域到第二位置的构件。

103. 根据权利要求 81 所述的系统,其中利用选自下列组成的群组的技术使所述第一材料的所述核极化:(i) 动态核极化、(ii) 核欧沃豪斯效应、(iii) 仲氢诱导的极化、(iv) 使所述氢核暴露于预先超极化气体的超极化核、(v) 使所述第一材料暴露于强力环境,和其组合。

104. 根据权利要求 1 所述的方法,其中使所述第一材料在容器内极化,且将所述第一材料在呈固相时从所述容器取出。

105. 一种用于制造超极化材料的方法,其包含:

a) 提供待极化的第一材料;

b) 在容器内使所述第一材料中所含有的至少一个核的极化增加;

c) 将所述第一材料中的所述至少一个核的所述增加的极化转移到另一个核;和

d) 将所述第一材料在呈固相时从所述容器取出。

106. 根据权利要求 105 所述的方法,其中:

a) 所述第一材料包括甲基转子基团;

b) 在所述极化步骤中使所述甲基转子基团中的至少一个氢核的极化增加;且

c) 在所述转移步骤中将所述第一材料中的所述至少一个氢核的所述增加的极化转移到另一个核。

107. 根据权利要求 105 所述的方法,其中在所述转移步骤之前将所述第一材料从所述容器取出。

108. 根据权利要求 3 所述的方法,其中所述第一材料在极化之前已经实质上清除掉 TA 和 EPA。

109. 一种执行 NMR 波谱法的方法,其包含:

a) 将根据权利要求 1 到 80 或 104 到 108 中任一权利要求制造的超极化材料引入目标区域中；

b) 将电磁能脉冲传输到所述目标区域中以激发所述超极化经囊封材料；和

c) 从所述目标区域接收 NMR 谱。

110. 根据权利要求 109 所述的方法，其中对活体外试样的 NMR 谱进行分析。

111. 根据权利要求 109 所述的方法，其中对活体内试样的 NMR 谱进行分析。

112. 一种方法，其包含：

a) 根据权利要求 1 到 80 或 104 到 108 中任一权利要求使适于在生物过程中代谢的材料超极化；

b) 将所述超极化材料引入目标区域中；和

c) 接收指示所述超极化材料的代谢的 NMR 数据或 MR 图像。

113. 根据权利要求 104 或 105 所述的方法，其中所述第一材料通过用 ^{129}Xe 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^1H 、 ^2H 、 ^{31}P 、 ^{19}F 和 ^{29}Si 中的至少一者替代其一个或一个以上原子位点而经同位素增强。

114. 一种有益试剂，其包括根据权利要求 1 到 80 或 104 到 108 中任一权利要求所述的方法形成的超极化材料。

115. 一种有益试剂，其包括具有至少一个甲基的材料，其中所述甲基内的碳核经超极化且其中所述有益试剂经调适和配置以在极化低温恒温器的外部呈固态。

用于制造超极化材料和其混合物的系统和方法

[0001] 相关申请案交叉参考

[0002] 本申请案主张 2009 年 8 月 31 日提出申请的美国临时专利申请案第 61/238,647 号的优先权权利。本申请案还与以下案件相关：2006 年 2 月 21 日提出申请的美国临时专利申请案第 60/775,196 号、2006 年 5 月 23 日提出申请的美国临时专利申请案第 60/802,699 号、2008 年 4 月 3 日提出申请的美国临时专利申请案第 61/042,239 号、2008 年 4 月 4 日提出申请的美国临时专利申请案第 61/042,398 号、2008 年 11 月 4 日提出申请的美国临时专利申请案第 61/111,050 号、2009 年 8 月 31 日提出申请的美国临时专利申请案第 61/238,647 号、2008 年 8 月 18 日提出申请的美国专利申请案第 12/193,536 号和 2009 年 4 月 6 日提出申请的国际申请案第 PCT/US2009/39696 号。上述专利申请案中每一者的揭示内容的全文以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及包括超极化核的经改良材料和其制造技术。

背景技术

[0004] 最近的实验已表明,各种核的超极化可历经化学反应期间发生的从一个分子跃迁到另一个分子而继续存在。例如,已显示,丙酮酸钠中的超极化 (“HP”) ^{13}C 核可由癌性组织代谢并产生 HP 乳酸盐、丙氨酸等。

[0005] 可发现的另一实例是产生 HP 富马酸盐,其可通过首先超极化富马酸中的核且随后使所述酸与碱溶液反应以形成 HP 富马酸盐来制造。HP 丙酮酸钠 (即,包括超极化核的丙酮酸钠) 可以类似方式来制造。已显示,在例如这些反应中,化学反应期间所损失的极化的量较小。

[0006] 这些是化学反应中的至少一种前驱物分子经超极化由此化学反应的至少一种最终产物也经超极化的化学反应的实例。

[0007] 在上述实例的每一者中,利用动态核极化 (DNP) 来使前驱物分子超极化。在此方法中,使待超极化的分子与含有自由电子源的极化剂 (通常为三苯甲基自由基 (TA)) 混合。在一些情况下,电子顺磁剂 (EPA) 可与 TA 结合使用或单独使用。

[0008] 此超极化方法对于活体内应用来说是成问题的,这是因为 TA/EPA 强烈禁忌用于活体内应用。因此,TA/EPA 必须在注射 HP 材料之前严格移除。然而,过滤 TA/EPA 后 HP 材料中继续存在的极化水平目前并不清楚。此外,FDA 尚未建立少量 TA/EPA 的安全暴露水平。此外,此技术的使用不适合超极化材料的即时运输或存储。

[0009] 极高核极化可使用所属领域的技术人员所熟知的各种方法在含有非零自旋核的材料中产生。这些中最简单的是使材料经受极高磁场 (通常, $B > 10\text{T}$) 和极低温度 (通常, $T < 100\text{mK}$), 其中任一非零自旋核的饱和核极化极高。

[0010] 遗憾的是,在所述条件下,大多数核的弛豫时间非常长,这是因为在低温度下,分子运动大大减弱,而分子运动是核磁弛豫的主要来源。为解决此缺点,已使用多种弛豫剂来

缩短高 B/T 环境中的 T_1 , 包括镝、钆、氧和其它。

[0011] 使用弛豫剂的一种替代方案是纳入极化剂 (例如三苯甲基自由基) 且随后将极化从所述极化剂转移到目标材料中的核。此途径具有不需要所述低温度或高场的优点, 且已用于明确地在少量材料中产生非常高的极化。其已成为商品名为超感 (Hypersense) ® 的市售研究装置的基础。

[0012] 然而, 混合有外部弛豫剂或极化剂具有多个缺点。首先, 其通常同样有效地使材料在从高 B/T 环境移出后在仍呈固态时去极化。此使得将超极化材料存储 / 运输距离极化仪任一较远的距离非常困难, 且因此要求将极化仪放置得非常靠近打算实施使用超极化材料的研究的 MR 机器。其次, 大多数弛豫剂或极化剂通常具有毒性。此使得所述试剂难以用于活体内 MR 研究。

[0013] 为此, 已研发出无毒性且此外可被移除而不会使材料去极化的替代弛豫剂。例如, 美国专利第 6, 651, 459 号教导使用 ^3He 作为弛豫剂, 其通过将 ^3He 层吸附于由待超极化材料构造的高表面积衬底上来执行。 ^3He 上覆层中的量子隧穿使得下伏材料快速弛豫, 从而导致高 B/T 环境中的核极化快速饱和。 ^3He 是化学惰性的, 且此外可在从高 B/T 环境加热之前从材料完全移除, 从而解决活体内使用问题。美国专利第 6, 651, 459 号进一步教导使用 ^4He 来移除极化材料表面的 ^3He 以使加热后的去极化最小化。

[0014] 上述方法的一个方面是 ^3He 仅可有效地弛豫与其密切接触的衬底层。因此, 必须在极化之前将材料制造成极高表面积衬底, 此可施加材料处理困难。

[0015] 因此, 业内需要制造超极化 (“HP”) 材料的方法, 其中所述材料不混合有任一种类型的外部弛豫剂或极化剂。更通常地, 业内仍然需要制造、运输和使用高度极化材料的改良途径。本发明提供这些问题的解决方法。

发明内容

[0016] 本发明的优点将在随后说明中阐述且从随后说明将显而易见。本发明的额外优点将通过所述方法和系统来实现和获得, 并且将在本发明书面说明和其权利要求书以及附图中具体地指出。

[0017] 为达成这些和其它优点且根据本发明的目的 (如本文中所体现), 在一个实施例中, 本发明提供产生含有超极化核的材料的方法。所述方法包括将第一材料格式化或高表面积配置。然后, 在极化低温恒温器中, 使所述第一材料在低于约 10K 的温度和在一定程度上足以实质上增加所述第一材料中的至少一个核的极化的磁场下暴露于 ^3He 。随后使所述第一材料的温度增加而不使所述第一材料熔化或升华, 从而使所述第一材料中的核变得超极化。如果需要, 随后使所述第一材料与至少一种其它材料反应以形成包括超极化核的混合物。

[0018] 进一步根据本发明, 所述混合物可为溶液。如果需要, 可在反应步骤之前或作为反应步骤的一部分使所述第一材料熔化。可在使所述第一材料暴露于 ^3He 之后使所述第一材料暴露于 ^4He 。如果需要, 可将所述第一材料以超极化状态存储于单独的低温恒温器中。可将第一材料在单独的低温恒温器中运输到远离其超极化位置的位点, 随后使所述第一材料与至少一种其它材料反应以形成包括超极化核的混合物。根据优选实施例, 所述第一材料中的核包括至少一种选自由下列组成的群组的材料: ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^1H 、 ^{31}P 和 ^{29}Si 。

[0019] 进一步根据本发明,所述方法可进一步包括在最初温度增加使得所述第一材料中的核变得超极化之后实质上增加所述第一材料的温度,而不使所述材料熔化或升华。例如,可使温度从实质上低于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第一温度增加到实质上高于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第二温度。根据一个实施例,使第一材料的温度从低于约 10K 的温度增加到约 200K 的温度。根据另一实施例,可在磁场存在下以小于约 90% 的赋予给第一材料中的核的极化损失掉的速率使第一材料的温度增加。根据某些优选实施例,可在磁场存在下以小于约 80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10% 或 5% 的赋予给第一材料中的核的极化损失掉的速率使第一材料的温度增加。如果需要,可在使第一材料达到第二温度之后将第一材料运输到位于 MR 系统的边缘场内的位置。

