



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98812953.1

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1138154C

[22] 申请日 1998.12.23 [21] 申请号 98812953.1

[30] 优先权

[32] 1998. 1. 5 [33] GB [31] 9800158.9

[86] 国际申请 PCT/GB98/03904 1998.12.23

[87] 国际公布 WO99/35508 英 1999.7.15

[85] 进入国家阶段日期 2000.7.5

[71] 专利权人 耐克麦德英梅金公司

地址 挪威奥斯陆

[72] 发明人 简·H·阿登克贾-拉森

奥斯卡·阿克塞尔森

克莱斯·戈尔曼

拉斯-戈兰·威斯特兰德

乔格·汉森 伊勃·勒恩巴赫

斯蒂芬·彼得森

审查员 王晓萍

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 巫肖南

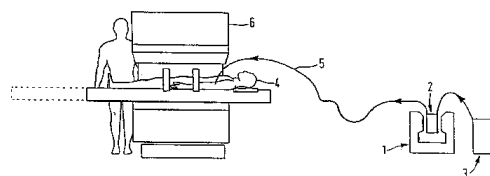
权利要求书 5 页 说明书 35 页 附图 5 页

[54] 发明名称 磁共振研究方法

[57] 摘要

本发明提供一种磁共振研究试样的方法，试样优选为人或非人动物体，所述方法包括：(i) 通过将高 T_1 试剂的超极化的固体试样溶解在生理上可接受的溶剂中而生产所述高 T_1 试剂的超极化的溶液；(ii) 其中在步骤(i)中的所述高 T_1 试剂的固体试样的超极化是通过极化试剂进行的，任选地将全部、基本上全部或一部分的所述极化试剂与所述高 T_1 试剂分离；(iii) 将所述超极化溶液施用于所述试样；(iv) 将所述试样暴露在选定频率的辐射中，以激发在所述高 T_1 试剂的 MR 成像核中的核自旋跃迁；(v) 检测来自所述试样的磁共振信号；和(vi) 可选择地，根据所述检测信号产生图像、动态流动数据、扩散数据、灌注数据、生理数据或代谢数据(例如、pH、 pO_2 、 pCO_2 、温度或离子浓度)或代谢数据，其中所述超极化溶液中的所述高 T_1 试剂的 T_1 值(在磁

场强度范围为 0.01 - 5T，并且温度范围为 20 - 40℃) 至少为 5 秒。



1. 一种磁共振研究试样的方法，所述方法包括：
 - (i)通过将高 T_1 试剂的超极化的固体试样溶解在生理上可接受的溶剂中
5 而生产所述高 T_1 试剂的超极化的溶液；
 - (ii)其中在步骤(i)中的所述高 T_1 试剂的固体试样的超极化是通过极化试剂进行的，任选地将全部、基本上全部或一部分的所述极化试剂与所述高 T_1 试剂分离；
 - (iii)将所述超极化溶液施用于所述试样；
 - 10 (iv)将所述试样暴露在选定频率的辐射中，以激发在所述高 T_1 试剂的MR成像核中的核自旋跃迁；
 - (v)检测来自所述试样的磁共振信号；和
 - (vi)任选地，根据所述检测信号产生图像、动态流动数据、扩散数据、灌注数据、生理数据或代谢数据，
- 15 其中在所述超极化溶液中的所述高 T_1 试剂的 T_1 值至少为 5 秒，并且其中所述高 T_1 试剂在一个或多个羰基或季碳位置上富集 ^{13}C 。
2. 如权利要求 1 的方法，其中所述超极化溶液中的所述高 T_1 试剂在磁场强度范围 0.01-5T 且温度范围为 20-40℃ 下具有的 T_1 值至少为 5 秒。
3. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述高 T_1 试剂或由此形成的超极化
20 的溶液在传输过程中在磁场和低温中保持其极化。
4. 如权利要求 3 所述的方法，其中在所述传输过程中磁场大于 10mT。
5. 如权利要求 3 所述的方法，其中在所述传输过程中磁场大于 1T。
6. 如权利要求 3 至 5 中的任一项所述的方法，其中在所述传输过程中温度低于 80K。
- 25 7. 如前述任一项权利要求所述的方法，其中所述高 T_1 试剂以 1mM/3 T_1 的速率溶解在生理上可接受的载体中达至少 1mM 的浓度。
8. 如权利要求 7 所述的方法，其中所述高 T_1 试剂以 1mM/ T_1 的速率溶解在生理上可接受的载体中达至少 1mM 的浓度。
9. 如前述任一项权利要求所述的方法，其中在溶解阶段存在一磁场并且
30 其中所述磁场大于 10mT。
10. 如前述任一项权利要求所述的方法，其中步骤(i)包括通过辐射一种

极化试剂由此产生动态核极化来极化固态高 T_1 试剂。

11. 如前述任一项权利要求的方法，其中所述试样为人或非人动物体。

12. 如前述任一项权利要求所述的方法，其中所述高 T_1 试剂具有的 T_1 值至少为 10 秒。

5 13. 如权利要求 12 的方法，其中所述高 T_1 试剂在磁场强度为 0.01-5T 且温度范围为 20-40°C 下具有的 T_1 值至少为 10 秒。

14. 如前述任一项权利要求所述的方法，其中所述高 T_1 试剂包含 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{29}Si 、 ^{31}P 、 ^1H 或 ^{19}F 核。

15 15. 如前述任一项权利要求所述的方法，其中所述高 T_1 试剂的化学位移超过 2ppm 每 2pH 单位或每开尔文 K 或取决于代谢。

16. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述高 T_1 试剂在其分子结构中的一个特定位置上具有超过 5% 量的 ^{13}C 或 ^{15}N 或 ^{29}Si 。

17. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述高 T_1 试剂在其分子结构中的一个特定位置上具有超过 99% 量的 ^{13}C 或 ^{15}N 或 ^{29}Si 。

15 18. 一种磁共振研究试样的方法，所述方法包括：

(i) 通过将高 T_1 试剂的超极化的固体试样溶解在生理上可接受的溶剂中而生产所述高 T_1 试剂的超极化的溶液；

(ii) 其中在步骤(i)中的所述高 T_1 试剂的固体试样的超极化是通过极化试剂进行的，任选地将全部、基本上全部或一部分的所述极化试剂与所述高
20 T_1 试剂分离；

(iii) 将所述超极化溶液施用于所述试样；

(iv) 将所述试样暴露在选定频率的辐射中，以激发在所述高 T_1 试剂的 MR 成像核中的核自旋跃迁；

(v) 检测来自所述试样的磁共振信号；和

25 (vi) 可选择地，根据所述检测信号产生图像、动态流动数据、扩散数据、灌注数据、生理数据或代谢数据，

其中在所述超极化溶液中的所述高 T_1 试剂的 T_1 值至少为 5 秒，

并且其中步骤(i)包括在向其中引入高 T_1 试剂之前、之中或之后极化可极化的气体，由此产生所述高 T_1 试剂的核极化。

30 19. 如权利要求 18 所述的方法，其中在所述超极化溶液中的所述高 T_1 试剂在磁场强度范围为 0.01-5T 且温度范围为 20-40°C 下具有的 T_1 值至少为

5 秒。

20. 如权利要求 18 所述的方法, 其中所述高 T_1 试剂具有的 T_1 值至少为 10 秒。

21. 如权利要求 20 所述的方法, 其中所述高 T_1 试剂在磁场强度为 0.01-5T
5 且温度范围为 20-40°C 下具有的 T_1 值至少为 10 秒。

22. 如权利要求 18 至 21 中任一项所述的方法, 其中所述高 T_1 试剂包含 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{29}Si 、 ^{31}P 、 ^1H 或 ^{19}F 核。

23. 如权利要求 18 至 22 中任一项所述的方法, 其中所述高 T_1 试剂的化学位移超过 2ppm 每 2pH 单位或每开尔文 K 或取决于代谢。

10 24. 如权利要求 22 所述的方法, 其中所述高 T_1 试剂在其分子结构中的一个特定位置上具有超过 5% 量的 ^{13}C 或 ^{15}N 或 ^{29}Si 。

25. 如权利要求 22 所述的方法, 其中所述高 T_1 试剂在其分子结构中的一个特定位置上具有超过 99% 量的 ^{13}C 或 ^{15}N 或 ^{29}Si 。

15 26. 如权利要求 22 所述的方法, 其中所述高 T_1 试剂在一个或多个羰基或季碳位置上富集 ^{13}C 。

27. 如权利要求 18 所述的方法, 其中所述可超极化的气体是一种惰性气体。

28. 如权利要求 18 所述的方法, 其中所述可超极化的气体是两种或多种气体的混合物。

20 29. 如权利要求 18-28 中任一项所述的方法, 其中所述试样为人或非人动物体。

30. 在前述任一项权利要求的方法中用作高 T_1 试剂的组合物, 包括极化的 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{19}F 、 ^{29}Si 或 ^{31}P 富集的化合物以及一种或多种生理上可耐受的载体或赋形剂。

25 31. 一种对比介质, 包括如权利要求 1-29 中的任一项所述制备的极化的高 T_1 试剂以及一种或多种生理上可耐受的载体或赋形剂, 所述高 T_1 试剂富集 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{19}F 、 ^{29}Si 、 ^{31}P 或 ^1H 核, 其在 0.01-10T 的磁场下在溶液中的 T_1 为 2 秒或更长。

30 32. 如权利要求 31 所述的对比介质, 包括极化的高 T_1 试剂以及一种或多种生理上可耐受的载体或赋形剂, 所述高 T_1 试剂富集 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{19}F 、 ^{29}Si 、 ^{31}P 或 ^1H 核, 其在 0.01-10T 的磁场下在溶液中的 T_1 为 30 秒或更长。

33. 如权利要求 31 所述的对比介质, 包括极化的高 T_1 试剂以及一种或多种生理上可耐受的载体或赋形剂, 所述高 T_1 试剂富集 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{19}F 、 ^{29}Si 、 ^{31}P 或 ^1H 核, 其在 0.01-10T 的磁场下在溶液中的 T_1 为 60 秒或更长。

34. 一种磁共振研究试样的方法, 所述方法包括:

5 (i) 通过将高 T_1 试剂的超极化的固体试样溶解在生理上可接受的溶剂中而生产所述高 T_1 试剂的超极化的溶液;

(ii) 其中在步骤(i)中的所述高 T_1 试剂的固体试样的超极化是通过极化试剂进行的, 任选地将全部、基本上全部或一部分的所述极化试剂与所述高 T_1 试剂分离;

10 (iii) 将所述超极化溶液施用于所述试样;

(iv) 将所述试样暴露在选定频率的辐射中, 以激发在所述高 T_1 试剂的 MR 成像核中的核自旋跃迁;

(v) 检测来自所述试样的磁共振信号; 和

15 (vi) 可选择地, 根据所述检测信号产生图像、动态流动数据、扩散数据、灌注数据、生理数据或代谢数据,

其中在所述超极化溶液中的所述高 T_1 试剂的 T_1 值至少为 5 秒, 并且其中步骤(i)包括下述的极化阶段:

a) 在低温下, 将所述高 T_1 试剂放在强磁场中;

b) 将所述试剂暴露于 T_1 缩短效应, 以在所述低温下达到热动态平衡。

20 35. 如权利要求 34 的方法, 其中在所述超极化溶液中的所述高 T_1 试剂在磁场强度范围为 0.01-5T 且温度范围为 20-40°C 下具有的 T_1 值至少为 5 秒。

36. 如权利要求 34-35 中任一项所述的方法, 其中所述磁场大于 1T。

37. 如权利要求 34-36 中任一项所述的方法, 其中所述低温为 100K 或更低。

25 38. 如权利要求 34-37 中任一项所述的方法, 其中所述 T_1 缩短效应是通过暴露在可变的磁场梯度中产生的。

39. 如权利要求 34-37 中任一项所述的方法, 其中所述 T_1 缩短效应是通过与一场循环的场进行交叉极化得到的。

30 40. 如权利要求 34-37 中任一项所述的方法, 其中所述 T_1 缩短效应是通过以使高 T_1 试剂的极化增加最大化的速率逐渐增加磁场而得到的。

41. 如权利要求 34-37 中任一项所述的方法, 其中所述 T_1 缩短效应是通

过以使高 T_1 试剂的极化增加最大化的速率逐渐降低温度而得到的。

42. 如权利要求 33-41 中任一项所述的方法，其中所述 T_1 缩短效应是通过在试剂暴露于低温的过程中加入具有不成对电子的材料而得到的。

43. 如权利要求 34-42 中任一项所述的方法，其中试样为人或非人动物
5 体。

44. 一种可施用的组合物，包括溶解在水性溶剂中的如前述 34-43 中的任一项所述极化的 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{19}F 、 ^{29}Si 或 ^{31}P 富集的化合物。

45. 如权利要求 44 所述的组合物，包括所述富集的化合物。

46. 一种对比介质，包括如权利要求 34-43 中的任一项所述制备的富集
10 ^{13}C 核的极化的高 T_1 试剂以及一种或多种生理上可耐受的载体或赋形剂，所述高 T_1 试剂在 0.005-10T 的磁场下在溶液中的 T_1 弛豫时间为 2 秒或更长。

磁共振研究方法

5 技术领域

本发明涉及一种磁共振成象(MRI)方法。

背景技术

由于磁共振成象的非侵害性,以及不必将被检测患者置于诸如 X-线等有潜在危害的辐射环境中,所以,磁共振成象成为对临床医师极具吸引力的诊断技术。

10 为了获取受试体中不同组织类型的 MR 影像之间的有效对比度,人们早已知道将能够影响造影剂所施予区域或聚集部位中 MR 显影核的驰豫时间的 MR 造影剂(如顺磁金属类)施用于受试体。对比度增强也可以通过利用“奥佛好塞效应”(Overhauser effect)达到,在所述奥佛好塞效应中,所施用的顺磁类物质(此后称为 OMRI 造影剂)的电子自旋共振(esr)跃迁与显影核的核自旋系统偶合。奥佛好塞效应(也称为动态核极化)可以显著增加选定核的激发态与基态核自旋态之间的粒子数差异,由此放大 MR 信号的强度 100 倍或更大,使得 OMRI 影像快速产生,并且具有相对低的主磁场。迄今,公开的大多数 OMRI 造影剂,是在体内用于影响显影核极化的基团(radicals)。

