

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61B 5/055 (2006.01)



## [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780011444.3

[43] 公开日 2009年8月19日

[11] 公开号 CN 101511264A

[22] 申请日 2007.2.21

[21] 申请号 200780011444.3

[30] 优先权

[32] 2006.2.21 [33] US [31] 60/775,196

[32] 2006.5.23 [33] US [31] 60/802,699

[86] 国际申请 PCT/US2007/004654 2007.2.21

[87] 国际公布 WO2007/136439 英 2007.11.29

[85] 进入国家阶段日期 2008.9.27

[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 阿夫鲁姆·贝尔策

尼尔·卡莱肖弗斯凯

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责  
任公司  
代理人 王允方

权利要求书 20 页 说明书 38 页 附图 12 页

[54] 发明名称

超极化方法、系统和组合物

[57] 摘要

本发明提供用于提供超极化材料的各种方法和系统以及如此提供的超极化材料。另外，也提供从边远区向终端用户提供诸如药剂等超极化材料的方法。

1. 一种产生超极化材料的方法，其包含：
  - a) 提供选自由 (i) 在标准条件下为液体的材料、(ii) 在标准条件下为非惰性气体的材料及其组合组成的群组的第一材料；
  - b) 增加所述第一材料的核超极化直到所述第一材料变为超极化材料；和
  - c) 将所述核超极化从所述第一材料转移到第二材料。
2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中将所述第一材料与所述第二材料混合以产生选自由 (i) 溶液、(ii) 悬浮液、(iii) 乳液、(iv) 胶体和 (v) 复合材料组成的群组的混合物。
3. 根据权利要求 1 所述的方法，其中核超极化是通过将所述第一材料与所述第二材料混合而从所述第一材料转移到所述第二材料。
4. 根据权利要求 3 所述的方法，其中促进从所述第一材料到所述第二材料的所述核超极化转移是通过确保将所述第一材料和所述第二材料混合以提供所述第一材料与所述第二材料之间的密切接触。
5. 根据权利要求 3 所述的方法，其中促进从所述第一材料到所述第二材料的所述核超极化转移是通过将电磁能施加到所述第一材料和所述第二材料的混合物。
6. 根据权利要求 3 所述的方法，其中从所述第一材料到所述第二材料的所述核超极化转移不包括将电磁能施加到所述第一材料和所述第二材料的混合物。
7. 根据权利要求 6 所述的方法，其中促进从所述第一材料到所述第二材料的所述核超极化转移是通过热混合。
8. 根据权利要求 3 所述的方法，其中将所述第二材料溶解于所述第一材料中。
9. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述核超极化是经由电磁耦合从所述第一材料转移到所述第二材料。
10. 根据权利要求 9 所述的方法，其中所述电磁耦合是由电磁脉冲序列来提供。
11. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述第一材料和所述第二材料中的至少一种材料适于活体外 NMR 分析。
12. 根据权利要求 11 所述的方法，其中所述第一材料和所述第二材料中的至少一种材料包括选自由以下材料组成的群组的材料：水、重水、丙酮-d<sub>6</sub>、乙醇-d<sub>6</sub>、乙腈-d<sub>3</sub>、甲酸-d<sub>2</sub>、苯-d<sub>6</sub>、甲醇-d<sub>4</sub>、氯仿-d<sub>1</sub>、硝基甲烷-d<sub>3</sub>、氧化氙、吡啶-d<sub>5</sub>、二氯甲烷-d<sub>2</sub>、1,1,2,2-四氯乙烷-d<sub>2</sub>、二甲基甲酰胺-d<sub>7</sub>、四氢呋喃-d<sub>8</sub>、二甲亚砜-d<sub>6</sub>、甲苯-d<sub>8</sub>、1,4-

- 二噁烷-d<sub>8</sub>、三氟乙酸-d<sub>1</sub> 和其组合。
13. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述第一材料和所述第二材料中的至少一种材料包括适用于活体内 MRI 研究的生理学上可容许的液体。
  14. 根据权利要求 13 所述的方法，其中所述第一材料和所述第二材料中的至少一种材料包括选自由水、重水和其组合组成的群组的材料。
  15. 根据权利要求 1 所述的方法，其另外包含进行 (i) 对最接近所述目标材料的区域的分析 (ii) 或对所述目标材料的分析。
  16. 根据权利要求 15 所述的方法，其中所述分析包括形成所关注区域的磁共振图像。
  17. 根据权利要求 15 所述的方法，其中所述分析包括分析活体外或活体内样品的 NMR 谱。
  18. 一种产生超极化材料的系统，其包含：
    - a) 用于提供选自由 (i) 在标准条件下为液体的材料、(ii) 在标准条件下为非惰性气体的材料和其组合组成的群组的的材料的第一材料的构件；
    - b) 用于增加所述第一材料的核极化直到使其超极化的构件；和
    - c) 用于将所述核超极化从所述第一材料转移到第二材料的构件。
  19. 一种产生超极化材料的方法，其包含：
    - a) 提供选自由 (i) 在标准条件下为液体的材料、(ii) 在标准条件下为非惰性气体的材料和其组合组成的群组的的材料的第一材料；
    - b) 提供选自由 (i) 在标准条件下为液体的材料、(ii) 在标准条件下为非惰性气体的材料和其组合组成的群组的的材料第二材料；和
    - c) 增加所述第二材料的核超极化直到所述第二材料变为超极化材料；和
    - d) 将超极化从所述第二材料转移到所述第一材料。
  20. 一种产生超极化材料的方法，其包含：
    - a) 提供选自由 (i) 在标准条件下为液体的材料、(ii) 在标准条件下为固体的材料和 (iii) 在标准条件下为非惰性气体的材料和其组合组成的群组的的材料第一材料；
    - b) 提供第二材料；
    - c) 将所述第一材料和所述第二材料混合以形成混合物；和
    - d) 增加所述混合物的核超极化直到所述混合物变为超极化材料。
  21. 根据权利要求 20 所述的方法，其中所述混合物选自由 (i) 溶液、(ii) 悬浮液、(iii) 乳液、(iv) 胶体和 (v) 复合材料组成的群组。
  22. 一种方法，其包含：

- a) 提供具有包括超极化材料的固体表面的物体；和
  - b) 将超极化从所述超极化材料转移到与所述固体表面接触的流体。
23. 根据权利要求 22 所述的方法，其中所述物体呈球形形状。
24. 一种用于转移超极化的设备，其包含：
- a) 包括超极化材料的表面；
  - b) 用于引导流体与所述表面接触的构件；和
  - c) 用于将超极化从所述表面转移到所述流体的构件。
25. 根据权利要求 24 所述的设备，其中所述表面包含多个球形物体。
26. 根据权利要求 24 所述的设备，其中所述表面包括选自由  $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^1\text{H}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{29}\text{Si}$  和其组合组成的群组的材料。
27. 根据权利要求 24 所述的设备，其中所述流体是液体。
28. 根据权利要求 24 所述的设备，其中所述流体选自由以下组成的群组：水、重水、丙酮- $\text{d}_6$ 、乙醇- $\text{d}_6$ 、乙腈- $\text{d}_3$ 、甲酸- $\text{d}_2$ 、苯- $\text{d}_6$ 、甲醇- $\text{d}_4$ 、氯仿- $\text{d}_1$ 、硝基甲烷- $\text{d}_3$ 、氧化氙、吡啶- $\text{d}_5$ 、二氯甲烷- $\text{d}_2$ 、1,1,2,2-四氯乙烷- $\text{d}_2$ 、二甲基甲酰胺- $\text{d}_7$ 、四氢呋喃- $\text{d}_8$ 、二甲亚砜- $\text{d}_6$ 、甲苯- $\text{d}_8$ 、1,4-二噁烷- $\text{d}_8$ 、三氟乙酸- $\text{d}_1$  和其组合。
29. 根据权利要求 24 所述的设备，其中所述流体是气体。
30. 根据权利要求 29 所述的设备，其中所述气体适用于吸入疗法。
31. 根据权利要求 30 所述的设备，其中所述气体选自由空气、氮气、二氧化碳、氙、 $^3\text{He}$  和其组合组成的群组。
32. 一种产生超极化材料的方法，其包含：
- a) 提供溶剂；
  - b) 使所述溶剂超极化；和
  - c) 将超极化从所述溶剂转移到目标材料。
33. 根据权利要求 32 所述的方法，其中将所述溶剂与目标材料混合以产生选自由 (i) 溶液、(ii) 悬浮液、(iii) 乳液、(iv) 胶体和 (v) 复合材料组成的群组的混合物。
34. 根据权利要求 33 所述的方法，其另外包含使所述目标材料超极化。
35. 根据权利要求 34 所述的方法，其中通过将所述目标材料与所述溶剂混合来使所述目标材料超极化。
36. 根据权利要求 35 所述的方法，其中将所述目标材料溶解于所述溶剂中。
37. 根据权利要求 34 所述的方法，其中经由电磁耦合使所述目标材料超极化。
38. 根据权利要求 37 所述的方法，其中所述电磁耦合由电磁脉冲序列提供。

39. 根据权利要求 32 所述的方法,其中所述溶剂包括适合于活体外 NMR 分析的液体。
40. 根据权利要求 39 所述的方法,其中所述溶剂包括选自由以下组成的群组的材料:  
水、重水、丙酮-d<sub>6</sub>、乙醇-d<sub>6</sub>、乙腈-d<sub>3</sub>、甲酸-d<sub>2</sub>、苯-d<sub>6</sub>、甲醇-d<sub>4</sub>、氯仿-d<sub>1</sub>、硝基甲烷-d<sub>3</sub>、氧化氙、吡啶-d<sub>5</sub>、二氯甲烷-d<sub>2</sub>、1,1,2,2-四氯乙烷-d<sub>2</sub>、二甲基甲酰胺-d<sub>7</sub>、四氢呋喃-d<sub>8</sub>、二甲亚砜-d<sub>6</sub>、甲苯-d<sub>8</sub>、1,4-二噁烷-d<sub>8</sub>、三氟乙酸-d<sub>1</sub>和其组合。
41. 根据权利要求 32 所述的方法,其中所述溶剂包括适用于活体内 MRI 研究的生理学上可容许的液体。
42. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述溶剂包括选自由水、重水及其组合组成的群组的材料。
43. 根据权利要求 32 所述的方法,其另外包含执行 (i) 对最接近所述目标材料的区域的分析 (ii) 或对所述目标材料的分析。
44. 根据权利要求 43 所述的方法,其中所述分析包括形成患者的磁共振图像。
45. 根据权利要求 43 所述的方法,其中所述分析包括分析活体外或活体内样品的 NMR 谱。
46. 根据权利要求 32 所述的方法,其另外包含将所述溶剂凝固成粉末形式。
47. 根据权利要求 46 所述的方法,其中所述溶剂是在使所述溶剂超极化之前凝固。
48. 根据权利要求 47 所述的方法,其中所述经凝固溶剂使用选自由以下组成的群组的  
技术来超极化:(i)动态核极化,(ii)核奥氏效应(Nuclear Overhauser effect),(ii)仲氢诱导的极化,(iii)使用量子弛豫开关(quantum relaxation switch)的超极化,(iv)通过将所述溶剂的分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到所述分子,和其组合。
49. 根据权利要求 46 所述的方法,其中所述溶剂是在使所述溶剂超极化之后凝固。
50. 根据权利要求 49 所述的方法,其中超极化是通过使所述目标材料流经所述超极化溶剂而转移到所述目标材料。
51. 一种产生超极化材料的方法,其包含:
  - a) 提供介质;
  - b) 提供第二材料;和
  - c) 增加所述第二材料的核超极化直到所述第二材料变为超极化材料;
  - d) 将所述介质和所述第二材料混合以形成选自由(i)悬浮液、(ii)乳液、(iii)胶体和(iv)复合材料组成的群组的混合物;和
  - e) 将超极化从所述第二材料转移到所述溶剂。

52. 根据权利要求 51 所述的方法，其中所述混合物是悬浮液。
53. 一种产生超极化材料的方法，其包含：
- a) 提供溶剂；
  - b) 提供第二材料；
  - c) 将所述第一材料和所述第二材料混合以形成混合物；和
  - d) 增加所述混合物的核超极化直到所述混合物变为超极化材料。
54. 根据权利要求 53 所述的方法，其中所述混合物选自由(i)溶液、(ii)悬浮液、(iii)乳液、(iv)胶体和(v)复合材料组成的群组。
55. 一种产生超极化材料的系统，其包含：
- a) 用于提供溶剂的构件；
  - b) 用于使所述溶剂超极化的构件；和
  - c) 用于将超极化从所述溶剂转移到目标材料的构件。
56. 一种使溶剂超极化的方法，其中所述溶剂的分子是经由选自由以下组成的群组的技术来超极化：(i) 动态核极化，(ii) 核奥氏效应，(iii) 仲氢诱导的极化，(iv) 使用量子弛豫开关的超极化，(v) 通过将所述溶剂的分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到所述分子，和其组合。
57. 根据权利要求 56 所述的方法，其中所述溶剂包括适合于活体外 NMR 分析的液体。
58. 根据权利要求 57 所述的方法，其中所述溶剂包括选自由以下组成的群组的材料：水、重水、丙酮-d<sub>6</sub>、乙醇-d<sub>6</sub>、乙腈-d<sub>3</sub>、甲酸-d<sub>2</sub>、苯-d<sub>6</sub>、甲醇-d<sub>4</sub>、氯仿-d<sub>1</sub>、硝基甲烷-d<sub>3</sub>、氧化氙、吡啶-d<sub>5</sub>、二氯甲烷-d<sub>2</sub>、1,1,2,2-四氯乙烷-d<sub>2</sub>、二甲基甲酰胺-d<sub>7</sub>、四氢呋喃-d<sub>8</sub>、二甲亚砜-d<sub>6</sub>、甲苯-d<sub>8</sub>、1,4-二噁烷-d<sub>8</sub>、三氟乙酸-d<sub>1</sub>和其组合。
59. 根据权利要求 56 所述的方法，其中所述溶剂包括适用于活体内 MRI 研究的生理学上可容许的液体。
60. 根据权利要求 59 所述的方法，其中所述溶剂包括选自由水、重水及其组合组成的群组的材料。
61. 根据权利要求 56 所述的方法，其另外包含在超极化之前，将所述溶剂安排成高表面积组态。
62. 根据权利要求 61 所述的方法，其中在超极化之前，通过将所述溶剂分配到高表面积基材上而将所述溶剂安排成高表面积组态。
63. 根据权利要求 62 所述的方法，其另外包含清洁所述高表面积基材的表面的磁性杂质。

64. 根据权利要求 63 所述的方法, 其中所述磁性杂质包括氧基团。
65. 根据权利要求 62 所述的方法, 其中所述高表面积基材是磁性惰性基材。
66. 根据权利要求 65 所述的方法, 其中所述高表面积基材选自气凝胶材料、玻璃珠、气相二氧化硅 (fumed silica)、碳纳米结构、硅纳米纤维、膨胀碳 (exfoliated carbon) 和其组合组成的群组。
67. 根据权利要求 56 所述的方法, 其另外包含在使所述溶剂超极化之前将所述溶剂冷却。
68. 根据权利要求 67 所述的方法, 其中在使所述溶剂超极化之前, 将所述溶剂冷却到低于约 100 K 的温度。
69. 根据权利要求 67 所述的方法, 其中在使所述溶剂超极化之前, 将所述溶剂冷却到低于约 80 K 的温度。
70. 根据权利要求 67 所述的方法, 其中在使所述溶剂超极化之前, 将所述溶剂冷却到低于约 60 K 的温度。
71. 根据权利要求 67 所述的方法, 其中在使所述溶剂超极化之前, 将所述溶剂冷却到低于约 40 K 的温度。
72. 根据权利要求 67 所述的方法, 其中在使所述溶剂超极化之前, 将所述溶剂冷却到低于约 20 K 的温度。
73. 根据权利要求 67 所述的方法, 其中在使所述溶剂超极化之前, 将所述溶剂冷却到低于约 10 K 的温度。
74. 根据权利要求 67 所述的方法, 其中在使所述溶剂超极化之前, 将所述溶剂冷却到低于约 5 K 的温度。
75. 根据权利要求 67 所述的方法, 其中在使所述溶剂超极化之前, 将所述溶剂冷却到低于约 1 K 的温度。
76. 根据权利要求 56 所述的方法, 其中将所述溶剂暴露于磁场以促进所述溶剂的超极化。
77. 根据权利要求 76 所述的方法, 其中所述磁场的强度大于约 10 mT。
78. 根据权利要求 76 所述的方法, 其中所述磁场的强度大于约 0.5 T。
79. 根据权利要求 76 所述的方法, 其中所述磁场的强度大于约 1.0 T。
80. 根据权利要求 76 所述的方法, 其中所述磁场的强度大于约 2.0 T。
81. 根据权利要求 76 所述的方法, 其中所述磁场的强度大于约 5.0 T。
82. 根据权利要求 76 所述的方法, 其中所述磁场的强度大于约 10.0 T。

83. 根据权利要求 76 所述的方法, 其中所述磁场的强度大于约 15.0 T。
84. 根据权利要求 76 所述的方法, 其中所述磁场的强度大于约 20.0 T。
85. 根据权利要求 76 所述的方法, 其中所述磁场的强度大于约 25.0 T。
86. 根据权利要求 56 所述的方法, 其另外包含将所述溶剂暴露于氦以促进所述溶剂的超极化。
87. 根据权利要求 86 所述的方法, 其中所述氦包括  $^3\text{He}$ 。
88. 根据权利要求 87 所述的方法, 其中使所述溶剂暴露于足量  $^3\text{He}$  以使  $^3\text{He}$  单层形成在所述溶剂上。
89. 根据权利要求 88 所述的方法, 其中将所述溶剂在冷却温度下、在磁场中维持一段足以允许所述溶剂的大部分弛豫成超极化状态的时间。
90. 根据权利要求 89 所述的方法, 其中所述时期是约一小时。
91. 根据权利要求 89 所述的方法, 其中所述方法是约 5 分钟。
92. 根据权利要求 89 所述的方法, 其另外包含将所述溶剂暴露于  $^4\text{He}$  以从所述溶剂置换所述  $^3\text{He}$ 。
93. 根据权利要求 72 所述的方法, 其另外包含增加所述超极化溶剂的温度。
94. 根据权利要求 93 所述的方法, 其中所述超极化溶剂的温度是在磁场存在下增加。
95. 根据权利要求 94 所述的方法, 其中所述超极化溶剂的温度是在具有大于约 1.0 高斯 (Gauss) 的强度的磁场存在下增加。
96. 根据权利要求 94 所述的方法, 其中所述超极化溶剂的温度是在具有大于约 1.0 特斯拉 (Tesla) 的强度的磁场存在下增加。
97. 根据权利要求 94 所述的方法, 其中所述超极化溶剂的温度是在具有大于约 10.0 特斯拉的强度的磁场存在下增加。
98. 根据权利要求 94 所述的方法, 其另外包含从高表面积基材洗提所述超极化溶剂。
99. 根据权利要求 93 所述的方法, 其中所述溶剂是在足以避免超极化的显著损失的时间内增加温度。
100. 根据权利要求 93 所述的方法, 其中将所述溶剂增加到室温。
101. 根据权利要求 61 所述的方法, 其中通过将所述溶剂转化成细分散形式而将所述溶剂安排成高表面积组态。
102. 根据权利要求 101 所述的方法, 其中将所述溶剂转化成粉末。
103. 根据权利要求 102 所述的方法, 其中通过雾化和冷冻所述溶剂而将所述溶剂转化成粉末。

104. 根据权利要求 92 所述的方法，其另外包含将所述溶剂维持在低温及磁场中延续一段时间。
105. 根据权利要求 104 所述的方法，其中所述延续一段时间在约十分之一秒与约一周之间。
106. 根据权利要求 104 所述的方法，其另外包含在容器中将所述超极化溶剂从第一位置传输到第二位置。
107. 根据权利要求 106 所述的方法，其另外包含将超极化从所述超极化溶剂转移到待分析的材料。
108. 根据权利要求 106 所述的方法，其另外包含将所述超极化溶剂与另外的未极化溶剂混合以形成溶剂混合物。
109. 根据权利要求 108 所述的方法，其另外包含将所述溶剂混合物传递到待分析的所关注区域的步骤。
110. 根据权利要求 109 所述的方法，其另外包含产生所述所关注区域的磁共振图像。
111. 根据权利要求 109 所述的方法，其另外包含测量所述所关注区域的 NMR 谱。
112. 一种超极化溶剂，其是根据权利要求 56 所述的方法制造。
113. 一种使溶剂超极化的系统，其包含用于使溶剂的分子超极化的构件，其中所述用于超极化的构件使用选自以下组成的群组的技术来使所述溶剂的分子超极化：  
(i) 动态核极化，(ii) 核奥氏效应，(ii) 仲氢诱导的极化，(iii) 使用量子弛豫开关的超极化，(iv) 通过将所述溶剂的分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到所述分子，和其组合。
114. 根据权利要求 113 所述的系统，其另外包含用于将所述超极化溶液从第一位置传输到第二位置的构件。
115. 一种制造超极化悬浮液的方法，其包含：
  - a) 提供超极化材料；和
  - b) 将所述超极化材料分散在介质中以产生超极化悬浮液。
116. 根据权利要求 115 所述的方法，其中所述超极化材料是使用选自以下组成的群组的技术来超极化：  
(i) 动态核极化，(ii) 核奥氏效应，(ii) 仲氢诱导的极化，(iii) 使用量子弛豫开关的超极化，(iv) 通过将所述材料的分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到所述分子，和其组合。
117. 根据权利要求 116 所述的方法，其中所述超极化材料具有小于约一千微米的直径。
118. 根据权利要求 116 所述的方法，其中所述超极化材料具有小于约一百微米的直径。

119. 根据权利要求 116 所述的方法，其中所述超极化材料具有小于约 10 微米的直径。
120. 根据权利要求 116 所述的方法，其中所述超极化材料具有小于约 5 微米的直径。
121. 根据权利要求 116 所述的方法，其中所述超极化材料具有小于约一微米的直径。
122. 根据权利要求 120 所述的方法，其中所述材料是使用量子弛豫开关来超极化。
123. 根据权利要求 115 所述的方法，其中所述介质是生理学上可容许的介质。
124. 根据权利要求 115 所述的方法，其中所述分散步骤在磁场存在下发生。
125. 根据权利要求 124 所述的方法，其中所述磁场具有超过 1.0 高斯的场强。
126. 根据权利要求 115 所述的方法，其中所述介质选自 (i) 固体、(ii) 液体和 (iii) 气体组成的群组。
127. 根据权利要求 126 所述的方法，其中所述介质是空气。
128. 一种进行 MR 研究的方法，其包含将根据权利要求 127 所述的方法制备的超极化悬浮液引入所关注的区域中。
129. 一种超极化悬浮液，其是根据权利要求 115 所述的方法制造。
130. 一种制造超极化悬浮液的系统，其包含：
- a) 用于提供超极化材料的构件；和
  - b) 用于将所述超极化材料分散在介质中以产生超极化悬浮液的构件。
131. 根据权利要求 130 所述的系统，其另外包含用于将所述超极化悬浮液从第一位置传输到第二位置的构件。
132. 一种产生超极化悬浮液的方法，其包含：
- a) 提供第一材料；
  - b) 提供介质；和
  - c) 增加所述介质的核超极化直到所述介质变为超极化介质；和
  - d) 将所述第一材料分散到所述介质中以形成悬浮液。
133. 根据权利要求 132 所述的方法，其另外包含将超极化从所述介质转移到所述第一材料。
134. 一种产生超极化悬浮液的方法，其包含：
- a) 提供第一材料；
  - b) 提供介质；
  - c) 将所述第一材料分散到所述介质中以形成悬浮液；和
  - d) 增加所述悬浮液的核超极化直到所述悬浮液变为超极化悬浮液。
135. 一种制造超极化乳液的方法，其包含：