[0020] 进一步根据本发明,所述方法可额外包括在最初温度增加使得所述第一材料中的核变得超极化之后从极化低温恒温器移除所述第一材料的步骤。作为另一实例,所述方法可进一步包括在最初温度增加使得所述第一材料中的核变得超极化之后将所述第一材料转移到运输低温恒温器中。因此,可将运输低温恒温器运输到终端用户。随后可将第一材料从运输低温恒温器转移到转移容器中。转移容器可包括用于使第一材料保持于磁场中的永磁体或电磁体。所述方法可进一步包括使温度从低于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第一温度增加到高于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第二温度。可在将第一材料转移到转移容器中的实质上同时使温度升高到第二温度。可在具有介于约 0.1 特斯拉 (Tesla) 与约 10 特斯拉之间的强度的磁场中在小于约 30 秒内使温度升高到第二温度。

[0021] 进一步根据所揭示的实施例,所述方法可进一步包括将第一材料布置于位于 MR 系统的边缘场内的混合装置中的步骤。优选地,反应步骤的至少一部分在混合装置内发生。如果使用转移容器,那么在执行 MR 系统操作之前优选地将转移容器的磁体关闭或使其钝化或将其屏蔽。

[0022] 进一步根据本发明,所述第一材料可包括酸且所述至少一种其它材料可包括碱。另一方面,所述第一材料可包括碱且所述至少一种其它材料可包括酸。因此,所述酸可包括选自由下列组成的群组的酸:乙酸、甲酸、乳酸和丙酮酸。优选地,所述酸在其一个或一个以上碳位点上经 ^{13}C 同位素增强。根据一个实施例,所述至少一种其它材料包括钠,例如呈氢氧化钠和 / 或碳酸氢钠形式。根据又一方面,第一材料在标准温度和压力 (“STP”) 下可为液体、固体和 / 或气体。根据一个实施例,可将第一材料冷冻成高表面积配置,以使其具有大于约 $0.1\text{m}^2/\text{g}$ 的表面积与体积比。

[0023] 进一步根据本发明,提供包括人类个体或其它有机体在内的个体的磁共振 (MR) 研究的方法。所述方法包括产生如本文所述的包括超极化核的混合物,将所述混合物投与给个体,使所述个体暴露于选定频率的辐射以激发超极化核中的核自旋跃迁,并检测来自所述个体的磁共振信号。

[0024] 进一步根据本发明,所述方法可进一步包括从所检测的信号产生图像、动力学流动数据、扩散数据、灌注数据、生理学数据或代谢数据中的至少一者。混合物中的超极化核优选地在 0.01–5T 范围内的场强下在 20–40°C 范围内的温度下具有至少 5 秒的 T_1 值。

[0025] 本发明进一步提供产生包括超极化核的材料的方法。所述方法包括于不存在自由电子源 (例如, TA, 上文所论述) 或顺磁性杂质 (例如, EPA, 上文所论述) 的情况下在低于约 10K 的温度下在磁场存在下增加第一材料的极化状态;增加第一材料的温度而不使其熔

化,以使第一材料中的核变得超极化;并使第一材料与至少一种其它材料反应以形成包括超极化核的混合物。所述混合物可包括溶液以及其它类型混合物。

[0026] 进一步根据本发明,本文所述方法可包括其中第一材料包括甲基的实施例。作为另一实例,本文所述方法可包括其中所得混合物包括成对键结核的实施例。优选地,所述键结核的至少一部分经超极化。

[0027] 本发明进一步提供产生含有超极化核的材料的方法。所述方法包括将包括甲基的第一材料格式化高表面积配置,增加所述第一材料的核极化,并在小于约 30 秒的时间段内使所述第一材料的温度从低于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第一温度增加到高于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第二温度,而不使所述第一材料熔化或升华。本发明还提供产生含有超极化核的材料的方法。所述方法包括将包括甲基的第一材料格式化高表面积配置,增加所述第一材料的核极化,并在小于约 30 秒的时间段内使所述第一材料的温度从低于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第一温度增加到高于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第二温度,而不使所述第一材料熔化或升华,其中当增加温度时,小于约 90% 的极化损失掉。进一步根据本发明,可使所述第一材料与至少一种其它材料反应以形成包括超极化核的混合物。根据某些优选实施例,当增加温度时,小于约 80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10% 或 5% 的极化损失掉。

[0028] 本发明还进一步提供产生含有超极化核的材料的方法。所述方法包括超极化第一材料,并使所述第一材料的温度从低于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第一温度增加到高于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第二温度,而不使所述第一材料熔化或升华。

[0029] 本发明还进一步提供产生含有超极化核的材料的方法。所述方法包括将第一材料格式化高表面积配置,并在极化低温恒温器中,使所述第一材料在低于约 10K 的温度和足以实质上增加所述第一材料的极化的磁场下暴露于 ^3He 。所述方法还包括使所述第一材料与至少一种其它材料反应以形成包括超极化核的混合物。

[0030] 本发明还提供产生包括超极化核的混合物的方法,其包括提供包括超极化核的前驱物,将前驱物布置于 MR 系统的杂散场中,并使前驱物与至少一种其它材料反应以形成包括超极化核的混合物。

[0031] 进一步根据本发明,提供用于产生含有超极化核的材料的系统的实施例。所述系统包括极化低温恒温器,其具有用于使格式化高表面积配置的第一材料在低于约 10K 的温度下暴露于 ^3He 的容器,和经调适和配置以提供在一定程度上足以实质上增加所述第一材料的极化的磁场的磁体。所述系统进一步包括第一热源,其用于增加所述第一材料的温度而不使所述第一材料熔化或升华,从而使所述第一材料中的核变得超极化。所述系统还进一步提供用于使所述第一材料与至少一种其它材料反应以形成包括超极化核的混合物的混合装置。

[0032] 进一步根据本发明,所述混合物可为溶液。所述系统可进一步包括第二热源,其用于熔化所述第一材料以容许所述第一材料反应。第二热源可包括与所述第一材料一起混合于混合装置中的材料。例如,可通过使第一材料落入与第一材料混合的材料中来使所述第一材料熔化。作为另一实例,可在接触与第一材料混合的材料之前使所述第一材料熔化。所述系统可进一步包括用于在使所述第一材料暴露于 ^3He 之后使所述第一材料暴露于 ^4He 的构件。

[0033] 根据另一方面,所述系统可进一步包括运输低温恒温器,所述第一材料以超极化状态存储于运输低温恒温器中。运输低温恒温器优选地适宜用于将第一材料运输到远离第一材料的超极化位置的位点。根据优选实施例,所述第一材料中的核包括至少一种选自由下列组成的群组的材料: ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^1H 、 ^{31}P 和 ^{29}Si 。

[0034] 根据另一方面,所述系统可包括用于在使第一材料变得超极化之后实质上增加所述第一材料的温度而不使所述材料熔化或升华的构件。所述系统可经调适和配置以使温度从实质上低于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第一温度增加到实质上高于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第二温度。所述系统优选地经调适和配置以使所述第一材料的温度从低于约 10K 的温度增加到约 200K 的温度。

[0035] 进一步根据本发明,所述系统可包括用于从运输低温恒温器接收第一材料的转移容器。转移容器优选地包括用于使所述第一材料保持于磁场中的磁体。根据另一实施例,所述系统包括用于从转移容器接收所述第一材料的混合装置。混合装置和转移容器优选地经调适和配置以在 MR 系统的边缘场内进行操作。转移容器的磁体可经调适和配置以在执行 MR 系统操作之前为关闭的。

[0036] 进一步根据所述系统,第一材料在 STP 下可为液体、固体和 / 或气体。第一材料优选地呈具有大于约 $0.1\text{m}^2/\text{g}$ 的表面积与体积比的高表面积配置。

[0037] 本发明提供包括人类个体或其它有机体在内的个体的磁共振 (MR) 研究的系统。所述 MR 系统包括用于产生如本文所述的包括超极化核的混合物的构件和用于将混合物投与给个体的注射器。所述系统进一步包括至少一个用于使个体暴露于选定频率的辐射以激发超极化核中的核自旋跃迁的射频线圈和用于检测来自个体的磁共振信号的检测器。

[0038] 进一步根据本发明,所述系统可进一步包括用于从自检测器接收的信号产生图像、动力学流动数据、扩散数据、灌注数据、生理学数据或代谢数据中的至少一者的构件。

[0039] 本发明还提供用于产生包括超极化核的材料的实例性系统。所述系统包括用于在不存在自由电子源或顺磁性杂质的情况下在低于约 10K 的温度下在磁场存在下增加第一材料的极化状态的构件。所述系统进一步包括用于增加第一材料的温度而不使其熔化以使第一材料中的核变得超极化的构件。所述系统还包括用于使所述第一材料与至少一种其它材料反应以形成包括超极化核的混合物的构件。

[0040] 进一步根据本发明,所揭示系统可使用包括甲基的第一材料。如果需要,可使用所揭示系统来制造包括成对键结核的混合物。优选地,所述键结核的至少一部分经超极化。

[0041] 进一步根据所揭示实施例,提供用于产生含有超极化核的材料的系统。所述系统包括用于将包括甲基的第一材料格式化高表面积配置的构件和用于增加所述第一材料的核极化的构件。所述系统进一步包括用于使所述第一材料的温度在小于约 30 秒的时间段内从低于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第一温度增加到高于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第二温度而不使所述第一材料熔化或升华的构件。

[0042] 进一步根据本发明,提供用于产生含有超极化核的材料的系统。所述系统包括用于将包括甲基的第一材料格式化高表面积配置的构件和用于增加所述第一材料的核极化的构件。所述系统进一步包括用于使所述第一材料的温度在小于约 30 秒的时间段内从低于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第一温度增加到高于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第二温度而不使所述第一材料熔化或升华的构件,其中在加热步骤期间小于约

90%的极化损失掉。根据某些优选实施例,在加热步骤期间,小于约80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或5%的极化损失掉。

[0043] 进一步根据本发明,所述系统可包括用于使所述第一材料与至少一种其它材料反应以形成包括超极化核的混合物的构件。

[0044] 再进一步根据本发明,提供用于产生含有超极化核的材料的系统。所述系统包括用于超极化第一材料的构件和用于使所述第一材料的温度从低于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第一温度增加到高于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第二温度而不使所述第一材料熔化或升华的构件。