EP-A-0355884(Hafslund Nycomed Innovation AB)公开了一种在至多 20 高丝的超低场中实施电子自旋共振增强的磁共振成像的方法(ESREMRI)。Research Disclosure (No. 348, 1994 年 4 月, 242 (anon))公开的是电子顺磁共振可增强 MR 信号。

如今有关在施用和进行 MR 信号测量之前,在体外极化含 MR 显影核的试剂的技术正在发展。这种技术可能涉及到使用极化试剂,例如常规的 OMRI 25 造影剂或超极化的气体,以实现可对施用的 MR 成像核的体外极化。极化的试剂是指任何适于对 MR 成像剂进行体外极化的试剂。

体外方法尤其具有优越性,即它可能避免将全部(或基本上全部)极化试剂施用于要研究的试样中,而同时仍然能够实现所希望的极化。因此这种方法更少地受到生理因素的限制,如在体内技术中存在的 OMRI 造影剂的施用 30 性、生物降解性和毒性的限制。

人们已经发现通过使用极化的 MR 成像试剂,可以改善体外磁共振成象

方法，该 MR 成像试剂包含有能够在均匀的磁场中发射磁共振信号(例如，MR 成像核如 ^{13}C 或 ^{15}N 核)并且能具有长 T_1 弛豫时间，优选还有长 T_2 弛豫时间的核。这种试剂在下文中将被称为“高 T_1 试剂”。通常，高 T_1 试剂的分子包含的 MR 成像核的量大于在所述分子中的所述原子核的天然丰度(即该

5 试剂富集所述原子核)。

发明内容

因此,本发明的一个方面是提供一种试样的磁共振研究方法,优选该试样为人体或非人的动物体(例如,哺乳动物、爬行动物或鸟类机体),所述方法包括:

(i)通过将所述高 T_1 试剂的超极化的固体试样溶解在生理上可接受的溶剂中,得到高 T_1 试剂的超极化的溶液;

(ii)通过极化试剂进行步骤(i)中所述高 T_1 试剂的固体试样的超极化,任选地将全部、基本上全部或一部分所述极化剂与所述高 T_1 试剂分离;

(iii)将所述超极化的溶液施用于所述试样;

(iv)将所述试样暴露在选定频率的辐射中,以激发在所选择的核(例如,高 T_1 试剂的 MR 成像核)中的核自旋跃迁;

(v)检测来自所述试样的磁共振信号; 和

(vi)可选择地,根据所述检测信号,产生图像、动态流动数据(dynamic flow data)、扩散数据(diffusion data)、灌注数据(perfusion data)、生理数据(例如、pH、 pO_2 、 pCO_2 、温度或离子浓度)或代谢数据,

其中在所述超极化的溶液中的所述高 T_1 试剂的 T_1 值(磁场强度为 0.01-5T, 温度为 20-40°C)至少为 5 秒, 并且其中所述高 T_1 试剂在一个或多个羰基或季碳位置上富集 ^{13}C 。

因此,本发明包括如下的连续步骤: 由高 T_1 试剂的超极化固体试样产生超极化溶液, 其中所述高 T_1 试剂具有弛豫时间 T_1 长的核, 施用高 T_1 试剂的超极化溶液(优选在不存在一部分、更优选基本上全部的任何极化试剂不存在), 以及常规地在体内产生 MR 信号并测量这种信号。通过这种方法得到的 MR 信号可以方便地通过常规的操作转换为 2-、3-或 4-维数据, 这些数据包括流动数据、扩散数据、生理数据或代谢数据。

“超极化”用来指极化到在室温和 1T 下所能得到的水平之上, 优选是极化到极化程度超过 0.1%以上, 更优选 1%以上, 还更优选 10%以上。

极化通过下式表示:

$$P = \left| \frac{N\alpha - N\beta}{N\alpha + N\beta} \right|$$

在平衡状态下等于:

$$\frac{1 - \exp(-\gamma\hbar B_0/kT)}{1 + \exp(-\gamma\hbar B_0/kT)}$$

这里 $N\alpha$ 是核自旋态 α (例如 +1/2) 中的自旋数;

$N\beta$ 是核自旋态 β (例如-1/2)中的自旋数;

γ 是所讨论的同位素核(例如 ^{13}C)的磁旋比;

$\hbar$ 是除以 2π 后的普朗克常数;

B_0 是磁场强度;

5 k 是 Boltzmann 常数; 和

T 是开氏温度。

因此 P 的最大值为 1(100%极化), 最小值为 0(0%极化)。

“生理可接受的溶剂”用来指指人或动物机体能够接受的任何溶剂、溶剂混合物或溶液, 例如水、水溶液如盐水、全氟化碳等。

10 本发明的一个实施方案提供了如上所述的一种方法, 其中所述高 T_1 试剂的超极化的固体试样转移至磁场中和在低温时保持了它的极化; 用这种方法, 试剂可以在远离它的最终应用点处进行超极化, 然后再输送到磁场中的低温使用位置, 并且在此溶解和施用。

在上述的实施方案中, 磁场优选大于 10mT, 更优选大于 0.1T, 还更优选大于 0.5T, 进一步优选大于 1 T。 “低温”我们优选是指低于 80K, 更优选低于 4.2K, 最优选低于 1K。

本发明的进一步的实施方案提供了一种如上所述的方法, 其中当转移至磁场中时由此形成的超极化溶液保持了它的极化。在这种最新的实施方案中, 磁场优选大于 10mT, 更优选大于 0.1T, 还更优选大于 0.5T, 进一步地更优选大于 1 T。

20 本发明的进一步的实施方案提供了一种如上所述的方法, 其中在溶解阶段中存在磁场。在这种最新的实施例, 磁场优选大于 10mT, 更优选大于 0.1T, 还更优选大于 0.5T, 进一步地更优选大于 1 T。

具体实施方式

合适的高 T_1 试剂可以包含的核如质子。然而, 也可以使用其它非零核自旋的核(例如 ^{19}F 、 ^3Li 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{29}Si 或 ^{31}P 以及 ^1H), 优选 ^1H 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{19}F 、 ^{29}Si 和 ^{31}P 核, 特别优选的是 ^{13}C 和 ^{14}N 核。在这种情况下, 产生图像的 MR 信号基本都是来自高 T_1 试剂本身。尽管如此, 虽然在可施用的介质中极化的高 T_1 试剂的浓度很高, 因此可能有大量的磁化转移至质子上, 以能够对介质的质子进行 ^1H -MRI。类似地, 极化的高 T_1 试剂足够可以对体内质子进行作用, 以能够对这些质子进行常规的 ^1H -MRI。

30 当 MR 成像核不是质子 (例如 ^{13}C 和 ^{15}N) 时, 则基本没有来自背景信

号的干扰 (^{13}C 和 ^{14}N 的天然丰度可忽略不计), 因此有利的是图像对比度高。当高 T_1 试剂本身富集超过天然丰度时这种优点尤其明显。因此, 本发明的方法具有能够给所产生的图像提供有意义的空间加权的益处。实际上, 将极化的高 T_1 试剂施用至试样的选定区域中 (例如通过注射) 意味着对比效果可以定位在那个区域。准确的作用过程取决于高 T_1 试剂仍然保持在较大地极化的期间内生物分布(biodistribution)的程度。通常, 施用试剂的具体的机体空间 (即, 研究的区域, 如血管系统或具体的器官如大脑、肾、心脏或肝) 可以通过在这些空间内所得图像的改善的信噪比 (尤其是改善了对噪声的对比度) 特性限定。

10 在一个实施方案中, 可以产生试样 (例如机体) 的“固有图像” (即, 如在常规 MR 试验中, 在施用高 T_1 试剂之前得到的图像或者使用未进行先前极化的高 T_1 试剂得到的图像), 以提供结构 (例如, 解剖) 信息, 依据本发明的方法得到的图像可以叠加于其上。当 ^{13}C 或 ^{15}N 是成像核时, 一般得不到固有图像, 因为体内 ^{13}C 或 ^{15}N 的丰度低。在这种情况下, 可以获取质子
15 MR 图像以提供解剖信息, 可以将 ^{13}C 或 ^{15}N 图像叠加到该解剖信息上。

当然高 T_1 试剂应当是生理上可接受的或者是能够成为生理上可耐受的、可施用的形式。优选的高 T_1 试剂可溶于水性介质 (例如, 水) 中, 并且当最终使用是在体内时应该是无毒的。

方便地是, 高 T_1 试剂一旦极化, 将保持足够长的时间, 以便能够有较
20 宽松的时间长度来进行成像过程。通常, 如果高 T_1 试剂的 T_1 值 (磁场强度为 0.01-5T, 温度范围为 20-40 °C 时) 至少为 5 秒, 更优选为 10 秒, 特别优选为 30 秒或更长, 更特别优选为 70 秒或更长, 进一步优选的是为 100 秒或更长 (例如在 1T 和至少 1mM 的浓度下, 在水中, 37 °C) 时, 高 T_1 试剂将以其施用形式 (例如在注射溶液中) 保持足够的极化作用。有利的是, 高 T_1
25 试剂是具有长 T_2 弛豫时间的试剂。

某些 ^{13}C 核的长 T_1 弛豫时间是特别有利的, 因此在本方法中优选使用含
 ^{13}C 核的某些高 T_1 试剂。在 1T 下在大约 10MHz 的拉莫尔 (Larmor) 频率中碳原子的 γ 系数大约为氢原子的 γ 系数的 1/4。因此有利的是在患者体内的 rf-吸收和反射小于在水 (质子) 成像中。当对应的频率高于几兆赫兹(MHz)
30 时, 信噪比与 MRI 磁场强度无关。优选的是极化的高 T_1 试剂具有有效的 ^{13}C 核极化, 对应于在温度为 300K、磁场为 0.1T 或更大, 更优选 25T 或更大,

尤其优选 100T 或更大, 特别优选 5000T 或更大 (例如为 50 kT)) 的热平衡中得到的那种。

当给定分子的电子云与在周围组织中的原子相互作用时, 产生 MR 信号的原子的屏蔽被改变, 引起 MR 频率的移动 (“化学位移效应”)。当该分子代谢时, 化学位移将会改变, 并且通过应用对化学位移敏感的脉冲可以分别显示在不同化学环境中的高 T_1 试剂。当在不同环境中的高 T_1 分子间的频率差为 10 赫兹或更高时, 优选 20 赫兹或更高, 最优选 150 赫兹或更高 (在 1T 时对应于 3.5ppm 或更高) 时, 这两部分可以分别激发并在两幅图像中显现。然后可以应用标准的化学位移选择性的激励脉冲。当频率分隔很小时, 通过应用频率选择性的 rf-脉冲不能将这两部分分离。然后可以利用在激励脉冲之后和在检测 MR 信号之前的时间延迟过程中产生的相位差来分离这两部分。可以应用相位敏感的成像脉冲序列方法 (Dixon, Radiology, 1984, 153: 189-194 和 Sepponen, Mag Res. Imaging, 3, 163-167, 1985) 来产生图像, 显示不同的化学环境或不同的代谢物。在这些情况下, 可为高 T_1 试剂的一个特征的长弛豫时间 T_2 将使得有可能使用较长的回波时间 (TE), 并且仍然能够得到较高的信噪比。因此用于本发明的高 T_1 试剂的一个重要优点是它们具有依赖于在它们的所处位置的机体的局部成分的化学位移。根据高 T_1 试剂是位于血管系统的内部或外部, 优选的高 T_1 试剂在 1T 下具有的化学位移为大于 2ppm, 优选大于 10ppm。更优选的高 T_1 试剂将具有大于 2ppm, 优选大于 10ppm 的化学位移, 每 2pH 单位或每开氏温度或根据代谢。含极化的 ^{13}C 核 (或 ^{15}N 核) 的高 T_1 试剂根据生理变化 (例如, pH、 $p\text{O}_2$ 、 $p\text{CO}_2$ 、氧化还原电势、温度或例如 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 的离子浓度) 或代谢活性而具有更大的位移变化, 因此可以用来监测这些参数。

固体高 T_1 试剂 (例如, ^{13}C 或 ^{15}N 富集的固体) 可具有很长的弛豫时间 T_1 , 因此特别优选用在在本方法中。在本体相 (bulk phase) 中弛豫时间 T_1 可达几小时, 虽然通过降低粒度和/或加入顺磁杂质, 例如氧分子, 可能降低弛豫时间 T_1 。固体的长弛豫时间有利于使使用程序方便、时间宽裕, 并且尤其有利于在制备成药物制剂和施用之前, 使极化的固体高 T_1 试剂可被储存或运输。在一个实施方案中, 极化的高 T_1 试剂可在低温下、在施用前储存, 使用常规技术如红外或微波辐射或通过简单地加入热无菌可施用介质如盐水而将高 T_1 试剂加热到生理温度。

对于体内使用，将极化的固体高 T_1 试剂溶解在可施用的介质（例如水或盐水）中，施用给对象并进行常规的 MR 成像。因此优选固体高 T_1 试剂快速溶解（例如溶于水），以有助于配制可施用的介质。优选高 T_1 试剂应溶解在生理上可接受的载体（例如水或林格氏溶液）中达到至少 1 mM 的浓度，