- a) 提供超极化材料；和
  - b) 将所述超极化材料与介质混合以产生超极化乳液。
136. 根据权利要求 135 所述的方法，其中所述超极化材料是使用选自由以下组成的群组的技术来超极化：(i)动态核极化，(ii)核奥氏效应，(ii)仲氢诱导的极化，(iii)使用量子弛豫开关的超极化，(iv)通过将所述材料的分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到所述分子，和其组合。
137. 根据权利要求 135 所述的方法，其中所述介质是生理学上可容许的介质。
138. 根据权利要求 135 所述的方法，其中所述混合步骤在磁场存在下发生。
139. 根据权利要求 138 所述的方法，其中所述混合步骤在具有至少约 1.0 高斯的强度的磁场中发生。
140. 根据权利要求 135 所述的方法，其中所述混合步骤在使所述超极化材料和所述介质均呈液体形式的温度下发生。
141. 一种超极化乳液，其是根据权利要求 135 所述的方法制造。
142. 一种制造超极化乳液的系统，其包含：
- a) 用于提供超极化材料的构件；和
  - b) 用于将所述超极化材料与介质混合以产生超极化乳液的构件。
143. 根据权利要求 142 所述的系统，其另外包含用于将所述超极化乳液从第一位置传输到第二位置的构件。
144. 一种产生超极化乳液的方法，其包含：
- a) 提供第一材料；
  - b) 提供介质；和
  - c) 增加所述介质的核超极化直到所述介质变为超极化介质；和
  - d) 将所述第一材料与所述介质混合以形成乳液。
145. 根据权利要求 144 所述的方法，其另外包含将超极化从所述介质转移到所述第一材料。
146. 一种产生超极化乳液的方法，其包含：
- a) 提供第一材料；
  - b) 提供介质；
  - c) 将所述第一材料与所述介质混合以形成乳液；和
  - d) 增加所述乳液的核超极化直到所述乳液变为超极化乳液。
147. 一种制造超极化胶体的方法，其包含：

- a) 提供超极化材料；和
  - b) 将所述超极化材料与介质混合以产生超极化胶体。
148. 根据权利要求 147 所述的方法，其中所述超极化材料是使用选自由以下组成的群组的技术来超极化：(i)动态核极化，(ii)核奥氏效应，(ii)仲氢诱导的极化，(iii)使用量子弛豫开关的超极化，(iv)通过将所述材料的分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到所述分子，和其组合。
149. 根据权利要求 147 所述的方法，其中所述介质是生理学上可容许的介质。
150. 根据权利要求 147 所述的方法，其中所述混合步骤在磁场存在下发生。
151. 根据权利要求 150 所述的方法，其中所述混合步骤在具有至少约 1.0 高斯的强度的磁场中发生。
152. 根据权利要求 147 所述的方法，其中所述混合步骤在使所述超极化材料和所述介质均呈液体形式的温度下发生。
153. 一种超极化胶体，其是根据权利要求 147 所述的方法制造。
154. 一种制造超极化胶体的系统，其包含：
- a) 用于提供超极化材料的构件；和
  - b) 用于将所述超极化材料与介质混合以产生超极化胶体的构件。
155. 根据权利要求 154 所述的系统，其另外包含用于将所述超极化胶体从第一位置传输到第二位置的构件。
156. 一种产生超极化胶体的方法，其包含：
- a) 提供第一材料；
  - b) 提供介质；和
  - c) 增加所述介质的核超极化直到所述介质变为超极化介质；和
  - d) 将所述第一材料与所述介质混合以形成胶体。
157. 根据权利要求 156 所述的方法，其另外包含将超极化从所述介质转移到所述第一材料。
158. 一种产生超极化胶体的方法，其包含：
- a) 提供第一材料；
  - b) 提供介质；
  - c) 将所述第一材料与所述介质混合以形成胶体；和
  - d) 增加所述胶体的核超极化直到所述胶体变为超极化胶体。
159. 一种制造超极化复合材料的方法，其包含：

- a) 提供超极化材料；和
  - b) 将所述超极化材料与第二材料混合以产生超极化复合材料。
160. 根据权利要求 159 所述的方法，其中所述超极化材料是使用选自以下组成的群组的技术来超极化：(i)动态核极化，(ii)核奥氏效应，(ii)仲氢诱导的极化，(iii)使用量子弛豫开关的超极化，(iv)通过将所述材料的分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到所述分子，和其组合。
161. 根据权利要求 159 所述的方法，其中所述第二材料是生理学上可容许的介质。
162. 根据权利要求 159 所述的方法，其中所述混合步骤在磁场存在下发生。
163. 根据权利要求 162 所述的方法，其中所述混合步骤在具有至少约 1.0 高斯的强度的磁场中发生。
164. 根据权利要求 159 所述的方法，其中所述超极化材料选自 (i) 固体材料、(ii) 液体材料、(iii) 气态材料和其组合组成的群组。
165. 根据权利要求 161 所述的方法，其中所述第二材料选自水和盐水溶液组成的群组。
166. 一种超极化复合材料，其是根据权利要求 159 所述的方法制造。
167. 一种制造超极化复合材料的系统，其包含：
  - a) 用于提供超极化材料的构件；和
  - b) 用于将所述超极化材料与第二材料混合以产生超极化复合材料的构件。
168. 根据权利要求 167 所述的系统，其另外包含用于将所述超极化复合材料从第一位置传输到第二位置的构件。
169. 根据权利要求 167 所述的系统，其中所述超极化材料选自 (i) 固体材料、(ii) 液体材料、(iii) 气态材料和其组合组成的群组。
170. 一种产生超极化复合材料的方法，其包含：
  - a) 提供第一材料；
  - b) 提供第二材料；和
  - c) 增加所述第二材料的核超极化直到所述第二材料变为超极化材料；和
  - d) 将所述第一材料与所述第二材料混合以形成复合材料。
171. 根据权利要求 170 所述的方法，其另外包含将超极化从所述第二材料转移到所述第一材料。
172. 一种产生超极化复合材料的方法，其包含：
  - a) 提供第一材料；

- b) 提供第二材料;
  - c) 将所述第一材料与所述第二材料混合以形成复合材料; 和
  - d) 增加所述复合材料的核超极化直到所述复合材料变为超极化材料。
173. 一种有益药剂, 其包含由多孔包囊介质 (encapsulating medium) 包围的超极化核心材料。
174. 根据权利要求 173 所述的有益药剂, 其中所述包囊介质的孔隙 (porosity) 大体上允许气体通过所述包囊介质到达所述核心材料。
175. 根据权利要求 174 所述的有益药剂, 其中所述包囊介质的孔隙大体上允许氦通过所述包囊介质。
176. 根据权利要求 174 所述的有益药剂, 其中所述包囊介质的孔隙大体上允许氙通过所述包囊介质。
177. 根据权利要求 175 所述的有益药剂, 其中所述包囊介质的孔隙大体上阻止比氦大的气体分子通过所述包囊介质。
178. 根据权利要求 173 所述的有益药剂, 其中所述超极化核心材料具有相对较长的自旋-晶格弛豫时间。
179. 根据权利要求 173 所述的有益药剂, 其中所述超极化核心材料包括选自由  $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^1\text{H}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{29}\text{Si}$  和其组合组成的群组的材料。
180. 根据权利要求 173 所述的有益药剂, 其中所述包囊介质包括聚合材料。
181. 根据权利要求 180 所述的有益药剂, 其中所述聚合材料包括选自由聚四氟乙烯、聚(乳酸-乙醇酸共聚物)、聚酞、聚原酸酯、聚乙烯醇和其组合组成的群组的材料。
182. 根据权利要求 173 所述的有益药剂, 其中将所述有益药剂改造并且构造为大体上在低于 10 K 的温度下维持其结构完整性。
183. 根据权利要求 173 所述的有益药剂, 其中将所述有益药剂改造并且构造为大体上在低于 1 K 的温度下维持其结构完整性。
184. 根据权利要求 173 所述的有益药剂, 其中所述包囊材料包括超极化材料。
185. 根据权利要求 173 所述的有益药剂, 其中所述超极化核心材料包括在标准条件下为固体的材料。
186. 根据权利要求 173 所述的有益药剂, 其中所述超极化核心材料包括在标准条件下为液体的材料。
187. 根据权利要求 173 所述的有益药剂, 其中所述超极化核心材料包括在标准条件下为气态的材料。

188. 根据权利要求 173 所述的有益药剂,其中所述有益药剂是以具有在约 0.001 微米与约 100 微米之间的平均直径的胶囊形式来提供。
189. 根据权利要求 173 所述的有益药剂,其中所述有益药剂是以具有在约 0.001 微米与约 10 微米之间的平均直径的胶囊形式来提供。
190. 根据权利要求 173 所述的有益药剂,其中所述有益药剂另外包含以最接近所述包囊介质的方式布置的功能元素,将所述功能元素改造并且构造为促进使用时的有益结果。
191. 根据权利要求 190 所述的有益药剂,其中所述功能元素优先结合具有特定生物活性的区域。
192. 根据权利要求 190 所述的有益药剂,其中将所述功能元素改造并且构造为寻求执行特定生物功能的组织。
193. 根据权利要求 190 所述的有益药剂,其中所述功能元素包括蛋白质。
194. 根据权利要求 190 所述的有益药剂,其中所述功能元素包括 mRNA。
195. 根据权利要求 190 所述的有益药剂,其中所述功能元素包括基因探针。
196. 一种有益药剂,其包含由包囊介质包围的超极化核心材料,其中所述超极化核心材料包括选自由(i)液体材料、(ii)固体材料、(iii)分散有固体材料的气态材料、(iv)分散有液体材料的气态材料和其组合组成的群组的材料。
197. 根据权利要求 196 所述的有益药剂,其中所述包囊介质是多孔的。
198. 根据权利要求 197 所述的有益药剂,其中所述包囊介质的孔隙大体上允许氦通过所述包囊介质到达所述核心材料。
199. 根据权利要求 198 所述的有益药剂,其中所述包囊介质的孔隙大体上允许氦通过所述包囊介质。
200. 根据权利要求 199 所述的有益药剂,其中所述包囊介质的孔隙大体上阻止比氦大的气体分子通过所述包囊介质。
201. 根据权利要求 196 所述的有益药剂,其中所述超极化核心材料具有相对较长的自旋-晶格弛豫时间。
202. 根据权利要求 196 所述的有益药剂,其中所述超极化核心材料包括选自由<sup>13</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>1</sup>H、<sup>31</sup>P、<sup>19</sup>F、<sup>29</sup>Si 和其组合组成的群组的材料。
203. 根据权利要求 196 所述的有益药剂,其中所述包囊介质包括聚合材料。
204. 根据权利要求 203 所述的有益药剂,其中所述聚合材料包括选自由聚四氟乙烯、聚(乳酸-乙醇酸共聚物)、聚酐、聚原酸酯、聚乙烯醇和其组合组成的群组的材料。

205. 根据权利要求 196 所述的有益药剂，其中将所述有益药剂改造并且构造为大体上在低于 100 K 的温度下维持其结构完整性。
206. 根据权利要求 205 所述的有益药剂，其中将所述有益药剂改造并且构造为大体上在低于 10 K 的温度下维持其结构完整性。
207. 根据权利要求 206 所述的有益药剂，其中将所述有益药剂改造并且构造为大体上在低于 1 K 的温度下维持其结构完整性。
208. 根据权利要求 196 所述的有益药剂，其中所述包囊材料包括超极化材料。
209. 根据权利要求 196 所述的有益药剂，其中所述有益药剂包含可为活体内使用所接受的材料。
210. 根据权利要求 196 所述的有益药剂，其中所述有益药剂是以具有在约 0.001 微米与约 100 微米之间的平均直径的胶囊形式来提供。
211. 根据权利要求 196 所述的有益药剂，其中所述有益药剂是以具有在约 0.001 微米与约 10 微米之间的平均直径的胶囊形式来提供。
212. 根据权利要求 196 所述的有益药剂，其中所述有益药剂另外包含以最接近所述包囊介质的方式布置的功能元素，将所述功能元素改造并且构造为促进使用时的有益结果。
213. 根据权利要求 212 所述的有益药剂，其中所述功能元素优先结合具有特定生物活性的区域。
214. 根据权利要求 212 所述的有益药剂，其中将所述功能元素改造并且构造为寻求执行特定生物功能的组织。
215. 根据权利要求 212 所述的有益药剂，其中所述功能元素包括蛋白质。
216. 根据权利要求 212 所述的有益药剂，其中所述功能元素包括 mRNA。
217. 根据权利要求 212 所述的有益药剂，其中所述功能元素包括基因探针。
218. 根据权利要求 196 所述的有益药剂，其中所述包囊介质包括脂质体。
219. 根据权利要求 218 所述的有益药剂，其中所述脂质体的材料至少部分地经超极化。
220. 一种提供超极化材料的试剂盒，其包含：
  - a) 至少一种经包囊材料，其具有：
    - i) 包括具有相对较长的自旋-晶格弛豫时间的材料的核心材料；和
    - ii) 包围所述核心材料的包囊介质；和
  - b) 用于促进所述经包囊材料的超极化的说明书。
221. 根据权利要求 220 所述的试剂盒，其中所述包囊介质为多孔的。

222. 根据权利要求 221 所述的试剂盒，其中所述包囊介质的孔隙大体上允许气体通过所述包囊介质到达所述核心材料。
223. 根据权利要求 222 所述的试剂盒，其中所述包囊介质的孔隙大体上允许氦通过所述包囊介质。
224. 根据权利要求 223 所述的试剂盒，其中所述包囊介质的孔隙大体上阻止比氦大的气体分子通过所述包囊介质。
225. 根据权利要求 220 所述的试剂盒，其中所述核心材料包括选自由  $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^1\text{H}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{29}\text{Si}$  和其组合组成的群组的材料。
226. 根据权利要求 220 所述的试剂盒，其中所述包囊介质包括聚合材料。
227. 根据权利要求 226 所述的试剂盒，其中所述聚合材料包括选自由聚四氟乙烯、聚(乳酸-乙醇酸共聚物)、聚酐、聚原酸酯、聚乙烯醇和其组合组成的群组的材料。
228. 根据权利要求 220 所述的试剂盒，其中将有益药剂改造并且构造为大体上在低于 100 K 的温度下维持其结构完整性。
229. 根据权利要求 228 所述的试剂盒，其中将所述有益药剂改造并且构造为大体上在超过 10 mT 的磁场存在下维持其结构完整性。
230. 根据权利要求 220 所述的试剂盒，其中所述包囊材料包括具有相对较长的自旋-晶格弛豫时间的材料。
231. 根据权利要求 220 所述的试剂盒，其中所述核心材料包括在标准条件下为固体的材料。
232. 根据权利要求 220 所述的试剂盒，其中所述核心材料包括在标准条件下为液体的材料。
233. 根据权利要求 220 所述的试剂盒，其中所述核心材料包括在标准条件下为气态的材料。
234. 根据权利要求 220 所述的试剂盒，其中所述说明书描述如何使用量子弛豫开关来促进所述经包囊材料的超极化。
235. 根据权利要求 220 所述的试剂盒，其中所述说明书描述如何通过将超极化从超极化载剂转移到所述核心材料来促进所述经包囊材料的超极化。
236. 根据权利要求 220 所述的试剂盒，其中所述说明书描述如何通过使用量子弛豫开关使所述核心材料超极化来促进所述经包囊材料的超极化。
237. 根据权利要求 235 所述的试剂盒，其中所述核心材料是使用选自由以下组成的群组的技术来超极化：(i)动态核极化，(ii)核奥氏效应，(iii)仲氢诱导的极化，(iii)

- 使用量子弛豫开关的超极化, (iv) 通过将所述核心材料的分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到所述分子, 和其组合。
238. 一种制备和提供超极化经包囊材料的方法, 其包含:
- a) 提供经包囊材料;
  - b) 使超极化载剂超极化; 和
  - c) 将所述经包囊材料暴露于所述超极化载剂;
  - d) 将超极化从所述超极化载剂转移到所述经包囊材料。
239. 根据权利要求 238 所述的方法, 其中所述超极化载剂是使用选自由以下组成的群组的技术来超极化: (i) 动态核极化, (ii) 光抽运 (optical pumping), (iii) 仲氢诱导的极化, (iv) 使用量子弛豫开关的超极化, (v) 通过将所述超极化载剂的分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到所述分子, (vi) 核奥氏效应和其组合。
240. 根据权利要求 238 所述的方法, 其中所述经包囊材料具有多孔表面部分, 以允许所述超极化载剂通过其中。
241. 根据权利要求 240 所述的方法, 其中所述多孔表面部分允许所述超极化载剂通过其中进入所述经包囊材料的核心部分中。
242. 根据权利要求 241 所述的方法, 其中所述核心部分包括在标准条件下为固体的材料。
243. 根据权利要求 241 所述的方法, 其中所述核心部分包括在标准条件下为液体的材料。
244. 根据权利要求 241 所述的方法, 其中所述核心部分包括在标准条件下为气态的材料。
245. 根据权利要求 238 所述的方法, 其中所述胶囊的多孔表面部分包括聚合材料。
246. 根据权利要求 245 所述的方法, 其中所述聚合材料选自由聚四氟乙烯、聚(乳酸-乙醇酸共聚物)、聚酐、聚原酸酯、聚乙烯醇和其组合组成的群组。
247. 根据权利要求 240 所述的方法, 其中所述超极化载剂通过所述表面部分到达所述核心部分。
248. 根据权利要求 247 所述的方法, 其中所述超极化载剂包括气态超极化氙。
249. 根据权利要求 238 所述的方法, 其中所述核心部分包括选自由  $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^1\text{H}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{29}\text{Si}$  和其组合组成的群组的材料。
250. 一种制备和提供超极化经包囊材料的方法, 其包含:

a) 提供经包囊材料；和

b) 使用量子弛豫开关使所述经包囊材料超极化。

251. 根据权利要求 250 所述的方法，其另外包含将所述经包囊材料暴露于  $^3\text{He}$ 。
252. 根据权利要求 250 所述的方法，其中所述经包囊材料具有多孔表面部分，以允许  $^3\text{He}$  通过其中。
253. 根据权利要求 252 所述的方法，其中所述多孔表面部分允许气体通过其中进入所述经包囊材料的核心部分中。
254. 根据权利要求 253 所述的方法，其中所述核心部分包括在标准条件下为固体的材料。
255. 根据权利要求 253 所述的方法，其中所述核心部分包括在标准条件下为液体的材料。
256. 根据权利要求 253 所述的方法，其中所述核心部分包括在标准条件下为气态的材料。
257. 根据权利要求 250 所述的方法，其中所述胶囊的多孔表面部分包括聚合物材料。
258. 根据权利要求 257 所述的方法，其中所述聚合物材料选自自由聚四氟乙烯、聚(乳酸-乙醇酸共聚物)、聚酐、聚原酸酯、聚乙烯醇和其组合组成的群组。
259. 根据权利要求 250 所述的方法，其中包囊介质的孔隙大体上允许氦通过所述包囊介质，并且大体上阻止比氦大的分子通过所述包囊介质。
260. 根据权利要求 250 所述的方法，其中所述核心部分包括选自自由  $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^1\text{H}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{29}\text{Si}$  和其组合组成的群组的材料。
261. 根据权利要求 250 所述的方法，其另外包含将所述经包囊材料冷却。
262. 根据权利要求 261 所述的方法，其中将所述经包囊材料冷却到低于 100 K 的温度。
263. 根据权利要求 262 所述的方法，其中将所述经包囊材料冷却到低于 10 K 的温度。
264. 根据权利要求 261 所述的方法，其中将所述经包囊材料冷却到低于 1 K 的温度。
265. 根据权利要求 261 所述的方法，其另外包含将所述经包囊材料暴露于磁场。
266. 根据权利要求 265 所述的方法，其中所述磁场具有超过 10 mT 的最大强度。
267. 根据权利要求 265 所述的方法，其中所述磁场具有超过 1 T 的最大强度。
268. 根据权利要求 265 所述的方法，其中所述磁场具有超过 10 T 的最大强度。
269. 根据权利要求 265 所述的方法，其中将所述核心材料在冷却温度下、在磁场中维持一段足以允许所述核心材料弛豫成超极化状态的时间。
270. 根据权利要求 269 所述的方法，其另外包含将所述核心材料暴露于  $^4\text{He}$  以从所述

核心材料置换  $^3\text{He}$ 。

271. 根据权利要求 270 所述的方法，其另外包含将所述经包囊材料维持在低温及磁场中延续一段时间。
272. 根据权利要求 271 所述的方法，其中所述延续一段时间在约十分之一秒与约一周之间。
273. 根据权利要求 271 所述的方法，其另外包含在容器中将所述经包囊的超极化材料从第一位置传输到第二位置。
274. 根据权利要求 271 所述的方法，其中增加所述经包囊材料的温度以避免超极化的显著损失。
275. 根据权利要求 274 所述的方法，其另外包含将所述经包囊的超极化材料引入待分析的所关注区域中。
276. 根据权利要求 275 所述的方法，其另外包含产生所述所关注区域的磁共振图像。
277. 根据权利要求 275 所述的方法，其中分析活体外或活体内样品的 NMR 谱。
278. 一种执行所关注区域的磁共振研究的方法，其包含：
- 将超极化经包囊材料引入所关注的区域中；
  - 将电磁能脉冲发射到所述所关注的区域中以激发所述超极化经包囊材料；和
  - 使用从所述超极化经包囊材料接收的信号来产生所述所关注区域的磁共振图像。
279. 一种执行 NMR 谱分析的方法，其包含：
- 将超极化经包囊材料引入所关注的区域中；
  - 将电磁能脉冲发射到所述所关注的区域中以激发所述超极化经包囊材料；和
  - 从所述所关注的区域接收 NMR 谱。
280. 一种提供超极化材料的方法，其包含：
- 提供材料；
  - 将所述材料转化成粉末状材料；和
  - 使所述粉末状材料超极化。
281. 根据权利要求 280 所述的方法，其中所提供转化成所述粉末状材料的材料最初包括选自 (i) 气体、(ii) 液体、(iii) 固体和其组合组成的群组的材料。
282. 根据权利要求 280 所述的方法，其中所提供转化成所述粉末状材料的材料最初包括选自 (i) 溶剂、(ii) 溶液、(iii) 悬浮液、(iv) 胶体、(v) 乳液、(vi) 复合材料和其组合组成的群组的材料。

283. 根据权利要求 280 所述的方法，其中所述粉末状材料是使用选自由以下组成的群组的技术来超极化：(i) 动态核极化，(ii) 仲氢诱导的极化，(iii) 使用量子弛豫开关的超极化，(iv) 通过将超极化载剂的分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到所述分子，(v) 核奥氏效应和其组合。
284. 一种制造超极化材料的方法，其包含：
- a) 提供具有包围待超极化材料的包囊层的经包囊材料；
  - b) 将具有高远偶极场的超极化材料定位在最接近所述包囊层处；和
  - c) 将超极化从所述超极化材料穿过所述包囊层转移到所述待超极化的材料。
285. 一种制造超极化材料的方法，其包含：
- a) 提供具有包围待超极化材料的外层的脂质体；
  - b) 将具有高远偶极场的超极化材料定位在最接近所述外层处；和
  - c) 将超极化从所述超极化材料穿过所述外层转移到所述待超极化的材料。
286. 一种方法，其包含：
- a) 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所关注的区域中；和
  - c) 接收指示所述超极化材料的代谢的 NMR 数据或 MR 图像。

## 超极化方法、系统和组合物

### 交叉申请案

本申请案主张 2006 年 2 月 21 日申请的美国临时专利申请案第 60/775,196 号和 2006 年 5 月 23 日申请的美国临时专利申请案第 60/802,699 号的优先权，所述申请案的揭示内容以引用的方式全部并入本文。

### 技术领域

本发明涉及适于各种应用的可超极化材料的超极化方法、系统和组合物。特定而言，本发明针对促进磁共振成像（“MRI”）和核磁共振（“NMR”）分析的超极化方法、系统和组合物。

### 背景技术

所属领域中已知用于提供超极化的各种技术。所述技术中的多种技术针对提供超极化惰性气体。例如，超极化惰性气体的使用可有利于执行 MRI 或 NMR，因为其可显著增加 MRI 或 NMR 程序中的信号噪声比（“SNR”）。此允许将 MRI 和 NMR 用于以无先例的方式分析所关注的区域。