[0045] 又进一步根据本发明,提供用于产生含有超极化核的材料的系统。所述系统包括用于将第一材料格式化高表面积配置的构件、具有用于使所述第一材料在低于约10K的温度下暴露于 ^3He 的构件的极化低温恒温器、和用于产生足以实质上增加所述第一材料的极化的磁场的磁体。所述系统还包括用于使所述第一材料与至少一种其它材料反应以形成包括超极化核的混合物的混合装置。

[0046] 进一步根据所揭示实施例,提供用于产生包括超极化核的混合物的系统。所述系统包括用于提供包括超极化核的前驱物的构件和用于将前驱物布置于MR系统的杂散场中的构件。所述系统进一步包括用于使前驱物与至少一种其它材料反应以形成包括超极化核的混合物的构件。

[0047] 根据另一实施例,本发明提供制造超极化材料的其它实施例。一个所述实例性方法包括提供待极化的第一材料,增加所述第一材料中所含有的至少一个核的极化,并将所述至少一个核的增加的极化转移到所述第一材料中的另一个核。

[0048] 根据其它方面,所述第一材料优选地包括甲基转子(methyl rotor)基团,在极化步骤中使所述甲基转子基团中的至少一个氢核的极化增加,并在转移步骤中将所述至少一个氢核的增加的极化转移到所述第一材料中的另一个核。所述第一材料在极化之前优选地实质上清除掉顺磁剂和极化剂。例如,所述第一材料在极化之前优选地实质上清除掉TA和EPA。所述第一材料优选地通过用 ^{129}Xe 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^1H 、 ^2H 、 ^{31}P 、 ^{19}F 和 ^{29}Si 中的至少一者替代其一个或一个以上原子位点而经同位素增强。

[0049] 根据另一方面,极化步骤优选地包括使所述第一材料暴露于极化环境。此优选地包括以下中的至少一者:(i)降低所述第一材料的温度,和(ii)使所述第一材料经受增加的磁场,其中使所述第一材料暴露于极化环境达足以使所述第一材料中所含有的至少一个氢核极化达热力学平衡的时间。所述第一材料在STP下可为固体、液体和/或气体。优选地,所述方法进一步包括从极化环境(例如,低温恒温器)取出所述第一材料同时所述第一材料呈固态的步骤。而且,极化时间优选地足以使甲基中的所述至少一个氢核极化。

[0050] 根据另一优选方面,所述方法可进一步包括将所述第一材料从极化环境引导穿过磁场降低的区域到第二位置,以在极化步骤后促进极化从所述第一材料中的所述至少一个核转移到另一个核。优选地,将所述第一材料经大于 T_2 但小于 T_1 的时间段从极化环境转移穿过磁场降低的区域到所述第二位置。例如,如果需要,可将所述第一材料在小于1.0秒、小于0.1秒、小于0.01秒内或在约0.001秒内从极化环境转移到所述第二位置。

[0051] 根据又一些其它方面,所述第二位置可包括具有磁场的低温环境。例如,所述第二位置可包括含有磁体的运输低温恒温器,其中所述磁体在低温度下向所述第一材料施加磁

场。优选地,所述第一材料在极化步骤后呈固态且通过用流体压力使所述第一材料加速而将其引导到所述第二位置。可通过用压缩气体将第一材料引导穿过导管而将其引导到所述第二位置。例如,可用压缩气体以超过 10m/s、100m/s 或 1000m/s 的速度将第一材料引导穿过导管。所述压缩气体优选地包括氦,且可包括 ^3He 。

[0052] 根据再一些其它方面,所述第二位置可包括用于熔化所述第一材料的熔化容器。在一个实施例中,所述磁场降低的区域可包括磁屏蔽以使磁场降低的区域中的磁场强度降低到小于地球背景场的量值。如果需要,所述方法可进一步包括在排出之前在极化环境中时加热所述第一材料。加热步骤优选地使所述第一材料的温度从低于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度 ($T_{\min}$) 增加到高于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度 ($T_{\min}$) 的第二温度而不使所述第一材料实质上熔化或升华。

[0053] 根据另一实施例,本发明提供制造超极化材料的方法,其包括提供待极化的呈高表面积粉末形式的第一材料,在容器内于极化环境中通过执行以下中的至少一者来使所述第一材料中所含有的至少一个核的极化增加:(i) 降低所述第一材料的温度,和(ii) 使所述第一材料经受增加的磁场。使所述第一材料暴露于极化环境达足以使所述第一材料中所含有的至少一个核极化达热力学平衡的时间。所述方法进一步包括将所述至少一个核的增加的极化转移到所述第一材料中的另一个核同时将所述第一材料从极化环境引导穿过磁场降低的区域到第二位置的步骤。

[0054] 根据其它方面,可使所述高表面积第一材料暴露于 ^3He 达足以使材料中所含有的至少一个核极化的时间。在 ^3He 暴露后,可使所述高表面积第一材料暴露于 ^4He 以移除 ^3He 。在暴露于 ^4He 后,可加热所述第一材料而不使所述第一材料实质上熔化或升华,从而使得材料中的核变得超极化。加热优选地使所述第一材料的温度从低于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度 ($T_{\min}$) 增加到高于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度 ($T_{\min}$) 的第二温度而不使所述第一材料实质上熔化或升华。在加热步骤期间可使第一材料保持在磁场中。第一材料优选地在大于 T_2 且小于 T_1 的时间内从极化环境引导到第二位置。第二位置优选地包括具有磁场的低温环境。例如,所述第二位置可包括含有磁体的运输低温恒温器,其中所述磁体在低温度下向所述第一材料施加磁场。

[0055] 根据所述方法的另一方面,所述第一材料可利用选自下列组成的群组的技术予以极化:(i) 动态核极化,(ii) 核欧沃豪斯效应 (Nuclear Overhauser effect), (ii) 仲氢诱导的极化, (iii) 使所述第一材料的核暴露于预先超极化气体的超极化核, (iv) 使所述第一材料暴露于强力环境和其组合。

[0056] 本发明进一步提供形成超极化溶液的方法,其包含使如上文所述的在 STP 下呈液体的第一材料超极化,并使所述第一超极化材料与第二材料混合以形成溶液。可使第一材料与第二材料反应以形成溶液。第一材料可包括酸且第二材料包括碱,或反之。酸可包括乙酸、乳酸、丙酮酸和甲酸中的一种或一种以上。在一个实施例中,酸可通过用选自 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^1H 、 ^2H 、 ^{31}P 、 ^{19}F 和 ^{29}Si 组成的群组的一种或一种以上同位素替代而在其一个或一个以上原子位点处经同位素增强。根据另一方面,所述第二材料可包括钠,例如呈氢氧化钠和 / 或碳酸氢钠形式。

[0057] 根据其它方面,所述第一材料在 STP 下可为溶液,且所述方法可进一步包括将所述第一材料与第二材料混合以形成第二溶液。在另一实施例中,提供如上文所述的方法,其

中所述第一材料在 STP 下是固体,且所述方法进一步包括将所述第一材料与第二材料混合以形成溶液。在又一实施例中,所述方法可进一步包括将所述第一材料与第二材料混合以形成悬浮液。在一个实施例中,所述第一材料在 STP 下是固体,且所述方法可进一步包括将所述第一材料与第二材料混合以形成胶体。在另一实施例中,所述第一材料在 STP 下可为固体,且所述方法可进一步包括将所述第一材料与第二材料混合以形成乳液。在再一实施例中,所述第一材料在 STP 下可为固体,且所述方法可进一步包括将所述第一材料与第二材料混合以形成复合材料。在另一实施例中,所述方法可包括将所述第一材料囊封于囊封介质中。所述囊封介质可为多孔的。

[0058] 根据另一方面,所述方法可进一步包括将呈超极化状态的第一材料存储于运输低温恒温器中,并将存于运输低温恒温器中的所述第一材料运输到远离其超极化位置的位点。如果需要,可将所述第一材料运输到位于 MR 系统的边缘场内的位置。所述方法可随后包括使所述第一材料的温度从低于 $T_{\min}$ 的第一温度增加到高于 $T_{\min}$ 的第二温度。可随后将第一材料布置于位于 MR 系统的边缘场内的混合装置中。可随后使第一材料与第二材料在混合装置内反应(例如,以化学方式)。优选地,在执行 MR 系统操作之前将转移容器的磁体关闭。可实施上述步骤,不管用于使第一材料超极化的最初机制如何。根据又一实施例,所述第一材料部分或完全经氦化。

[0059] 根据另一实施例,提供如上文所述的方法,但所述方法进一步包含使所述第一材料的温度从低于 $T_{\min}$ 的第一温度增加到高于 $T_{\min}$ 的第二温度,同时使所述第一材料位于运输低温恒温器中或将其引导到转移容器中。如果需要,可随后将所述第一材料引导到转移容器中,其中所述转移容器经调适和配置以使所述第一材料保持于提高的磁场和低于所述第一材料的熔点的温度下。例如,所述转移容器可包括磁体且在转移容器中可至少部分借助于干冰来保持所述第一材料的温度。根据另一方面,所述方法可进一步包括将所述第一材料与第二材料混合以形成混合物。混合步骤可包括在提高的磁场存在下使所述第一材料熔化。混合步骤可在将所述第一材料引导到转移容器中时、所述第一材料位于转移容器中时或位于 MR 系统的边缘场中的另一容器中时发生。第一材料与第二材料可在转移容器内反应。

[0060] 本发明还提供用于制造超极化材料的系统。所述系统包括用于将待极化的第一材料递送到极化区域的构件、用于在极化区域中时使所述第一材料中所含有的至少一个核的极化增加的构件和用于将所述至少一个核的增加的极化转移到所述第一材料中的另一个核的构件。如果需要,所述第一材料可包括甲基转子基团,且可由用于增加极化的构件来增加甲基转子基团中的至少一个氢核的极化,且可由转移构件来将所述至少一个氢核的增加的极化转移到所述第一材料中的另一个核。所述第一材料在极化之前优选地实质上清除掉顺磁剂和极化剂。

[0061] 根据所述系统的另一方面,用于转移的构件可包括用于将所述第一材料从极化区域引导穿过磁场降低的区域到第二位置以促进极化从所述第一材料中的所述至少一个核转移到另一个核的构件。用于引导的构件可经调适和配置以经大于 T_2 但小于 T_1 的时间段将所述第一材料从极化环境转移穿过磁场降低的区域到第二位置。如果需要,用于引导的构件优选地经调适和配置以(例如)在小于 1.0 秒、小于 0.1 秒、小于 0.01 秒内或在约 0.001 秒内将所述第一材料从极化环境转移穿过磁场降低的区域到第二位置。