5 速率为 $1\text{mM}/3T_1$ 或更大，特别优选为 $1\text{mM}/2T_1$ 或更高，尤其优选为 $1\text{mM}/T_1$ 或更高。当固体高 T_1 试剂冻结时，可以对可施用的介质进行加热，优选达到在混合后介质的温度接近 37°C 的程度。

极化的高 T_1 试剂可以液体形式施用（可单独施用或者和其它的组分如附加的组分一起）。与气体介质相比在液体介质中极化的保留时间要长得

10 多。因此一般说来当 T_1 和 T_2 对于液体较短时，对于液体因扩散造成的 T_2^* 效应小 10^5 倍。因此对于气体高 T_1 试剂，一般所用的成像序列应是 FLASH 或 GRASS，而与其形成对比，对于液体必须可使用更有效的成像序列。例如，一般液体扩散更慢，这就使得可能应用如回波平面成像（EPI）的序列。在当前的采集次数下整个技术将会更快，并比常规的技术（体素大小约为

15 $1\text{-}5\text{mm}$ ）产生更好的分辨率（体素尺寸小于 1mm ）。在包括低场（例如 $0.01\text{-}0.5\text{T}$ ）机中的所有磁场中都都将得到很好的图像。

如果不在低温和如上所述的应用的场中存储（和/或运输）超极化的试剂，由于本发明的方法需在高 T_1 试剂的超极化溶液仍保持明显极化的时间内实施，则希望极化试剂的施用快速生效，然后使随后进行的 MR 测量时间短。

20 优选施用极化的高 T_1 试剂的途径是胃肠外施用，例如通过集合药团注射（bolus injection）、静脉内注射、动脉内注射、经口注射。注射时间应该等于或小于 $5T_1$ ，优选 $3T_1$ 或更小，特别优选 T_1 或更小，尤其优选 $0.1T_1$ 或更小。可以通过喷雾如气溶胶喷雾而对肺部进行成像。

高 T_1 试剂应优选富集有具有长弛豫时间 T_1 的核（例如， ^{15}N 和/或 ^{13}C 核）。优选的是 ^{13}C 富集的高 T_1 试剂，在一个特殊位置（或多于一个的特殊位置）具有的 ^{13}C 的量超过天然丰度，即大于约 1%。优选这种单碳位置将具有 5% 或更多的 ^{13}C ，特别优选 10% 或更多，尤其优选 25% 或更多，更为特别可取的是 50% 或更多，甚至特别优选超过 99%（例如 99.9%）。优选在化合物的所有碳原子中 ^{13}C 核大于 2%。高 T_1 试剂在一个或多个羰基或季碳

25 位置上富集有 ^{13}C ，条件是在羰基或在某些季碳中的 ^{13}C 核的 T_1 弛豫时间通常超过 2 秒，优选超过 5 秒，特别优选超过 30 秒。优选的是 ^{13}C 富集

30

化合物应该是重氢标记的,特别是邻近 ^{13}C 核。

在高 T_1 试剂是 ^{15}N 或 ^{29}Si 富集的情况下,优选富集使得它在其分子结构中一个特定位置上的相关同位素的量高于 5%,更优选高于 10%,特别是高于 25%,更特别地是高于 50%,特别优选高于 99%。

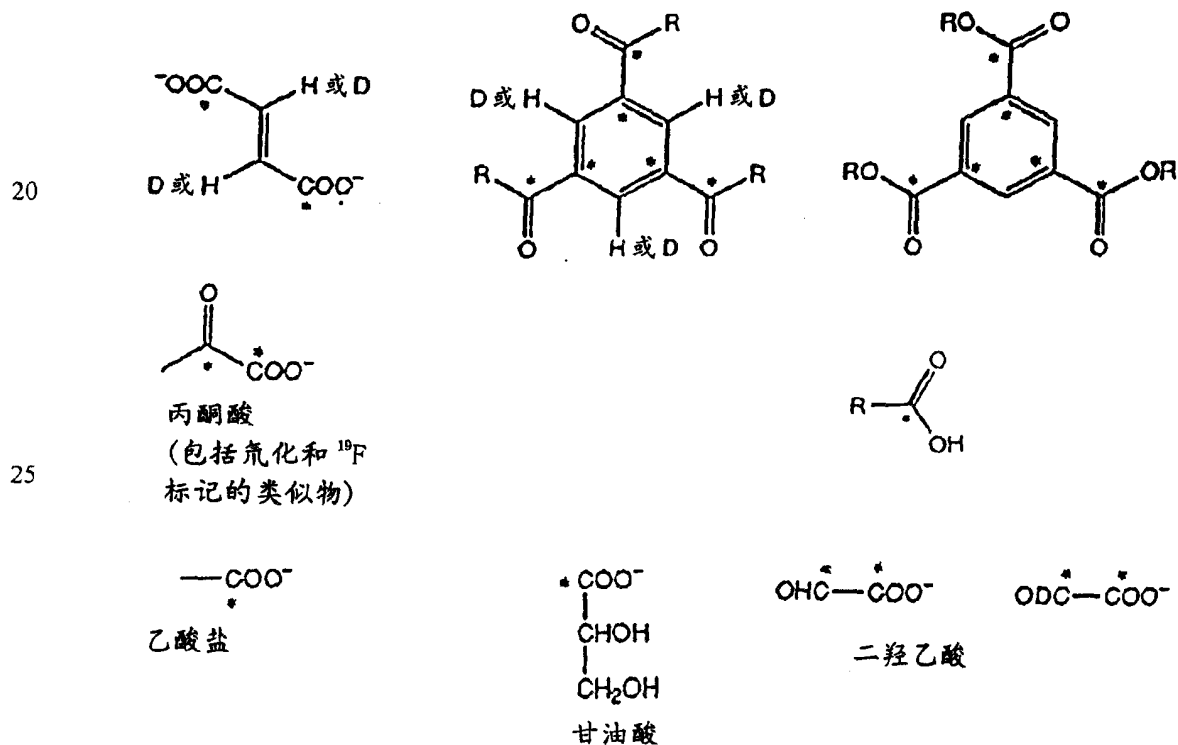
- 5 本发明的进一方面提供包括极化的 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{19}F 、 ^{29}Si 、 ^{31}P 或 ^1H 富集化合物的超极化溶液以及一种或多种生理上可接收的载液或赋形剂的组合物。

本发明的进一方面提供提供一种对比介质,其包括极化的高 T_1 试剂的超极化溶液以及一种或多种生理上可接收的载液或赋形剂,上述高 T_1 试剂富集 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{19}F 、 ^{29}Si 、 ^{31}P 或 ^1H 核,它们在溶液中在 0.005-10T、优选 0.01-10T
10 的磁场强度下具有的 T_1 弛豫时间为 2 秒或更多,优选 10 秒或更多,更优选 30 秒或更多,特别优选 60 秒或更多。

优选的 ^{13}C 富集化合物是其中 ^{13}C 周围为一个或多个非 MR 活性核如 O、S、C 或双键的那些化合物。具体地说,优选的 ^{13}C 富集试剂为 $^{13}\text{CO}_3^{2-}$ 和 $\text{H}^{13}\text{CO}_3^-$ (钠盐用于注射,钙或钾盐用于极化)。

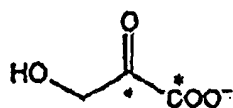
- 15 下列类型的化合物也是优选的化合物(*指示 ^{13}C 富集位置)。

(1)包括 1-4 个羧基的羧基化合物:

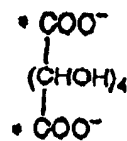


30

5



羟基丙酮酸

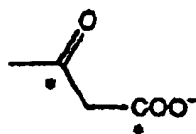


葡萄糖酸

10



草酸



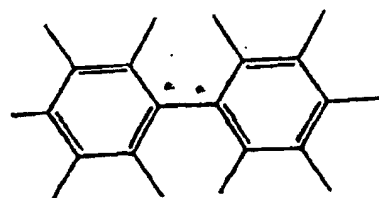
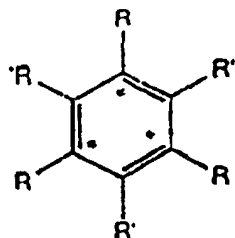
乙酰乙酸盐

15

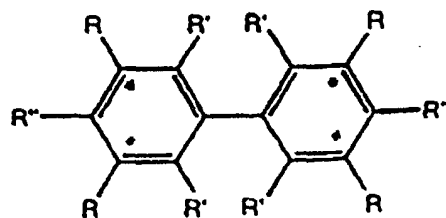
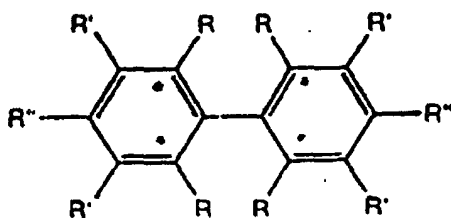
(其中 R 表示任何直链或支链烃部分, 优选高取代的碳原子, 特别季碳和酯、其异构体, 特别是立体异构体和旋转异构体;

(2) 取代的单和双芳基化合物:

20



25



30

(其中每个基团 R 或 R' 独立的是氢原子、碘原子、 ^{19}F 原子或亲水部分 M, 其为任何非电离化的基团, 通常用于在三碘代苯基 (triiodophenyl) X 射

线造影剂的场中增加水溶性, 该造影剂包括例如直链或支链 C_{1-10} 烷基, 优选 C_{1-5} 基团, 任选的是一个或多个 CH_2 或 CH 部分由氧或氮原子代替, 并且任选地用一个或多个选自下列的基团取代: 氧、羟基、胺基、羧基衍生物, 和氧取代的硫和磷原子。

- 5 基团 M 的具体实例包括多羟基烷基、羟基烷氧基烷基和羟基多烷氧基烷基, 并且这些基团通过酰胺键如羟基烷基氨基羰基、N-烷基-羟基烷基氨基羰基和双-羟基烷基氨基羰基。在这些 M 基团, 优选的是含有 1、2、3、4、5 或 6, 特别是 1、2 或 3 个羟基的那些, 例如,

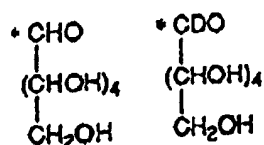
- CONH- CH_2CH_2OH
 10 -CONH- $CH_2CHOHCH_2OH$
 -CONH- $CH(CH_2OH)_2$
 -CON(CH_2CH_2OH) $_2$
 以及其它基团, 如
 -CONH $_2$
 15 -CONH CH_3
 -OCO CH_3
 -N(CO CH_3)H
 -N(CO CH_3) C_{1-3} 烷基
 -N(CO CH_3)-单、双或三-羟基 C_{1-4} 烷基
 20 -N(CO CH_2OH)-单、双或三-羟基 C_{1-4} 烷基
 -N(CO CH_2OH) $_2$
 -CON($CH_2CHOHCH_2OH$)(CH_2CH_2OH)
 -CONH-C(CH_2OH) $_3$ 和
 -CONH- $CH(CH_2OH)(CHOHCH_2OH)$ 。

- 25 通常, M 基团优选每个包括一个多羟基 C_{1-4} 烷基, 如由 1、2、3 或 4 个羟基取代的 C_{1-4} 烷基 (例如, 羟甲基、2-羟乙基、2,3-二羟基-丙基、1,3-二羟基丙-2-基、2,3,4-三羟丁基和 1,2,4-三羟丁-2-基), 任选地通过 CO、SO 或 SO_2 基与苯基相连 (例如, CO CH_2OH 或 SO_2CH_2OH)。

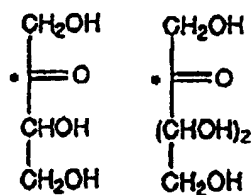
- 优选的化合物是下述化合物, 其中在 C_6R_5 或每个 C_6R_5 部分中的两个或
 30 三个非相邻 R 基团是碘和在 C_6R_5 或在每个 C_6R_5 部分中至少一个, 优选两个或三个 R 基团是 M 或 M_1 部分; 每个 M 独立地是非离子亲水部分; 每个 M_1

独立地表示一由至少一个羟基取代的 C_{1-4} 烷基, 并且任选地通过羰基、砜或亚砜基团连接到苯环, 至少一个 R 基, 优选至少两个 R 基, 特别优选的是在 C_6R_5 或在每个 C_6R_5 部分中至少一个 R 基是 M_1 部分。特别优选的是公开在 WO-A-96/09282 中的化合物。

5 (3) 糖类:



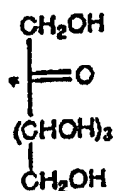
葡萄糖



赤藓糖

木酮糖

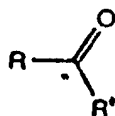
10



果糖

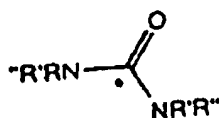
15

(4) 酮类:



20 (其中 R 和 R' 如上所定义)