迄今为止，文献中的重点还是针对提供用于超极化的复杂且昂贵的系统。虽然所述系统通常已令人满意地用于其希望的目的，但是所述系统仍没有解决所属领域中的许多问题。举例来说，所述系统的使用通常仅限于可负担所述昂贵且复杂系统的那些机构和研究人员，所述系统通常花费几十万美元或几十万美元以上。

同样，在提供超极化材料以将超极化转移到所关注的目标方面，也已进行了一些努力。迄今为止，所述努力还集中在作为溶剂用于 NMR 分析应用的超极化氙。举例来说，在纳沃 G. (Navon, G.)、宋玉泉 (Song, Y.-Q.)、鲁穆 T. (Rødøm, T.)、埃培尔特 S. (Appelt, S.)、泰勒 R. E. (Taylor, R. E.) 和宾斯 A. (Pines, A.) (1996)，科学 (*Science*) 271, 1848 中（其揭示内容以引用的方式全部并入本文中），将超极化氙气体液化并且用作溶剂；证实了向若干种所溶解物质转移极化。在相似著作中，即“使用超极化超临界氙的极化转移 (Polarization Transfer using Hyperpolarized Supercritical Xenon)”，贾森 C.利伍兹 (Jason C. Leawoods)、布赖恩 T.萨姆 (Brian T. Saam) 和马克 S.科拉迪 (Mark S. Conradi)，化学物理学快报 (*Chem. Phys. Lett.*) 327, 359-364 (2000)，将超临界氙 ( $P > 5.83 \text{ MPa}$ ,  $T > 290 \text{ K}$ ) 用作溶剂并且实现了向若干种溶质转移极化。

然而，氘作为溶剂是极不令人满意的，因为大多数溶解于其中的所关注的材料必需极其特殊化的物理条件。所述条件并不是使其自身适用于大量实际 NMR/MRI 研究的条件。因此，在所属领域中需要可提供适于在标准条件下使用的超极化材料的方法。

在美国专利第 6,466,814 号中，描述了一种产生超极化溶液的方法，其中首先将高 T1 药剂极化并且随后将其溶解于溶剂中。所述方法具有极化受药剂的 T1 限制的缺点。因此，在所属领域中显著需要制造超极化溶液的新方法。

在所属领域中也显著需要以下超极化系统、方法和组合物，其降低获得超极化材料的成本并且增加使用超极化材料来增强 MRI 和 NMR 的实践性。如本文中所述，本发明提供针对所述问题和其它问题的解决方法。

## **发明内容**

本发明的目的和优点将陈述在随后的说明书中并且根据说明书而变得明显。本发明的其它优点将通过尤其在所撰写的说明书和其权利要求书中以及根据附加图示所指出的方法和系统来实现和获得。

为达到所述优点和其它优点并且根据本发明的第一方面，提供产生超极化材料的方法。所述方法包括提供在标准条件下为液体或非惰性气体的第一材料，增加第一材料的核超极化直到第一材料变为超极化材料，并且随后视需要将核超极化从第一材料转移到第二材料或其它材料。

根据另一个方面，第一材料也可包括固体材料。第一材料可在适用于 NMR 研究和/或适于活体内注射的标准条件下与第二材料混合来产生混合物，诸如 (i) 溶液、(ii) 悬浮液、(iii) 乳液、(iv) 胶体或 (v) 复合材料。根据一个实施例，核超极化可通过充分混合从第一材料转移到第二材料。举例来说，第二材料可溶解于第一材料中。根据另一个实施例，核超极化可经由电磁耦合从第一材料转移到第二材料。举例来说，电磁耦合可由电磁脉冲序列来提供。随后可去除第一材料，或可取决于所要应用而保留第一材料。

作为另一个实例，第二材料可代替第一材料首先超极化。作为另一个实例，第一和第二材料可混合在一起并且随后超极化。作为另一个实例，可提供 2 种以上材料（诸如 3 种、4 种、5 种、6 种或 6 种以上材料）的混合物，其中所述材料的一种或一种以上材料可在引入混合物中之前超极化。作为另一个实例，可将材料的一个子集超极化并且随后将其与剩余材料混合。此外，必要时可使所有材料同时超极化。此外，必要时也可使如本文中所述的材料在混合时超极化。

根据另一个方面，第一材料和/或第二材料可适于活体外 NMR 分析。优选地，出于活体外 NMR 分析目的，第一材料是选自通常用作 NMR 研究中的溶剂的材料群组，诸如水、盐水溶液、重水、丙酮-d<sub>6</sub>、乙醇-d<sub>6</sub>、乙腈-d<sub>3</sub>、甲酸-d<sub>2</sub>、苯-d<sub>6</sub>、甲醇-d<sub>4</sub>、氯仿-d<sub>1</sub>、硝基甲烷-d<sub>3</sub>、氧化氘、吡啶-d<sub>5</sub>、二氯甲烷-d<sub>2</sub>、1,1,2,2-四氯乙烷-d<sub>2</sub>、二甲基甲酰胺-d<sub>7</sub>、四氢呋喃-d<sub>8</sub>、二甲亚砜-d<sub>6</sub>、甲苯-d<sub>8</sub>、1,4-二噁烷-d<sub>8</sub>、三氟乙酸-d<sub>1</sub> 和其组合。此外，第一材料和/或第二材料的至少一种材料可包括适用于活体内 MRI 研究的生理学上可容许的液体。

出于活体内 MRI 目的，第一材料是优选地选自通常用于注射活体内溶液和/或悬浮液的材料群组，诸如水、重水、其它 FDA 认可液体等。根据另一个方面，方法可另外包括执行最接近目标材料的区域的分析 and/或目标材料自身的分析。举例来说，分析可包括形成所关注区域（诸如患者的所关注区域）的磁共振图像。作为另一个实例，分析可包括分析诸如目标的活体外或活体内样品的 NMR 谱。

本文中也提供产生超极化材料的系统。所述系统包括用于提供第一材料的构件，其中第一材料在标准条件下是液体、固体或非惰性气体；用于增加第一材料的核极化直到第一材料变为超极化材料的构件；和用于将超极化从第一材料转移到第二材料的构件。

本发明也提供使材料超极化的方法，其包括提供具有固体表面的物体，所述固体表面包括超极化材料。所述方法另外包括将超极化从超极化材料转移到与固体表面接触的流体。

根据另一个方面，物体可为球形形状，或具有任何其它适合的形状。此外，固体表面可包括含有选自包括 <sup>13</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>1</sup>H、<sup>2</sup>H、<sup>31</sup>P、<sup>19</sup>F、<sup>29</sup>Si 和其组合的群组的核的材料。根据一个实施例，流体可为液体。举例来说，液体可选自通常用作 NMR 研究中的溶剂的群组，包括水、重水、丙酮-d<sub>6</sub>、乙醇-d<sub>6</sub>、乙腈-d<sub>3</sub>、甲酸-d<sub>2</sub>、苯-d<sub>6</sub>、甲醇-d<sub>4</sub>、氯仿-d<sub>1</sub>、硝基甲烷-d<sub>3</sub>、氧化氘、吡啶-d<sub>5</sub>、二氯甲烷-d<sub>2</sub>、1,1,2,2-四氯乙烷-d<sub>2</sub>、二甲基甲酰胺-d<sub>7</sub>、四氢呋喃-d<sub>8</sub>、二甲亚砜-d<sub>6</sub>、甲苯-d<sub>8</sub>、1,4-二噁烷-d<sub>8</sub>、三氟乙酸-d<sub>1</sub> 和其组合。根据另一个方面，流体可为气体。气体可选自通常用于吸入疗法目的的气体，尤其包括（例如）空气、氮气、二氧化碳、氙、<sup>3</sup>He 和其组合。

另外根据本发明，提供用于转移超极化的设备。所述设备包括具有超极化材料的表面，所述材料布置在表面上和/或表面中。设备另外包括用于引导流体（例如液体或气体）与表面接触的构件。设备也包括用于将超极化从表面转移到流体的构件。

根据另一个方面，表面可包括多个球形物体或具有任何其它适合形状的物体。表面可包括含有选自包括 <sup>13</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>1</sup>H、<sup>31</sup>P、<sup>19</sup>F、<sup>29</sup>Si、<sup>2</sup>H 和其组合的群组的核的材料。

流体可为液体，诸如通常用作 NMR 溶剂的液体，诸如水、盐水、重水、丙酮-d<sub>6</sub>、乙醇-d<sub>6</sub>、乙腈-d<sub>3</sub>、甲酸-d<sub>2</sub>、苯-d<sub>6</sub>、甲醇-d<sub>4</sub>、氯仿-d<sub>1</sub>、硝基甲烷-d<sub>3</sub>、氧化氘、吡啶-d<sub>5</sub>、二氯甲烷-d<sub>2</sub>、1,1,2,2-四氯乙烷-d<sub>2</sub>、二甲基甲酰胺-d<sub>7</sub>、四氢呋喃-d<sub>8</sub>、二甲亚砜-d<sub>6</sub>、甲苯-d<sub>8</sub>、1,4-二噁烷-d<sub>8</sub>、三氟乙酸-d<sub>1</sub> 和其组合。根据另一个方面，流体可另外或替代地包括气体，诸如通常用于吸入疗法应用的气体，包括空气、氮气、二氧化碳、氙、<sup>3</sup>He 和其组合。

另外根据本发明，提供产生超极化材料的方法。所述方法包括提供溶剂，使溶剂超极化并且将超极化从溶剂转移到目标材料。

根据另一个方面，溶剂可与目标材料混合来产生选自包括 (i) 溶液、(ii) 悬浮液、(iii) 乳液、(iv) 胶体和 (v) 复合材料的群组的混合物。必要时，方法可另外包括使目标材料超极化。目标材料可 (例如) 通过混合来超极化。举例来说，目标材料可溶解于溶剂中。作为另一个实例，超极化可经由电磁耦合转移到目标材料。例如，电磁耦合可由电磁脉冲序列来提供并且用以将超极化从超极化溶剂转移到目标。

根据另一个方面，溶剂和目标材料可在混合后超极化。必要时，溶剂和/或目标材料可各自包含多种混合在一起的组分材料。所述组分材料可在混合之前，在混合期间或在混合后超极化。

根据另一个方面，溶剂可包括适于活体外 NMR 分析的液体。举例来说，溶剂可包括通常用作 NMR 研究中的溶剂的材料，诸如水、重水、丙酮-d<sub>6</sub>、乙醇-d<sub>6</sub>、乙腈-d<sub>3</sub>、甲酸-d<sub>2</sub>、苯-d<sub>6</sub>、甲醇-d<sub>4</sub>、氯仿-d<sub>1</sub>、硝基甲烷-d<sub>3</sub>、氧化氘、吡啶-d<sub>5</sub>、二氯甲烷-d<sub>2</sub>、1,1,2,2-四氯乙烷-d<sub>2</sub>、二甲基甲酰胺-d<sub>7</sub>、四氢呋喃-d<sub>8</sub>、二甲亚砜-d<sub>6</sub>、甲苯-d<sub>8</sub>、1,4-二噁烷-d<sub>8</sub>、三氟乙酸-d<sub>1</sub> 和其组合。出于活体内 MRI 目的，如本文中所述，液体优选地为通常用于注射活体内溶液和/或悬浮液的材料。

根据另一个方面，方法可另外包括执行最接近目标材料的区域的分析或/和目标材料的分析。举例来说，分析可包括形成所关注区域 (诸如患者的所关注区域) 的磁共振图像。作为另一个实例，分析可包括分析活体外或活体内样品或目标的 NMR 谱。本发明也提供产生超极化材料的系统。所述系统包括用于提供溶剂的构件、用于使溶剂超极化的构件和用于将超极化从溶剂转移到目标材料的构件。

另外根据本发明，提供使溶剂超极化的方法，以及根据所述方法制造的超极化溶剂。根据所述方法，溶剂分子经由选自包括以下技术的群组的超极化技术来超极化：(i) 动态核极化，(ii) 核奥氏效应 (Nuclear Overhauser effect)，(iii) 仲氢诱导的极化，(iv) 使用强力环境，最优选结合量子弛豫开关 (quantum relaxation switch) 的超极化，(v) 通过将

溶剂分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到溶剂分子，和其组合。

根据另一个方面，溶剂可包括适于活体外 NMR 分析的液体。作为另一个实例，溶剂可包括适用于活体内 MRI 研究的生理学上可容许的液体。举例来说，溶剂可包括通常用作 NMR 研究中的溶剂的材料，诸如水、重水、丙酮-d<sub>6</sub>、乙醇-d<sub>6</sub>、乙腈-d<sub>3</sub>、甲酸-d<sub>2</sub>、苯-d<sub>6</sub>、甲醇-d<sub>4</sub>、氯仿-d<sub>1</sub>、硝基甲烷-d<sub>3</sub>、氧化氘、吡啶-d<sub>5</sub>、二氯甲烷-d<sub>2</sub>、1,1,2,2-四氯乙烷-d<sub>2</sub>、二甲基甲酰胺-d<sub>7</sub>、四氢呋喃-d<sub>8</sub>、二甲亚砜-d<sub>6</sub>、甲苯-d<sub>8</sub>、1,4-二噁烷-d<sub>8</sub>、三氟乙酸-d<sub>1</sub> 和其组合。

根据另一个方面，方法可另外包括在超极化之前将溶剂安排成高表面积组态。举例来说，可在超极化之前，通过将溶剂分配到高表面积基材上而将其安排成高表面积组态。优选地，方法也包括清洁具有磁性杂质的高表面积基材的表面，所述杂质诸如（但不限于）氧基团、铁氧化物、不成对电子基团等。根据另一个方面，高表面积基材也优选地为磁惰性的。举例来说，高表面积基材优选地选自包括气凝胶材料、硅珠粒、气相二氧化硅（fumed silica）、碳纳米结构、硅纳米纤维、膨胀碳和其组合的群组。

方法可另外包括不使用基材而将溶剂安排成高表面积组态。举例来说，可使用熟知的方法，诸如喷雾冷冻成液体（SFL）或喷雾冷凝（SC）技术来使溶剂粉末化。

根据另一个方面，方法另外包括在使溶剂超极化之前冷却溶剂。根据一个实施例，在使溶剂超极化之前，将溶剂冷却到低于约 100 K 的温度。更优选地，方法包括在使溶剂超极化之前，将溶剂冷却到低于约 80 K、60 K、40 K、20 K、10 K、5 K 或甚至 1 K 的温度。

根据另一个方面，方法可包括使溶剂暴露于磁场来促进溶剂的超极化。根据一个实施例，磁场强度大于约 10 mT。更优选地，磁场具有大于约 0.5 T、1.0 T、1.5 T、2.0 T、3.0 T、5.0 T、7.0 T、10.0 T、15.0 T、20.0 T 或甚至 25.0 T 的强度。根据另一个方面，方法也优选地包括使溶剂暴露于氦来促进溶剂的超极化。甚至更优选地，氦包括 <sup>3</sup>He。根据一个实施例，使溶剂暴露于足量 <sup>3</sup>He 以使至少一个 <sup>3</sup>He 单层形成在溶剂上。

根据另一个方面，将溶剂在冷却温度下，在磁场中维持一段足以允许溶剂的大部分弛豫成超极化状态的时间。举例来说，足以允许弛豫的时间可在数分钟到数小时或甚至数天之间变化，适当时，以任何时间增量来变化。

根据另一个方面，方法另外包括使溶剂暴露于 <sup>4</sup>He 以从溶剂置换 <sup>3</sup>He。必要时，方法亦可包括增加超极化溶剂的温度。优选地，超极化溶剂的温度是在具有大于约 1.0 高斯的强度的磁场存在下增加。甚至更优选地，超极化溶剂的温度是在具有大于或等于约 1.0、1.5、3.0、7.0 特斯拉或约 10.0 特斯拉的强度的磁场存在下增加。溶剂温度优选地

在足以避免超极化的显著损失的时间内增加。必要时，溶剂的温度可增加至室温。必要时，可从高表面积基材洗提超极化溶剂。

根据另一个方面，方法可包括通过将溶剂转化成细分散形式而将溶剂安排成高表面积组态。举例来说，溶剂可转化成粉末。例如，可通过雾化和冷冻溶剂而将溶剂转化成粉末。必要时，可将溶剂维持在低温及磁场中延续一段时间。举例来说，延续的一段时间可在约十分之一秒与约一周之间。

根据另一个方面，方法可另外包括将容器中的超极化溶剂从第一位置传输到第二位置。根据另一个方面，超极化可从超极化溶剂转移到待分析的样品或其它材料。超极化溶剂可在传输之前、在传输期间或在传输后，与含有分析物的其它未极化溶剂混合以形成溶剂混合物。随后，可将所得混合物传递到待分析的所关注区域。例如，可产生所关注区域的磁共振图像。作为另一个实例，可测量分析物的 NMR 谱或分析物的代谢产物。

作为另一个实例，也提供使各种溶液超极化的系统。在第一系统中，以上文所述的方式使溶剂极化并且随后将所选分析物溶解于其中。在第二系统中，首先将分析物溶解于未极化溶剂中，随后将所得溶液配置为高表面积排列并且随后使其超极化。可通过将溶液涂于适合基材上或通过以本文中所述的方式将溶液粉末化来实现高表面积。

所述系统包括用于制造超极化溶液的构件。如上所述，其可包括使溶剂超极化并且随后将分析物溶解于其中。使溶剂超极化的方法可包括使用选自包括以下技术的群组的技术：(i) 动态核极化，(ii) 核奥氏效应，(ii) 仲氢诱导的极化，(iii) 使用强力环境，最优选结合量子弛豫开关的超极化，(iv) 通过将溶剂分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到溶剂分子，和其组合。优选地，超极化也从溶剂转移到添加到溶剂中的分析物。优选地，系统也包括用于将超极化溶液从第一位置传输到第二位置的构件。

作为另一个实例，方法可包括首先将分析物与所要溶剂混合并且随后使所得溶液超极化。使溶液超极化的方法可包括使用选自包括以下技术的群组的技术：(i) 动态核极化，(ii) 核奥氏效应，(ii) 仲氢诱导的极化，(iii) 使用强力环境，最优选结合量子弛豫开关的超极化，(iv) 通过将溶剂分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到溶剂分子，和其组合。优选地，系统也包括用于将超极化溶液从第一位置传输到第二位置的构件。

另外根据本发明，提供制造超极化悬浮液的方法以及超极化悬浮液自身。所述方法包括提供超极化材料并且将超极化材料分散在介质中以产生超极化悬浮液。作为另一个实例，可通过使介质超极化，将材料分散在介质中并且产生超极化悬浮液来提供超极化

悬浮液。其可包括将超极化转移到添加到介质中的材料。此外，也可通过从非超极化组分制造悬浮液，并且在制得悬浮液后使其超极化来制得超极化悬浮液。另外，可提供包含两种以上组分的悬浮液，其中悬浮液的一种或一种以上组分在混合之前超极化。

根据另一个方面，悬浮液的超极化组分或悬浮液自身可使用选自包括以下技术的群组的技术来超极化：(i) 动态核极化，(ii) 核奥氏效应，(ii) 仲氢诱导的极化，(iii) 使用强力环境，最优选结合量子弛豫开关的超极化，(iv) 通过将组分分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到组分分子，和其组合。根据另一个方面，超极化组分可具有小于约一千微米的直径。更优选地，超极化组分具有小于约一百微米的直径。甚至更优选地，超极化组分具有小于约 10 微米、5 微米或 1 微米的直径。优选地，使超极化材料分散以形成超极化悬浮液的介质是生理学上可容许的介质。根据另一个实施例，超极化材料自身是生理学上可容许的材料。

根据另一个方面，方法可另外包括在磁场存在下分散材料。磁场可具有超过 1.0 高斯的场强。根据另一个方面，介质可选自包括 (i) 固体、(ii) 液体和 (iii) 气体的群组。举例来说，介质可为空气。因此，必要时，方法可另外包括将超极化悬浮液引入所关注的区域中，诸如引入患者的呼吸道中。

根据另一个方面，提供制造超极化悬浮液的系统，其包括用于提供超极化材料的构件和用于将超极化材料分散在介质中以产生超极化悬浮液的构件。也可提供构件来使介质超极化并且将材料分散在介质中以产生超极化悬浮液。此外，也可提供用于在制得悬浮液后使其超极化的构件。另外，可提供用于制造包含两种以上组分的超极化悬浮液的构件，其中悬浮液的一种或一种以上组分在通过构件混合之前超极化。优选地，系统另外包括用于将超极化悬浮液从第一位置传输到第二位置的构件。应了解，分散可在传输之前、在传输期间或在传输之后发生。

另外根据本发明，提供制造超极化乳液的方法以及超极化乳液自身。所述方法包括提供超极化材料并且将超极化材料与介质混合以产生超极化乳液。其可包括将超极化从超极化材料转移到介质。所述方法可替代地包括使介质超极化并且将材料混合到介质中以产生超极化乳液。此外，也可通过从非超极化组分制造乳液，并且在制得乳液后使其超极化来制得超极化乳液。另外，可提供包含两种以上组分的乳液，其中乳液的一种或一种以上组分在混合之前超极化。

根据另一个方面，乳液的超极化材料或其它组分或乳液自身可使用选自包括以下技术的群组的技术来超极化：(i) 动态核极化，(ii) 核奥氏效应，(ii) 仲氢诱导的极化，(iii) 使用强力环境，最优选结合量子弛豫开关的超极化，(iv) 通过将乳液或其组分的

分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到乳液或其组分的分子,和其组合。优选地,与超极化材料混合以形成超极化乳液的介质是生理学上可容许的介质。根据另一个实施例,超极化材料自身为生理学上可容许的材料。

根据另一个方面,混合步骤可在磁场存在下进行。优选地,混合步骤在具有至少约1.0高斯的强度的磁场中发生。此外,混合步骤也可在使超极化材料和介质均呈液体形式的温度下进行。然而,必要时,超极化材料和介质也可在混合时呈固体、液体或气态形式。

根据另一个方面,提供制造超极化乳液的系统。所述系统包括用于提供超极化材料的构件和用于将超极化材料与介质混合以产生超极化乳液的构件。其可包括用于将超极化从超极化材料转移到介质的构件。也可提供构件来使介质超极化并且将材料与介质混合以产生超极化乳液。此外,也可提供用于在制得乳液后使其超极化的构件。另外,也可提供用于制造包含两种以上组分的超极化乳液的构件,其中乳液的一种或一种以上组分在通过构件混合之前超极化。必要时,系统可另外包括用于将超极化乳液从第一位置传输到第二位置的构件。应了解,混合可在传输之前、在传输期间或在传输之后发生。

另外根据本发明,提供制造超极化胶体的方法以及超极化胶体自身。所述方法包括提供超极化材料并且将超极化材料与介质混合以产生超极化胶体。其可包括将超极化从超极化材料转移到介质。所述方法可替代地包括使介质超极化并且将材料混合到介质中以产生超极化胶体。此外,也可通过从非超极化组分制造胶体,并且在制得胶体后使其超极化来制得超极化胶体。另外,可提供包含两种以上组分的胶体,其中胶体的一种或一种以上组分在混合之前超极化。

根据另一个方面,胶体的超极化材料或其它组分或胶体自身可使用选自包括以下技术的群组的技术来超极化:(i)动态核极化,(ii)核奥氏效应,(ii)仲氢诱导的极化,(iii)使用强力环境,最优选结合量子弛豫开关的超极化,(iv)通过将胶体或其组分的分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到胶体或其组分的分子,和其组合。优选地,与超极化材料混合以形成超极化胶体的介质是生理学上可容许的介质。根据另一个实施例,超极化材料自身为生理学上可容许的材料。

根据另一个方面,混合步骤可在磁场,诸如具有至少约1.0高斯的强度的磁场存在下进行。此外,混合步骤也可在使超极化材料和介质均呈液体形式的温度下进行。然而,必要时,超极化材料和介质也可在混合时呈固体、液体或气态形式。