[0062] 根据再一方面,所述第二位置可包括具有磁场的低温环境。例如,所述第二位置可包括含有磁体的运输低温恒温器,其中所述磁体在低温下向所述第一材料施加磁场。优选地,所述第一材料在极化后呈固态且通过用流体压力使所述第一材料加速将其引导到所述第二位置。在一个实施例中,通过用压缩气体以超过 10m/s、超过 100m/s、超过 1000m/s 的速度或根据需要将第一材料引导穿过导管而将其引导到所述第二位置。压缩气体可包括氦,且可包括 ^3He 。作为另一实例,所述第二位置可包括用于熔化所述第一材料的熔化容器。在一个实施例中,所述磁场降低的区域包括磁屏蔽以使磁场降低的区域中的磁场强度降低到小于地球背景场的量值。在另一方面,所述系统可进一步包括用于在极化环境中时加热所述第一材料的构件(例如电阻加热器)。所述加热构件优选地使所述第一材料的温度从低于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度 ($T_{\min}$) 增加到高于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度 ($T_{\min}$) 的第二温度而不使所述第一材料实质上熔化或升华。根据又一方面,所述第一材料在极化之前可呈高表面积粉末形式。此外,所述第一材料的核最初可利用选自下列组成的群组的技术予以极化:(i) 动态核极化,(ii) 核欧沃豪斯效应,(ii) 仲氢诱导的极化,(iii) 使氢核暴露于预先超极化气体的超极化核,(iv) 使所述第一材料暴露于强力环境和其组合。

[0063] 本发明进一步提供包括具有至少一个甲基的材料的有益试剂,其中甲基内的碳核经超极化且其中所述有益试剂经调适和配置以在极化低温恒温器的外部呈固态。所述有益试剂可根据本文中的任一教示来制造。

[0064] 本发明进一步提供执行 NMR 波谱法的方法。所述方法包括将根据本文中的任一教示制造的超极化材料引入目标区域中,将电磁能脉冲传输到目标区域中以激发超极化囊封材料,和从目标区域接收 NMR 谱。可对活体外或活体内试样的 NMR 谱进行分析。根据另一方面,提供另一方法,其包括根据本文中的任一教示使适宜于在生物过程中代谢的材料超极化,将所述超极化材料引入目标区域中;和接收指示所述超极化材料的代谢的 NMR 数据或 MR 图像。

[0065] 将并入本说明书中并构成其一部分的附图包括在内以图解说明并提供对所揭示方法和系统的进一步了解。所述附图连同说明一起来解释本发明的原理。

附图说明

[0066] 图 1 绘示对于若干种不同的冷冻 $1-^{13}\text{C}$ 富集乙酸的经质子化和氘化试样在不同磁场中的核极化衰减时间 (“ T_1 ”) 对温度。

[0067] 图 2 绘示根据所揭示实施例的实例性方法和系统的示意图。

具体实施方式

[0068] 现在将详细地论及所揭示实施例的本发明优选实施例,其实例图解说明于附图中。将结合对所述系统的详细说明来描述所揭示实施例的方法 and 对应步骤。

[0069] 本发明的一个目的是提供实例性方法,由此各种分子中的核可经超极化而不需要添加(或使用)毒性催化剂(例如 TA/EPA 或其它催化剂)或任何极化剂(不管是否为毒性的)。根据优选实施例,分子中的核经超极化,随后可使其反应以形成具有生物学重要性的具有 ^{13}C 的分子,例如存于溶液中的乙酸盐和丙酮酸盐。

[0070] 根据尤其优选实施例,可提供包括超极化核的乙酸钠。乙酸钠可作为报道分子在代谢过程中起特别重要的作用。尽管乙酸钠通常并不是在血液中以较高水平发现的底物,但其易于吸收并激活成乙酰基-辅酶 A。乙酰基-辅酶 A 在线粒体中经 TCA 循环被氧化而形成二氧化碳(CO_2)。在乙酰基-辅酶 A 的氧化过程中,产生 NADH,其驱动氧化磷酸化,氧工作负荷(workload)的降低与 O_2 消耗和通过 TCA 循环的乙酰基-辅酶 A 的通量紧密联系。因此,TCA 循环通量的测量报告心脏功能所需要的代谢。

[0071] 根据一个实例性实施例,可产生用于制造包括超极化核的乙酸钠溶液的方法。此可通过(例如)使乙酸与碳酸氢钠反应以产生乙酸钠、水和二氧化碳气体来达成,其中至少一种前驱物中的核经超极化。因此,所述反应自然地产生当与缓冲液、盐水或其它化学品任选地组合时适合活体内应用作为示踪剂和/或作为代谢信息的来源的混合物(例如溶液)。可另外或另一选择为使用例如乳酸、丙酮酸和甲酸等其它酸。

[0072] 极化材料的存储和转移:

[0073] 与放射性示踪剂不同,包括超极化核的材料特征性核极化衰减时间(T_1)随其周围环境而变化。材料(液体、固体、气体等)的温度、磁场和物理状态全部在决定所诱导的核极化在衰减到热平衡之前将持续多长时间中起重要作用。在合适条件下,可使 T_1 相当长。较长的衰减时间使得将 HP 材料(即,包括超极化核的材料)在较大距离内运输成为可能。因此,HP 材料可随后作为消耗品而供应,从而消除了用户在其场所安置极化仪的需要并降低了成本负担。

[0074] 除温度和场外,材料的物理状态和化学组成也影响其核极化衰减时间。申请人测量了在宽范围温度和场内乙酸和乙酸钠的 T_1 。申请人已发现,在宽范围温度内(例如,4K 到 300K),乙酸钠中的超极化核的 T_1 非常短。此时间太短以致于不能将超极化乙酸钠在不严重损失极化的情况下在任一种类的合理磁场中运输任一合理距离。然而,在 $T < 15\text{K}$ 下且在中等磁场(通常,B 约等于 0.1T)中乙酸(经氘化)的 T_1 可非常长。此发现容许将 HP 乙酸(即,包括超极化核的乙酸)运输较大距离并作为可消费的物品供应。由于需要用作活体内试剂的是乙酸钠而非乙酸,所以在即将使用前将乙酸转化成乙酸钠。

[0075] 上文所述的 DNP 方法不太适用于超极化材料的长期运输或存储。造成此情况的一个原因是存在于冷冻 HP 材料中的 TA/EPA 缩短呈固态时的 T_1 。在不将材料熔化成其液态的情况下无法移除 TA/EPA。然而,呈液态的材料中的 ^{13}C 的 T_1 通常为约 10-60 秒。出于此原因,利用 DNP 超极化的材料的长期存储和/或运输并不可行。因此,DNP 极化仪通常安置得非常靠近用于分析其产生的 HP 材料的 NMR/MRI 系统。

[0076] 将极化仪放置成接近 NMR/MRI 系统因多个原因而存在问题。首先,这些机器的高成本在资本设备成本和管理费用两个方面给终端用户施加了极高的成本负担。另外,DNP 机器有限的有效负荷可测量性意味着每单位时间仅可执行少数扫描。此又限制了可使用利用 DNP 技术极化的 HP 材料获得的诊断信息。将呈液体形式的最终产物从 DNP 极化仪运输到患者也消耗时间,此使得随后不可用于观察所要的代谢过程。

[0077] 因此,本发明的另一目的阐述用于存储和/或运输 HP 材料的方法和系统。根据优选实施例,提供用于存储和/或运输材料的方法和系统,所述材料可用作化学反应中的前驱物以制造包括超极化核的具有生物学重要性的材料(例如,溶液)。本发明容许运输较远距离,由此所述 HP 材料可作为在第一位置制造的可消费材料供应并运输到终端用户。

[0078] 从低温恒温器取出 HP 材料

[0079] 许多具有生物学重要性的分子含有甲基。所述分子包括乙酸钠、丙酮酸钠和其它。甲基的存在对于 HP 材料的处理具有深远影响。如在图 1 中可以看出, 乙酸的 T_1 在远低于其熔点下具有最小值。最小值的位置略微具有场依赖性。 T_1 的最小值是附接到甲基碳的三个 ^1H 核旋转的结果。这些氢核甚至在低温度下也继续旋转, 导致原本应具有非常长 T_1 的附近核在场 / 温度条件下弛豫。

[0080] 由于所述最小值, 迄今为止的低温超极化方法依赖于非常快速的加热方案以在从极化环境取出期间保存各种材料的极化。通常, 此涉及使材料在磁场存在下暴露于过热水或甲醇, 以使试样在 $\ll T_1$ 的时间内达到远高于最小值的温度。

[0081] 此途径要求材料的量保持较小, 由此其可被快速地加热。其还意味着极化仪必须非常靠近用于分析的 NMR/MRI 系统。此对于空间有限的许多用户场所来说极其不利。另外, 当利用 DNP 使材料超极化时, 必须使 DNP 装置距离目标装置 (NMR/MRI 系统) 某一最小距离。

[0082] 如上文所述, 许多代谢底物含有甲基, 其在介于极化温度与熔化温度之间的温度下施加 T_1 的最小值。申请人已发现, 在远高于最小值但仍远低于材料的熔化或升华温度的温度下, T_1 再次足够长, 从而使得短期存储 / 运输可行。此使得将极化仪 (和 / 或含有极化材料的运输低温恒温器) 放置得远离 MR 磁体成为可能。适当地利用此发现需要将极化材料的温度在远小于弛豫时间 T_1 的时间内在此过程期间的任一点从远低于最小值改变到远高于最小值, 而不使材料熔化或升华。在材料熔化后, 其 T_1 变得非常短且其必须立即使用。

[0083] 申请人已发现, 通过将待超极化的材料配置成具有高表面积与体积比的形式 (例如粉末或烧结物), 可使材料的热弛豫时间变得非常短。此容许非常迅速地调节其温度。此具有以下显著优点: 使得材料能够从长期存储 / 运输所需要的极低温度 (例如, $T < 10\text{K}$) 加热到适宜用于短期运输的更中等温度 (例如, T 约等于 200K) 而不熔化和 / 或过度损失极化, 所述极化损失可由于在目标材料的温度曲线某处的短 T_1 而发生。根据某些优选实施例, 可在磁场存在下以小于约 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10% 或 5% 的赋予给第一材料中的核的极化损失掉的速率使超极化材料的温度增加。