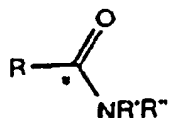
(5) 尿素类



脲

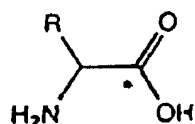
25

(6) 酰胺类

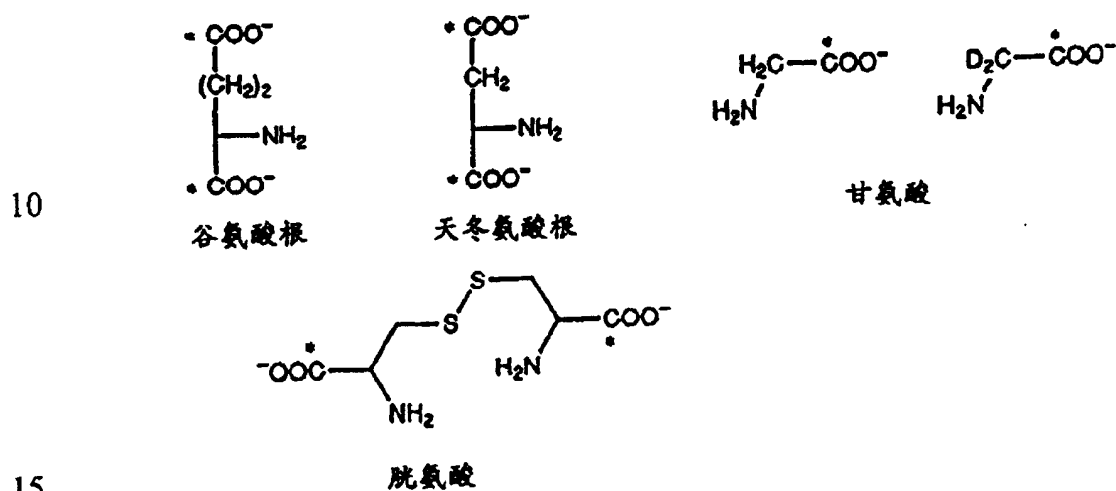


30

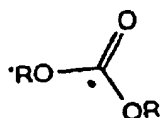
(7) 氨基酸类



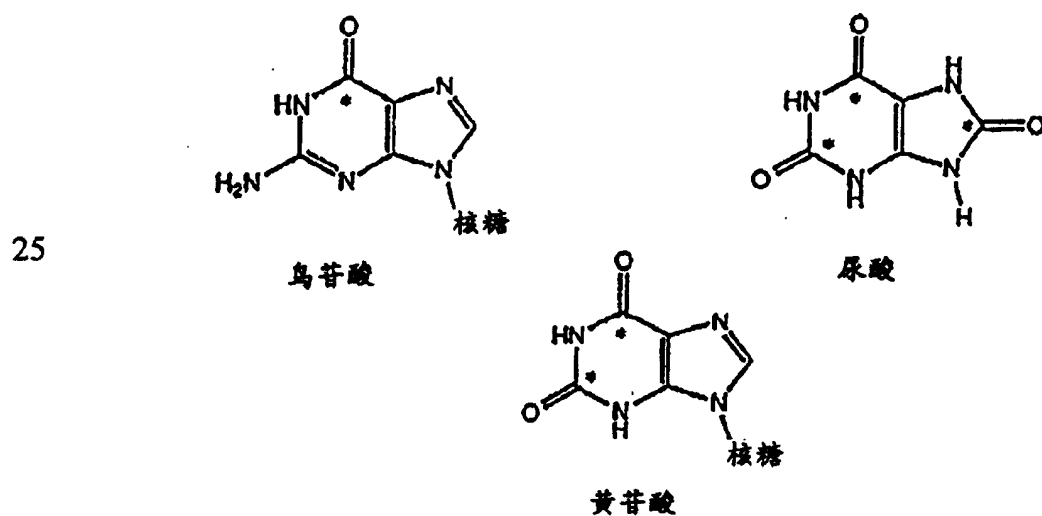
以及在羰基位置中标记的蛋白质和肽，尤其是那些在本领域中公知的对靶向肿瘤细胞很有效的物质。在蛋白质中，清蛋白是优选的。也可使用聚合物，尤其是那些具有较低的毒性的聚合物（例如聚赖氨酸），以及那些具有许多羧基的聚合物（例如多谷氨酸）。下述氨基酸是特别优选的：



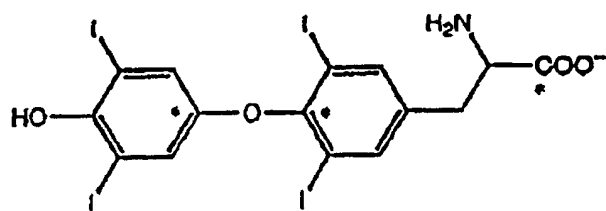
(8) 碳酸酯类



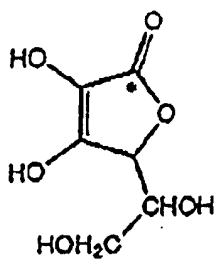
20 (9) 核苷酸类



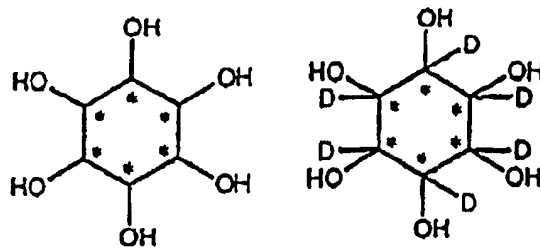
(10) 示踪物



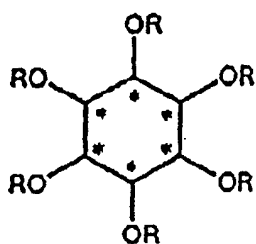
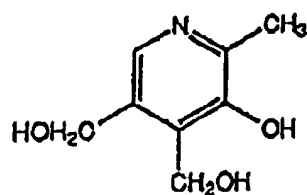
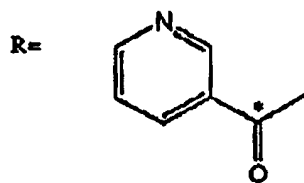
甲状腺素



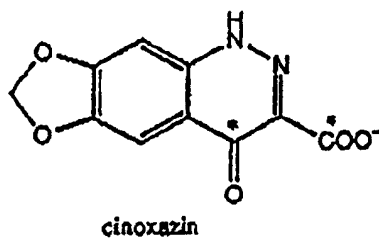
抗坏血酸



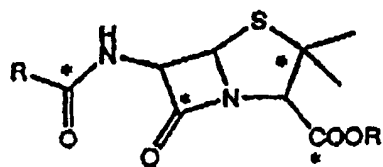
肌醇

肌醇六磷酸肌醇酯
(hexantcIt, Astra)

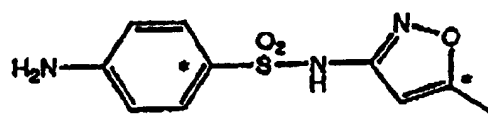
吡哆素



cinoxazin

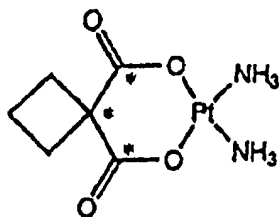


青霉素衍生物



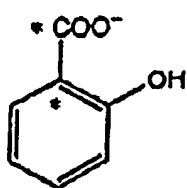
磺胺

5



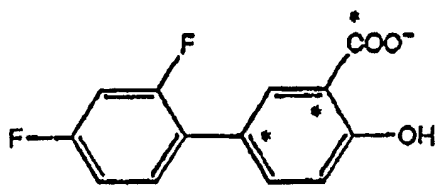
碳铂

10



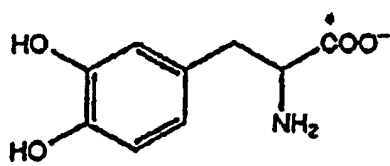
水杨酸根

15



二氟苯水杨酸

20

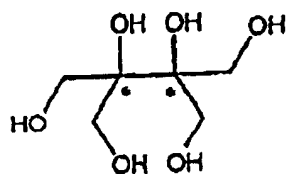


25

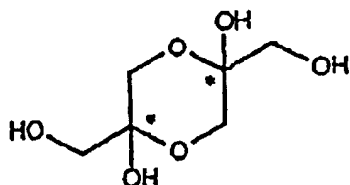
二羟基苯丙氨酸

30

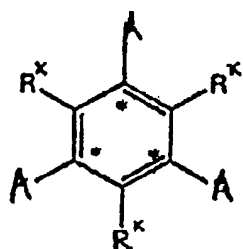
以及 (11) 如下化合物



5

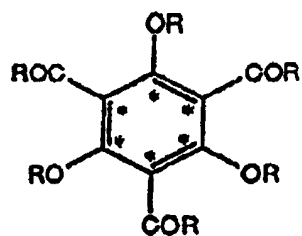


10

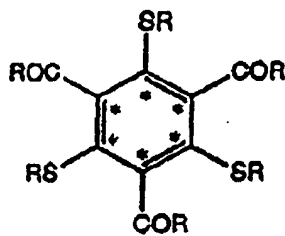


15

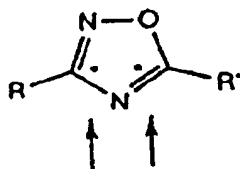
(其中 R 表示适用于 X 射线造影剂中的任何常规的侧链, A 表示 I、D、OR、RC=O 或 ^{19}F)



20

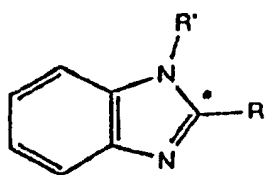


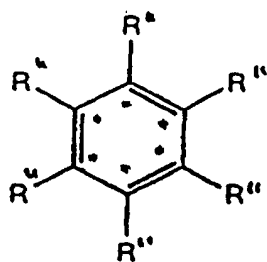
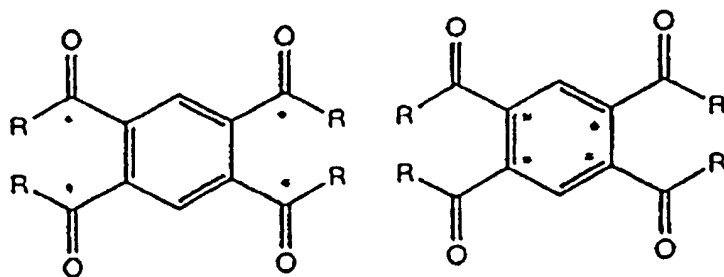
25



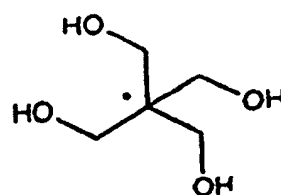
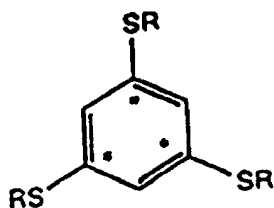
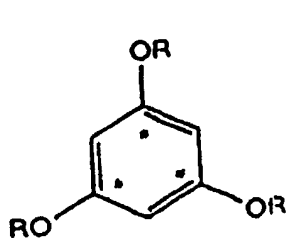
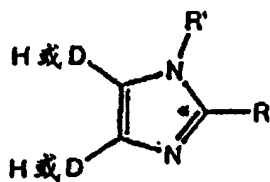
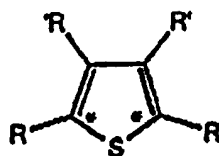
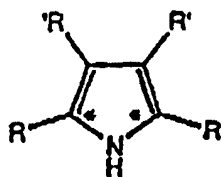
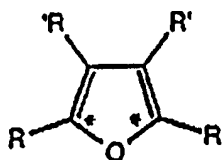
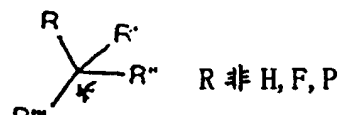
(选择两个 ^{13}C 中的一个)

30





R'' 非 N, H, F, P



在上述任一定义中, 除非特别说明, R、R'、R''和R'''表示任何适合的取代基, 优选通过非磁性核连接的取代基。

特别优选的是这些化合物的任一种的部分或所有的重氢化或 ^{19}F 的类似物。

- 5 某些上述 ^{13}C 富集的化合物本身是新的, 这构成了本发明的另一方面。水溶性的化合物尤其可取。

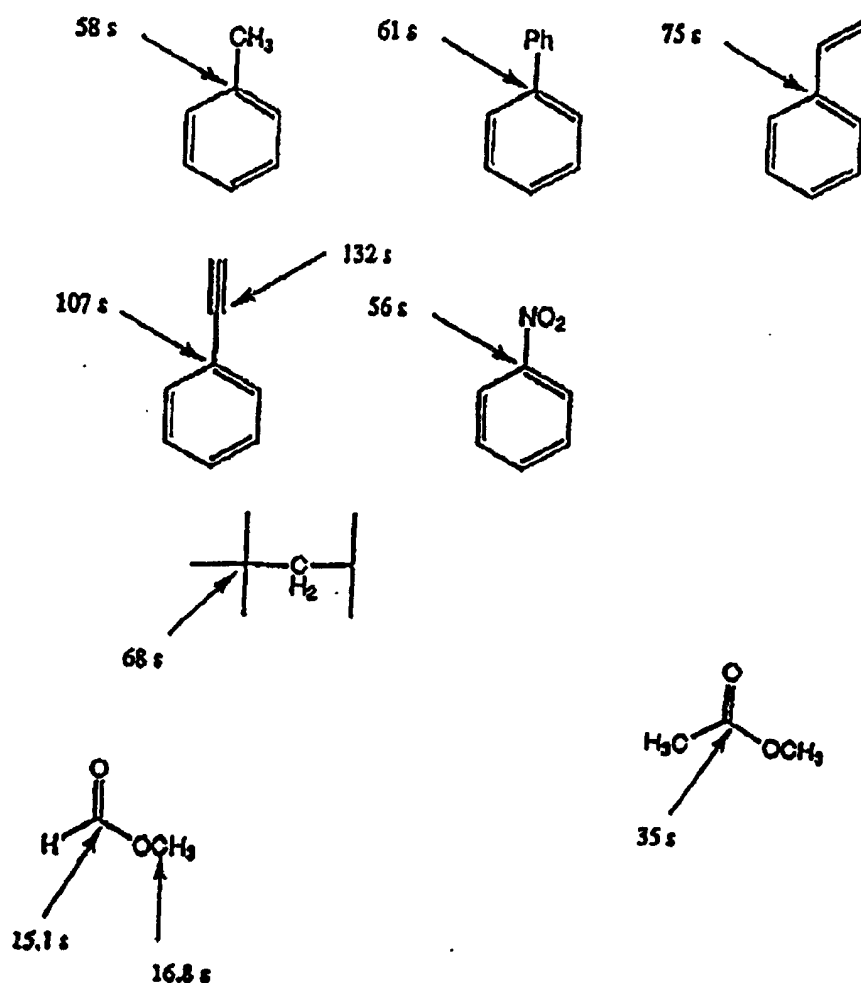
一般地, 富集 ^{13}C 的氨基酸和任何公知的来自 X 射线造影剂和 MRI 造影剂 (没有金属反离子的螯合剂, 例如常规的没有钆 (Gd) 的钆螯合剂) 领域的造影剂特别优选用作高 T_1 试剂。在正常的代谢循环如柠檬酸循环中的中间产物例如富马酸和丙酮酸优选用于代谢活性的成像。