根据另一个方面,提供制造超极化胶体的系统。所述系统包括用于提供超极化材料的构件和用于将超极化材料与介质混合以产生超极化胶体的构件。其可包括将超极化从

超极化材料转移到介质。也可提供构件来使介质超极化并且将材料与介质混合以产生超极化胶体。此外，也可提供用于在制得胶体后使其超极化的构件。另外，也可提供用于制造包含两种以上组分的超极化胶体的构件，其中胶体的一种或一种以上组分在通过构件混合之前超极化。必要时，系统可另外包括用于将超极化胶体从第一位置传输到第二位置的构件。应了解，混合可在传输之前、在传输期间或在传输之后发生。

另外根据本发明，提供制造超极化复合材料的方法以及根据所述方法制得的超极化复合材料。所述方法包括提供超极化材料并且将超极化材料与诸如介质的第二材料混合以产生超极化复合材料。其可包括将超极化从超极化材料转移到第二材料。所述方法可替代地包括使介质超极化并且将材料混合到介质中以产生超极化复合材料。此外，也可通过从非超极化组分制造复合材料，并且在制得复合材料后使其超极化来制得超极化复合材料。另外，可提供包含两种以上组分的复合材料，其中复合材料的一种或一种以上组分在混合之前超极化。

根据另一个方面，复合材料的超极化材料、组分或复合材料自身可使用选自包括以下技术的群组的技术来超极化：(i) 动态核极化，(ii) 核奥氏效应，(ii) 仲氢诱导的极化，(iii) 使用强力环境，最优选结合量子弛豫开关的超极化，(iv) 通过将复合物组分暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到复合物组分，和其组合。优选地，与超极化材料混合以形成超极化复合材料的介质是生理学上可容许的介质。根据另一个实施例，超极化材料自身为生理学上可容许的材料。

作为另一个实例，复合材料可包括经包囊材料 (encapsulated material)，诸如具有聚合物壳的经包囊材料，并且可包括诸如 TentaGel 的物质。作为另一个实例，复合材料也可包括含有或另外包括超极化材料的脂质体。

根据另一个方面，混合步骤可在磁场存在下进行。优选地，磁场具有至少约 1.0 高斯的强度。超极化材料可选自包括 (i) 固体材料、(ii) 液体材料和 (iii) 气态材料和其组合的群组。介质可选自包括水和盐水的群组。必要时，也可将介质选为通常用于吸入疗法的分散介质气体，诸如空气、氮气、二氧化碳、氩、 $^3\text{He}$  和其类似物。

根据另一个方面，提供制造超极化复合材料的系统。所述系统包括用于提供超极化材料的构件和用于将超极化材料与介质混合以产生超极化复合材料的构件。也可提供构件来使介质超极化并且将材料与介质混合以产生超极化复合材料。此外，也可提供用于在制得复合材料后使其超极化的构件。另外，可提供用于制造包含两种以上组分的超极化复合材料的构件，其中复合材料的一种或一种以上组分在通过构件混合之前超极化。必要时，系统可另外包括用于将超极化复合材料从第一位置传输到第二位置的构件。应

了解，混合可在传输之前、在传输期间或在传输之后发生。必要时，超极化复合材料或其组分可选自包括（例如）（i）固体材料、（ii）液体材料、（iii）气态材料和其组合的群组。

另外根据本发明，提供有益药剂。根据本发明的一个实施例，有益药剂包括由多孔包囊介质包围的超极化核心材料。

根据另一个方面，包囊介质的孔隙（porosity）可大体上允许气体通过包囊介质到达核心材料。举例来说，包囊介质的孔隙可大体上允许氦通过包囊介质，但是也可大体上阻止比氦大的气体分子通过包囊介质。

根据另一个方面，超极化核心材料可具有相对较长的自旋-晶格弛豫时间。举例来说，超极化核心材料可包括含有诸如  $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{29}\text{Si}$  和其组合的核的材料。

根据另一个方面，包囊介质可包括聚合材料。聚合材料可包括选自包括聚四氟乙烯、聚(乳酸-乙醇酸共聚物)、聚酞、聚原酸酯、聚乙烯醇和其组合的群组的材料。优选地，必要时将包囊材料改造并且构造为大体上在低于 100 K、10 K 和 1 K 的温度下维持其结构完整性。作为另一个实例，包囊材料也可包括超极化材料。

根据另一个实施例，包囊介质包括诸如脂质体的生物学上得到的介质。可将脂质体改造并且构造为将超极化材料包括其中或其上。脂质体自身的材料也可使用本文中揭示的任何适合技术来超极化。举例来说，可将脂质体暴露于超极化液体（例如溶剂、溶液、悬浮液、乳液、胶体等）或气体。脂质体可吸收超极化流体（例如液体）并且随后被引导到所关注的区域。或者，通过上述超极化材料的任何材料所产生的大的偶极场可用以使极化穿过脂质体障壁转移。脂质体中、脂质体上的超极化材料或构成脂质体的超极化材料可用以（例如）在 MR 成像中将所关注的肿瘤或其它解剖体组织的位置精确定位，或可在适当时用于 NMR 研究。

根据一个实施例，脂质体具有超极化丙酮酸盐。脂质体可用以将超极化丙酮酸盐靶向传递到诸如患者部分的所关注区域中的所要位置，以允许通过使用 NMR/MRI 技术来检测消耗丙酮酸盐的代谢过程的存在。

根据另一个方面，超极化核心材料可包括在标准条件下为固体的材料。举例来说，超极化核心材料可包括在标准条件下为液体、气态或固体的材料。必要时，有益药剂可以具有在约 0.001 微米与约 100 微米之间的平均直径的胶囊形式来提供，其可用于活体内或活体外研究。优选地，有益药剂是以具有在约 0.001 微米与约 10 微米之间的平均直径的胶囊形式来提供。

根据另一个方面,有益药剂可包括以最接近包囊介质的方式布置的功能元素,所述功能元素改造并且构造为促进使用时的有益结果。核心材料可选自包括六氟苯、全氟化碳等的群组。

本发明也提供包括由包囊介质包围的超极化核心材料的有益药剂,其中超极化核心材料包括选自包括(i)液体材料、(ii)固体材料、(iii)分散有固体材料的气态材料、(iv)分散有液体材料的气态材料,和其组合的群组材料。

根据另一个方面,包囊介质可为多孔的。包囊介质的孔隙可大体上允许气体通过包囊介质到达核心材料。举例来说,包囊介质的孔隙可大体上允许氦通过包囊介质,并且必要时,其可大体上阻止比氦大的气体分子通过包囊介质。

根据另一个方面,超极化核心材料可具有相对较长的自旋-晶格弛豫时间。举例来说,超极化核心材料可包括选自含有诸如 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{29}\text{Si}$ 和其组合的核的材料。必要时,包囊介质可包括聚合材料。聚合材料可包括选自包括聚四氟乙烯、聚(乳酸-乙醇酸共聚物)、聚酞、聚原酸酯、聚乙烯醇和其组合的群组材料。优选地,将包囊介质改造并且构造为大体上在低于100 K的温度下维持其结构完整性。更优选地,将包囊介质改造并且构造为大体上在低于10 K的温度下维持其结构完整性。甚至更优选地,将包囊介质改造并且构造为大体上在低于1 K的温度下维持其结构完整性。必要时,包囊材料可包括超极化材料。

根据另一个方面,有益药剂可包含可为活体内使用所接受的材料。必要时,有益药剂可以具有在约0.001微米与约100微米之间的平均直径的胶囊形式来提供。甚至更优选地,有益药剂可以具有在约0.001微米与约10微米之间的平均直径的胶囊形式来提供。与本文中所述的其它实施例一样,有益药剂可另外包括以最接近包囊介质的方式布置的功能元素,将所述功能元素改造并且构造为促进使用时的有益结果。举例来说,核心材料可选自包括六氟苯、全氟化碳等的群组。

另外根据本发明,提供用于提供超极化材料的试剂盒。所述试剂盒包括至少一种包囊材料。包囊材料包括核心材料,所述核心材料又包括具有相对较长的自旋-晶格弛豫时间的材料。经包囊材料另外包括包围核心材料的包囊介质。试剂盒也包括用于促进经包囊材料的超极化的说明书。

根据另一个方面,包囊介质可如本文中所述为多孔的。核心材料可包括选自包括含有诸如 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{29}\text{Si}$ 和其组合的核的材料。包囊介质也可如本文中所述包括聚合材料。举例来说,聚合材料可包括选自包括聚四氟乙烯、聚(乳酸-乙醇酸共聚物)、聚酞、聚原酸酯、聚乙烯醇和其组合的群组材料。根据另一

个方面,可将包囊介质改造并且构造为大体上在诸如低于 100 K、10 K 和 1 K 的温度的低温下维持其结构完整性。此外,也可将包囊介质改造并且构造为大体上在具有变化强度的磁场(诸如超过 10 mT、1 T 和 10 T 的磁场)存在下维持其结构完整性。根据另一个方面,试剂盒的包囊材料可包括具有相对较长的自旋-晶格弛豫时间的材料。核心材料可包括在标准条件下为固体、液体和/或气态的材料。

根据另一个方面,试剂盒的说明书可描述如何使用量子弛豫开关来促进经包囊材料的超极化。作为另一个实例,试剂盒的说明书可描述如何通过将超极化从超极化载剂转移到核心材料来促进经包囊材料的超极化。

根据另一个方面,核心材料可使用选自包括以下技术的群组的技术来超极化:(i) 动态核极化,(ii) 核奥氏效应,(ii) 仲氢诱导的极化,(iii) 使用强力环境,最优选结合量子弛豫开关的超极化,(iv) 通过将核心材料的分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到所述分子,和其组合。

另外根据本发明,提供制备和提供超极化经包囊材料的方法。根据第一方面,所述方法包括提供经包囊材料,提供超极化载剂或超极化促进剂(例如  $^3\text{He}$ ),将经包囊材料暴露于超极化载剂或促进剂并且将超极化从超极化载剂转移到经包囊材料或使用超极化促进剂来促进材料的超极化。

根据另一个方面,超极化载剂可使用选自包括以下技术的群组的技术来超极化:(i) 动态核极化,(ii) 核奥氏效应,(ii) 仲氢诱导的极化,(iii) 使用强力环境,最优选结合量子弛豫开关的超极化,(iv) 通过将溶剂分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到溶剂分子,和其组合。

根据另一个方面,经包囊材料可如本文中所述具有多孔表面部分以允许超极化载剂或超极化促进剂通过所述部分。多孔表面部分优选地允许超极化载剂或超极化促进剂通过所述部分进入经包囊材料的核心部分中。核心部分可包括在标准条件下为固体、液体和/或气态的材料。胶囊的多孔表面部分可包括聚合材料,诸如聚四氟乙烯、聚(乳酸-乙醇酸共聚物)、聚酞、聚原酸酯、聚乙烯醇和其组合。

根据另一个方面,超极化载剂可通过表面部分到达核心部分。举例来说,超极化载剂可包括气体超极化氙。根据另一个方面,核心部分可包括选自包括  $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^1\text{H}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{29}\text{Si}$  和其组合的群组的材料。

根据另一个方面,方法可另外包括冷却经包囊材料。优选地,将经包囊材料冷却到低于约 100 K、10 K 或 1 K 的温度。方法可另外或替代地包括使经包囊材料暴露于磁场,诸如具有超过(例如) 10 mT、1 T 或 10 T 的最大强度的磁场。

本发明也提供使用充当量子弛豫开关的超极化促进剂来制备和提供超极化经包囊材料的方法。所述方法包括提供经包囊材料，并且使用量子弛豫开关来促进经包囊材料的超极化。

根据另一个方面，经包囊材料可暴露于 $^3\text{He}$ 。优选地，经包囊材料具有多孔表面部分以允许 $^3\text{He}$ 通过所述部分。甚至更优选地，多孔表面部分允许气体通过所述部分进入经包囊材料的核心部分中。核心部分可包括在标准条件下为固体、液体和/或气态的材料。根据另一个方面，胶囊的多孔表面部分可包括聚合材料，尤其诸如聚四氟乙烯、聚(乳酸-乙醇酸共聚物)、聚酐、聚原酸酯、聚乙烯醇和其组合。根据一个实施例，包囊介质的孔隙可大体上允许氦通过包囊介质，并且可大体上阻止比氦大的分子通过包囊介质。优选地，核心部分包括含有选自包括 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{29}\text{Si}$ 和其组合的群组的核的材料。

根据另一个方面，可在磁场中冷却和/或维持经包囊材料以促进经包囊材料的超极化。举例来说，可将经包囊材料冷却到低于约 100 K、10 K 或 1 K 的温度。作为另一个实例，磁场可具有超过约 10 mT、1 T 或 10 T 的最大强度。优选地，将核心材料在冷却温度下，在磁场中维持一段足以允许核心材料的至少一部分弛豫成超极化状态的时间。

根据另一个方面，可将核心材料暴露于 $^4\text{He}$ 以从核心材料置换 $^3\text{He}$ ，因此保存了核心材料的超极化，但去除了 $^3\text{He}$ 。根据一个实施例，可将超极化经包囊材料维持在低温及磁场中延续一段时间。以所述方式维持超极化材料促进材料的储存和/或传输，并且将材料的超极化损失降至最低。延续的一段时间可为任何适合一段时间，例如在约十分之一秒与约一周之间，并且可呈任何适合的时间增量。如果传输材料以用于在另一个位置处的最终用途，那么超极化经包囊材料可在适合容器中从第一位置传输到第二位置，优选地在低温下且在磁场存在下传输。

必要时，可将经包囊材料维持在低温下且在磁场中延续一段时间，诸如在约十分之一秒与约一周之间。经包囊超极化材料可在容器中从第一位置传输到第二位置。在使用经包囊超极化材料之前，可首先以一种方式增加经包囊材料的温度以便避免超极化的显著损失。随后，可将经包囊超极化材料引入待分析的所关注区域中。举例来说，可产生所关注区域的磁共振图像。作为另一个实例，可分析活体外或活体内目标或样品的 NMR 谱。

根据另一个方面，可为使用而增加超极化经包囊材料的温度。优选地，以将材料的超极化的显著损失降至最低的方式来增加经包囊材料的温度。随后，可将经包囊超极化材料引入待分析的所关注区域中。必要时，可随后产生所关注区域的磁共振图像。作为

另一个实例，可使用超极化材料来分析活体外或活体内样品或目标的 NMR 谱。

另外根据本发明，提供获得所关注区域（诸如患者的所关注区域）的磁共振图像的方法。所述方法包括将超极化经包囊材料引入所关注区域（诸如患者的所关注区域）中，将电磁能的脉冲发射到所关注区域中以激发超极化经包囊材料，并且使用从超极化经包囊材料接收的信号来产生所关注区域的磁共振图像。

本发明也提供执行 NMR 谱分析的方法。所述方法包括将超极化经包囊材料引入所关注区域中，将电磁能的脉冲发射到所关注区域中以激发超极化经包囊材料，并且从所关注区域接收 NMR 谱。

应了解，上文的一般描述和以下具体实施方式是示范性的并且希望提供所主张的本发明的进一步说明。

应包括并入本说明书中并且构成本说明书的部分的伴随图示，以说明和提供本发明的方法和系统的进一步理解。连同描述一起，图示用以解释本发明的原理。

## **附图说明**

图 1 是根据本发明制造的第一系统的图解图。

图 2 是根据本发明制造的第二系统的图解图。

图 3 是根据本发明制造的第三系统的图解图。

图 4 是根据本发明制造的第四系统的图解图。

图 5 是根据本发明制造的第五系统的图解图。

图 6 是根据本发明制造的第六系统的图解图。

图 7 (A) -7 (F) 是制造根据本发明制得的有益药剂的方法和过程的图解图。

## **具体实施方式**

现将详细地对本发明的当前较佳实施例进行参考，所述实施例的实例在伴随图示中说明。本发明的方法和相应步骤将连同系统的具体实施方式一起描述。

本文中呈现的装置、方法和组合物可用于增强 MRI 和/或 NMR 的功效。本发明的某些实施例尤其适于在一个位置向终端用户提供超极化材料，所述位置远离最初使材料超极化的位置。此外，本发明的其它实施例提供经包囊超极化材料，其视需要促进样品、材料和患者的分析。

根据本发明的第一实施例，提供产生超极化材料的方法。所述方法包括提供第一材料，增加第一材料的核超极化直到第一材料变成超极化材料，并且将超极化从第一材料转移到第二材料。

出于解释和说明目的并且不加以限制,描述根据本发明进行的示范性方法和系统的方法步骤的图解图展示在图 1 中并且通常由参考字符 100 来指定。如下文所描述,图 2-7 提供根据本发明的方法和/或系统的其它实施例或其各方面。

因此,如图 1 中所说明,例如,提供引导到超极化平台 110 中的第一材料 112。增加第一材料 112 的核超极化直到第一材料 112 变成超极化材料。

核超极化可写作 $(N_{\uparrow} - N_{\downarrow}) / (N_{\uparrow} + N_{\downarrow})$ ,其中  $N_{\uparrow}$  表示核磁矩平行于外部磁场方向排列的材料中的核数量,并且  $N_{\downarrow}$  表示核磁矩反平行于外部磁场方向排列的材料中的核数量。如本文中所使用,术语超极化打算指核自旋的系综或系综组的自旋排序的增加,以致来自系综的 MR 信号增强到超过并且高于标准操作条件下的 MR 信号。所述增加可人工地完成。在标准 NMR/MRI 操作条件 ( $T = 300 \text{ K}$ ,  $B = 1-10$  特斯拉)下, $N_{\uparrow} \sim N_{\downarrow}$  和甚至质子的总极化仍极低,大约几个 ppm。超极化是指在给定方向上人工排列高百分比的核自旋的动作;通常,其是沿所施加的磁场的方向。NMR/MRI 中的信号噪声比是极化 P 的直接函数:

$$S/N \sim (Qf_0 T_{exp}/T)^{1/2} c(xyz)P。$$

因此,通过使自旋超极化达到(例如)10%的值,可使信号噪声比视目标核而定增加 10,000 倍或 10,000 倍以上。

超极化平台 110 可使用各种技术来使第一材料 112 超极化。应了解,在本揭示内容中,如本文中描述的这些技术可用以使本文中所述的任何适用的超极化组合物(例如溶剂、溶液、悬浮液、乳液、胶体、复合材料等)或其一种或一种以上组分超极化。

作为第一实例,动态核极化(“DNP”)可用以使第一材料 112(或其它材料)超极化。DNP 通常涉及将极化从电子自旋转移到附近的核自旋;通常(尽管并非唯一地),使用微波照射通过电子共振线的饱和来进行转移。专利文献中的 DNP 的实例包括美国专利第 6,008,644 号,其以引用的方式全部并入本文。在本发明的某些实施例的情况下,DNP 可用以使溶剂和/或生理学上可容许的流体超极化。接着,稍后将溶剂或流体的超极化转移到所关注的分析物。

作为第二实例,核奥氏效应可用以使第一材料 112(或其它材料)超极化。核奥氏效应通常涉及将核极化从一组核自旋转移到附近的另一组核自旋;通常(尽管并非唯一地),通过第一组自旋核共振系的饱和来进行转移。文献中的核奥氏效应的实例是描述在斯雷科特(Schlichter),磁共振原理(Principles of Magnetic Resonance),第 2 版,施

普林格 (Springer Velas), 柏林, 1978 中, 其以引用的方式全部并入本文。

在本发明的某些实施例的情况下, 可通过在溶剂和/或生理学上可容许的流体中使一组核自旋具有比通常极化更高的极化来使用核奥氏效应。接着, 稍后可将溶剂和/或生理学上可容许的流体的所述过量极化转移到所关注的分析物。

作为第三实例, 仲氢诱导的极化 (“PHIP”) 可用以使第一材料 112 (或其它材料) 超极化。PHIP 通常涉及通过催化氢化由  $p\text{-H}_2$  来转移极化, 接着将自旋-排序转移到所关注的核。专利文献中的 PHIP 的实例包括 (例如) 美国专利第 6,574,495 号, 其以引用的方式全部并入本文。在本发明的某些实施例的情况下, 可 (例如) 通过使用 PHIP 使溶剂和/或生理学上可容许的流体的核超极化来使用 PHIP。接着, 稍后可将溶剂和/或生理学上可容许的流体的核超极化转移到所关注的分析物。

作为第四实例, 优选使用量子弛豫开关 (在本文中称为 “QRS”) 的强力超极化可用以使第一材料 112 (或其它材料) 超极化。作为所属领域中的术语, 强力是指将待超极化的材料暴露于极低温、高磁场条件。“强力” 环境中的材料将趋向于自然弛豫到高核极化状态。然而, 在不使用其它机制的情况下, 达到超极化的时间通常太长以致不能具有实际用途。通过使用诸如  $^3\text{He}$  的超极化促进剂, 由  $^3\text{He}$  提供的量子弛豫开关促进在强力条件下使材料弛豫以在材料中快速地诱导超极化。 $^4\text{He}$  的应用随后用以从第一材料 112 的表面去除  $^3\text{He}$ , 从而使其升温到室温而无超极化的不当损失。专利文献中的 QRS 的实例包括美国专利第 6,651,459 号, 其以引用的方式全部并入本文。在本发明的某些实施例的情况下, 可通过使溶剂中的核弛豫到高核极化状态来使用 QRS。接着, 稍后可将溶剂和/或生理学上可容许的流体的超极化转移到所关注的分析物中的核。

作为第五实例, 可通过使第一材料 112 或其它材料的分子暴露于先前超极化气体的超极化核而使所述分子超极化。此可以各种方式来进行, 诸如通过将第一材料浸入液化超极化  $^{129}\text{Xe}$  中, 或通过使气态极化氙鼓泡穿过材料来进行。专利文献中的来自气体的核超极化转移的实例可见于美国专利第 6,426,058 号中, 其以引用的方式全部并入本文。在本发明的某些实施例的情况下, 此可通过使溶剂和/或生理学上可容许的流体超极化来使用。接着, 稍后可将溶剂和/或生理学上可容许的流体的核超极化转移到所关注的分析物中的核。

如本文中所述, “奥氏效应” 被认为是将极化从电子转移到核。如本文中进一步所述, “核奥氏效应” 是相似的现象, 但转移是从一个核到另一个核。在各情况下, 极化都是从一组自旋进行转移 (在 “奥氏效应” 情况下, 电子-核; 在 “核奥氏效应” 情况下, 核-核)。所述技术可利用将射频 (“RF”) 脉冲应用于材料, 或并不利用此应用, 取

决于两组自旋（也就是说，(i) 电子-核或 (ii) 核-核）是否关于彼此运动。

优选地，根据本发明的一个实施例，当执行 DNP 时，电子被高度极化并且与待极化的所关注的核紧密接触。此可有利地通过使用低温（诸如约 1.6 K 或 1.6 K 以下），同时在磁场（诸如大约 3 特斯拉）存在下完成。在 DNP 中，电子自旋关于所关注的核而言是静态的。因而，可使用微波辐射使电子共振线饱和。此外，也优选使用微波照射所关注的核以在执行 DNP 时促进极化的转移。

更广泛来说，通过使用本文中的教导，有可能不需要采取应用微波脉冲来促进甚至包括核奥氏效应的超极化转移而将超极化转移到第一材料，尽管为达成所述目的而使用微波（必要时）明显在本揭示案的范畴内。

一旦已使第一材料 112（或其它材料）超极化，即可将其用于各种目的。第一材料 112 可用以使第二材料超极化（详细讨论于下文），或可用于其它目的。第一材料 112 可以超极化形式在其极化位置处储存延续一段时间，或可传输到第二位置以用于储存和/或进一步使用。必要时，可使第一材料液化或冷冻以用于储存和/或传输。

如图 1 中进一步描述，必要时可使用混合平台 120 将超极化从第一材料 112 转移到第二材料 122。磁体和探针 121 可视情况包括在混合平台中，从而允许具有适当频率和量值的 RF 脉冲的应用以促进极化转移。超极化的转移可以许多方式达成。