[0084] 以此方式制备极化材料的优点在于, 其随后可使用容易获得的低温材料 (例如, 液氮或干冰) 在相对低的磁场中运输较短距离 (例如, 从用户位点的一个部分到另一部分)。另一优点在于, 材料的熔化时间随着其开始点与熔化温度间的温度差降低而缩短。

[0085] 将在室温下为固体的材料配置成高表面积粉末相对较简单。例如, 如果需要, 可利用熟知技术 (例如球磨) 将固体材料的粒径缩小到小于一微米。当待粉末化的材料在室温下为液体时, 必须使用不同途径。球磨对于许多冷冻液体来说不可用, 这是因为研磨热会使颗粒熔化。申请人已研发出产生各种材料的高表面积冷冻粉末的方法, 所述各种材料在正常标准温度和压力下是液体, 且固有地或由于化学反应而制造出适宜用于 HP MR 研究目的的代谢底物。适宜方法阐述于 (例如) 申请人的 2008 年 8 月 18 日申请的美国专利申请案第 12/193, 536 号中。上文提及专利申请案还揭示可根据本发明达成的各种其它混合物 (例如, 胶体、悬浮液等)。

[0086] 量子弛豫开关“QRS”方法

[0087] 迄今为止, 使用“强力”环境在非气体材料中产生高水平核极化一直是成问题的,

这是因为在所述条件下大多数核的弛豫时间非常长。申请人已发现,通过将待极化的材料配置成高表面粉末并将粉末表面暴露于 ^3He ,可大大缩短磁性弛豫时间且使其适合工业规模制造。申请人进一步发现,可通过使材料暴露于 ^4He 从材料表面移除 ^3He 。此大大增加材料的 T_1 ,从而使其能够加热到室温而不会过度损失极化。在材料恢复到室温后,材料中的核变得“超极化”。如上文所提及,也就是说,材料中的一些核的核极化远远高于原本在热平衡中者。包括“超极化”核的材料现在可用于多种 NMR/MRI 方案。最显著地,材料自己本身可用作活体内 MR 材料,或其可作为前驱物与另一材料反应以形成本身可用作 NMR/MRI 材料的第三材料。

[0088] 美国专利第 6,651,459 号(其全文以引用的方式并入本文中)阐述产生超极化气体(即,在标准条件下为气体的材料)的技术。此可经由以下实例性步骤来实施:

[0089] 1) 将气体配置成高表面积粉末或烧结物。作为例示性非限制性实例,此可通过将材料在气凝胶表面冻析或或更有利地作为高表面积“雪”来实施。

[0090] 2) 将气体冷却到“强力”(极低温度、极高磁场)条件,其中平衡核极化非常高。

[0091] 3) 使冷冻气体暴露于 ^3He 的上覆层。除提供热弛豫路径以外, ^3He 层用以有效地使位于冷冻气体最顶层中的核磁性弛豫到热平衡,其在“强力”条件下被高度极化。在此意义上, ^3He 的独特性质用作弛豫剂以使核弛豫加速到高极化状态。

[0092] 4) 使冷冻气体暴露于 ^4He 的上覆层。 ^4He 层用以有效地从冷冻气体的表面移除 ^3He 。此有效地分离核并使其能够加热回室温而不会过度损失极化。

[0093] 将上文过程称为“量子弛豫开关”(QRS),这是因为其描述一种技术,由此可“接通”和“切断”强力环境中的有效核弛豫以产生高度极化核,所述高度极化核可被加热到室温以产生用于多种 NMR/MRI 应用的 HP 前驱物材料或 HP 材料。重要的是,应注意,所述过程不需要添加任何催化剂且所述强力环境可达到高度无菌。

[0094] 申请人已发现,可扩展所述 QRS 过程以对宽范围的材料进行操作,而不是仅在标准条件下为气体的材料。此需要将待极化的材料配置成高表面积。申请人进一步发现,可将宽范围的液体冷冻并粉末化以使其表面积与体积比非常高。具体来说,在化学反应后制得适宜用于注射和活体内 NMR/MRI 方案的代谢底物溶液的例如乙酸等液体是优选的。

[0095] 上文所述的各个发现构成如下方法和系统:其能够充分地将各种材料配置成高表面积冷冻粉末,从而在未使材料暴露于催化剂的情况下使材料极化,从低温环境取出极化材料,由此其变得超极化(HP),并将所述超极化材料运输到终端用户位点。应认识到,在本文中提及“超极化材料”欲指包括超极化核的材料。如果需要,可使所述超极化材料与其它材料反应以形成可用于 MRI/NMR 应用(例如,活体内 MRI 应用)的第三 HP 材料。根据优选实施例,使用含有用于生物学 MRI 应用的目标分子的材料。以下实例部分基于经验且部分基于洞察力。

[0096] 实例 1:

[0097] 通过将氘化乙酸引入存于精细粉碎形式小滴中的 LN2 中使其冷冻成高表面积团粒。通过 BET 测量团粒的表面积为约 $5\text{m}^2/\text{g}$ 。将团粒置于稀释冷冻器的试样室中,并在 10T 磁场存在下冷却到 $T < 100\text{mK}$ 。将 ^3He 添加到试样室中以加速磁性弛豫。在使试样极化(所述过程可利用 NMR 来监测)后,将 ^4He 添加到试样室中以从试样表面移除 ^3He 。将试样加热到 T 约等于 5K 并移除氦气。将团粒从极化低温恒温器的室移除,同时保持于 $T < 10\text{K}$ 的温

度下和大于 0.1 特斯拉的磁场中。将团粒转移到运输低温恒温器中,其中保持类似的场/温度条件。运输后,通过(例如)将团粒浸没于液氮中使其温度从 $T < 10\text{K}$ 迅速升温到 T 约等于 77K 。随后可将团粒从运输低温恒温器移除并使用小磁场和适宜低温材料带到 MR 系统附近以保持极化。可通过使团粒在磁场存在下落入加热的氢氧化钠溶液中而使其快速熔化以产生超极化混合物,例如呈超极化乙酸钠溶液(即,包括超极化核的乙酸钠溶液)形式。

[0098] 如果需要,当使用前驱物来制造超极化混合物时,可使用 MR 系统的杂散场来保持超极化前驱物范围内的磁场。例如,如图 2 中所绘示,可将超极化前驱物(例如包括超极化核的酸或碱)从极化低温恒温器(如果在附近)(或运输低温恒温器)转移到转移容器中。随后可使超极化前驱物的温度从低于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第一温度提高到高于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第二温度。优选地,使超极化前驱物的温度从实质上低于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第一温度增加到实质上高于第一材料的 T_1 经历最小值时的温度的第二温度(例如,从低于约 10K 到约 200K)。此可通过(例如)将前驱物浸没于液体冷冻剂(例如液体氩、氮、氙或氪)中来达成,所述冷冻剂的沸点远高于 ^{13}C 的 T_1 处于最小值时的温度。或者,前驱物可通过使加热到约 200K 的气体在其表面上方通过来加热。

[0099] 如图 2 中所绘示,使格式化高表面积形式的材料在低温恒温器 1 中极化。优选地,使材料在介于约 1mK 与 100mK 之间、更优选介于约 10mK 与约 40mK 之间的温度下极化。随后使材料的温度增加,从而达成超极化(即,在此状态下极化高于一般处于热平衡时的极化)。随后取出材料并存储于运输低温恒温器 2 中,所述运输低温恒温器 2 保持一定的温度和磁场环境以使材料的核极化衰减减慢。随后可将此超极化材料经由运输低温恒温器 2 运输到仓库或终端位置,例如医院。随后将超极化材料从运输低温恒温器 2 取出置于临时低温恒温器或转移容器 3 中,其将所述超极化材料保持在适宜用于短期运输的较高温度和较低磁场下。在将超极化材料转移到转移容器 3 中之前、期间或之后,优选地尽可能迅速地使其温度升高超过材料的 T_1 处于最小值时的温度。

[0100] 例如,所述温度增加优选地在小于 30 秒、20 秒、10 秒或最优选地 5 秒长的时间段内执行。优选地,转移容器 3 的施加场不超过 500 高斯(Gauss),由此其可安全地带到 NMR/MRI 系统邻近。随后将所述超极化材料从转移容器 3 排出进入混合装置 4 中,在混合装置 4 中将其转化成优选适宜用于活体内注射的混合物(例如溶液)。将超极化溶液经由无菌管线 5 注射到患者 6 中。随后使用 NMR/MRI 系统 7 实施各种 NMR/MRI 方案。

[0101] 转移容器 3 包括用于接收超极化前驱物材料的隔间 8,且包括用于在转移过程期间保持材料范围内的磁场的磁体 9,例如电磁体或永磁体。优选地,将混合装置 4 和转移容器 3 布置在 MR 系统 7 的杂散磁场 10 内。应注意,所绘示场线仅打算图解说明。有利地,此容许超极化材料在极其靠近 MR 系统处熔化,由此节省时间将所得溶液递送到个体,在此期间极化将衰减。如图 2 中进一步绘示,极化低温恒温器 1 包括用于向其施加场的磁体 11、用于含有待超极化材料的容器和用于升高材料温度以促进超极化的热源。图 2 还绘示如下事实:极化低温恒温器 1 与 ^3He 源 14 和 ^4He 源 15 可操作地连通。图 2 还绘示第二热源 16,也就是,可用于将超极化材料从低于超极化材料经历最小 T_1 的温度的温度加热到较高温度的材料源。图 2 还绘示,系统 7 包括传输 RF 线圈 17、检测器 18(例如接收线圈阵列和支撑硬件)以及用于接收和处理所接收数据的计算机终端/处理器 19。

[0102] 在优选实施例中,磁体 9 是电磁体。此容许选择性地钝化转移容器 3 的磁场以防止转移容器 3 的场干扰 MR 系统操作。或者,可将所述场完全屏蔽以使干扰最小化。如果需要,用于制造超极化混合物的超极化前驱物可在相对极其靠近 MR 系统处现场制造。