10

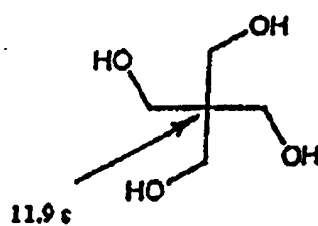
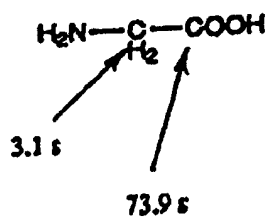
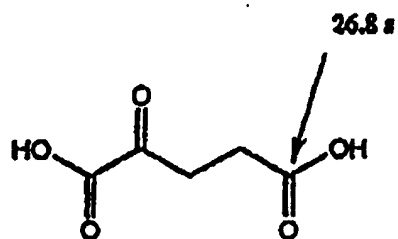
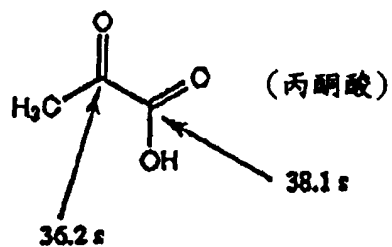
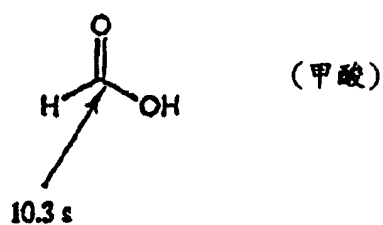
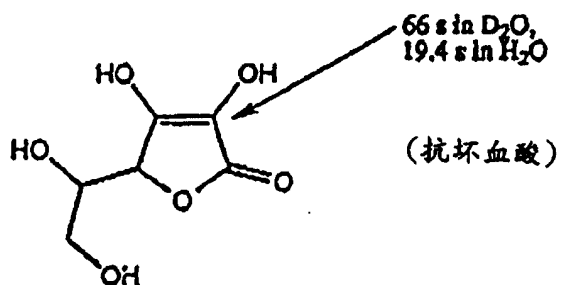
用于本发明中的富集 ^{13}C 的化合物的 T_1 值记录于文献中, 或者可以通过常规方法确定。实例包括:

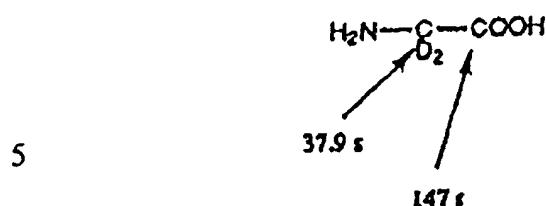
(a) 非水溶性的 (即可溶于有机溶剂)

15



(b) 水溶性的





可以通过任何公知的方法进行超极化，通过实例下文将描述三种方法。可以想象到，在依据本发明的方法中，所实现的极化程度应足够使高 T_1 试剂的超极化溶液达到可有效诊断的在试样中的对比增强，极化后施用给试样的形式可以为任何形式。一般希望得到的极化水平为进行 MRI 的场的至少 2 倍或 2 倍以上，优选 10 倍或更大，特别优选 100 倍或更大，尤其优选 1000 倍或更大，例如 50000 倍。

在本发明方法的第一实施方案中，通过 OMRI 造影剂实施 MR 成像核的超极化。在该实施方案中，本方法的步骤 (i) 包括：

- 15
- (a) 在均匀磁场（主磁场 B_0 ）中使 OMRI 造影剂和高 T_1 试剂相接触；
 - (b) 将所述 OMRI 造影剂暴露在具有所选择的频率的第一辐射中以激发在所述 OMRI 造影剂中的电子自旋跃迁；和
 - (c) 将所述的高 T_1 试剂溶解在生理上可接受的溶剂中。

20 可取的是 OMRI 造影剂和具有长的弛豫时间 T_1 试剂都作为在极化过程中的组成物。

通过三种可能的机理可实现动态核极化：(1) Overhauser 效应，(2) 固态效应(solid effect)和 (3) 热混合效应(参见 A. Abragam 和 M. Goldman, Nuclear Magnetic : order and disorder, Oxford University Press, 1982)。Overhauser 效应是一种弛豫驱动过程，当电子-核的相互作用在反相电子拉莫尔频率或更短的时标上为时间函数（由于热运动或弛豫效应）时发生这种弛豫驱动过程。电子-核的横向弛豫导致与晶格交换能量，产生增强的核极化。整个增强取决于分级的和偶极的电子-核相互作用的相对强度以及微波能量。对于静态系统，热混合和固态效应都有效。在固态效应中，在与电子的和核的拉莫尔频率的差或总和相对应的频率上对电子自旋系统进行辐射。核的塞曼 (Zeeman) 谱集层吸收或发射能量差，并改变其自旋温度，由此增强核极化。效率取决于被禁止的跃迁的可能性，由于核状态的混合通

25

30

过非长期的电子-核偶极相互作用允许被禁止的跃迁进行跃迁。当电子-电子偶极储集层与核塞曼储集层的热接触时出现了热混合。当特征电子共振线宽具有核拉莫尔频率数量级时, 这种情况产生。在具有等于核塞曼能量的不同能量的自旋之间的电子-电子横向弛豫被吸收或通过电子偶极储集层发射, 改变其自旋温度, 增强了核极化。对于热混合不管是被禁止还是允许的跃迁都包括。

在第一实施方案中, 当极化试剂是 OMRI 造影剂时, 可方便地通过使用用于极化磁场的第二磁体和用于提供进行 MR 成像的主磁场的第三磁体而实施该方法。对于这两种目的, 可以使用相同的磁体。附图 1 所示为适合于实施本发明的第一实施方案的流程示意图。任选带有过滤器的独立式的极化磁体 (1) 包围电子顺磁共振 (EPR) 共振器 (2), 该共振器 (2) 提供核极化。包括泵的容器 (3) 输送对比组合物, 该对比组合物通过输送线 (5) 输送到对象 (4)。对象位于常规的 MR 扫描器 (6) 内。

在上述装置中, 介电共振器可以用在动态核极化过程中。一般来说, 动态核极化要求具有相当强的高频率磁场的空间和附加电场, 该附加的电场尽可能地小。介电共振器可以用来提供优选的场结构, 在该优选的场结构中磁力线类似于在一束谷物中的稻草, 而同时具有类似于捆绑着该束的细线的圆形电场。应用一个或几个具有高介电常数和低损耗的材料形成的环或管可形成这种类型的场结构。本领域的普通技术人员都会认识到这种管具有不同的电磁谐振模式。一种主要的模式具有所需的电场的特性, 该电场在管壁内部围绕管的轴线, 并且在轴线处和在与它垂直的任何地方都为零。另一方面磁场集聚在管的轴线周围, 主要朝向为沿管轴的方向。要极化的组合物通常放置在共振器的里面, 谐振器本身放在金属箱的里面, 该金属箱通常具有谐振器大小的数量级的间隙(clearance), 用耦合线圈将组合物激发到所需的共振。金属箱确保电磁能量不通过辐射泄露。附图 2 所示为在金属箱 (3) 中的介电共振器 (1) (具有旋转对称轴 (2))。

介电共振器的一种可替换方案为共振腔(resonant cavity), 对于本领域的普通技术人员来说已经知道几种共振腔。一种简单且有效的共振腔是一种金属箱, 比如圆柱形金属箱。适合的模式是一种为人们所知的 TM_{1,1,0} 模式, 其在腔的轴线上产生垂直的磁场。在相同的频率下在相同的腔中能够激励两种这种模式, 产生相互垂直的磁场。通过设置它们使其具有 90° 的相位差

能够产生旋转的磁场，这种旋转的场对于在试样中实施具有最小的耗散的动态极化十分有效。对于本领域的普通技术人员来说不同形状的腔体（例如矩形腔）具有类似的场分布是熟悉的。

在动态核极化步骤中也可以将组合物分散到许多隔室中。因此，可以将组合物分到例如通过平行隔离板、盘或管（典型地是开口管）分隔的平行通道中。可以通过应用电绝缘隔板将组合物分到较小的空间中来降低由磁场在组合物中引起的电损耗（涡流），优选是绝缘隔板垂直于该磁场。如果组合物是在由如上所述的介电共振器所包围的圆柱形容器中，绝缘隔板可以是径向经过容器轴线到其管壁的平板。一种更简单且更实用的结构可以用于极化在容器中的组合物，该容器中包含有许多由绝缘材料比如石英、玻璃或塑料制成的薄壁管。这种结构具有能够降低在组合物中的电损耗的优点，在应用相同的电磁能量的情况下，这种结构能够极化更大体积的组合物。管的壁，内部和外部或这两者都可以类似地作为衬底，在该衬底上结合该 OMRI 造影剂以使施加到该容器的一端的压力能够使来自该容器的被极化的、基本为 OMRI 造影剂成为自由的、液体高 T_1 的试剂，例如应用输送管线引导到正在进行 MR 检查的对象（患者）身上。

可以看到在本发明方法的第一个实施方案中，可以应用能够极化高 T_1 试剂到这种程度的任何公知的 OMRI 造影剂，即能够在施用高 T_1 试剂的试样中达到在诊断上有效的对比增强。其中 OMRI 造影剂是一种顺磁自由基，可在极化之前很短的时间内通过常规的物理或化学基生产步骤在原位由稳定的基团前体常规地制备该自由基，或者可替换地通过应用离子辐射制备。当该基团具有较短的半衰期这尤其重要。在这些情况下，这种基团通常为不可重复使用的，并且通常在一旦本发明方法的分离步骤已经完成后就将它抛弃。

在固体试剂中，优选通过对在低温和高场中电子自旋进行辐射来进行动态核极化。固体高 T_1 试剂的动态核极化的具体实例有：

(1) 在具有自由基 4-氨基 TEMPO 的甘油/水为 60 : 40 的冻结水溶液中的 ^{15}N -Ala 标记的 T4-溶酶体和 ^{13}C -甘氨酸作为电子极化源 (D. A. Hall, D. Maus, G. Gerfen 和 R. G. Griffin, Science, 1997), 在 5T 和 40K 下分别实现大约 50 和 100 的增强。

(2) 在具有 TEMPO 的甘油/水为 60 : 40 的冻结的水溶液中的羧基-

13C 标记的甘氨酸作为自由基。在 5T 和 14K 下实现增强 185 (G. J. Gerfen, L. R. Becerra, D. A. Hall, R. G. Griffin, R. J. Temkin, D. J. Singel, J. Chem. Phys. 102(24), 9494-9497(1995));

5 (3) 在 2.5T 下滴加有铬的复合物的 1,2-乙二醇中的质子和氬核的动态极化。所得到的极化程度为 80% (W. De Boer 和 T. O Niinikoski, Nucl. Instrum. Meth. 114, 495(1974))。

当然优选的是, 所选择的 OMRI 造影剂具有长的半衰期(优选至少一个小时)、长的弛豫时间 (T_{1e} 和 T_{2e})、高弛豫性 (relaxivity) 和数目较少的电子自旋共振 (ESR) 跃迁线。因此, 在 WO-A-88/10419、WO-A-90/00904、
10 WO-A-91/12024、WO-A-93/02711 或 WO-A-96/39367 中所述的顺磁的氧基的、硫基的或碳基的有机自由基或磁性颗粒都适合用于 OMRI 造影剂。

然而, 用于本方法的第一实施方案中的 OMRI 造影剂并不限于顺磁有机自由基。具有顺磁性、超顺磁性、铁磁性或铁氧体磁性的磁特性的颗粒也都可以用作 OMRI 造影剂, 如具有相关的自由电子的其它颗粒。超顺磁性的毫
15 微磁粉(例如, 铁或铁氧毫微磁粉) 尤其有用。磁粉相对于有机自由基具有较高的稳定性和较强的电子/核自旋耦合(即, 高弛豫性) 的优点, 这就使 Overhauser 增强系数更大。

对于施用的目的, 高 T_1 试剂应优选在全部、或基本上全部的 OMRI 造影剂的存在下施用。优选至少除去 80% 的 OMRI 造影剂, 尤其优选除去 90%
20 或更多, 特别优选除去 95% 或更多, 最优选除去 99% 或更多。一般地, 希望在施用之前尽可能地除去 OMRI 造影剂, 以提高生理耐受性并增加 T_1 。因此优选用于本发明方法的第一实施方案中的 OMRI 造影剂是按照下述方法可以方便和快速地从极化的高 T_1 MR 成像剂中分离出的那些。然而, 当造影剂无毒性时, 可省略分离步骤。已进行过极化的含 OMRI 造影剂和高 T_1 试剂的固
25 体(例如冷冻) 组合物可快速溶解在盐水(例如热盐水) 中, 然后迅速注射该混合物。