在不同核物质之间转移超极化的若干技术的可用性在所属领域中为熟知的，并且已在皮埃特拉 B T. (Pietra B T.): 磁共振技术中的光学极化  $^{129}\text{Xe}$  (Optically Polarized  $^{129}\text{Xe}$  in Magnetic Resonance Techniques), 磁共振评论 (Magn. Reson. Rev.) 17, 263-337 (2000) 中讨论，所述文献的内容以引用的方式全部并入本文。所述技术是：

- 1) 交叉极化；
- 2) 核奥氏效应；
- 3) 热混合；和
- 4) 拉莫尔/拉比频率交叉耦合 (Larmor/Rabi Frequency Cross Coupling)。

上述技术全部是指在不同自旋之间转移极化的方法。另外，可通过确保材料之间良好的热、化学和/或偶极接触来促进两种材料中的相同自旋之间的密切耦合。应认识到，混合平台可因此包括将材料暴露于具有适当频率和量值的 RF 脉冲的设备；或在不需要材料的 RF 激发的情况下，混合设备可包括适当混合系统（例如机械混合系统）以确保两种材料之间良好的热、化学和/或偶极接触，从而提供材料之间的密切接触以促进超极化转移。

所有上述技术都可用以将核超极化从第一材料转移到第二材料。有利地，在第一和

第二材料中的两组核自旋之间需要良好的偶极耦合。

### 交叉极化:

在交叉极化中,使用射频脉冲来诱导不同的偶极耦合自旋之间的相互自旋反转,其中一组自旋是处于或将要处于较高的核排序状态。假设自旋彼此处于静态运动关系(也就是说,其相互翻滚速率较低)并且满足条件  $\gamma_I B_s = \gamma_S B_I$ 。

随后,将射频脉冲施加到一组自旋以使其共振线饱和。此可通过使用能够将射频脉冲传递到所关注的材料的光谱仪来完成。作为另一个实例,大多数所安装的 NMR/MRI 磁体已具有所述能力或可易于得到级别提升以具有所述能力。因此,所述技术可用以将超极化从第一材料转移到第二材料或产生如本文中所述的超极化 (i) 溶液、(ii) 悬浮液、(iii) 乳液或 (iv) 复合材料,诸如通过在制得所述混合物后使其超极化,或通过制得所述混合物之前使其一种或一种以上组分超极化来实现超极化转移。

### 核奥氏效应:

与上文所述的交叉极化形成对比,通过偶极耦合自旋之间的相互“触发电路 (flip flop)”跃迁来进行核奥氏效应。如果物理情况是一组自旋相对于另一组快速翻滚(通过使 2 种液体混合在一起或一种液体流过固体物体而充分描述的情况)的物理情况,那么从一组自旋快速变化的偶极场引起另一组的跃迁,并且不需要照射射频脉冲来进行待在不同核之间转移的超极化。对本文中具体化的应用来说,例如,可通过确保超极化材料 112 与第二材料 122 充分混合来促进所述效应。

即使自旋彼此之间相对不翻滚,快速变化的偶极场也可通过超极化核的共振线的饱和来产生。应了解,在任一情况下,所述技术都可用以将超极化从第一材料转移到第二材料或产生如本文中具体化的超极化 (i) 溶液、(ii) 悬浮液、(iii) 乳液或 (iv) 复合材料。

### 热混合:

热混合通常是指通过快速降低外部磁场以使得分离核的塞曼能量 (Zeeman energy) 重叠短暂时间而在不同核之间转移极化的动作。主要标准通常是使不同的核 I、S 的塞曼能量储集层  $E = \gamma_I, S B$  尽可能紧密地匹配。

所述技术具有不需要应用射频脉冲来达到超极化转移的优点。普通热混合的缺点是其通常需要所混合的材料暴露于极低磁场历时短暂时间。因为  $T_1$  常常是磁场的强函数,所以此可引起至少一种材料的极化的急剧损失和所得物的降解。

然而,在本文中揭示的各种应用中,可预先安排第一材料和第二材料含有相同和偶极耦合的核。举例来说,诸如溶剂的材料中的  $^{13}\text{C}$  自旋可与分析物中的  $^{13}\text{C}$  自旋偶极耦

合。在所述情况下，不必降低场来达到良好的超极化转移。溶剂和分析物中的自旋应彼此良好地偶极耦合历时足够长的时间以达到超极化转移。在良好耦合情况下，转移超极化的时间可十分短（例如大约  $1\text{E-}4$  秒）。因而，本文中具体化的系统和方法通过保证（例如）如上所述的超极化溶剂与分析物之间良好混合而达到良好耦合。

因此，热混合可用以将超极化从第一材料转移到第二材料或视需要产生超极化（i）溶液、（ii）悬浮液、（iii）乳液和/或（iv）复合材料。

#### 拉莫尔/拉比频率交叉耦合：

在  $\gamma_s B_1 = \gamma_I B_0$  的条件下，可完成自旋 S、I 之间的耦合。所述技术仅需要单一 RF 激发，但如果耦合在大的场  $B_0$  中进行，那么需要  $B_1$  倾覆场（tipping field）为极大的。

在上文所述的每一情况下，应认识到，希望将超极化从第一材料转移到第二材料中具有以下特征：

1) 第一材料中的高超极化程度。此可通过上文所述的任何方法来实现。根据一个较佳实施例，此通过使用强力（“BF”）量子弛豫开关（“QRS”）来实现。

2) 第一材料与第二材料之间良好的热和偶极接触。此可通过以下方法来实现：以一种方式使第一材料和第二材料混合，从而实现第一材料中的核自旋之间良好偶极接触，并且必要时，视需要使用照射电磁脉冲来确保两种材料中的核之间良好超极化转移。

#### 不同材料中的核自旋之间的极化转移

在所属领域中，所有上述技术通常用以在分子键中的核之间转移超极化。然而，已充分证明不同物种之间和呈不同物理状态的超极化转移。举例来说，不同固体物质之间的超极化转移已在“跨越有机半导体界面的核自旋极化转移（Nuclear spin polarization transfer across an organic-semiconductor interface）”，*化学物理学报*（*Journal of Chemical Physics*），第 119 卷，第 19 期，2003 年 11 月 15 日，卢卡斯戈林（Lucas Goehring）和卡尔 A. 弥迦（Carl A. Michal）中得到证实。所述公开案明确地以引用的方式并入。在所述参考文献中，在诸如 InP 的可极化基材上覆盖有机材料。通过施加射频脉冲将极化从 InP 中的  $^{31}\text{P}$  核转移到有机覆盖层中的自旋，并且覆盖层自身中的超极化转移通过自旋扩散来进行。

同样，核超极化可在溶剂中的自旋与溶质中的自旋之间转移。举例来说，在*美国化学学会学报*（*J. Am. Chem. Soc.*）2001，123，1010-1011（以引用的方式全部并入本文）中，质子系综的核极化通过溶剂与溶质之间的自旋扩散来传播。在所述特定情况下，不需要施加电磁脉冲，因为核的塞曼能量水平是相同的。

同样,超极化氘与不同自旋之间的极化转移已使用热混合在第 205 卷,第 2、3 期,《化学物理学快报》(*Chemical Physics Letters*),1993 年 4 月 9 日,“通过低场热混合进行的从雷射激光极化的固体氘到  $^{13}\text{CO}_2$  的交叉极化”,C.R.鲍尔斯(C.R. Bowers)、H. W. 朗(H. W. Long)、T.佩塔斯(T. Pietrass)、H.C.伽德(H.C. Gaede)和 A.宾斯(A. Pines)中得到证实。所述公开案也以引用的方式全部并入本文。

如本文中进一步具体化,可使第一材料 112 在平台 120 中的第二材料 122 上传递或穿过第二材料 122 传递以达到允许第二材料 122 的超极化的足够物理接触,从而实现充分混合。举例来说,如下文参考图 2 所讨论,第一材料 112 可以在表面具有超极化材料的固体珠粒 212 形式来提供。适用于制造所述珠粒的珠粒或材料的特定实例包括(例如)硅微球体、碳微球体、碳纳米管、碳纳米纤维、诸如 TentaGel™ (Rapp Polymere 有限公司(Rapp Polymere GmbH),恩斯特-西蒙街 9(Ernst-Simon-Str. 9),D 72072 蒂宾根,德国)的聚合物树脂等。TentaGel 树脂是由使聚乙二醇(PEG 或 POE)接枝的低交联聚苯乙烯基质组成的接枝共聚物。因为 PEG 是具有疏水性和亲水性性质的“变色龙型(chameleon type)”聚合物,所以接枝共聚物展示改良的物理化学性质。

应认识到,尽管改变外场,但是主要 NMR/MRI 磁体 150 和/或由转移杜瓦瓶(Dewar) 300 中的吸持磁体 360 产生的吸持场(holding field)都未必是实现分析物的超极化增加的最佳途径,所述方法也可用于超极化转移。

根据另一个方面,第一材料和第二材料的至少一种材料优选地适于活体外或活体内 NMR 分析。此外,第一材料和第二材料的至少一种材料优选地为适用于活体内 MRI 研究的可容许的液体。液体材料可用于第一材料 112 和/或第二材料 114,诸如水、盐水溶液、重水、丙酮- $\text{d}_6$ 、乙醇- $\text{d}_6$ 、乙腈- $\text{d}_3$ 、甲酸- $\text{d}_2$ 、苯- $\text{d}_6$ 、甲醇- $\text{d}_4$ 、氯仿- $\text{d}_1$ 、硝基甲烷- $\text{d}_3$ 、氧化氘、吡啶- $\text{d}_5$ 、二氯甲烷- $\text{d}_2$ 、1,1,2,2-四氯乙烷- $\text{d}_2$ 、二甲基甲酰胺- $\text{d}_7$ 、四氢呋喃- $\text{d}_8$ 、二甲亚砜- $\text{d}_6$ 、甲苯- $\text{d}_8$ 、1,4-二噁烷- $\text{d}_8$ 、三氟乙酸- $\text{d}_1$  和其组合。根据另一个方面,流体可另外或替代地包括气体,诸如选自包括空气、氮气、二氧化碳、氘、 $^3\text{He}$  和其组合的群组的气体。此外,固体材料也可用于第一材料 112 和第二材料 122 的一种或一种以上材料,诸如包括  $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{29}\text{Si}$  和其组合的材料。

在使第一材料 112 或第二材料 122 (或其它材料)超极化后,必要时有可能保存材料的超极化,诸如通过在低温下且在磁场中维持材料并且将其传输到可将其用于分析的位置处来保存超极化。因此,有可能在第一位置中产生超极化材料 112,并且将其传输到可将超极化转移到第二材料 122 的第二位置。诸如下文详细描述容器 205 的适合容器可用于所述目的。替代地,必要时可在第一位置中进行超极化转移,并且可接着将第

二材料储存和/或传输到第二位置。此外，也可将第二材料传输到可将其（例如）用于诸如样品或目标的材料分析的最终位置。有效地“传输”和转移超极化允许由已对资本设备进行投资的个体使遗传材料超极化，并且随后将所述超极化材料传输到终端用户。此产生终端用户的显著利益，而无需投资昂贵设备来利用可通过使用超极化材料而提供的优越结果。下文详细描述关于传输超极化材料的方面。

如图 1 中进一步所述，可执行最接近目标材料的区域的分析或/或目标材料自身的分析。举例来说，分析可包括使用商业 MRI 扫描器（例如，GE Sigma 1.5 T 或 3.0 T 扫描器）或诸如用于具有较高场容量（例如 7.0 T 主场强度）的研究的其它扫描器等形成所关注区域（诸如患者的所关注区域）的图像，如所属领域中所知，所述扫描器具有主磁体 150 和相关发射和接收线圈/天线 152 和支持硬件 154。应了解，根据如本文中揭示的本发明的其它实施例，可使用相似硬件（例如，连接于发射机的成像线圈和连接于扫描器的电脑控制件等）。作为另一个实例，分析可包括使用如所属领域中所知的发射和/或接收线圈（未图示）来分析活体外或活体内样品或目标的 NMR 谱。应认识到，磁体 150 的描述通常是指大的磁体，其向待成像的所关注区域施加稳态磁场，而无论其是用于 MRI、NMR 或是其它分析。

当用于 MR 成像应用时，超极化材料具有许多优于传统 MR 对比剂的优点。传统的对比剂含有顺磁化合物并且通过影响包围组织的磁性环境来进行操作。因为许多顺磁化合物具有毒性问题，所以对所述化合物用于活体内目的的用途存在严重约束。此外，传统的对比剂常常产生“洗掉”问题，因为其效应不易于控制。此在图像中引起人工产物的产生。

因为超极化（“HP”）剂的极化是时间的函数，所以可容易说明其“洗掉”效应。另外，可通过施加适当电磁脉冲极快地破坏药剂的核超极化，因此消除任何“洗掉”效应。此外，HP 剂可自活体内具有极低背景的核制得，从而得到极高的可达到的分辨率。最后，HP 剂可自允许重复使用而无毒性问题的无毒材料制得。此外，如本文中所述，如果超极化材料包括可代谢的材料，那么有可能获得按原样代谢并且转变成超极化代谢物的所述材料的 NMR 谱/MR 图像。传统的对比剂不参与代谢事件。使用未经超极化的材料不会得到待通过 MRI 机器检测的代谢物的足够信号。因此，使用根据本发明制得的药剂可直接地定量代谢活性。

用于产生超极化材料的系统 100 描述于图 1 中。系统 100 提供用于提供第一材料 112（其可为以任何适合方式提供的如本文中所述的任何适合材料，诸如混合物或其组分）的构件、用于增加第一材料 112 的核极化直到第一材料变成超极化材料的构件 110

和用于将超极化从第一材料 112 转移到第二材料 122 的构件 120。

出于进一步说明的目的并且不加以限制，如本文中具体化并且如图 2 中所述，提供通过充分混合来转移核超极化的系统 200。参考图 2，系统 200 包括用于提供第一材料 212 的构件，诸如包括多个第一材料 212 的圆球 212 的容器 210，每个圆球优选地包括超极化材料。应认识到，第一材料 212 可以任何适合的高表面积组态提供，并且关于球形粒子床几何形态的叙述仅打算为示范性的。可使用本文中具体化的任何技术使第一材料 212 超极化。

系统 200 另外包括容器 205（诸如所属领域中所知的杜瓦瓶），其经改造和配置以接收容器 210 并且具有用于在粒子床 210 周围施加磁性吸持场（诸如磁偶极子）以帮助维持圆球中的材料的超极化的吸持磁体 250（其可为永磁体、惯用的电磁体或具有绕组的磁体，包括高温或低温超导材料（HTS/LTS 材料））。如果需要，那么可为磁体 250 提供冷却剂和电源的来源 208。

通过与管道 224 连通的流体来源 220，通过阀 230 的操作，在床 210 上引导呈流体形式的第二材料流 222。第二材料 222 可提供为气体或液体，其在第一材料 212 上传递，产生两种材料之间的物理接触，允许超极化的转移。必要时，如本文中所述，可施加 RF 脉冲来帮助促进超极化的转移。随后，可进一步引导超极化第二材料 222 通过管道 224 到达 NMR 样品管 190 或患者（未图示），并且可如本文中所述来执行 MRI/NMR 分析。

提供各种其它组态以用于转移超极化，充分混合。举例来说，粒子床可包括可通过（例如）加热器 270 快速熔融并且通过第二材料分散的材料。另外，可通过使材料在一系列优选地（但并非唯一地）由诸如 PTFE 涂布玻璃的合理非去极化材料制得的障碍物上流动而使其混合。

作为另一个实例，图 3 描述使用电磁耦合来转移超极化的示范性系统 300。在所述实例中，将冷冻超极化材料 312 熔融并且将其分散到容器 320 中的先前未极化的溶液 322 中，所述容器处于具有由磁体 350（其溶剂在化学上与第一材料相同）提供的吸持场的制冷容器 305 的内部。可提供非去极化流动障碍物 324 来促进极化和未极化材料的混合。视情况，磁体 350 的磁场可具有足够均质性以提供待施加于混合物的具有适当频率和量值的良好 RF 脉冲。必要时，加热器 370 可提供热以促进冷冻材料 312 的熔融。通过施加压力，使混合溶液 326 流入适于施加 RF 脉冲的具有磁体 150 和探针 160（在概念上类似于上文所述的组件 152、154）的系统内腔中。施加通常为激发超极化核的共振线而选择的 RF 脉冲来引起熔融溶剂中的核与分析物中的自旋之间的自旋反转跃

迁。如所了解，可适当改造系统 300 以用于活体内 MRI 研究。

另外根据本发明，提供产生超极化材料的方法和系统。所述方法包括提供溶剂，使溶剂超极化并且将超极化从溶剂转移到目标材料。所述系统提供进行方法步骤的必需组件。因此，也提供超极化溶剂。

根据另一个方面，可在将溶剂和目标材料混合后使其超极化。必要时，溶剂和/或目标材料可各自包含多种混合在一起的组分材料。所述组分材料可在混合之前，在混合期间或在混合后超极化。

出于说明的目的并且不加以限制，如本文中具体化，溶剂可包括适于活体外 NMR 分析的液体。举例来说，溶剂可包括选自包括以下溶剂的群组的材料：水、重水、丙酮-d<sub>6</sub>、乙醇-d<sub>6</sub>、乙腈-d<sub>3</sub>、甲酸-d<sub>2</sub>、苯-d<sub>6</sub>、甲醇-d<sub>4</sub>、氯仿-d<sub>1</sub>、硝基甲烷-d<sub>3</sub>、氧化氙、吡啶-d<sub>5</sub>、二氯甲烷-d<sub>2</sub>、1,1,2,2-四氯乙烷-d<sub>2</sub>、二甲基甲酰胺-d<sub>7</sub>、四氢呋喃-d<sub>8</sub>、二甲亚砜-d<sub>6</sub>、甲苯-d<sub>8</sub>、1,4-二噁烷-d<sub>8</sub>、三氟乙酸-d<sub>1</sub> 和其组合。作为另一个实例，溶剂可包括适用于活体内 MRI 研究的生理学上可容许的液体。生理学上可容许的溶剂包括水、盐水等。

例如，溶剂自身的分子可经由选自包括以下技术的群组的技术来超极化：(i) 动态核极化，(ii) 核奥氏效应，(iii) 仲氢诱导的极化，(iv) 使用量子弛豫开关的超极化，(v) 通过将溶剂分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到溶剂分子，和其组合。

根据另一个方面，方法可另外包括在超极化之前，将溶剂安排成高表面积组态。当实践用于实现超极化的 QRS 方法时，其可为尤其有利的。

举例来说，如图 4 中所述，可在超极化之前，通过将溶剂 400 分配到高表面积基材 410 上而将溶剂安排成高表面积组态。高表面积基材 410 可包括（例如）气凝胶材料、硅珠粒、气相二氧化硅、碳纳米结构、硅纳米纤维、膨胀碳和其组合。

优选地，将高表面积基材 410 安排在经改造和配置以含有材料的样品腔室 420 中。可使用任何适合方法使溶剂超极化，诸如（除其它技术外）利用使用 <sup>3</sup>He 的量子弛豫开关的如本文中所述的强力方法。因此，磁体 150 可用以将样品暴露于高磁场，并且样品腔室 420 可维持在极低温度（诸如低于 1.0 K）下以产生强力环境。通过热开关 421 来提供样品腔室 420 与制冷机制的冷区（诸如稀释冷冻机（dilution refrigerator）的混合腔室 450）之间的良好热接触。可将 <sup>3</sup>He 添加到腔室中来促进样品的超极化，并且可随后添加 <sup>4</sup>He 以去除 <sup>3</sup>He 以使样品升温而无不当的极化损失。可经由入口毛细管 430 将溶剂和/或其它流体传递到腔室中。流体可经由排水管 435 离开腔室 420。在使溶剂超极化后，可使用热开关/加热器 440 以从高表面积基材 410 熔融所冷冻的超极化溶剂 400，并且将

其传递到混合腔室 450，在所述混合腔室中，超极化溶剂可与还未经超极化以用于传递的溶剂混合。

优选地，本发明方法和系统还提供用于清洁高表面积基材 410 的表面的磁性杂质，所述杂质为例如（但不限于）氧基团、铁氧化物、不成对电子基团等。根据另一个方面，高表面积基材也优选为磁性惰性的。

根据另一个方面，本发明方法可包括通过将溶剂转化成细分散形式而将溶剂安排成高表面积组态。举例来说，如图 5 中所述，溶剂 500 可转化成粉末 590。可（例如）在喷雾腔室 530 内部执行喷雾操作，并且随后将溶剂 500 冷冻成溶剂粉末 590。例如，可通过入口管道 515 引入溶剂 500 并且在冷却气氛 520（例如，由诸如液氮的低温流体浴 560 所提供）存在下，从喷嘴 510 将溶剂 500 雾化成喷雾 518，从而将溶剂转化成粉末 590。冷却气氛可在稍后通过例如简单地将样品体积加热短暂时期来去除，留下备用于超极化的微米尺寸化粉末 590。因此，可使用诸如喷雾冷冻成液体（SFL）或喷雾冷凝（SC）技术等方法使溶剂粉末化。在将溶剂 500 冷冻成粉末 590 形式后，其可在超极化之前以冷冻状态储存。

如果需要，也可提供由在标准条件下为固体的材料形成的粉末 590。所述固体材料可使用任何已知技术（例如研磨、磨碎机、等离子溅射技术等）转化成粉末形式。固体材料可包括可超极化的任何材料，并且优选地包括选自包括  $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^1\text{H}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{29}\text{Si}$  和其组合的群组的材料。随后，可如本文中所揭示使固体粉末材料 590 超极化。

必要时，可使用本文中所述的任何方法使粉末 590 超极化。优选地，使用量子弛豫开关使溶剂粉末 590 超极化。如果使用 QRS 技术，那么（例如）可通过使用热开关来冷却腔室以促进与诸如稀释冷冻机 550 的混合腔室的低温冷冻机的冰冷部分的良好热接触。可将  $^3\text{He}$  和  $^4\text{He}$  引入腔室 530 中，并且可使用磁体 150 来促进粉末 590 的超极化。作为另一个实例，可使用如本文中所述的 QRS 或其它技术，在不同设备中使粉末超极化。在使溶剂 500 超极化后，与图 4 的实施例一样，可使用加热器 540 来熔融冷冻的超极化粉末 590，并且通过排水管 535 将其传递到混合平台（图 5 中未图示），在所述混合平台中，超极化溶剂 500 可与还未经超极化以用于传递的溶剂混合。

无论是否将溶剂喷雾并且冷冻，尤其当实践 QRS 方法时，在使溶剂超极化之前优选冷却溶剂。根据一个实施例，在使溶剂超极化之前，将溶剂冷却到低于约 100 K 的温度。更优选地，方法包括在使溶剂超极化之前，将溶剂冷却到低于约 80 K、60 K、40 K、20 K、10 K、5 K 或甚至 1 K 的温度。按常识，当材料冷却时，其变得更容易使其超极化。具体来说，在给定场中的核极化为双曲线正切函数  $P = \tanh(uB/keT)$ ，

其中  $u$  =核的回磁比；

$B$  =所施加磁场；

$K_B$  =玻尔兹曼常数；

$T$  =温度。

由此可见，一般温度越低，可在给定磁场中达到的极化度越高。

方法可包括使溶剂暴露于磁场。其可用以促进溶剂的超极化，尤其当使用 QRS 方法时如此。此外，对 DNP 来说，施加场是必需的，以便在将极化转移到附近核自旋之前使电子自旋极化。在此，在 DNP 情况下的典型场强为约 1 T 到约 3 T。通常不需要较大的场，因为电子自旋的极化在所述值下（在约 1.6 K 的温度下）饱和。如所属领域的技术人员另外所了解，甚至小的磁场（例如几百高斯）也用于产生超极化气体。

如上文所指示，在强力/QRS 环境中的超极化随磁场增加而增加。在足够高的  $B/T$  值下，关系变成线性的，因此超极化近似为  $BAT$ 。根据一个实施例，磁场强度大于约 10 mT。更优选地，磁场具有大于约 0.5 T、1.0 T、1.5T、2.0 T、3.0 T、5.0 T、7.0 T、10.0 T、15.0 T、20.0 T 或甚至 25.0 T 的强度。