[0103] 弛豫剂的替代方案

[0104] 外部弛豫剂或极化剂(例如上文所述者)的一种替代方案是直接使含有在高 B/T 条件下固有地具有快速弛豫速率的核的材料极化。所述核是不寻常的,这是因为在这些条件下,如上文所述, T_1 在极低温度下通常非常长且对于低于 100mK 的温度可为约数周到数月。然而,通过鉴定一个或一个以上类别的快速弛豫核,在合理短的时间段内在不需要掺杂任何种类的催化剂或外部试剂的情况下在高 B/T 条件下产生高极化成为可能。

[0105] 已在低至 10K 下观察到含有甲基转子基团的分子(例如乙酸钾)的快速质子核弛豫速率。人们认为,氢核中的不寻常的快速弛豫速率是 CH_3 基团的旋转态之间量子隧穿的结果,且已在许多含有 CH_3 基团的分子中观察到。所述隧穿是由甲基质子相对自由地围绕其对称轴旋转而引起。旋转的阻碍位能(hindering potential)是由甲基质子与其环境间的分子间和分子内相互作用而引起。因此,可将甲基转子详细描述为具有依赖于分子环境和呈固态的晶体结构的细节的阻碍位能的三维量子化谐振子。

[0106] 当分离甲基质子的阻碍位能极高时,质子转子位于固定位置。转子具有三个简并位置。当阻碍势较低时,这些位置间的量子隧穿成为可能。此使简并性分裂,由此存在单一基态(通常标记为 A)和两个激发态(通常标记为 E_a 和 E_b),其对应于顺时针方向或逆时针方向旋转。在足够低的温度(通常, $T < 10\text{K}$)下,此时甲基转子处于其基态, A 与 E 态间的量子隧穿以标记为 ω_{OT} 的固定频率进行。

[0107] 已观察到,固体 ^3He 层中的量子隧穿为非温度依赖性效应,其在低至任意低温度下仍持续且导致固体 ^3He 中相对快速的弛豫速率;在 ^3He 中存在量子隧穿是阐述于 6, 651, 459 中的方法的基础。类似地, CH_3 基团旋转态间的量子隧穿使甲基质子的弛豫速率降低,其原本预期会随 $T \rightarrow 0$ 而变得极其高。在低温度极限下,甲基质子的 T_1 弛豫时间由以下公式决定:

$$[0108] \quad T_1^{-1} = C_{\text{EE}} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{n^2 \tau_c^3}{1 + \omega_{\text{OT}}^2 \tau_c^2}$$

[0109] 其中 τ_c = 相关时间且 C_{EE} = 常数。此公式显示,在低温度极限下, T_1 是常数,这是因为 ω_{OT} 不依赖于周围磁场或温度。

[0110] 因此,在足够低温度下且对于 $\omega_{\text{OT}} > \omega_L$ (对于质子, ω_L = 拉莫尔频率(Larmor frequency) = 42.6MHz/特斯拉)的磁场,甲基转子中质子的 T_1 既不依赖温度也不依赖场。其不与展示量子隧穿的分子的 T_1 极为不同,其中预期所述分子的 T_1 会随温度在此范围内降低而呈指数增加。这种情况的令人惊奇的结果是, CH_3 基团中的质子的饱和极化甚至在极高 B/T 条件下也可快速产生。此作为 CH_3 基团中质子的非温度依赖性量子隧穿的结果而发生,且并不添加例如三苯甲基自由基等极化剂或外部添加的弛豫剂。

[0111] 用于活体内 MR 的许多目标分子含有甲基。这些尤其包括(例如)乙酸盐和丙酮酸盐。在其它分子中,甲基可通过业内众所周知的化学方法来纳入,以使至少一个或一个以上甲基可附接到分子。

[0112] 本发明的一个方面涉及使分子中的一组核（例如 CH_3 基团中的质子）快速饱和和极化的方法。直接针对目标分子来极化核相比于使用外部弛豫剂或极化剂具有许多优点。首先，如上文所述，许多弛豫剂和极化剂具有毒性。材料处理变得容易得多，这是因为此并不涉及外部试剂的适当分散。因为使用 ^3He 作为有效弛豫剂，所以也不需要材料配置成高表面积格式。

[0113] 对于活体内 MR 来说，甲基质子本身具有很小兴趣，这是因为在室温下在溶液中其弛豫速率通常过于快速。具有较大兴趣的是附近的甲基和羰基碳。这些往往具有较长的 T_1 （尤其是羰基）。此外，与质子相比，碳的化学位移宽得多，此使其在波谱法研究中较容易分辨。出于此原因，本发明的另一方面涉及在分子中的核之间有效转移极化的方法；具体来说，从甲基质子到附近的甲基和 / 或羰基碳，以使其用于 MR 研究中。

[0114] 业内存在若干种在分子中的核之间转移极化的方法。例如，可使用脉冲序列在核之间转移极化。然而，这些并不适宜用于超极化材料的按比例缩放制造，这是因为其需要高度均匀的磁体和 NMR 共振器，所述共振器通常每次仅可处理少量材料。一种较容易且更具可缩放性的方法是使材料暴露于低场。极化可通过使分子暴露于低磁场而在分子中的核之间转移。此称为低场热混合（“LFTM”）。在此方法中，将分子暴露于足够低的磁场，以使给定核对另一附近核的局部偶极场超过周围场。在这些情况下，两个核的“自旋温度”将以等于以下的速率平衡：

$$[0115] \quad \frac{1}{\tau} = \frac{1}{T_2} \exp \frac{(\gamma_1 - \gamma_2)^2 B^2}{(\gamma_1 + \gamma_2)^2 B_L^2}$$

[0116] 其中 B 是周围磁场， B_L 是核 1 对核 2 的局部偶极场，且 $\gamma_{1,2}$ 分别是核 1、2 的旋磁比。对于分子中的邻近核， B_L 通常为约 1-5G，因此 B 也必须在此数量级上以快速转移极化。容易看出，对于 $B < B_L$ ， $\tau \rightarrow T_2$ 。固态时 T_2 通常为约数十微秒，因此对于 $B < B_L$ ，极化交换发生得非常迅速。

[0117] 已使用 LFTM 来产生呈固态的极化材料。例如，在美国专利第 6,466,814 号中，将固体 2- ^{13}C -2,2-双（三氘代甲基）-1,1,3,3-四氘代丙烷-1,3-二醇试样在 6.65T 和 2.5K 下极化到 ^{13}C 热力学平衡，此是通过将其重复拉入和拉出极化磁体并拉到约 70G 的杂散场达约 1 秒来达成。这些和其它实例说明，可使用低场热混合将极化从质子转移到例如 ^{13}C 等杂核。

[0118] 然而，使材料暴露于低场还可导致快速去极化，这是因为固态时 T_1 通常随周围场强烈变化。例如，在美国专利第 6,466,814 号中，使用 LFTM 使固体 2- ^{13}C -2,2-双（三氘代甲基）-1,1,3,3-四氘代丙烷-1,3-二醇极化，通过在试样棒末端将其拉出极化低温恒温器而取出，且最后溶解以形成溶液。相对于 ^{13}C ，所得增强因子在溶液中经测量约为 12。总潜在增益或增强因子为约 > 100 ，因此在取出期间大于 90% 的在高 B/T 下诱导的极化损失掉。

[0119] 按照惯例，将“增强因子”视为是分子的超极化 NMR 信号强度（其本身定义为傅里叶变换线 (Fourier Transform line) 的积分）除以热平衡时的 NMR 信号强度的比率。在实践中测量此量时，通常在一系列 NMR 脉冲期间在将超极化试样置于 NMR 磁体内部后即刻用射频调谐器 (rf tuning set) 收集一系列自由诱导延迟 (Free Induction Delay) (“FID”) 信号。随后在试样达到热平衡后重复此测试，出于所有实践目的，其为约 $5T_1$ ，或例如，对于

乙酸,其为约 4-5 分钟。增强因子是两种 FID 信号的比率。应了解,增强因子自然将受最初测量试样的迅速程度所影响。增强因子为 12(例如上文所述)意指,来自超极化溶液的信号强度是相同分光计中含有未经增强试样的相同溶液的信号强度的 12 倍。

[0120] 出于上文所论述的原因,大多数超极化方案依赖于将极化材料直接溶解于极化低温恒温器中,以使材料从未暴露于低场。在呈液态后,可迅速地移除外部试剂,而且 HP 材料的 T_1 对外部弛豫剂和 / 或场变化较不敏感。美国专利第 7,102,354 号阐述实施此事件的方法,其中通过注射热水使材料溶解。

[0121] 然而,如上文所述,此方案的负性结果是超极化材料不能存储较长时间段或运输较远距离;除稀有气体外,此仅可在材料可保持固态的情况下实现。因此,业内需要从极化低温恒温器取出呈固态的极化材料而不过度损失极化的方法。本发明下文阐述如何达成此目的。

[0122] 根据一个实施例,对于活体内 MR 应用来说,使超极化材料呈可将其活体内引入的形式。视应用和材料而定,其可采取溶液、悬浮液、胶体或其它类型混合物的形式。悬浮液此外可包括悬浮于生理学上可耐受的液体中的固体团粒或固体或液体超极化材料的囊封。

[0123] 美国专利第 6,466,814 号和美国专利第 6,278,893 号阐述通过将超极化固体溶解于生理学上可耐受的液体中来制造 HP 溶液的方法。但其未教导使用液体和 / 或预溶解溶液。对于许多应用来说,如果超极化材料在 STP 下为液体或为预溶解溶液,那么其将占优势。此情况的一个原因是液体可通过例如使其滴入例如液氮等低温液体中而直接制粒。将固体(尤其粉末固体)制粒可需要将其与会降低可超极化材料在团粒中的总有效负荷的粘合剂或其它添加剂混合。此外,液体熔化和混合得更快速,由此在形成溶液阶段期间更好地保存极化。美国专利第 6,466,814 号和美国专利第 6,278,893 号未教导如何形成悬浮液、胶体或其它类型混合物,也未阐述如何使囊封材料极化。本发明的另一方面教导使用超极化材料产生这些类型的混合物的方法。

[0124] 因此,本发明阐述以新颖方式制造超极化溶液的方法;此外,其教导超极化悬浮液和 / 或其它混合物的制造。所揭示方法不需要使用掺杂的催化剂,此消除了潜在毒性材料的存在且此外容许将材料以固态从极化仪取出。如果需要,可存储 / 运输超极化材料,由此其可通过将所述材料溶解或分散于合适液体或液体组合或溶液中而在远离极化低温恒温器的位点使用。