在本发明方法第一实施方案的分离步骤中, 希望尽可能快速地从组合物中除去基本全部的 OMRI 造影剂(或至少使其降低到生理上可耐受的水平)。在本领域中有许多公知的物理和化学分离或萃取技术, 并且这些技术都可以
30 用来快速且有效地分离 OMRI 造影剂和高 T_1 试剂。显然更优选的分离技术是能够快速实施的技术, 尤其优选的是那些能够在小于 1 秒的时间内分离的

技术。从这方面讲,磁粉(例如超顺磁粉)可有利的用作 OMRI 造影剂,因为这样将有可能利用磁粉固有的磁性能而提供已知的技术快速分离。类似地,当 OMRI 造影剂或磁粉束缚在固体珠(solid bead)上时,则它们可以方便地从液体中分离(即,通过适当地施加磁场使固体珠为磁性的。)

- 5 为了易于分离 OMRI 造影剂和高 T_1 试剂,特别优选的是这两种的组合物为不均匀的体系,例如两相液体、悬浮在液体中的固体或者在液体内部的较高表面积的固体衬底,例如分布在液相高 T_1 试剂中的珠纤维或片形式的固体。在所有情况下,高 T_1 试剂和 OMRI 造影剂之间的扩散距离必须足够小以达到有效的 Overhauser 增强。某些 OMRI 造影剂本质上即为一种颗粒,例如
- 10 上述的顺磁粉和超顺磁试剂。其它的那些可以通过常规的方法固定在、吸收入或耦合到固态衬底或载体上(例如有机聚合物或无机基体如沸石或硅材料)。通常, OMRI 造影剂和固体衬底或载体间的强共价连接将限制试剂在达到所需的 Overhauser 效应方面的有效性,从而优选这种在 OMRI 造影剂和固体载体和衬底之间的连接如果存在时应很弱,使得 OMRI 造影剂仍能够自由
- 15 旋转。在极化前, OMRI 造影剂可以结合到水不溶性的衬底/载体上,或者 OMRI 造影剂可以在极化后连接/结合到衬底/载体上。然后可在施用前,将 OMRI 造影剂和高 T_1 试剂例如通过过滤分离。OMRI 造影剂也可以结合到水不溶性大分子上,并且 OMRI 造影剂-大分子可在施用前与高 T_1 试剂分离。

- 当 OMRI 造影剂和高 T_1 试剂的混合物是不均匀体系时,也可能利用各
- 20 相的不同的物理性能通过常规的技术将它们分离。例如,当一相是水相而另一相是非水相(固体或液体)时,则有可能简单地将一相从另一相中倾到出来。或者,当 OMRI 造影剂是固体或悬浮在液体高 T_1 试剂中的一种固体衬底(例如珠)时,则可以通过常规的方法,例如过滤、重量分析法、层析法或离心法,将固体从液体中分离出来。可以看出, OMRI 造影剂可包括亲脂的
- 25 部分,因此能够通过或穿过固定亲脂介质将其与高 T_1 试剂分离,或者将 OMRI 造影剂通过化学方法结合到亲脂的固体珠上而分离。在极化过程中,高 T_1 试剂也可以为固态(例如冻结态),并且与固态 OMRI 造影剂紧密接触。在极化之后,可以将它溶解在热水或盐水或将其熔化,并且当后者(OMRI 造影剂)有毒、不能施用时,将其除去或与 OMRI 分离。

- 30 一种分离技术利用了阳离子交换聚合物和阳离子的 OMRI 造影剂,例如带侧羧酸酯基的三芳基甲基基团。或者,将酸化该溶液使其 pH 值大约为 4,

从而使 OMRI 造影剂沉淀出来。然后在中和后例如通过过滤进行分离。一种可供选择的技术涉及加入使离子 OMRI 试剂沉淀的离子，然后可过滤沉淀。

某些 OMRI 造影剂如三芳基甲基具有对蛋白质的亲和力。因此在极化后，可以将包含具有蛋白质亲和力的 OMRI 造影剂的组合物通过或经过蛋白质，其中蛋白质的形式为针对该试剂暴露出较大的表面积，例如颗粒或表面结合形式。以这种方式，OMRI 造影剂和蛋白质的结合使得可以从组合物中除去。

或者，当亲水性的高 T_1 试剂是固态（例如冻结态）时，它可以与疏水 OMRI 造影剂接触，所述造影剂溶解在熔点高于高 T_1 试剂的有机流体中。混合物是冻结的，然后进行极化。极化后，加热混合物，然后除去固体 OMRI 造影剂及其溶剂。高 T_1 溶剂仍将以冻结态长时间地保持超极化，从而可以在溶解在水或盐水中用于注射之前运输很长的距离。

在本发明方法的第二实施方案中，通过可超极化的气体对核进行超极化。在本第二实施方案中，本发明方法的步骤（i）包括：

（a）在引入高 T_1 试剂之前、之中或之后，对可超极化的气体进行超极化，由此使所述高 T_1 试剂的核极化；

（b）将所述高 T_1 试剂溶解在生理上可接受的溶剂中，

并且其中所述高 T_1 试剂不限于在一个或多个羰基或季碳位置上的 ^{13}C 富集试剂。

可超极化的气体是指具有非零自旋的角动量的一种气体，该气体能够经过电子跃迁到激发的电子态，此后衰变到基态。取决于光抽运的跃迁和光的螺旋性，可以实现正自旋和负自旋超极化（高达 100%）。适用于本发明方法的第二实施方案中的气体的实例包括惰性气体 He（例如 ^3He 或 ^4He ）和 Xe（例如 ^{129}Xe ），优选 He，特别优选 ^3He 。也可以应用碱金属蒸气，例如 Na、K、Rb、Cs 蒸气。也可以应用气体的混合物，或者也可以应用液态或固态的可超极化的气体。术语“可超极化的气体”也包括具有非零核自旋的任何气体，其可以通过光抽运极化，并且优选是 ^{129}Xe 或 ^3He 。

可以理解在本发明的第二实施方案中，超极化的气体可以直接或间接地将极化转移到高 T_1 试剂的核自旋系统。当高 T_1 时间是用水蒸气间接极化时，有利的是它可以是水溶性的。

对于本发明第二实施方案的极化目的，一般地高 T_1 试剂为气态、液态或固态形式。

在气态下极化高 T_1 试剂时，可以方便地（为从超极化的气体中分离和

施用的目的) 将其快速地转换为液态或固态。这具有附加的有利增加 T_1 的优点。因此, 消除施加于气体混合物上的增加的压力和温度将会导致快速冷却和凝固。而进一步的冷却可能通过使高 T_1 试剂与冷的表面相接触得到。

在优选的实施方案中, 在升高的压力和/或低的温度下超极化的流体例如
5 ^{129}Xe 穿过一柱固态的富集 ^{13}C 和/或富集 ^{19}F 的高 T_1 试剂, 直到几乎达到固态的稳态极化。一般地, 可以应用任何上述的富集 ^{13}C 的试剂。

在另一优选的实施方案中, 超极化的气体在固态高 T_1 试剂的固态/冻结的表面上冻结/结晶, 该固态高 T_1 试剂已经制备有尽可能大的表面。在加入热的可施用介质 (例如盐水) 之前运输该混合物, 并在注射之前使其达到生
10 理温度。

可以高度自旋极化状态大量生产 ^{129}Xe 气体。由于氙的有限的溶解性和惰性本质, 注意到极化将被转移到其它核。

也可以通过辐射极化试剂进行生产, 例如以电子自旋共振跃迁模拟辐射 (例如, 微波辐射)。这构成了本发明的又一方面。本发明的这一方面是提
15 供一种试样的磁共振研究方法, 试样优选人体或非人动物体, 所述方法包括:

i) 通过对极化的试剂进行辐射由此产生动态核极化来生产固态的超极化的 ^{129}Xe 。

在上述方法中, 所述极化试剂优选是一种包含不成对电子的物质, 例如
20 硝基氧化物、三苯甲游基、 Cr(V) 或上述的 OMRI 试剂。

人们已经对应用超极化的气体 (如 ^3He 和 ^{129}Xe) 作为吸入的造影剂对肺部进行成像的新技术产生了极大的兴趣。然而, 生产这些超极化形式的气体是费力且费时。目前, 人们最感兴趣的 ^3He 可以一小时生产几升的速度进行生产。然而, 如果能够在液态或固态中进行超极化, 则可以实现高得多的生
25 产速度。仅应用“强力 (brute force)”, 即温度为毫 K, 磁场大于 10T, 的方法将是一种十分昂贵的方法, 然而, “双强力”, 即在相对适中的温度 (几 K) 下, 在自由基 (金属离子、三苯甲游基、硝基氧化物等) 的存在下对冻结的 Xe 进行辐射的方法将是一种更实用的方法。将被加入的基团可以是纯品的形式或者为与基体结合的形式。在进行辐射之后, 加热试样将释放出超
30 极化的气体, 并对新的 Xe 进行冷凝和辐射。在这种情况下由于超极化是对固态的 Xe 进行的, 所以产生大量气体的可能性将会相当大。

5 固态的 ^{129}Xe 的主要弛豫机理是与快速弛豫的 ^{131}Xe (天然氙中的主要成分) 进行自旋交换。 ^{129}Xe 和 ^{131}Xe 的磁旋比相差 4 倍。通常固体的共振线宽的数量级在几千赫兹。当拉莫尔频率之差与线宽的数量级相同时, 核的极化将会快速地达到平衡。假设我们有一种低温 (比氙的冰点更低, 大约 150K, 取决于压力)、细分地 (大约微米颗粒大小) 在固态中具有长 T_1 的 ^{13}C 标记的物质试样, 并使超极化的氙在粉末上形成霜冻。如果这种操作在合适的磁场强度中进行, 则 ^{129}Xe 和 ^{13}C 就会重叠, Xe-C 自旋回转 (flip-flop) 将会很有效, 使在氙和碳之间的极化平衡。然后可以将氙抽吸掉, 重复这一过程直到实现合适的极化水平。适合的磁场强度取决于确切的线形, 但是假设线宽的数量级在 5-10 千赫兹, 对于固体来说这非常普通, 最佳的磁场大约为 10mT, 一般地磁场在 NMR 磁体或较小的玩具似的磁体的外部。这个的基础在于这种线的中心频率是从属性的, 而线宽基本独立于该磁场。

15 附图 3 显示了这样一种体系在各种磁场强度下的特性。要考虑的一个重要因素是在试样中的所有的核都必须考虑。本方法作用于由 ^{129}Xe 向 ^{13}C 的转移, 并且有可能是转移到 ^{29}Si , 但并不希望应用共振频率比 ^{129}Xe 更接近 ^{131}Xe 的 ^{15}N 。将会存在来自四极核如 ^{23}Na 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{127}I 和许多过渡金属的干扰, 所有这些都具有类似于碳的共振频率。

20 为产生超极化的气体, 首先对气体进行放电或应用其它方式的激发 (例如适当的射频), 使气体产生亚稳态的、未成对电子自旋状态, 然后在适当的频率下进行光 (例如激光) 抽运以产生电子超极化。对于本领域的普通技术人员来说实现这种电子超极化的方法是已知的, 或者参见在 US-A-5545396 中描述的方法。

25 用于本发明方法的第二实施方案中的优选的可超极化的气体是那些能够与极化的高 T_1 试剂中方便地且快速地分离的气体。尤其有用的是惰性气体, 条件是它们具有很低的沸点和惰性。优选, 所选择的气体将具有较长的超极化半衰期 (优选至少 1000 秒, 尤其优选至少 4000 秒, 特别优选 8000 秒或更长)。

如果需要的话, 可以以超极化态存储超极化的气体较长时间。这是通过将该气体保持在很低的温度 (优选冻结态) 来实现的。

30 为使可超极化的气体和高 T_1 试剂容易分离, 有利的是这两种物质的组合物是一种非均相系统, 例如, 在环境温度下高 T_1 试剂为固态。在所有的情

况下，高 T_1 试剂和气体、液体或固体之间的扩散距离必须足够小，以达到有效的极化。

在本发明方法的第二实施方案的分离步骤中，比希望从组合物中尽可能快地基本除去全部的超极化气体（或者至少将其降低到生理上可接受的水平）。根据需要，可以重复使用该气体，这可以降低惰性气体的成本。可以应用在本领域中公知的许多物理和化学分离或萃取技术，以快速且有效地将超极化的气体和高 T_1 试剂分离。显然更优选的分离技术是那些能够快速实施的技术，尤其是那些在高 T_1 试剂的一部分弛豫时间 T_1 中就能够分离的技术。

10 在本发明方法的第三实施方案中，通过应用如在 US-A-5479925（GEC）和 US-A-5617859（GEC）中所描述的高场来实施 MR 成像核的超极化。US-A-5479925 公开了一种产生 MR 血管造影图的方法，在该方法中造影剂穿过体外的小的但磁场较强的极化磁体，以在施用于对象前在试剂中产生高纵向磁化强度。然而，在该文献中没有提到或建议利用高 T_1 试剂来获得一种改善的效果。

一般地说，可以在低温和高场下通过热动态平衡来实现 MR 成像核的极化。当要施用的对比介质是一种固体材料（例如晶体），则可以在非常低的温度下将其引入磁场中。在这些情况下， T_1 非常长（典型地可达很多小时或几个月），因此介质需要花费一个不可接受的长的时间来达到热动态平衡。

20 因此，如果在梯度场中对比介质有较小的移动，例如通过暴露在磁场梯度和超声波中或通过梯度场中相对移动， T_1 就会下降。当达到热动态平衡时，相对于应用在 MRI 中的普通磁场和室温下，对比介质中的所有核都将会被高极化。这种过程具有的优点是允许对比介质从磁体中去除，并以“准备使用”的形式运输到要使用的地方。优选但不是必须的，在相对较低的温度中进行运输（例如在液氮温度）。高 T_1 试剂的 T_1 会很长，足够在使用之前在室温下进行运输。