在实践 QRS 方法时，接着将溶剂暴露于  $^3\text{He}$  以促进溶剂的超极化。优选地，使溶剂暴露于足量  $^3\text{He}$  以使至少一个  $^3\text{He}$  单层形成在溶剂上。其可（例如）根据美国专利第 6,651,459 号中的教示来进行。虽然所述参考文献揭示了使冷冻气体超极化，但是本专利申请案的发明者已在此认识到，所述技术适于冷冻液体以及其它固体材料。重要地，极其希望配置待极化的材料以使其具有高表面积。虽然当材料为气体时，其为简单易行的，但是当材料为液体或固体时，其为更困难的。在液体的情况下，优选实施例是可如上所述，（例如）通过首先将液体雾化成亚微粒尺寸化的小液滴而使液体极化。小液滴可快速凝固以形成粉末。作为第二个实施例，可使用表面张力使液体粘着到诸如二氧化硅气凝胶的基材的表面。可干燥基材孔中的过量液体以使孔主要是空的并且液体以小于 5 微米厚度的层形成层。可希望比此层厚的层在 QRS 方法期间不快速地极化。

在固体情况下，优选地使固体粉末化直到粉末中的粒子的典型直径小于约 5 微米。可希望大体上比其大的粒子在 QRS 方法期间不快速地极化。

QRS 方法需要在低温且优选高磁场状况下的操作。此外，可提供诸如毛细管线的结构元件，其能够允许以适当量和在方法中的适当步骤处将  $^3\text{He}$  和  $^4\text{He}$  引入到待超极化的材料。应了解，毛细管线必须小心建构以将进入样品区中的热负荷减至最低。

在 QRS 情况下，随后将溶剂在冷却温度下，在磁场中维持一段足以允许溶剂的大部分弛豫成超极化状态的时间。相似地，在 DNP 方法中，超极化的量随时间增加而改

良，而同时应将微波施加到待极化的材料。在使用 QRS 的情况下，举例来说，足以允许弛豫的时间可在数小时或甚至数天之间变化，适当时，其以任何时间增量变化。另外，当使用 QRS 方法时，将冷冻的超极化溶剂进一步暴露于  $^4\text{He}$  以从溶剂置换  $^3\text{He}$ 。

如通过所属领域的技术人员进一步所了解，除处理溶剂外，也可能将分析物溶解于溶剂中以制成溶液并且如本文中所述将其粉末化。也可根据本发明使所述粉末超极化。因而，根据本发明，为制造超极化溶液以及如本文中所述的超极化悬浮液、乳液、胶体和复合材料或其组分，有可能将任何液体和/或溶液粉末化。

不管溶剂如何超极化，一旦超极化，溶剂就处于可将其储存延续一段时间的条件下。通过将超极化溶液储存在磁场中和/或低温下，例如储存在如本文中所述的能够维持磁性吸持场的杜瓦瓶容器（例如 305）中来促进超极化的维持。通常，为达成储存和/或传输超极化材料的目的，至少超过 1 G 的磁场的施加和低温环境的维持是优选的。

此外，一旦溶剂被冷冻并且呈大体上稳定的超极化状态，可在容器（例如，如本文中所述的 305、605）中将溶剂从第一次位置传输到第二位置。超极化溶剂可在第二位置处使用，或可储存在第二位置处。举例来说，冷冻的超极化溶剂可以库存形式维持直到有指令用于通过终端用户购买，并且将其传递到第三位置处的终端用户。应认识到，将超极化材料储存并且传输到储存和/或终端用户的所述教导适用于本文中所述的所有超极化材料，不管如何将材料置于超极化状态中。

各种容器的任何容器都可用于储存和/或传输超极化材料。如所了解，图 6 展示可如何配置所述示范性容器 605 以用于将超极化材料储存/传输到顾客位置，并且展示可如何接取超极化材料以促进 NMR 或 MRI 研究。如图 6 中所述，可提供包含（例如）真空绝热杜瓦瓶的储存容器 605 以用于储存和传输稳定的超极化材料 600。根据图式了解，杜瓦瓶的设计允许将超极化材料维持在低温下，同时维持在适当磁场中，其目的是允许在传输/储存期间将材料的超极化保留尽可能长的时间。

优选地，容器 605 包括用于将材料 600 从环境分离的密封腔室 620、用于维持低温的第一构件 630（诸如便携式低温冷却机和/或液体低温流体浴（例如液氮等））和用于维持材料 600 周围的磁场的构件（例如磁体）640。

可使用各种低温流体来维持低温，诸如液氦、液氢、液氖、液氮、液氩、液氧、液态二氧化碳等。另外或替代地，可使用可运输低温冷却机以在样品区中将温度维持低达 4 K。所述轻型低温冷却机的设计和构造在所属领域中为熟知的并且可市售。此外，可将在低温下具有极高比热的材料加载到低温恒温器内部以在储存/传输期间使超极化材料保持冷却。

除施加低温和磁场外,用于延长核极化寿命的各种技术已描述于文献中。举例来说,已知单态常常具有比自旋系综的标准  $T_1$  长的寿命-有时长达 10 倍。如在卡拉韦塔 (Caravetta) 和罗维特 (Levitt), 化学物理学学报 (Journal of Chemical Physics) 122, 2145059 (2005) 中所述,可配制脉冲序列以将  $1/2$  自旋的偶极耦合系统的核极化加载到其单态中。单态自身不可使用 NMR 来检测,但可在一定时间后,通过施加其它 RF 脉冲来取回所得自旋排序。因而,可使用所属领域中已知用于延长核极化寿命的所述技术和其它技术以及本文中所述的本发明的任何方法和系统。

磁体 640 可为永磁体,或由超导和/或“正常”非超导线制得的螺线管组态。必要时,磁体 640 可经配置以具有比标准均质性高的均质性,以允许将 RF 脉冲有效施加于其内部含有的材料。应了解,将用作绕组的许多超导材料与惯用导电材料整合以允许向超导态跃迁,借此电子将开始在超导材料可运送给定电流密度的点处流过超导材料,其限制条件为特定温度和背景磁场都要足够低以允许超导态。为便于使用,也可制造螺线管或永磁体组态以将样品区外部的杂散场的产生减至最少。

样品区中的磁场应足以尽可能将引起核之间从高态跃迁到低态(或反之亦然)的事件冻结,尤其应将塞曼跃迁减至最少。另外,视情况,技术人员可使用磁屏蔽来将去极化辐射到超极化材料的通路减至最小。举例来说,在本发明的范畴内,使用诸如 Mu-Metal 的材料作为防护物以防止引起核损失其极化的事件。Mu-metal 是具有极高磁导率的镍铁合金(75%镍,15%铁,加铜和钼)。高磁导率使 Mu-metal 在屏蔽静态或低频磁场下为极有效的,其不可通过其它方法减弱。

此外,在提供稍后可被液化以便使用的超极化材料的情况下,可将材料 600 布置在管道 650 的路径中。管道包括用于接收材料流的输入端 652 和输入阀 656,和用于将材料和超极化材料 600 的混合物引导到终端位置以便使用的具有卸载阀 658 的卸载端 654。换句话说,管道 650 可用以将超极化材料“冲”过容器 610 以对其进行使用。管道 650 应由尽可能非去极化的材料,诸如特氟纶(Teflon)或聚乙烯制得。阀 656、658 也优选地由非去极化材料制得。

当诸如顾客的用户希望执行 NMR 研究时,用户优选地首先由与样品区中的溶剂相同的溶剂和所关注的分析物制得溶液。用户将使用比正常溶剂少的溶剂,因为剩余溶剂将从样品区中含有的所冷冻的超极化溶剂制得。接着,用户将其样品出口管线的末端连接到密封输入端 652 的阀 656 的开口端。用户将其 NMR 样品管(例如本文中所述的 190)的入口管线连接到密封输出端 654 的阀 658 的开口端。通过在样品上施加轻微压力,例如通过使用注射器或其它压力源(例如压缩气体等)或甚至来自加热容器 605 中的样品

的压力，通过打开阀 656，用户的样品流过样品区。加热器 670 用以将样品区中的极化溶剂熔融。通过使用驱动两种溶剂通过混合区的轻微压力，诸如引起未极化溶剂和极化溶剂充分混合的具有狭窄直径的小体积，将两种溶剂混合在一起。此增加混合物的总超极化，随后通过从注射器持续施加压力来驱动所述混合物进入 NMR 区中。

美国专利第 5,642,625 号描述使用低温来延长超极化氘在低温温度下的寿命。美国专利第 7,066,319 号描述通过施加磁场来促进超极化气体的传输的传输杜瓦瓶。美国专利第 6,807,810 号描述通过排除杂散 RF 场将传输的超极化气体中的极化损失减至最少的方法。美国专利第 5,612,103 号描述在传输或储存超极化气体期间将极化损失减至最少的特殊化涂层的用途。所述专利的每一个专利都以引用的方式全部并入本文。

在美国专利第 6,466,814 号（“'814 专利”）中，描述了一种产生超极化溶液的方法，其中首先使高 T1 药剂极化并且随后将其溶解于溶剂中。所述专利也以引用的方式全部并入本文。所述方法具有许多缺点。

作为第一实例，超极化受'814 专利中的药剂的 T1 限制。与本文中揭示的某些实施例一样，通过使溶剂超极化，可将可用于某些溶剂的较长 T1 用以增强可制造的产物的总超极化。

作为第二实例，'814 专利中的方法描述需要将待超极化的材料暴露于低温的方法。在本文中揭示的本发明的各种方面中，有可能使介质超极化，将介质升温到室温，在室温下将分析物混合在介质中并且将混合物发送用于 NMR 分析、MR 成像和/或将超极化从介质转移到分析物。通过冷冻介质而非分析物，有可能分析将通过冷冻而受损或受到破坏的材料，诸如可破裂的细胞或其它生物学生物体。此外，虽然'814 专利教导通过 DNP 和强力技术（低温、高磁场、延续一段时间）使分析物超极化，但是其未能教导量子弛豫开关与强力环境的组合使用。

另外，'814 中所述的方法使分析物或目标材料极化，而本文中揭示的方法使溶剂极化并且随后将极化转移到分析物。所述方法具有传输超极化材料的显著优点，因为其允许选择在凝固和液体形式时具有极长 T<sub>1</sub> 的溶剂。

另外，典型 NMR/MRI 研究中的溶剂通常具有远远多于所关注的分析物的自旋。通过使溶剂极化来制得极化自旋的大系综，其可用于转移到分析物。所述转移可用以延长可执行 NMR/MRI 操作所经历的时间。在适当条件下，所述技术也可用以允许将极化以位置选择性转移到所关注的分析物核。

此外，如本文中所述，QRS 方法不需要使用三苯甲基，并且其也是可衡量的。另外，通过首先如本文中所讨论使溶剂超极化，并且随后将超极化转移到分析物来提供补

充利益，因为有可能以最小极化损失将超极化溶液转移到诸如 NMR 磁体的终端位置或转移到诸如患者的所关注区域中。

作为另一个实例，通过提供许多超极化溶剂的现成通路，有可能避免使用 RF 脉冲将极化从一种材料转移到另一种材料的必要性。举例来说，虽然有可能使用 RF 脉冲以使用布置在超极化液氘中的材料来转移极化，但是此不易完成，并且可能在 NMR 数据中产生需要进行说明的人工产物。相反，根据本文中揭示的一些实施例，通过提供具有与溶质中的核相同的核的超极化溶剂，可通过自旋扩散完成从溶剂到溶质的超极化转移，所述自旋扩散不需要 RF 脉冲或在最终数据中不产生不需要的人工产物。因而，本发明也提供除氘外可用以将超极化转移到未极化材料的超极化溶剂，所述未极化材料含有优选地与溶剂具有相同或大体上相同的材料的核以便促进通过自旋扩散进行极化转移。

然而，应了解，氘可根据本发明用作可超极化的第一材料并且按本文中所讨论，用以在各种情况下使第二材料超极化。举例来说，氘可用作超极化载剂以帮助使如本文中其它地方所述的具有多孔包囊层的经包囊药剂的核心部分超极化。更一般地说，氘可用作可用以使第二材料超极化的第一超极化材料，所述第二材料又被传输到待用于研究或用于其它原因的另一位置。

对上述专利中所述的所有方法来说，例如，可仅通过将超极化材料升温并且随后从传输容器对其进行冲刷来完成超极化材料的传递。相反，利用超极化溶剂不仅需要溶剂在到达顾客位置的行程中保持超极化，而且需要 HP 溶剂的熔融与将未极化溶剂输入到样品区以及输入到顾客的 NMR 磁体中相关。另外，为确保超极化向顾客的分析物的有效转移，需要顾客的原始溶液和熔融的极化溶剂尽可能快速和充分地混合。没有所述混合时，超极化可变得大大减少。因而，显著需要可传输超极化溶剂并且当准备执行 NMR/MRI 研究时，完成未极化溶液和熔融的极化溶剂的充分混合的容器。

应了解，必要时可使用传输容器来传输以不同于 6,466,814 中所述的方式的方式制造的先前所混合溶液。在所述情况下，将整个溶液传输到所关注的位置。当希望执行 NMR/MRI 研究时，可将溶液升温并且将其引入到 NMR 磁体的样品区中（用于活体外 NMR 目的）或引入活体内，例如引入到患者（用于活体内 MRI 目的）。

一旦已将超极化溶剂传输到其使用位置，超极化溶剂就可与材料（诸如待分析的样品）混合。各种终端用户的任何用户都是可能的，包括研究机构、医院、大学、图像门诊部、药物发育实验室、合同 NMR 研究机构等。此可以各种方式进行。举例来说，如果是所冷冻的液体，那么超极化溶剂可如上文详细所述，与呈液体形式的其它未极化溶

剂混合以形成溶剂混合物。未极化溶剂可含有已溶解于其中的所关注的分析物。或者，可将未极化溶剂和极化溶剂的混合物引导到具有分析物的容器中，以便分析物溶解到极化溶剂和未极化溶剂的混合物中；随后，可将所得溶液和/或悬浮液、胶体、乳液等引导到 NMR 磁体以用于分析。或者，可不将未极化溶液添加到极化溶剂中，将极化溶剂升温并且引导到具有所关注的分析物的容器中，随后可将所得溶液和/或悬浮液、胶体、乳液等引导到 NMR 磁体以用于分析。因而，上文所述的容器 605 的管道 650 可用以在所冷冻的超极化材料 600 上传递未极化材料流，从而产生含有超极化材料的混合物，随后可将其用于活体内 MRI 或活体外 NMR 分析。

在使用超极化溶剂进行分析时，通常希望增加材料的温度以便使用所述材料。优选地，超极化溶剂的温度是在具有大于约 1.0 高斯的强度的磁场存在下增加。方法的所述方面的实施例的良好实例可通过使用容器 605 来证实，所述容器 605 优选地包括用于提供磁场的构件 640。作为另一个实例，可将用以传输超极化溶剂的任何容器布置在磁场中以促进本发明的所述实施例。

甚至更优选地，超极化溶剂的温度是在具有大于约 1.0、1.5、3.0、7.0 特斯拉或甚至 10.0 特斯拉的强度的磁场存在下增加。溶剂优选地在足以避免超极化的显著损失的时间内增加温度。必要时，溶剂的温度可增加至室温。必要时，可从高表面积基材洗提超极化溶剂，结果，溶液最初被冷冻并且在高温基材上超极化。作为另一个实例，如果溶液通过如本文中所述的喷雾冷冻来冷冻，那么可仅仅将所冷冻的微粒熔融。按常识，在较高场存在下将超极化溶剂的温度升高将通常比较弱场更好地保存超极化，同时使所有其它变量保持恒定。

作为另一个实例，一旦已提供超极化溶剂，其就可与目标材料混合来产生混合物，尤其诸如 (i) 溶液、(ii) 悬浮液、(iii) 乳液、(iv) 胶体和 (v) 复合材料。所述混合物可为由水或盐水中的丙酮酸盐制得的溶液，由如本文中所述的复合材料制得的悬浮液，直接悬浮于水/盐水或另一生理学上可容许的流体中的超极化六氟苯或其它卤素，固体粒子在空气或用于吸入疗法目的的另一气体中的悬浮液。乳液可由丙泊酚 (Propofol) 或得普利麻 (Diprivan) 或通常适用于活体内的其它乳液制得。胶体可为胶体银或角质蛋白质，或 Tc-99m 硫等。复合材料可为两相包囊剂，诸如经包囊的十氟丁烷气体等。

在将目标材料与超极化溶液混合后，必要时有可能将超极化转移到目标材料。作为第一实例，可如上所述经由充分混合使目标材料超极化。此外，也可如上所述经由电磁耦合使目标材料超极化。

因此，可将超极化溶剂用于使目标材料超极化以促进其分析。因此，与先前技术对比，诸如与美国专利第 6,466,814 号（其以引用的方式全部并入本文）中所述的技术对比，与将超极化微粒引入非超极化溶剂中以提供超极化溶液相对照，使本发明中的溶剂极化并且随后将其用以使待分析的材料超极化。因而，使用本发明的超极化溶剂，有可能促进待使用 NMR 谱分析或经由 MR 成像来分析的材料分析。超极化溶剂可用以大大加速待分析材料的分析，或促进对先前具有太低浓度以致于不可在 NMR 协议中检测的样品执行研究。另外，通过在溶剂（其可经选择具有相对较长的 T1 弛豫时间）中储存超极化，有可能在多种材料上使用超极化的利益。

另外根据本发明，提供制造超极化悬浮液的系统和方法以及超极化悬浮液自身。

另外根据本发明，提供制造超极化悬浮液的方法以及超极化悬浮液自身。所述方法包括提供超极化材料并且将超极化材料分散在介质中以产生超极化悬浮液。作为另一个实例，可通过使介质超极化，并且将材料分散在介质中以产生超极化悬浮液来提供超极化悬浮液。此外，也可通过由非超极化组分制造悬浮液，并且在制得悬浮液后使其超极化来制得超极化悬浮液。另外，可提供包含两种以上组分的悬浮液，其中悬浮液的一种或一种以上组分在混合之前超极化。

可使用本文中揭示的任何技术使用以制造悬浮液的超极化材料超极化，诸如 (i) 动态核极化，(ii) 核奥氏效应，(ii) 仲氢诱导的极化，(iii) 使用量子弛豫开关的超极化，和 (iv) 通过将材料分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到材料分子，和其组合。

用以制造悬浮液的超极化材料优选地以微粒形式来提供，其具有小于约一千微米的平均直径。更优选地，超极化材料具有小于约一百微米的直径。甚至更优选地，超极化材料具有小于约 10 微米、5 微米或 1 微米的直径。优选地，如上文中所说明，介质为生理学上可容许的介质。

优选地，将超极化材料分散在介质中以及在磁场存在下产生悬浮液。磁场可具有超过 1.0 高斯的场强。根据另一个方面，介质可选自包括 (i) 固体、(ii) 液体和 (iii) 气体的群组。举例来说，介质可为空气。因此，必要时，方法可另外包括将超极化悬浮液引入到所关注的区域中，诸如引入患者的呼吸道中。可悬浮的材料包括（例如）粉末丹尼唑（danizol）、粉末胰岛素和其它粉末化 APIs 和/或赋形剂。

优选地，系统另外包括用于将超极化悬浮液（类似于上文的超极化溶剂）从第一位置传输到第二位置的构件（诸如类似于容器 605 的容器）。因而，应了解超极化悬浮液可在与最初使超极化材料超极化的位置相同的位置处，或不同位置处（诸如在生产设施

处，或在诸如医院或门诊部的终端用户的位置处）制得。

另外根据本发明，提供制造超极化乳液的方法以及超极化乳液自身。所述方法包括提供超极化材料并且将超极化材料与介质混合以产生超极化乳液。所述方法可替代地包括使介质超极化并且将材料混合到介质中以产生超极化乳液。此外，也可通过由非超极化组分制造乳液，并且在制得乳液后使其超极化来制得超极化乳液。另外，可提供包含两种以上组分的乳液，其中乳液的一种或一种以上组分在混合之前超极化。

出于说明的目的并且不加以限制，如本文中所具体化，提供超极化材料，随后将其与介质混合以产生超极化乳液。超极化材料可使用选自包括以下技术的群组的技术来超极化：(i) 动态核极化，(ii) 核奥氏效应，(ii) 仲氢诱导的极化，(iii) 使用量子弛豫开关的超极化，和 (iv) 通过将材料分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到材料分子，和其组合。优选地，介质为生理学上可容许的介质。

超极化材料和介质的混合优选地在具有至少约 1.0 高斯的强度的磁场存在下发生。此外，混合步骤优选地在使超极化材料和介质均呈液体形式的温度下发生。然而，必要时，超极化材料和介质也可在混合时呈固体、液体或气态形式。例如，可由丙泊酚 (Propofol) 或得普利麻 (Diprivan) 或通常适用于活体内的其它乳液制得乳液。在实践本发明的所述方面中，也可使用用以产生混合物的使用上文所述的溶液并且传输超极化材料的各种硬件。

另外根据本发明，提供制造超极化胶体的方法以及超极化胶体自身。所述方法包括提供超极化材料并且将超极化材料与介质混合以产生超极化胶体。所述方法可替代地包括使介质超极化并且将材料混合到介质中以产生超极化胶体。此外，也可通过由非超极化组分制造胶体，并且在制得胶体后使其超极化来制得超极化胶体。另外，可提供包含两种以上组分的胶体，其中胶体的一种或一种以上组分在混合之前超极化。

出于说明的目的并且不加以限制，如本文中所具体化，首先提供超极化材料，将其与介质混合以产生超极化胶体。如所了解，胶体通常包括分散在连续气体、液体或固体介质中的具有在约  $1 \times 10^{-7}$  到  $5 \times 10^{-5}$  cm 范围内的线性尺寸的粒子的系统，所述介质的性质取决于大的比表面积。粒子可为类似蛋白质的大分子，或固体、液体或气态聚集体。粒子通常无限期地保持分散状态。实例包括胶体银或角质蛋白质，或 Tc-99m 硫。

可使用本文中所述的技术的任何技术使超极化材料超极化。此外，介质优选地为生理学上可容许的介质。

根据另一个方面，混合步骤可在磁场，诸如具有至少约 1.0 高斯的强度的磁场存在下进行。根据另一个方面，提供用于制造超极化胶体的系统。所述系统包括用于提供超

极化材料的构件和用于将超极化材料与介质混合以产生超极化胶体的构件。必要时，系统可如本文中所述另外包括用于将超极化胶体从第一位置传输到第二位置的构件。在实践本发明的所述方面中，也可使用用以产生混合物的使用上文所述的溶液并且传输超极化材料的各种硬件。

另外根据本发明，提供制造超极化复合材料的方法和系统以及根据所述方法制得的超极化复合材料。所述方法包括提供超极化材料并且将超极化材料与介质混合以产生超极化复合材料。所述方法可替代地包括使介质超极化并且将材料混合到介质中以产生超极化复合材料。此外，也可通过由非超极化组分制造复合材料，并且在制得复合材料后使其超极化来制得超极化复合材料。另外，可提供包含两种以上组分的复合材料，其中复合材料的一种或一种以上组分在混合之前超极化。系统包括用于进行所述方法的各方面的构件。在实践本发明的所述方面中，也可使用用以产生混合物的使用上文所述的溶液并且传输超极化材料的各种硬件。

例如，可通过提供超极化材料并且将超极化材料与介质混合以产生超极化复合材料来产生超极化复合材料。超极化材料可使用本文中所述的任何技术来产生。优选地，介质为生理学上可容许的介质。

根据另一个方面，混合步骤可在磁场存在下进行。优选地，磁场具有至少约 1.0 高斯的强度。超极化材料可选自包括 (i) 固体材料、(ii) 液体材料和 (iii) 气体材料和其组合的群组。介质可为用于形成超极化复合材料的任何适合介质，诸如水和盐水。