[0125] 因此,申请人已提出不纳入例如三苯甲基自由基等催化剂的使材料极化的方法。所述方法容许材料仍以固态从极化环境取出,由此其可在不过度损失极化的情况下存储 / 运输。所述方法进一步容许超极化材料呈溶液、悬浮液、囊封等形式,由此其可在活体内 MR 研究中使用。

[0126] 当将由自旋 1/2 核(例如 ^{13}C 、 ^{129}Xe 、 ^{15}N 、 ^1H 等)组成的自旋系综 (spin ensemble) 置于外部磁场中时,核的量子化磁矩 ($m = \pm 1/2$) 与场的相互作用使得所述系统具有两种可能态。通常,将这些状态标记为“向上 (up)” ($m = 1/2$) 和“向下 (down)” ($m = -1/2$),以指代核的磁矩与周围磁场是平行还是反平行。

[0127] 在非零磁场中,“向上”状态与“向下”状态相比是较低能量排布。出于此原因,在热力学平衡中,呈“向上”状态的自旋群体将超过“向下”状态。将呈“向上”状态的核自旋与呈“向下”状态的核自旋的比率称为所述系统的“塞曼极化 (Zeeman polarization)”或“玻

尔兹曼极化 (Boltzmann polarization)”;对于任一温度 T , 其可借助公式 $P = \tanh \mu B/kT$ 来计算, 其中 μ = 自旋的旋磁比且 k = 玻尔兹曼常数 (Boltzmann's constant)。本文所述的“超极化”是指产生超过热力学平衡的核极化。

[0128] 经“超极化”的自旋系统将试图弛豫回热力学平衡。通常, 弛豫与时间呈指数关系, 其发生的时间常数在业内称为“ T_1 ”。在 NMR 术语中, T_1 是核磁化的 z 分量 (即, M_z , 其与周围磁场平行) 恢复的时间常数且阐述自旋系统与晶格之间的相互作用。注意, T_1 不仅随经超极化的核类型而变化, 而且随温度、场、分子结构或所有上述的组合而变化。

[0129] NMR 实验的另一特征性时间常数是 T_2 。将其正式地称为核磁化的 $M_{x,y}$ 分量 (即, 与周围磁场垂直) 恢复的时间常数。较不正式地, 其是阐述自旋-自旋相互作用的时间常数, 且通常与傅里叶空间 (Fourier space) 中的 NMR 信号的线宽有关。与 T_1 一样, T_2 也可随温度、场、分子结构等而变化。值得注意的是, 呈固体时, T_2 始终小于 T_1 , 而呈液体时, T_2 约等于 T_1 。在低场热混合实验中, 极化在核之间转移所消耗的时间通常约等于 T_2 。晶格的极化完全衰减所消耗的时间约等于 T_1 。因此, 重要的是, 超极化材料暴露于低磁场 (以容许甲基中的质子与另一个核 (例如甲基的碳核) 热混合) 的时间符合 $T_2 > t > T_1$ 。

[0130] 根据第一实例性实施例, 所提供的方法首先包括配置材料的步骤。所述材料优选含有具有至少一个 CH_3 甲基和非零自旋核的分子。优选地, 核属于在 STP 下具有高 T_1 的材料。所述方法随后任选地详细说明试样的制粒, 以便可将所述试样快速地引入位于极化低温恒温器内部的高 B/T 环境中并从中取出。

[0131] 申请人已在先前申请案 (例如, PCT/US2009/39696, 2009 年 4 月 6 日提出申请) 中阐述如何通过 (例如) 使液体滴入 LN_2 中来将其冷冻并制粒。例如, 已利用此来产生冰乙酸的冷冻团粒。类似过程可用于溶液、乳液、悬浮液等。也可将气体制粒; 作为非排他性实例, 此可通过将其冷冻到粉末表面上来实施。

[0132] 业内已阐述将在室温下呈液体的用于 MRI 研究的分子制粒。例如, 美国专利第 5,617,859 号阐述使用可通过经受高磁场而极化的经制粒液体。然而, 所述教示未揭示使用甲基转子或基于量子隧穿的现象使一组核在极高 B/T 环境中快速弛豫。其也未阐述使用低场将极化从分子中的一个核转移到另一个核。最后, 其未教示控制团粒的温度/场以避免在将团粒从极化环境取出期间过度弛豫损失。利用本文所揭示的这些步骤来制造极化分子, 尤其含有 CH_3 甲基的分子, 且将其在室温下与流体合并以形成溶液、悬浮液或其它类型混合物。

[0133] 根据另一方面, 所述实例性方法进一步提供使团粒暴露于高 B/T 环境 (例如可使用高场超导磁体和低温低温恒温器来产生), 达足够长时间以在材料中的至少一种核物质 (尤其为 CH_3 基团中的甲基质子) 中产生高水平极化。所述方法还提供将团粒从磁体高场区域引导, 以便暴露于低磁场 (例如由地球周围场提供者 (约 0.5G)) 或屏蔽容器 (例如镍铁高导磁合金 (μ -metal)) 达短暂时间。所述排出方法优选地使用氦气作为推进剂来实施, 且团粒的速度优选地使暴露于低场的时间 t 符合 $T_2 < t < T_1$ 。

[0134] 申请人已发现, 在某些温度下, 含有甲基的分子的弛豫时间可非常快速。如果使分子在所述周围条件下继续存留太长时间, 这些温度 (称为 T_{min}) 可提供去极化的路径, 且此在低场中可变得更明显。因此, 所述实例性方法进一步提供任选地控制团粒的温度, 以在暴露于低场环境期间充分远离使其核弛豫时间非常快速的温度。例如, 可将团粒加热到远高

于 $T_{\min}$ 且随后从高 B/T 环境引导出来。

[0135] 在另一方面中,所述方法还可提供在从高场磁体排出后使材料仍然呈固态。在位于极化低温恒温器外部之后,可使团粒保持在一定温度下以使目标杂核的 T_1 具有期望时间长度。例如,此可通过将团粒存储在 4K 下和大于 0.1 特斯拉的磁场(例如由永磁体提供的磁场)中来实施。所述超极化材料随后可立即或在将来某一时间/位置使用,以形成溶液、悬浮液、胶体或其它混合物,其随后可用于产生图像、动力学流动数据、扩散数据、灌注数据、生理学数据或代谢数据。以下其它实例同样部分基于经验且部分基于洞察力。

[0136] 实例 2

[0137] 通过使液体 $1-^{13}\text{C}$ 标记的乙酸滴入液氮(“LN2”)中而将其冷冻成团粒。收集团粒并引入高 B/T 环境(例如在约 150mK 下在 8-10 特斯拉的背景场中的低温环境)中。使其保持在高 B/T 环境中,直到乙酸中的甲基(“ CH_3 ”)中的质子已完全弛豫,此可使用 NMR 或通过在所述条件下预先测量质子 T_1 来观察。随后使用高压氦气通过导管将团粒从高 B/T 环境引导出来/排出来。应了解,例如,在将冷冻的氢团粒以约 1000m/秒的速度引入熔合托卡马克(fusion tokamak)中的领域中,加速光冷冻团粒的作法通常已众所周知。随着团粒被排出,其从极化场传送出来并传送到极低场区域中,由此极化从质子流动到附近的 ^{13}C 标记羰基。将团粒收集在位于高 B/T 环境外部的容积中,其中团粒的周围温度/场环境可独立地控制。作为非排他性实例,可通过使用干冰将容积保持在约 200K 下。可使用小的永磁体来保持团粒的场。在所述条件下,乙酸中 ^{13}C 的 T_1 约为数分钟;其足够长使得可将极化乙酸运输较短距离。随后可将团粒熔化在容积中并使其与加热的缓冲溶液反应以产生高度极化的乙酸钠溶液。

[0138] 实例 3

[0139] 如实施例 1 中所述,制造液体 $1-^{13}\text{C}$ 乙酸团粒并冷却到高 B/T 条件。当 CH_3 基团中的质子已经极化时,将团粒加热到高于 $T_{\min}$ 但仍远低于其熔化温度(乙酸的 T 熔化约为 17°C)的温度,同时仍在极化场中。随后,可将其从极化低温恒温器引导出来/排出来,由此其可经收集用于存储/运输或加以熔化而立即使用。

[0140] 实例 4

[0141] 将粉末化的无水 $1-^{13}\text{C}$ 标记乙酸钠与适宜溶剂(例如经缓冲水或盐水)混合以用于活体内 MR 应用。随后通过(例如)使溶液滴入 LN2 中而将其冷冻成团粒。随后使团粒暴露于高 B/T 环境。使其保持在高 B/T 环境中,直到乙酸钠中的 CH_3 基团中的质子已完全弛豫。随后使用高压氦气将团粒从高 B/T 环境引导出来/排出来。随后可通过(例如)使团粒与热水或盐水溶液混合而使其熔化,以产生高度极化的乙酸钠溶液。

[0142] 实例 5

[0143] 将粉末状的无水 $1-^{13}\text{C}$ 标记的乙酸钠与适于活体内 MR 应用的溶剂(例如经缓冲水或盐水)混合。随后将溶液囊封于薄聚合物壳中以形成足够小以用于活体内应用的个别珠粒。所述团粒可任选经官能化以产生期望的活体内功能;例如,结合至期望的活体内结构,例如类纤维瘤或肿瘤。将任选经官能化的胶囊保持在高 B/T 环境中,直到乙酸钠中的 CH_3 基团中的质子已完全弛豫。随后使用高压氦气将团粒从高 B/T 环境引导出来/排出来,并与生理学上可耐受的溶液混合以形成超极化悬浮液。

[0144] 本发明进一步提供一种执行 NMR 波谱法的方法。所述方法包括将根据本文中的任

一教示制造的超极化材料引入目标区域中,将电磁能脉冲传输到目标区域中以激发超极化囊封材料,并从目标区域接收 NMR 谱。因此,本文所提供的材料可用于分析活体外或活体内试样的 NMR 谱。此外,根据另一方面,有可能根据本文中的任一教示使适于在生物过程中代谢的材料超极化,将所述超极化材料引入目标区域中;并接收指示所述超极化材料的代谢的 NMR 数据或 MR 图像。所述技术可用于诊断特定类型组织的存在,如 2008 年 8 月 18 日提出申请的美国专利申请案第 12/193,536 号中所述,所述案件的全文以引用的方式并入本文中。