30 在应用所谓“强力”极化作为对试样进行超极化的方法的一个主要障碍是在低温和高场下的长的 T_1 值，通常在温度低于 1K 下 T_1 值为几个星期。然而，已经发现有可能使用 T_1 的非线性场依赖性，来缩短通过外磁场的逐渐增加进行弛豫所需要的时间。

如上所述，获得超极化的可注射造影剂很有意义。从理论上讲，得到高

自旋-极化的物质的最简单的方法是在强磁场中将其冷却到非常低的温度,并且让试样达到热平衡。该技术的使用中的主要实际问题是达到热平衡所需的时间。在温度低于 1K 下,该过程的时间常数 T_1 的数量级为星期级。

在固体材料中核纵向弛豫的时间常数 T_1 与磁场强度为二次函数关系:

$$5 \quad T_1 = T_{1,0} + cB^2$$

这里 $T_{1,0}$ 是在没有外部磁场的情况下的弛豫的时间常数, c 是常数, B 是外部磁场强度。

在给定的磁场强度下试样的磁化速率由下式给出:

$$dM/dt = (M_{\max} - M)/T_1$$

10 这里 $M_{\max}$ 是试样在最终磁场中完全弛豫后的磁化强度。由于时间常数的磁场函数是非线性的,通过恒定地调谐外部磁场而在给定的时间达到更大的磁化,以使在所有的时间内磁化速率尽可能地大。选择在附图 4 和 5 中所示的实施例来模拟在固体醋酸钠中的羰基碳的特性。在 7 T 时 T_1 的值为 1700 秒,而 $T_{1,0}$ 大约为 5 秒。在 7 T 的恒定磁场中达到与在 1700 秒后的相同的
15 磁化程度所需的时间降低为 1390 秒,降低了几乎 20%,这可以在温度为毫 K 的情况下容易地降低了一个星期的平衡时间。最佳的场-倾斜(ramp)如附图 4 所示,附图 5 所示为从上面所给定的 dM/dt 等式中的数值积分得到的预期值。这个过程对于所有的自旋核都可应用,但是对于具有较长 T_1 值的化合物最适合。

20 如上所述,在应用所谓“强力”极化作为对试样进行极化的方法的一个主要障碍是在低温和高场下 T_1 长,通常在低于 1K 的温度下 T_1 值为几个星期。可以应用低磁场匹配技术以增强弛豫率和在低温下在固体中的核自旋的极化程度。这就带来附加的优点,强力极化器并不需要任何射频电子。

大家都知道在相同分子中的不同核具有不同的时间常数。加速所研究的
25 ^{13}C 核的极化并同时得到更好的极化作用的方法是应用从快速弛豫质子到慢速弛豫质子的交叉极化,这是一种在固态 NMR 光谱学中常用的方法。由于在质子和 ^{13}C 之间的磁旋比的差别大,所以能量差别较大,因此极化转移较慢。质子的磁旋比大约为碳的磁旋比的 4 倍。这种情况可以利用在 Hartman-Hahn 条件下的自旋锁定过程改善。在具有长脉冲的幅值 (B_1) 的
30 两种核中自旋锁 (90_x -长脉冲 y) 满足 Hartman-Hahn 条件:

$$\gamma H B_{1H} = \gamma C B_{1C}$$

这里 γ_H 是氢的磁旋比, γ_C 是碳的磁旋比, B_{IH} 是质子激发场, B_{IC} 是碳激发场。

这就允许自旋的相互匹配的回转(flip-flops)。由于这是一种自旋-自旋过程, 通常在大约 100 微秒到几毫秒的时间内发生。

- 5 这种存在的一个问题是需要射频电子, 并且进一步要求具有足够强的均匀磁场以实现精确的脉冲角度。防止这种问题的方法如下。

表述 Hartman-Hahn 条件的原始方法为: 当两个核的共振线重叠时自旋扩散有效。假设衬底为具有半高线宽为 5 千赫兹的固体材料。该线宽是通过双极耦合产生的, 并且与外部磁场无关。Hartman-Hahn 条件重新表述如下。

- 10 当最大的两种共振通过小于其半高线宽的总和来分隔时, 发生有效的自旋扩散。满足这种条件下磁场由下式导出:

共振频率 V 等于:

$$V = \gamma B_0 / 2 \pi \quad (1)$$

这里 γ 是磁旋比, B_0 是外磁场。所需的分隔 V 是 5 千赫兹:

15
$$V = V_H - V_C = 5000 \text{ s}^{-1} \quad (2)$$

结合等式 (1) 和 (2) 得到:

$$V = B_0 (\gamma_H - \gamma_C) / 2 \pi$$

上式可以写为:

$$B_0 = V 2 \pi / (\gamma_H - \gamma_C) = 156 \mu\text{T}$$

- 20 这种磁场是地球磁场的 3 倍, 这意味着如果将试样从极化磁体中取出几秒钟, 则在与 T_2 类似的时间阶段极化将在碳和氢之间平衡, 因此在 T_1 弛豫变得明显之前有大量的时间将试样再次放回到磁体中, 甚至必须记住在低场中固体的 T_1 极大地缩短。然而, 它从来都不可能象 T_2 一样地短。

- 25 该过程可以在质子被再次极化之后重复进行, 连续地形成碳极化, 直到这两种核的自旋温度变得相同。在室温下在固体醋酸钠中的质子的 T_1 值为 31 秒, 而在相同试样中的羰基碳中的 T_1 值为 1700 秒。如果能够完全利用这种差别, 则可以缩短极化时间 55 倍。通常氟弛豫比质子快, 因此有可能在造影剂分子中包含氟原子作为内弛豫剂。

- 30 对于这种过程也可能使用四极核。在室温下在固体醋酸钠中的钠离子的 T_1 为 1.7 秒。钠的磁旋比仅比碳的磁旋比稍微高点, 这意味着平衡在高得多的磁场中达到, 在这种情况下在 8.9mT 下, 磁场大约在高出 7T NMR 磁体的

Dewar 之上 15cm。这非常有助于在低温下快速极化试样，但是在存储极化试样的过程中也是一个问题。磁性存储场必须足够大以避免不希望的核和任何快速弛豫四极核的共振交叠。已知当对四极 ^{131}Xe 的自旋扩散变得有效时，这种现象能够在低场中引起冻结的 ^{129}Xe 快速弛豫。

5 而且还存在极化从不成对电子转移到碳上的可能性。由于磁旋比存在极大的差别，这就要求比地磁场低得多的磁场以变得有效。这种较低的磁场要求将试样移动到磁屏蔽区域中。实现该目的的一种方法是具有一个小磁体，其具有沿主线圈的极性轴具有一定距离的相反磁性。经过精心设计能够取消在小磁体中心的磁场。

10 在本发明的第三实施方案中使用的磁场强度应尽可能地强，优选大于 1T，更优选 5T 或更大，特别优选 15T 或更大。温度应非常低，例如 100K 或更低，优选 4.2K 或更低，更优选 1K 或更低，还更优选 0.1K 或更低，特别优选 1mK 或更低。

因此，本发明的又一方面是提供一种制备极化的高 T_1 试剂的方法，所述方法包括下述的极化阶段：

(i) 在低温（例如 100K 或更低）下，将高 T_1 试剂放在强的磁场（例如 1T 或更强）中；

(ii) 使该试剂受到 T_1 缩短效应(T_1 shortening effect)，以在所述低温下实现热动态平衡。

20 T_1 缩短效应可以通过下述方式得到，通过暴露在可变的磁场梯度中，但其也可以通过在该试剂暴露在低温中的过程中向试剂中加入磁性材料（例如顺磁材料、超顺磁材料或铁磁材料）来实现，通过与一场循环的场(field cycling to a field)允许交叉极化，通过以这样一种速率逐渐增加磁场使得高 T_1 试剂的极化的增加最大化，通过以这样一种速率逐渐地降低温度使得高 T_1 试剂的极化的增加最大化，或者通过在当高 T_1 试剂暴露在所述低温下的过程中加入具有不成对电子的材料。可能的 T_1 缩短试剂包括 Gd 和 $\text{NO}^\bullet$ ，但优选的 T_1 缩短试剂是 O_2 和 NO ，它们可以在传输和随后的使用之前方便地从高 T_1 试剂中分离。

30 在本发明的第三实施方案中，高 T_1 试剂和高 T_1 试剂溶解在其中的水性溶剂（例如水）都可以被极化。这可以在低温下在相同的磁场中方便地实施，而且在混合之后应该在施用之前快速加热可施用的组合物。

因此根据本发明的又一方面，本发明提供一种可施用的组合物，其包括极化的高 T_1 试剂和极化的水。

用于本发明方法中的高 T_1 试剂可以方便地与常规的药物或兽药载体或赋形剂一起配制。根据本发明生产或使用的制剂除高 T_1 试剂外制剂助剂，如
5 在人或兽医学中通常用于治疗或诊断的那些。因此制剂例如可以包括稳定剂、抗氧剂、渗透性调整剂、增溶剂、乳化剂、粘度增强剂、缓冲剂等。制剂可以是适合于胃肠外（例如静脉内、动脉内）或肠内（例如口服或直肠）应用，例如直接应用到带有外部排放导管的体腔内（如肺、胃肠道、膀胱和子宫），或者注射或灌输到心血管系统。然而，通常优选在生理上可耐受的
10 载体中的溶液、悬浮液或分散液。

为用于在体内成像，优选基本上等渗的制剂可方便地以足以在成像区产生 1 毫摩尔至 10mM 高 T_1 试剂的浓度给服；然而精确的浓度和剂量当然要取决于一系列如毒性、高 T_1 试剂的器件靶向能力以及服用途径的因素。MR 成像剂的最佳浓度为在各种因素之间的平衡。通常，在大多情况下的最佳浓
15 度为 0.1mM 到 10M，优选 10mM 以上，特别是在 100mM 以上。特别优选的可以是等渗溶液。在某些情况下，优选大于 1M 的浓度。对于静脉内或动脉内施用的制剂优选包含高 T_1 试剂，浓度为 0.1mM 到 10M，特别是高于 50mM。对于集合药团注射，浓度可方便地为 0.1mM 到 56M，优选高于 200mM，更优选高于 500mM。在某些情况下，优选的浓度是在 1M 以上，
20 更优选的是在 5M 以上。

非经肠道的可施用形式应是无菌的并且没有生理上不可接受的试剂，并且应具有低渗透性以使刺激或其它的对施用不利的影响最小，因此制剂优选是等渗的或微高渗的。合适的载体包括通常在给服非经肠胃溶液常用的载体，如氯化钠溶液、林格氏溶液、葡萄糖溶液、葡萄糖和氯化钠溶液、乳酸
25 化的林格氏溶液和其它溶液，如公开在下述文献中的溶液：Remington's Pharmaceutical Sciences，15th ed. Easton：Mack Publishing Co.，1405-1412 页和 1461-1487 页(1975)，以及 The National Formulary XIV, 14th ed. Washington：American Pharmaceutical Association(1975)。组合物可以包含防腐剂和抗菌剂、用于非经肠胃溶液的缓冲剂和抗氧化剂、赋形剂和其它附加剂，它们和高 T_1 试剂相溶，并且不干扰产品的制造、存储或使用。
30

当高 T_1 试剂要被注射时，它可以方便地在一系列施用点同时注射，从

而在极化通过弛豫消失前可以看到大部分的血管树。

依据本发明方法使用的高 T_1 试剂的剂量可以根据所使用的高 T_1 试剂、所研究的组织或器官以及测量装置的确切性质而变化。优选剂量应尽可能低，仍可达到可检测的对比效果。通常，最大剂量取决于毒性的限制。

5

参考下文的非限制性的实施例和附图继续说明本发明，其中：

附图 1 所示为适于实施本发明第一实施方案的流程示意图；

附图 2 所示为在金属箱（3）中的介电共振器（1）（其具有旋转对称轴（2））；

10

附图 3 所示为在各种磁场强度下的系统性能；

附图 4 所示为磁化对时间的图；

附图 5 所示为磁场对时间的图。

实施例 1

15

在很低的温度（大约 4K）下将高 T_1 试剂放在一室中。加入液氧 O_2 ，并使其在高 T_1 试剂的表面结晶。在一分离的室中，对冻结的 H_2O 进行与高 T_1 试剂相同的处理。将这两个室都放在较强的磁场（大约为 15T）中，并使温度仍然保持很低。

20

当达到热动态平衡时，增加温度到大约 200K。氧以气体的形式消散。高 T_1 试剂和冻结的 H_2O 混合并一直存储到需要的时候。增加温度，并注射包含极化的高 T_1 试剂和超极化的水的溶液。

实施例 2

将消过毒的 300 mg 的 $Na_2^{13}CO_3$ 或 $NaH^{13}CO_3$ 放在 10ml 塑料注射管中。在注射管中的气体富集有大于 20% 的氧。在大约 4K（0.001-5K）的温度下将注射管放在磁体（1-20T）的里面，直到达到热动态平衡。

25

取出注射管并送到位于 MRI 磁体中的对象处。吸出无菌的林格氏溶液（在 37℃，pH 7.4）10ml，在高 T_1 试剂溶解后立即以 10ml/秒的速度注射。应用快速脉冲序列实施 ^{13}C MRI。在血液中的 T_1 大约为 20 秒，在 MR 成像器上跟踪试剂的分布。

实施例 3

30

向醋酸钠（ $1-^{13}C$ ）的试样中加入 α, γ -联苯- β -苯基烯丙基苯复合物（5% w/w）。将该混合物一起研磨以得到充分的混合物，将其转移到硼硅酸