另外根据本发明，提供有益药剂。有益药剂包括由多孔包囊介质包围的经超极化核心材料。

出于说明目的并且不加以限制，如本文中所具体化并且如图 7(A)-7(F) 中所述，提供用于制备具有包囊层或介质 710 和核心部分 720 的有益药剂 700 的方法和系统。

包囊介质 710 的孔隙可大体上允许气体通过包囊介质到达核心材料 720。举例来说，包囊介质 710 的孔隙可大体上允许氦通过包囊介质，但是也可大体上阻止比氦大的气体分子通过包囊介质。当诸如 QRS 的技术用以使核心材料超极化时，其可为尤其适用的，因为  $^3\text{He}$  和  $^4\text{He}$  可进入核 720 来帮助使其超极化。可在冷却之前或之后并且以气体形式或液体形式，使  $^3\text{He}$  通过包囊材料。最有利地是，在使材料冷却并且超极化后应用超流体  $^4\text{He}$ ，并且其因此仅呈液体形式。

根据另一个方面，超极化核心材料可具有相对较长的自旋-晶格弛豫时间。例如，超极化核心材料可包括含有选自包括  $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{29}\text{Si}$  和其组合的群组的核的材料。

根据另一个方面,包囊介质可包括聚合材料。聚合材料可包括选自包括聚四氟乙烯、聚(乳酸-乙醇酸共聚物)、聚酞、聚原酸酯、聚乙烯醇和其组合的群组的材料。优选地,必要时将包囊介质改造并且构造为大体上在低于 100 K、10 K 和 1 K 的温度下维持其结构完整性。作为另一个实例,包囊材料也可包括超极化材料。

根据另一个方面,超极化核心材料可包括在标准条件下为固体的材料。如本文中使用的术语“标准条件”打算表达室温(约 60 到约 80 华氏度)和大气压力(约一个大气压)的条件。

超极化核心材料可包括在标准条件下为液体、气态或固体的材料。必要时,有益药剂可以具有在约 0.001 微米与约 100 微米之间的平均直径的胶囊形式来提供。优选地,有益药剂是以具有在约 0.001 微米与约 10 微米之间的平均直径的胶囊形式来提供。尤其有利的尺寸范围为允许胶囊通过小的活体内毛细管(几微米或几微米以下)的范围,所述毛细管加速通过血脑屏障进行渗透或渗透到任何其它组织类型中。

作为非排他性实例,包囊在多孔微粒中的十氟丁烷气体当前正处于适用于超声成像协议中的 FDA 试验的后期。根据本文中的教导,十氟丁烷中的  $^{19}\text{F}$  自旋可用作 HP 药剂。已展示在相似配置卤素中的  $^{19}\text{F}$  具有合理的长 T<sub>1</sub> 弛豫时间,并且  $^{19}\text{F}$  在活体内具有极低的自然背景。

根据另一个方面,有益药剂可包括以最接近包囊介质的方式布置的功能元素,将所述功能元素改造并且构造为促进使用时的有益结果。功能元素可选自包括蛋白质、mRNA、基因探针或优先结合以(或另外)获得生物活性的任何其它材料和其组合的群组。视需要,可在超极化之前,在超极化期间或超极化之后将功能元素添加到有益药剂中。

因此,如所了解,可如图 7 (F) 中所述在有益药剂 700 的表面上提供功能元素的涂层 770。功能元素可直接沉积在壳 710 的表面上,或可根据适合的表面处理粘着到有益药剂 700 的表面。

复合材料和有益药剂 700 的另一个实例是含有超极化材料的脂质体。脂质体可由于其独特性质而用于药物传递。脂质体包囊水溶液上疏水性膜内部的区域以便所溶解亲水性溶质可不易于通过脂质。疏水性化学材料可溶解到膜中,并且以所述方式,脂质体可运送疏水性分子和亲水性分子。为将分子传递到作用部位,脂质双层可与诸如细胞膜的其它双层融合,因此传递脂质体内含物。通过在 DNA 或药物的溶液中制造脂质体(所述 DNA 或药物通常不能扩散通过膜),其可(不限于)传递经过脂质双层。

脂质体也具有靶向癌症的天然能力。所有健康人类血管的内皮壁都是通过覆以内皮

细胞，所述内皮细胞通过紧密结合而结合在一起。所述紧密结合可阻止血液中的任何大粒子漏出血管。肿瘤血管在细胞之间不具有相同程度的密封并会出现诊断性渗漏。所述能力被称为增强的渗透性和滞留效应。具有特定尺寸（通常小于 400 nm）的脂质体可从血液快速进入肿瘤部位，但会被健康组织血管结构中的内皮壁而保留在血流中。

应了解，脂质体可用作传递超极化材料的媒介。举例来说，可将超极化材料（例如，如本文中所述的超极化溶剂或其它混合物或材料）纳入脂质体中，或可使脂质体自身的材料超极化。所述脂质体可被注射到所关注的区域中，诸如注射到患者的某一部分中。脂质体将寻找特定解剖学组织，并且有效地将超极化材料传递到细胞，脂质体的内含物可在所述细胞处代谢。举例来说，通过脂质体传递到癌症细胞的超极化丙酮酸盐进行代谢的代谢产物可因此使用 NMR/MR 技术来检测以确定肿瘤的存在。最后，超极化从丙酮酸盐转移到代谢物。

此外，还可从第一材料将超极化穿过障壁转移到第二材料，甚至当两种材料不具有直接物理接触时也可如此。具体来说，如果两种材料中的至少一种材料具有高“远偶极场（distant dipolar field）”或“DDF”，那么必要时，根据本发明，技术人员可利用所述现象跨越障壁（例如脂质体或包囊材料）对诸如脂质体或经包囊材料等小体的内含物进行超极化。

因此，根据本发明，有可能将呈超极化混合物形式（诸如溶液、悬浮液、乳液、胶体或复合材料）的有益药剂投与到诸如患者的所关注区域。可将混合物暴露于具有所选频率的辐射以激发混合物中的核自旋跃迁。接着，有可能检测来自混合物的磁共振信号。如所了解，视情况，有可能从所检测的信号产生图像、动力流数据、扩散数据、灌注数据、生理数据、代谢数据或任何其它适合数据，并且将所述材料从第一位置传输到第二位置。

因此，（例如）当活体内静脉内进行传递时，功能元素（或如本文中所述的脂质体）的层 770 将趋向于粘着到希望成像的组织，诸如肿瘤等。其将促进从所述所关注的区域获得强烈的 MR 信号，因此促进最后将具有大敏感性的所关注的组织局部化。

作为另一个实例，本发明也提供包括由包囊介质包围的超极化核心材料的有益药剂，其中超极化核心材料包括选自包括（i）液体材料、（ii）固体材料、（iii）分散有固体材料的气态材料、（iv）分散有液体材料的气态材料和其组合的群组的材料。根据本发明的所述方面，包囊介质不必为多孔的。上文所述的经包囊介质的其它方面同样适于本发明的所述实施例。因此，包囊介质可不具有孔而是封闭的，并且可（例如）通过使用 DNP 使核心材料超极化。

另外根据本发明，提供用于提供超极化材料的试剂盒。

出于说明目的并且不加以限制，如本文中所具体化，试剂盒包括至少一种类似于上文材料 700 的经包囊材料。经包囊材料包括核心材料 720，所述核心材料又如本文中所所述包括具有相对较长的自旋-晶格弛豫时间的材料。经包囊材料另外包括包围核心材料的包囊介质 710。试剂盒也包括用于促进经包囊材料的超极化的说明书。

试剂盒的说明书优选描述如何促进经包囊材料的超极化。举例来说，说明书可提供用于使用量子弛豫开关使核心材料超极化的指导。作为另一个实例，试剂盒的说明书可描述如何通过将超极化从超极化载剂转移到核心材料来促进经包囊材料的超极化。根据另一个方面，核心材料可使用选自包括以下技术的群组的技术来超极化：(i) 动态核极化，(ii) 核奥氏效应，(ii) 仲氢诱导的极化，(iii) 使用量子弛豫开关的超极化，和 (iv) 通过将核心材料分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到所述分子，和其组合。

另外根据本发明，提供制备和提供超极化经包囊材料的方法。

出于说明目的并且不加以限制，如本文中所具体化，根据第一方面，方法包括提供经包囊材料，将经包囊材料暴露于超极化载剂（和/或超极化促进剂，诸如在 QRS 的情况下为  $^3\text{He}$ ，其促进超极化但自身未必是超极化载剂），使超极化载剂超极化并且将超极化从超极化载剂转移到经包囊材料。

超极化载剂可使用选自包括以下技术的群组的技术来超极化：(i) 动态核极化，(ii) 光抽运 (optical pumping)，(iii) 仲氢诱导的极化，(iv) 使用量子弛豫开关的超极化，(v) 通过将超极化载剂分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到所述分子，(vi) 核奥氏效应和其组合。

经包囊材料可如本文中所所述包括多孔表面部分以允许超极化载剂通过所述部分。因而，超极化载剂可通过表面部分到达核心部分。举例来说，超极化载剂可包括气态超极化氙。根据另一个方面，核心部分可包括含有选自包括  $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^1\text{H}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{29}\text{Si}$  和其组合的群组的核的材料。

另外，可使经包囊材料冷却和/或经受磁场以帮助诱导和/或维持超极化。优选地，将经包囊材料冷却到低于约 100 K、10 K 或 1 K 的温度。磁场可(例如)具有超过 10 mT、1 T 或 10 T 的最大强度。

必要时，可将经包囊材料维持在低温下且在磁场中延续一段时间，诸如在十分之一秒与约一周之间。如本文中所所述，经包囊超极化材料可在容器中从第一位置传输到第二位置。在使用经包囊超极化材料之前，首先可增加经包囊材料的温度以便避免超极化的

显著损失。随后，可将经包囊超极化材料引入到待分析的所关注区域中。举例来说，可产生所关注区域的磁共振图像。作为另一个实例，可分析活体外或活体内样品的 NMR 谱。

应了解，使用经包囊材料的优点是，超极化核可以最小超极化损失传递到活体内所要区域。详细来说，通过使用排除氧或其它去极化元素的传递的包囊剂，经包囊材料的超极化可尽可能长地得到延长。已为活体内使用所认可的包囊材料是市售的。

根据优选实施例，使用 QRS 来使经包囊材料超极化。因此，将经包囊材料暴露于  $^3\text{He}$  来代替先前已超极化的不同材料，诸如气体（例如  $^{129}\text{Xe}$  或其它）。优选地，如本文中所具体化并且如图 7 (A) -7 (F) 中所述，经包囊材料 700 具有多孔外壳部分 710 以允许  $^3\text{He}$  通过所述部分。然而，应认识到，胶囊可能具有可超极化的表面部分和并非需要提供的独立核心部分。然而，如上文所述，表面部分仍然可允许气体通过所述部分进入经包囊材料的核心部分中。

药剂为超极化胶囊和/或经包囊材料，如图 7 (C) 中所述，（例如）通过从含有有益药剂 700 的腔室 730 抽送所有其它气体而在待超极化的结构上形成至少一个  $^3\text{He}$  单层。根据一个实施例，如图 7 (D) 中所述，药剂 720 可随后冷冻并且远离聚合物壳 710 收缩，从而留下间隙 740。层 710 优选可渗透液体  $^3\text{He}$  以允许  $^3\text{He}$  的层围绕药剂 720 形成。 $^3\text{He}$  弛豫药剂 720 中核以促进超极化条件。随后在低温下，将药剂 720 暴露于高磁场历时足以发生核超极化的时间。

如图 7 (F) 中所述，药剂 700 可随后暴露于  $^4\text{He}$  以从材料置换  $^3\text{He}$ ，因此保存材料的超极化，但去除  $^3\text{He}$ 。根据一个实施例，可将超极化材料维持在低温下和/或在磁场中延续一段时间。如本文中所述，以所述方式维持超极化材料促进材料的储存和/或传输，并且最小化超极化从材料的损失历经显著时期。必要时，经超极化包囊材料/胶囊可如本文中所述来增加温度以便使用。优选地，以将材料的超极化的显著损失减至最少的方式来增加经包囊材料/胶囊的温度。

应了解，如上文所述并且如图示中所示，本发明的组合物方法和系统提供呈新颖和适用形式的超极化材料，以及促进超极化材料的制造和超极化材料向终端用户的传递。

对所属领域的技术人员而言将为明显的是，可在不脱离本发明的主旨或范畴时，进行本发明的装置和方法的组合物的各种修改及变化。举例来说，应了解可使本文中揭示的任何溶液、悬浮液、乳液、胶体、复合材料等中的任何组分超极化。作为另一个实例，可使所述混合物的多个组分超极化。此外，另外应了解，任何所述材料都可至少经由以下技术来超极化：(i) 动态核极化，(ii) 核奥氏效应，(ii) 仲氢诱导的极化，(iii) 使