[0145] 所属领域的技术人员还应了解,如本文所述的甲基中的质子可按照多种技术极化,例如 (i) 经由量子弛豫开关、(ii) 动态核极化、(iii) 核欧沃豪斯效应、(iv) 仲氢诱导的极化、(v) 使第一材料的核暴露于预先超极化气体的超极化核、(vi) 使第一材料暴露于强力环境,和其组合。

[0146] 动态核极化 (“DNP”) 通常涉及将极化从电子自旋转移到附近的核自旋;通常 (但非排他性的),使用微波辐照经由电子共振线的饱和来实现。专利文献中 DNP 的实例包括美国专利第 6,008,644 号,所述案件的全文以引用的方式并入本文中。在本发明某些实施例的上下文中,例如,可使用 DNP 来使材料的甲基中的质子超极化。

[0147] 核欧沃豪斯效应通常涉及将核极化从一组核自旋转移到另一组附近的核自旋;通常 (但非排他性的),通过第一组自旋核共振线的饱和。文献中核欧沃豪斯效应的实例阐述于斯切里切特 (Schlichter),磁共振原理 (Principles of Magnetic Resonance),第 2 版,施普林格 (Springer Velas),柏林 (Berlin),1978,其全文以引用的方式并入本文中。在本发明某些实施例的上下文中,可通过使甲基中的氢核的极化高于普通极化来使用核欧沃豪斯效应。

[0148] 仲氢诱导的极化 (“PHIP”) 可用于使甲基中的氢原子超极化。PHIP 通常涉及经由 p-H₂ 的催化氢化来转移极化,随后自旋有序 (spin-order) 转移到目标核。专利文献中 PHIP 的实例包括 (例如) 美国专利第 6,574,495 号,所述案件的全文以引用的方式并入本文中。

[0149] 强力超极化,优选地使用量子弛豫开关 (在本文中称为“QRS”) 可用于使甲基中的氢原子 (或其它材料) 超极化。作为业内的术语,强力是指使待超极化的材料暴露于极低温度、高磁场条件。“强力”环境中的材料往往会自然弛豫到高核极化状态。然而,在不使用额外机制的情况下,达到超极化所消耗的时间通常太长以致于无法实际利用。通过使用超极化促进剂 (例如 ³He),³He 提供的量子弛豫开关促进材料在强力条件下弛豫以快速地诱导材料超极化。随后利用施加 ⁴He 从甲基中的氢原子移除 ³He,以使其能够加热到室温而不过度损失超极化。专利文献中 QRS 的实例包括美国专利第 6,651,459 号,所述案件的全文以引用的方式并入本文中。

[0150] 甲基中的氢原子还可通过使其暴露于预先超极化气体的超极化核来超极化。此可以各种方式实施,例如通过将第一材料浸没于液化的超极化 ¹²⁹Xe 中,或通过使极化的气态氙鼓泡通过材料。专利文献中从气体进行核超极化转移的实例可参见美国专利第 6,426,058 号,所述案件的全文以引用的方式并入本文中。

[0151] “欧沃豪斯效应”被认为是将极化从电子转移到核。如本文进一步所述,“核欧沃豪斯效应”是类似的现象,只是转移是从一个核到另一个核。在每一情况下,极化均是从

一组自旋开始转移（在“欧沃豪斯效应”情况下，电子-核，在“核欧沃豪斯效应”情况下，核-核）。所述技术可利用向材料施加射频（“RF”）脉冲，是否施加取决于两组自旋（即，（i）电子-核或（ii）核-核）是否相对于彼此运动。

[0152] 如上文所述和图中所显示的本发明方法和系统提供优良的超极化材料和其制造方法。本文中所提及的所有专利、专利申请案和参考文献的全文都以引用的方式并入本文中。所属领域的技术人员将明了，在不背离所揭示实施例的精神和范围的情况下，可对所揭示实施例的装置和方法作出各种修改和改变。因此，本发明打算包括在本发明揭示内容和等效物范围内的修改和改变。

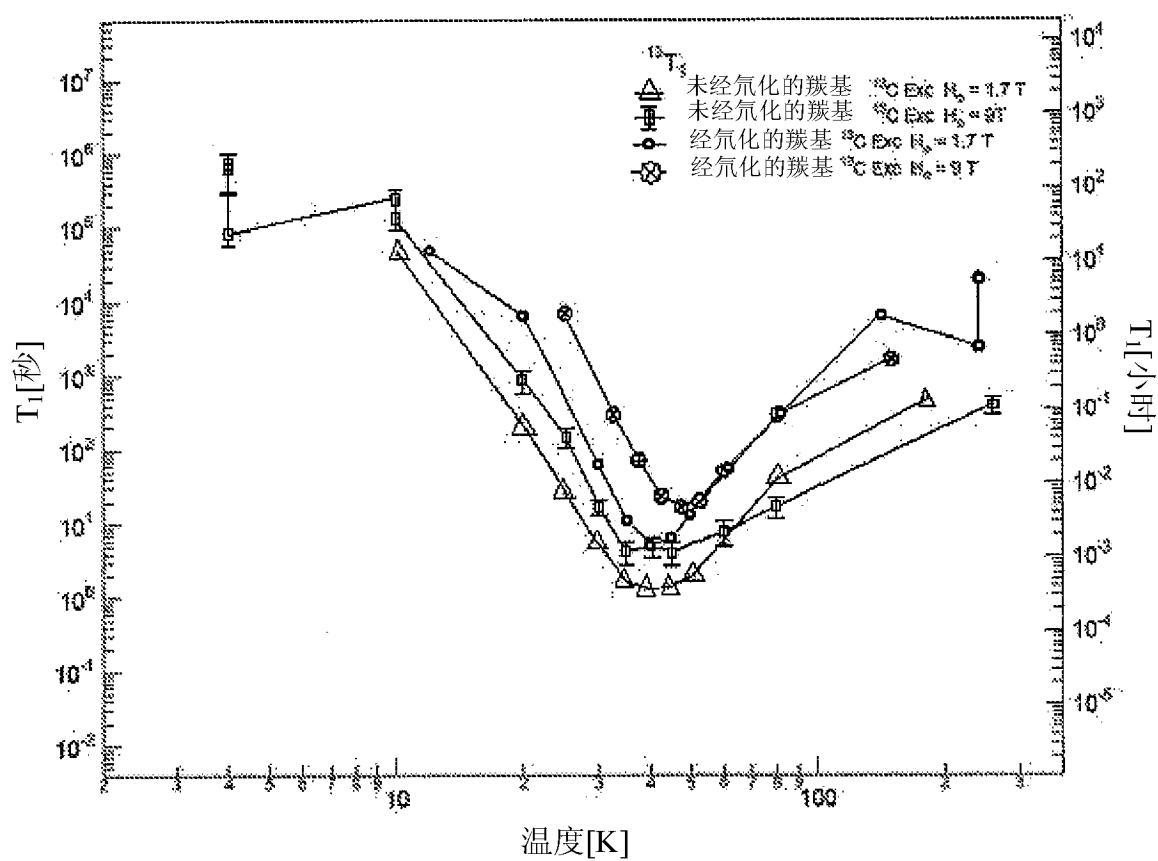


图 1

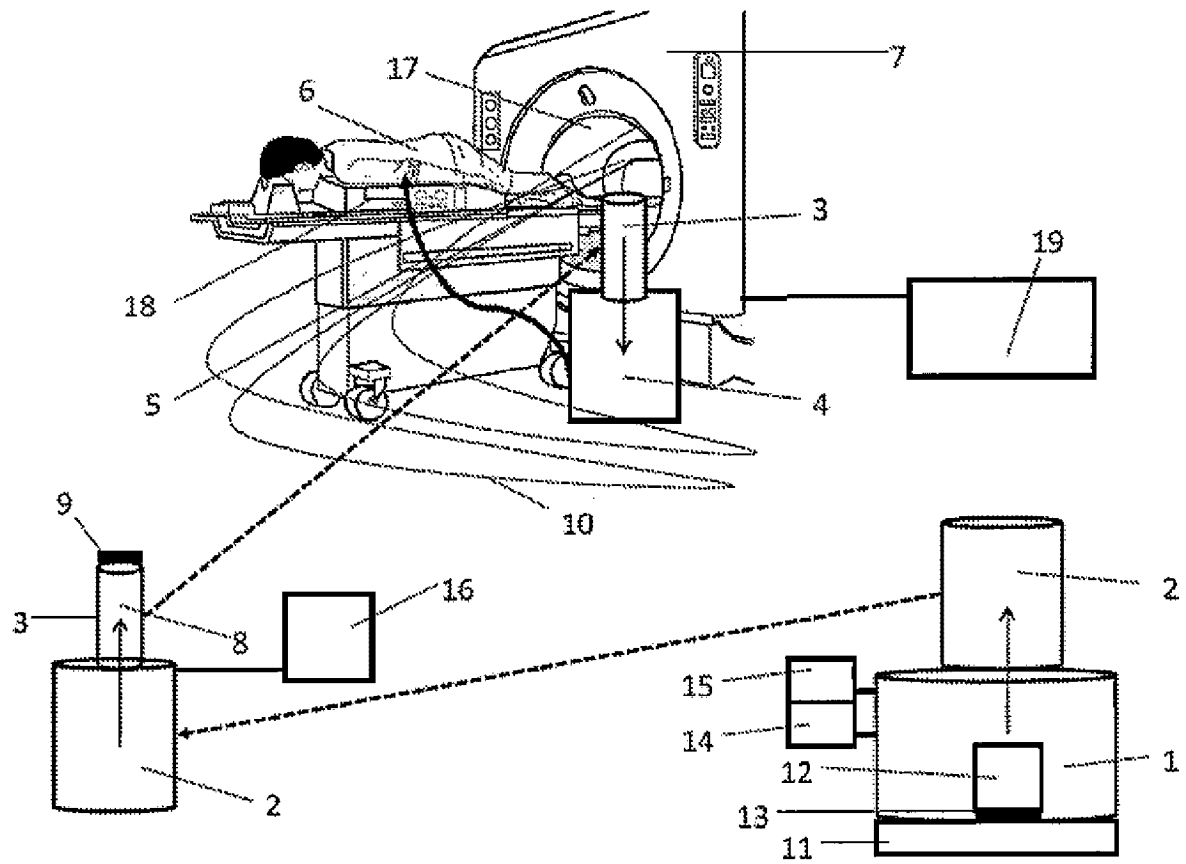


图 2