---

用强力环境，最优选结合量子弛豫开关的超极化，(iv) 通过将包含各种材料的粒子的分子暴露于先前超极化气体的超极化核而将超极化转移到所述分子，和其组合。

本文中揭示的各种混合物中的组分的混合可如本文中所述，在诱导超极化之前或之后进行。因此，希望本发明包括在附加权利要求书和其等价物的范畴内的修改和变化。

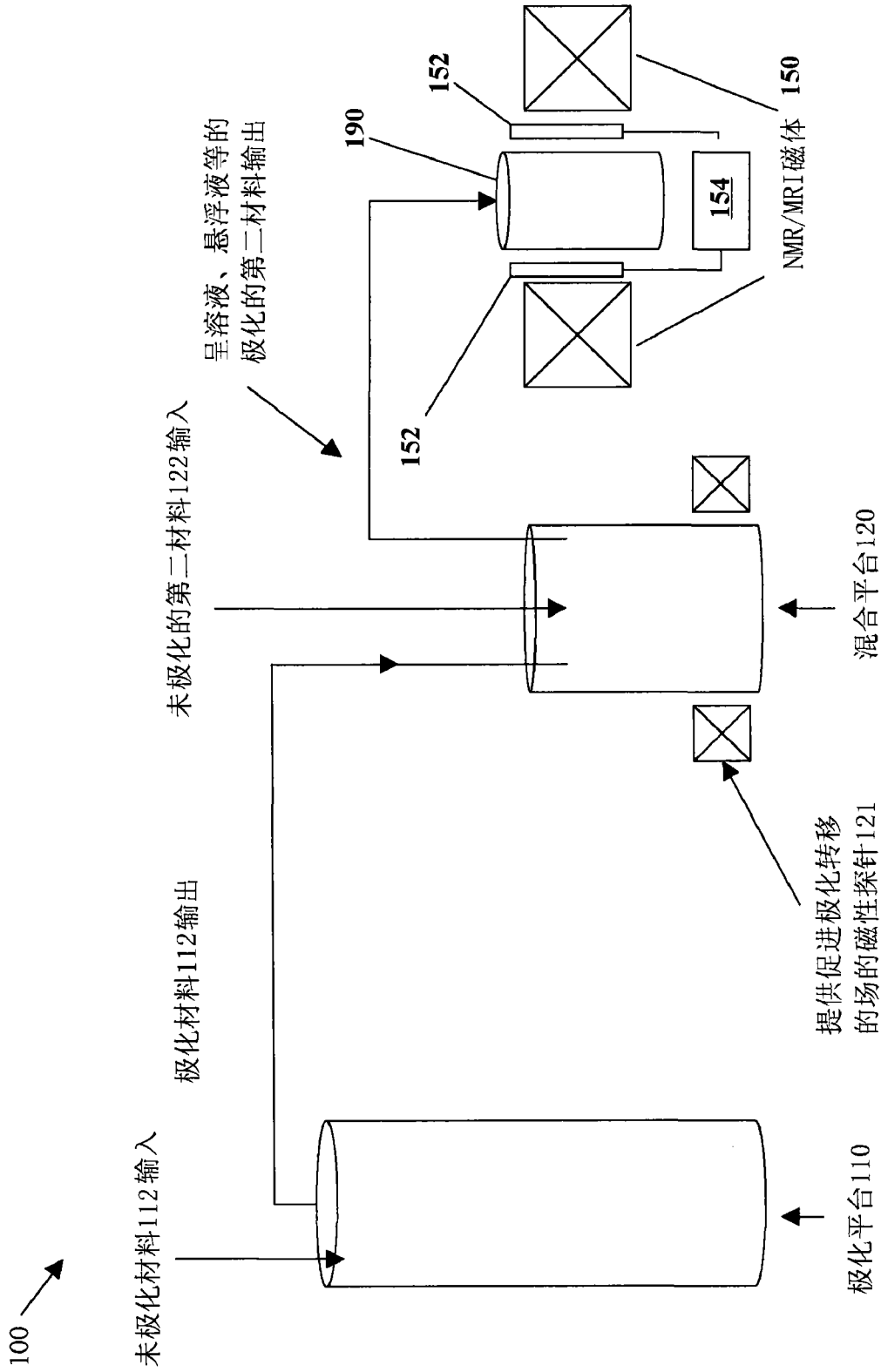


图1

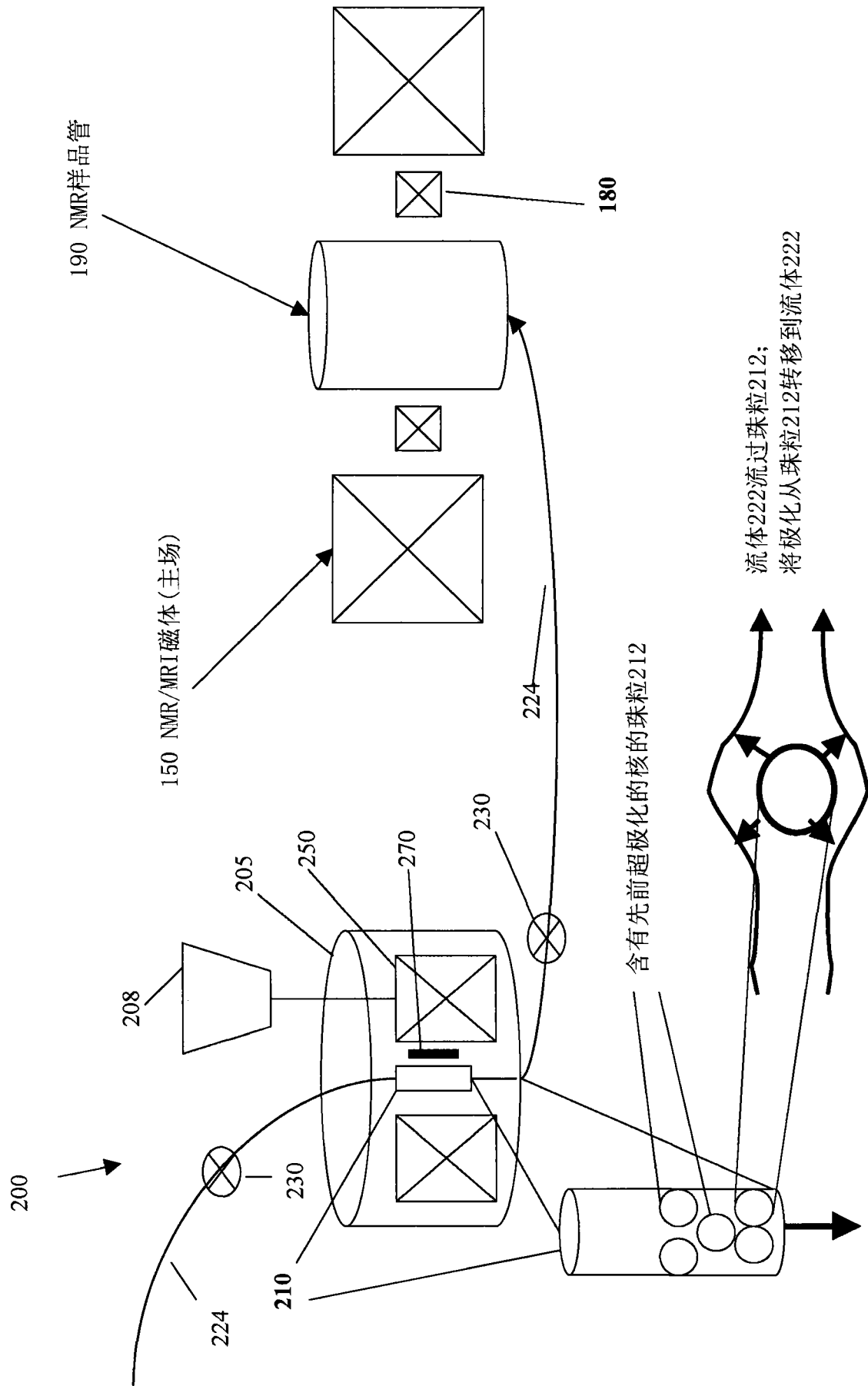


图2

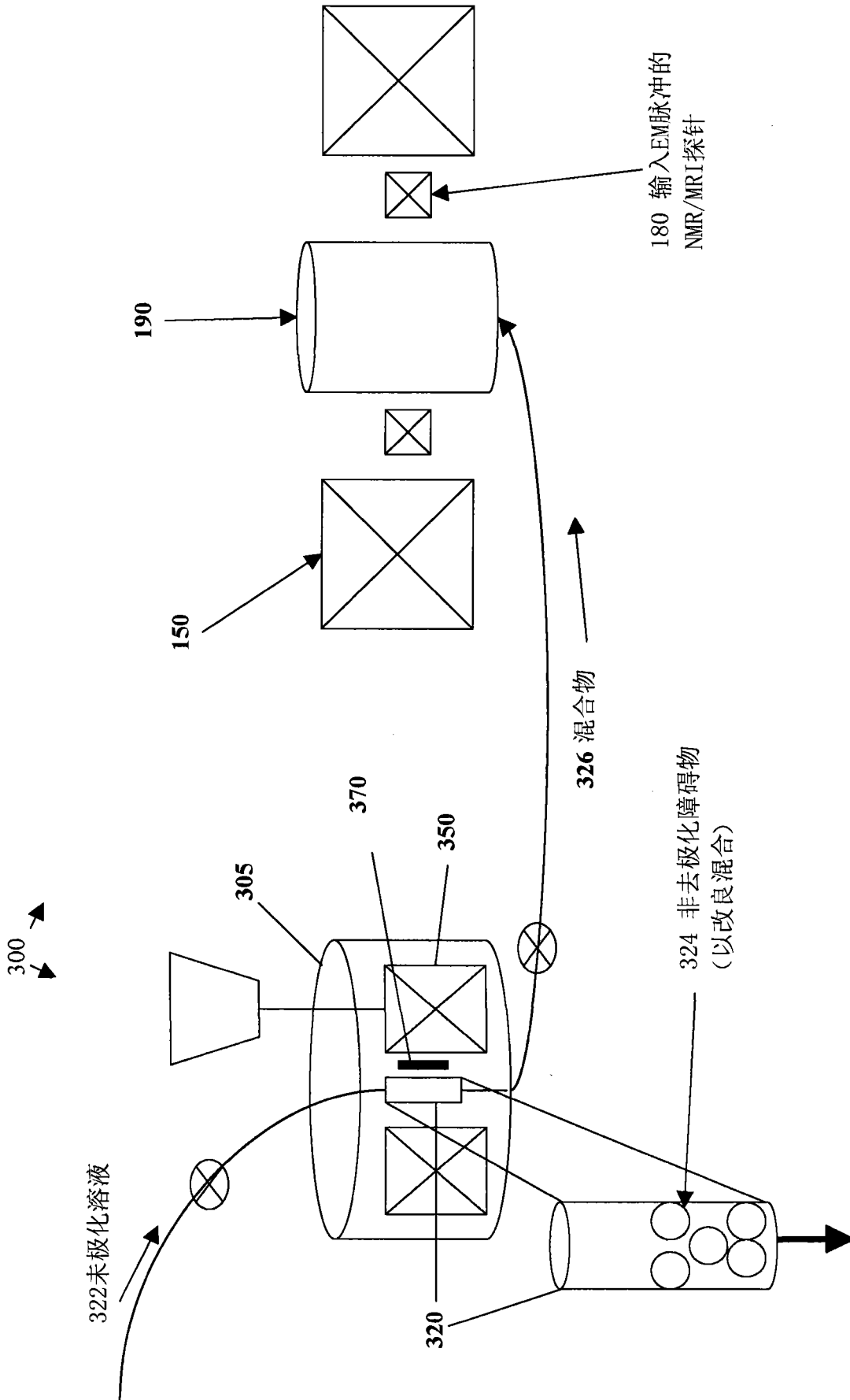


图3

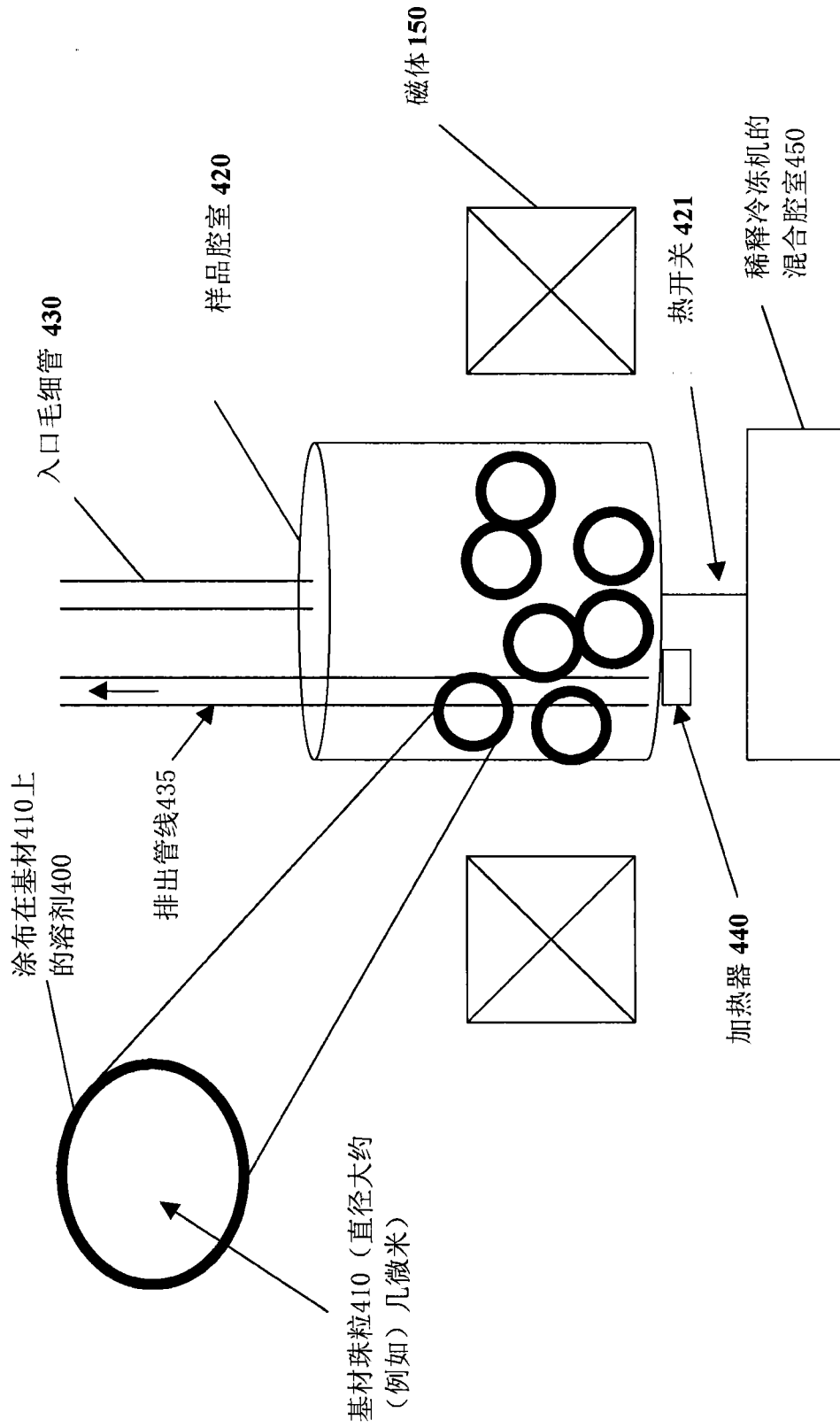


图4

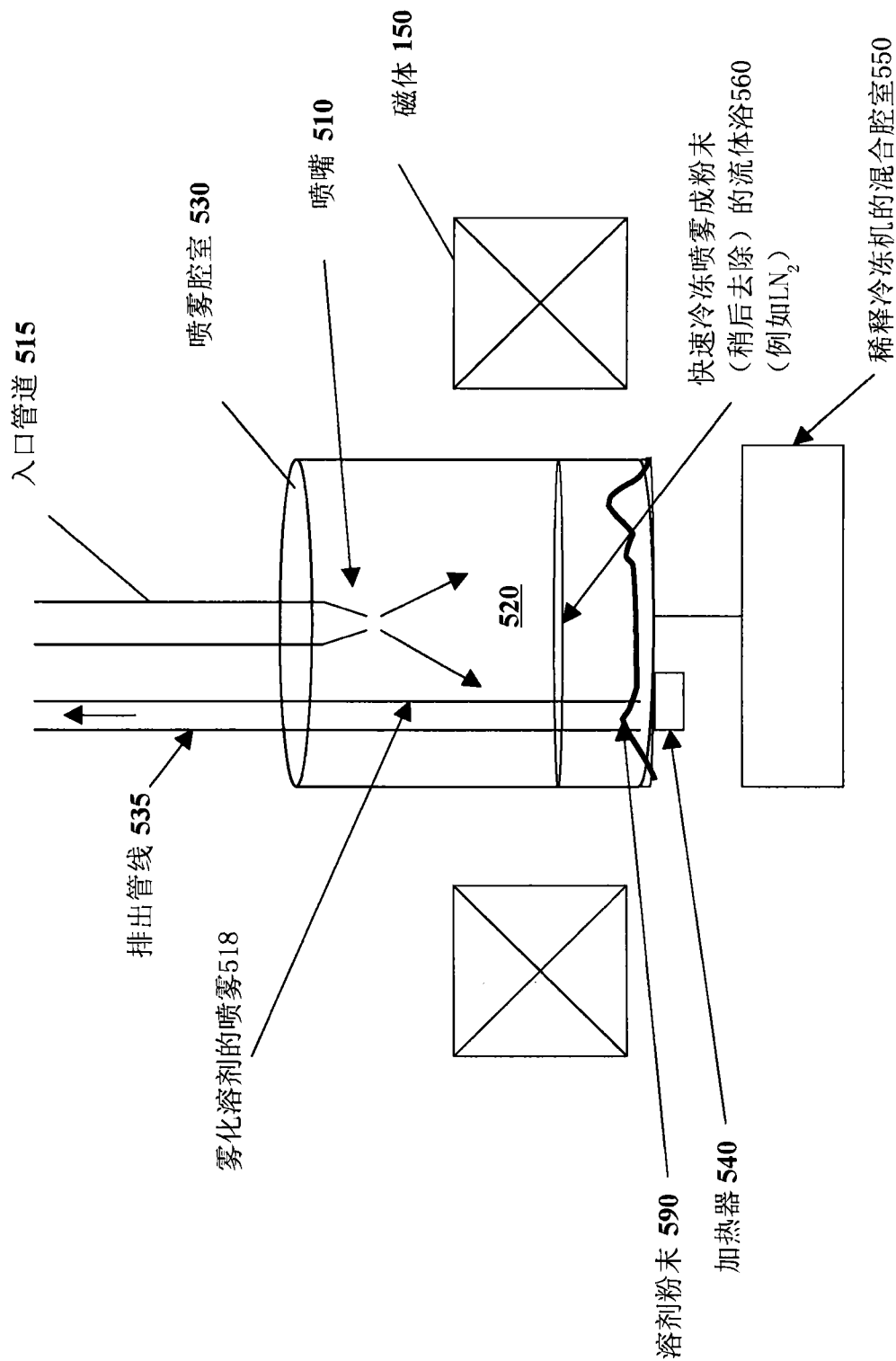


图5

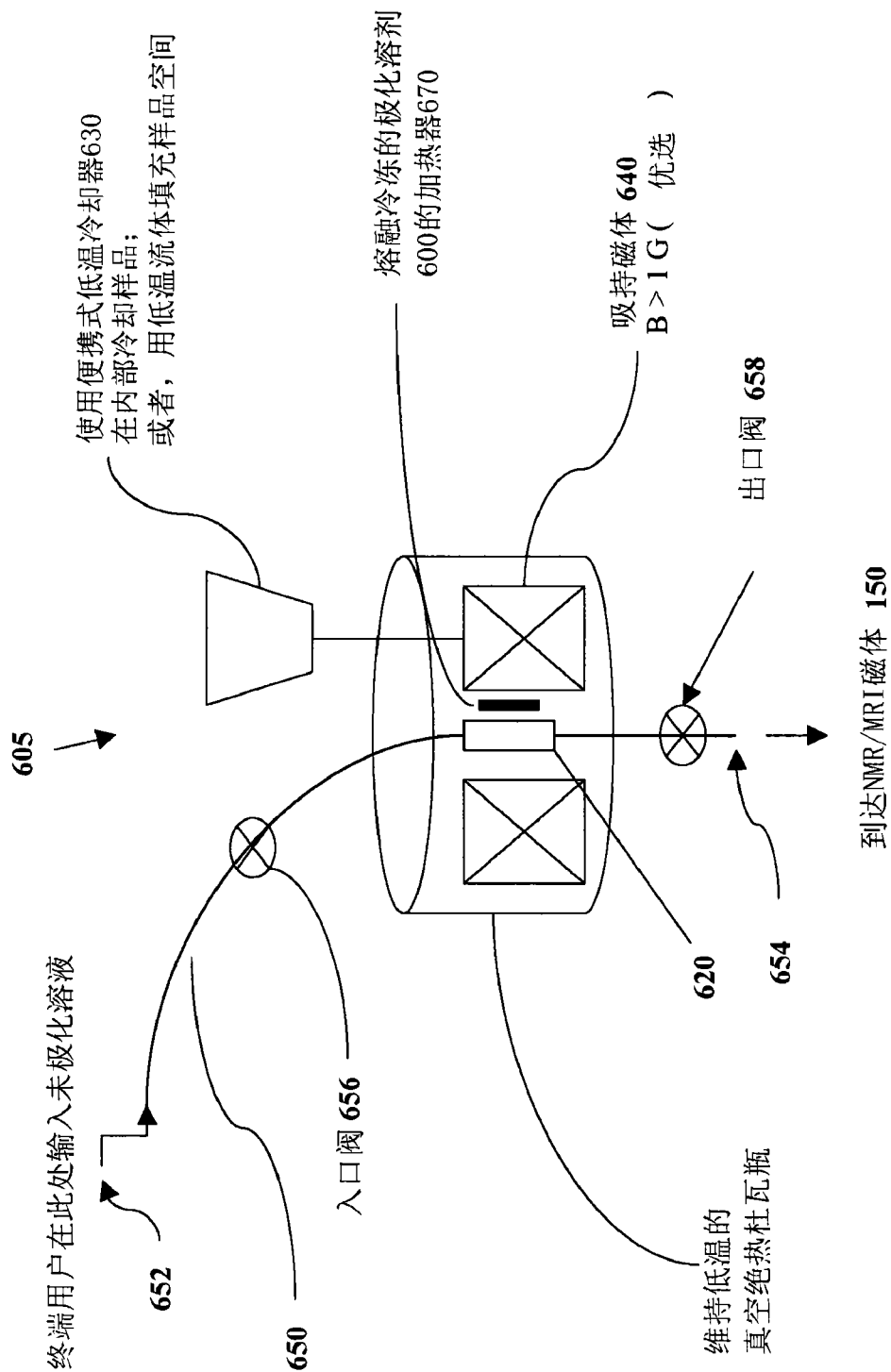


图6

选择用作MR示踪物的药剂

药剂700优选应:

- 可为活体内使用所接受
- 可包囊于聚合物壳710中
- 具有长的核磁弛豫率 (大的T1)

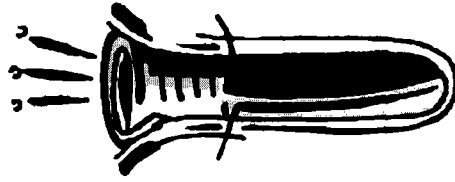


图7A

- 将药剂720包囊于聚合物壳710中  
聚合物壳710优选应：  
• 可为活体内使用所接受  
• 小的平均直径（例如，微米等级）  
• 可透过氦气体  
• 不可透过氧气  
• 能够暴露于低温而无显著损坏

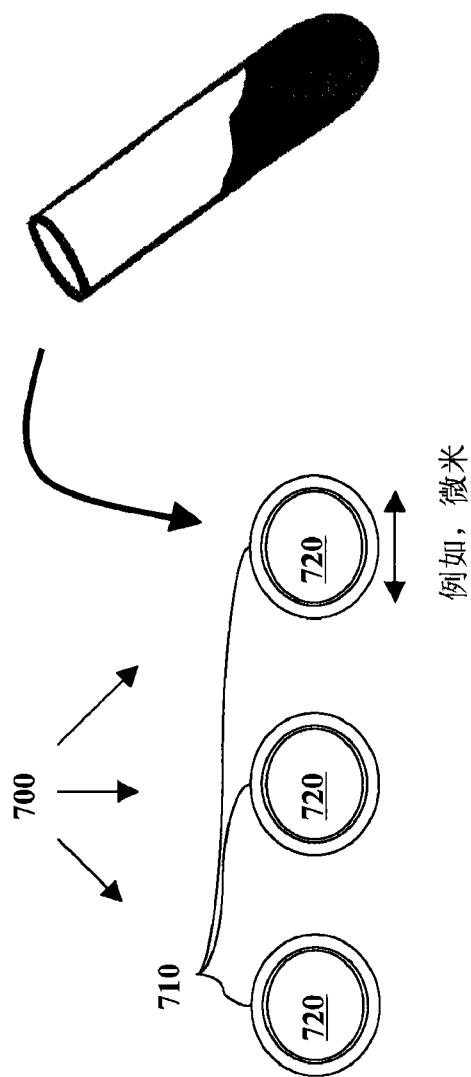
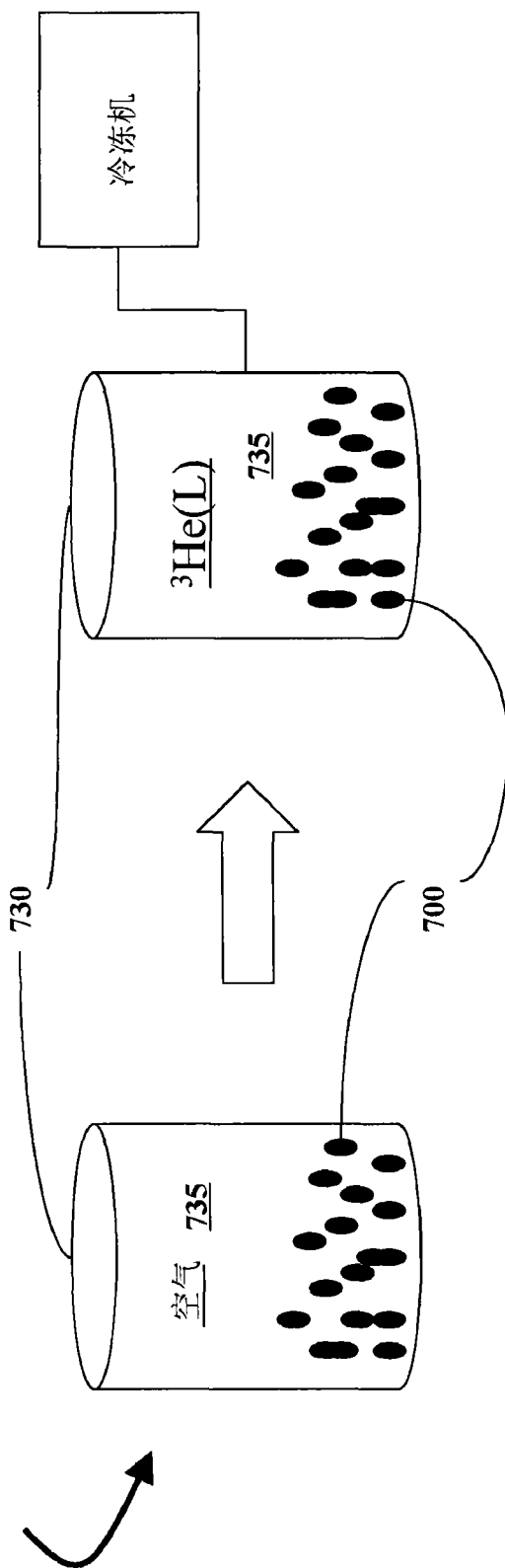


图7B

方法的结果是包括含有少量液态（或固体）药剂720的小的（例如，微米尺寸化）聚合物壳710的粉末材料



将粉末化药剂700的空气抽出并且使用稀释冷冻机冷却到“强力”极化方法所需的温度，接着用液态<sup>3</sup>He填充粉末

图7C

药剂720冷冻并且脱离聚合物壳710收缩，从而留下间隙740

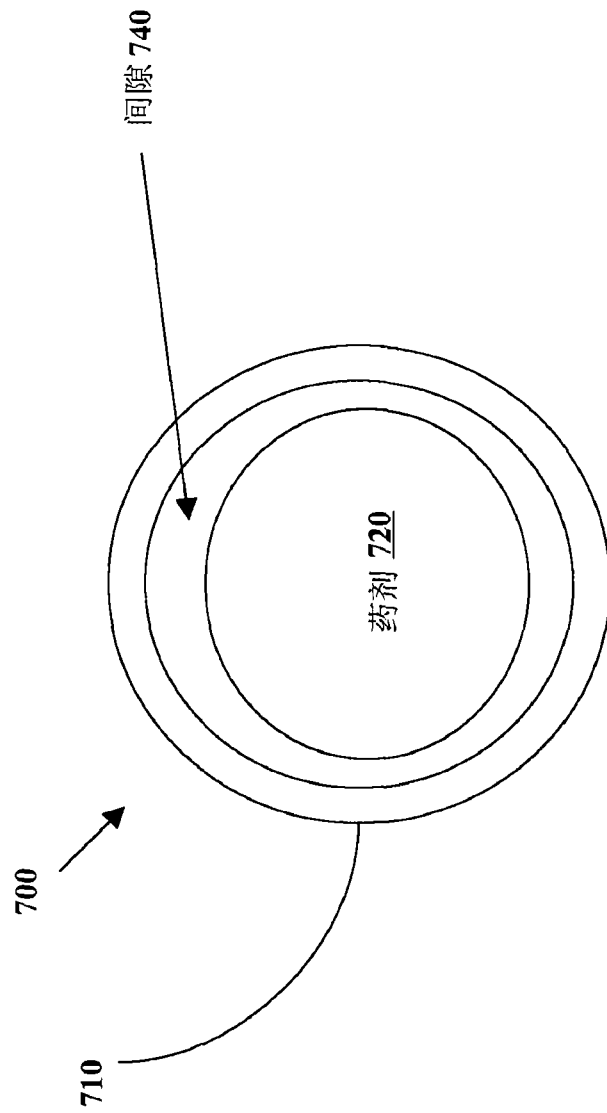


图7D

壳710可透过液态 $^3\text{He}$ 并且在药剂720周围形成 $^3\text{He}$ 层  
 $^3\text{He}$ 弛豫药剂720中的核以促进高极化条件

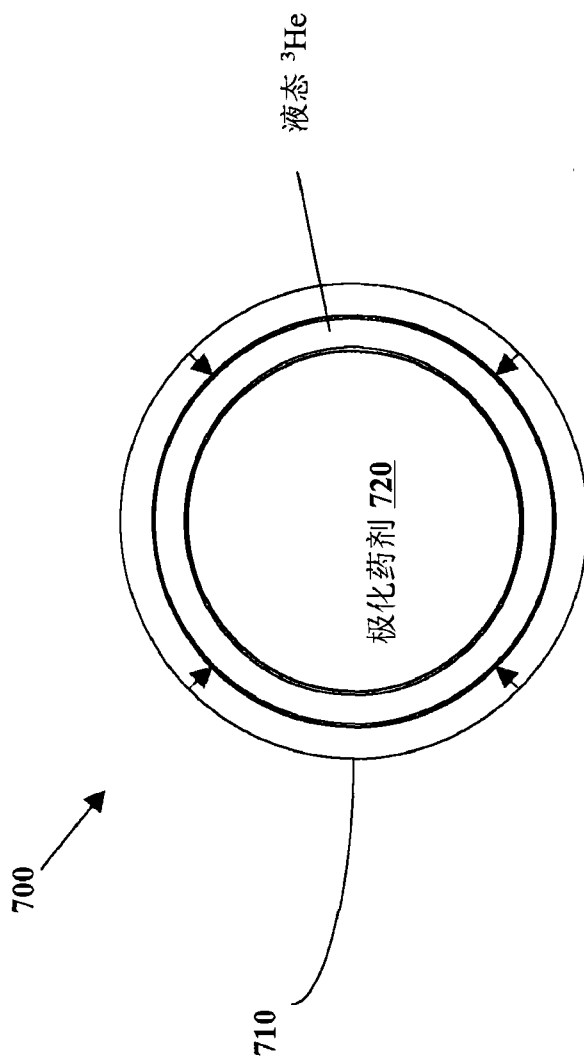
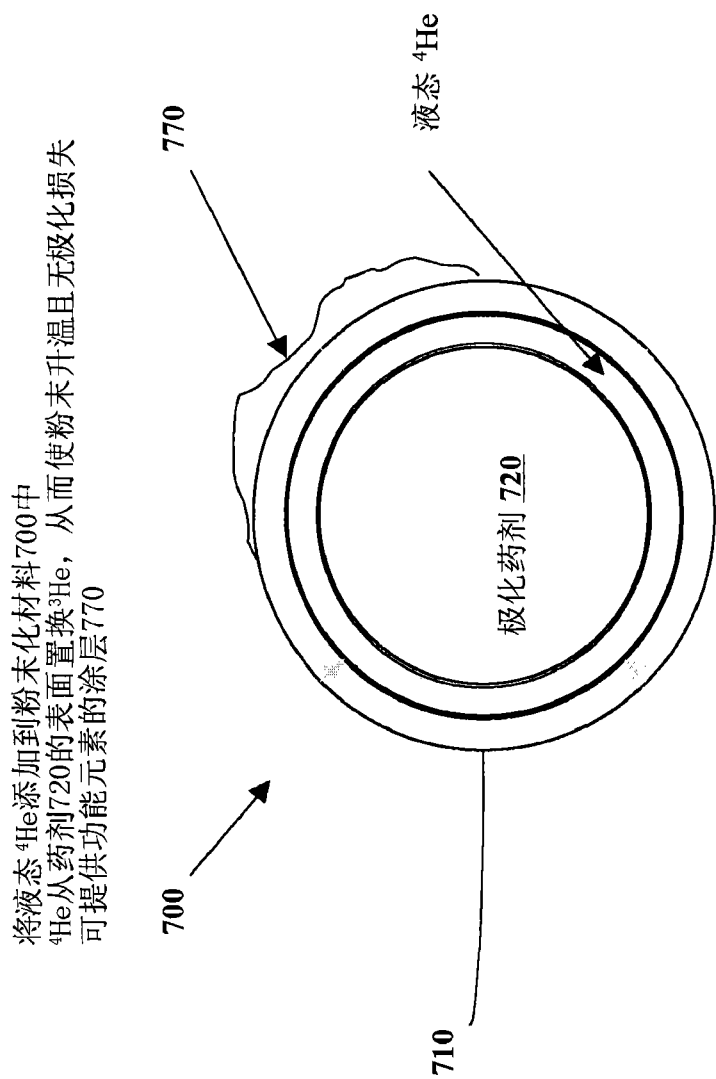


图7E



在聚合物壳710内部包括极化药剂720的粉末  
现可升温并且用于活体内MR成像

图7F