盐玻璃安瓿中。然后反复地抽出和充入氦。最后，将压力为 200 毫巴的氦留在玻璃安瓿中，然后对其进行火焰密封。

在温度为 4.2K、磁场为 2.5T 下通过微波（70 Ghz）对试样进行极化至少一个小时。极化过程后就地进行 NMR（快速绝热通道）。当达到合适的极化程度时，从极化器中快速地取出安瓿，同时将其放在不小于 50mT 的磁场中 5 中进行处理，敲开，使在里面的物质快速地放出来并溶解在热水（40 °C）中。

实验 1：将这种溶液快速地转移到光谱仪中，记录具有增强强度的 ^{13}C 光谱。

10 实验 2：将试样溶液插入到具有 ^{13}C 容量的 MRI 机器中，因此通过一次注射技术能够得到具有增强的强度和对比度的图像。

实验 3：将溶液快速地注射到老鼠身体中，在这种情况下也是通过利用一次注射技术得到具有增强的强度和对比度的图像。

实施例 4

15 向碳酸氢钠- ^{13}C 的试样中加入 MnCl_2 （5% w/w）。将该混合物一起研磨以得到充分的混合物，将其转移到硼硅酸盐玻璃安瓿中。然后反复地抽出和充入氦。最后，将压力为 200 毫巴的氦留在玻璃安瓿中，然后对其进行火焰密封。

在温度为 4.2K、磁场为 2.5T 下通过微波（70 Ghz）对试样进行极化至少一个小时。极化过程后就地进行 NMR（快速绝热通道）。当达到合适的极化程度时，从极化器中快速地取出安瓿，同时将其放在不小于 50mT 的磁场中 20 中进行处理，敲开，使在里面的物质快速地放出来并溶解在热水（40 °C）中。

实验 1：将这种溶液快速地转移到光谱仪中，记录具有增强的强度的 ^{13}C 25 光谱。

实验 2：将试样溶液插入到具有 ^{13}C 容量的 MRI 机器中，因此通过一次注射技术得到具有增强的强度和对比度的图像。

实验 3：将溶液快速地注射到老鼠身体中，在这种情况下也是通过利用一次注射技术得到具有增强的强度和对比度的图像。

30 实施例 5-7

低磁场抽吸 ^{13}C

实施例 5

- 在温度为 2.5K 下，将固态 1-¹³C-2,2,2',2',2'',2''-六氘三（羟甲基）硝基甲烷试样放在 6.56T 的磁场中 10 分钟。然后将试样从磁体的中心取出并放到漏磁场（7mT）中持续 1 秒钟，然后又将其返回到磁体中。在经过 10 分钟后
- 5 再重复这种过程一次。记录固体试样的 ¹³C-NMR 光谱，信号被发现与在 6.56T 和 2.5K 下的热平衡一致。

在 1-¹³C-2,2,2',2',2'',2''-六氘三（羟甲基）硝基甲烷中的 ¹³C 原子的 T₁ 值

H ₂ O，空气饱和，37℃，7T	95 秒
H ₂ O，脱气，37℃，7T	102 秒
人血浆，37℃，7T	60 秒
固体，20℃，7T	22 分钟
固体，-30℃，7T	47 分钟
固体，2.5K，7T	55 小时

实施例 6

- 10 在温度为 2.5K 下，将固态的 1-¹³C-1,1-二（羟基二氘甲基）-2,2,3,3-四氘环丙烷试样放在 6.56T 的磁场中 10 分钟。然后将试样从磁体的中心取出并放到漏磁场（7mT）中持续 1 秒钟，然后又将其返回到该磁体中。在过 10 分钟后重复这种过程一次。记录固体试样的 ¹³C-NMR 光谱，信号被发现与在 6.56T 和 2.5K 下的热平衡一致。

15 实施例 7

- 在温度为 2.5K 下将固态 2-¹³C-2,2-二（三氘甲基）-1,1,3,3-四氘丙烷-1,3-二醇试样放在 6.56T 的磁场中 10 分钟。然后将试样从磁体的中心取出并放到漏磁场（7mT）中持续 1 秒钟，然后又将其返回到该磁体中。在经过 10 分钟后重复这种过程一次。记录固体试样的 ¹³C-NMR 光谱，信号被发现与在
- 20 6.56T 和 2.5K 下的热平衡一致。

在 2-¹³C-2,2-二（三氘甲基）-1,1,3,3-四氘环丙烷-1,3-二醇中的 ¹³C 原子的 T₁ 值

H ₂ O，空气饱和，37℃，7T	133 秒
H ₂ O，脱气，37℃，7T	157 秒
人血浆，37℃，7T	96 秒

固体, 20 °C, 7T	237 秒
固体, 2.5K, 7T	45 小时

实施例 8-9

溶液实验

实施例 8

- 5 对固态的 $1\text{-}^{13}\text{C-2,2,2',2'',2''}$ -六氘三(羟甲基)硝基甲烷试样 (20mg) 进行如上述的抽吸过程 (参见实施例 5-7), 然后在 40 °C 下在小于 1 秒内将其移到 0.4T 的保持磁场中, 这个保持磁场中还有一种氧化氘试样 (3ml), 通过氮起泡进行搅拌。在液体中加入固体, 并在不到 1 秒的时间内得到一澄清的溶液。通过用滴管吸取这种溶液到 5mm 标准 NMR 试管中并将其移到
- 10 NMR-光谱计附近, 同时将其保持在 10mT 的磁场中。将试样插入到该光谱计中并记录 ^{13}C 光谱。将试样移出低温磁体、溶解、试样制备、传输和记录光谱的整个过程耗时 35 秒钟。在 40 °C 和 7T 下将 ^{13}C 信号的强度与试样达到热平衡后的强度相比, 发现增强了 12 倍。

实施例 9

- 15 对固态的 $2\text{-}^{13}\text{C-2, 2-二(三氘甲基)-1,1,3,3-四氘丙烷-1,3-二醇}$ 试样 (20mg) 进行如上述的抽吸过程 (参见实施例 5-7), 然后在 40 °C 下在不到 1 秒钟内将其移到 0.4T 的保持磁场中, 这个保持磁场中还有一种氧化氘试样 (3ml), 通过氮起泡进行搅拌。将固体加入到液体中, 并在不到 1 秒的时间内得到一澄清的溶液。通过用滴管吸取这种溶液到 5mm 标准 NMR 试管
- 20 中并将其移到 NMR-光谱计附近, 同时将其保持在 10mT 的磁场中。将试样插入到该光谱计中并记录 ^{13}C 光谱。将试样移出低温磁体、溶解、试样制备、传输和记录光谱的整个过程耗时 35 秒钟。在 40 °C 和 7T 下将 ^{13}C 信号的强度与试样达到热平衡后的强度相比, 发现增强了 21 倍。

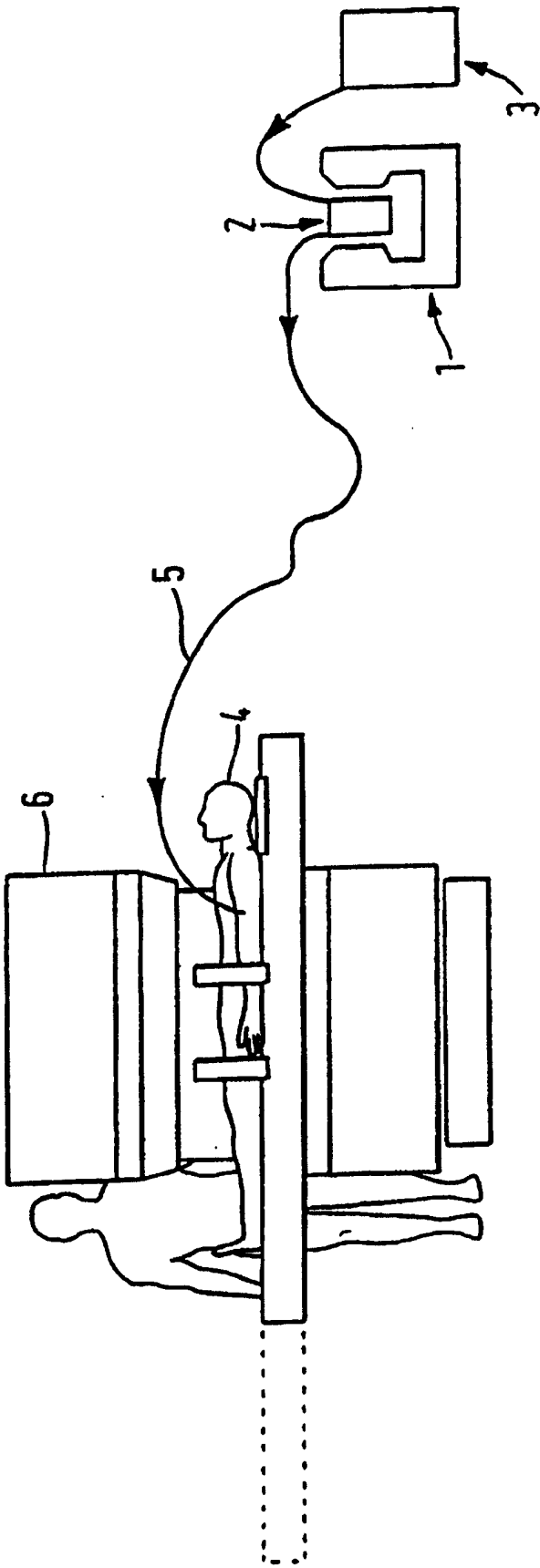


图 1

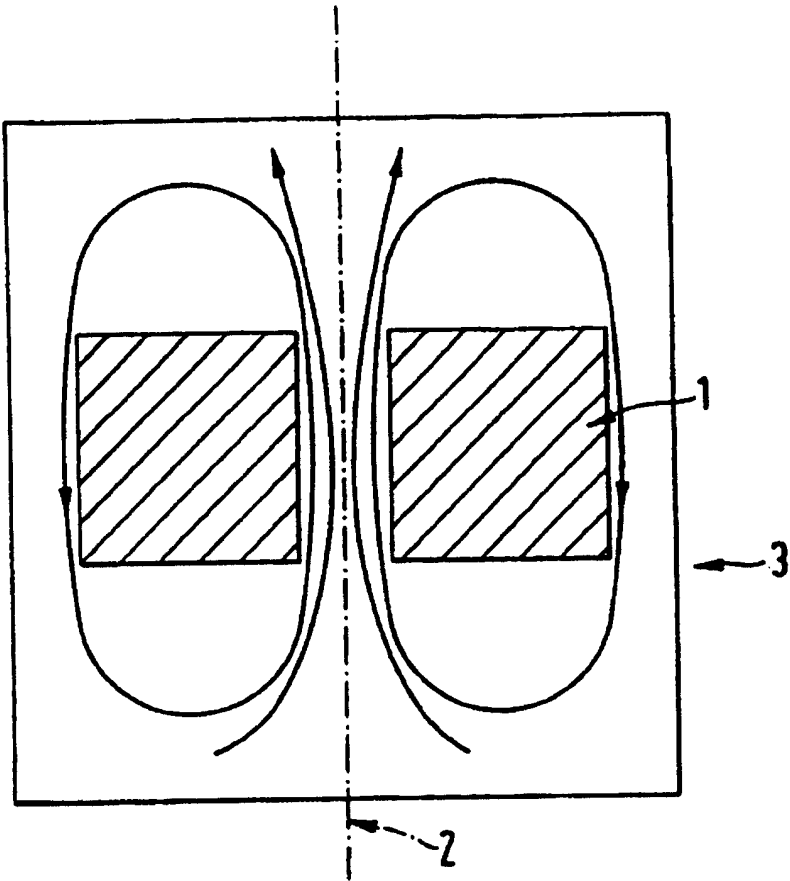


图 2

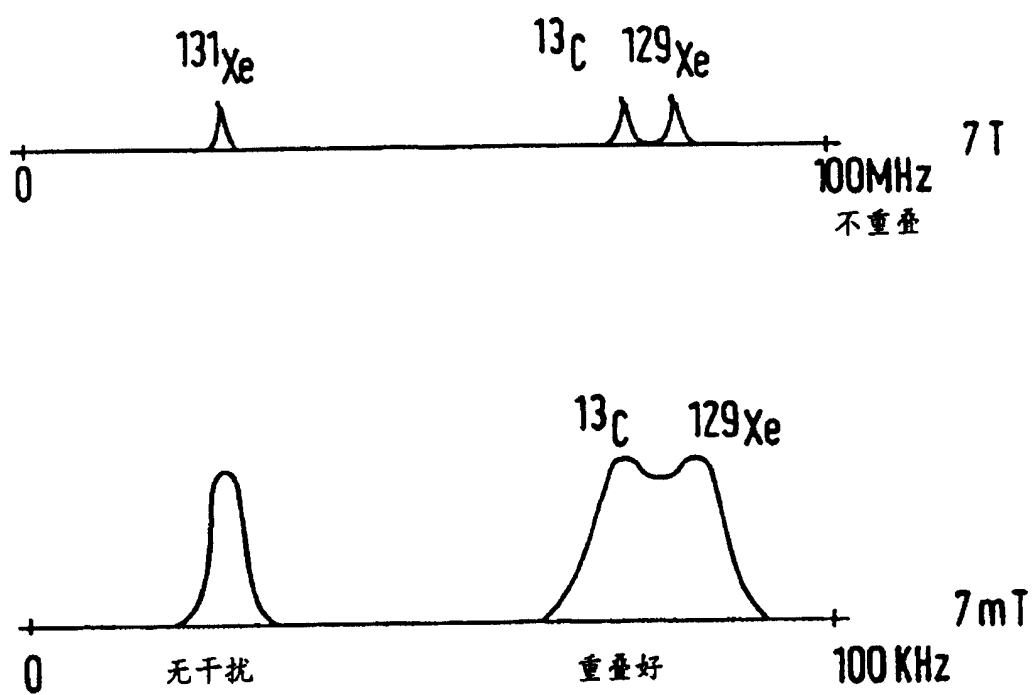


图 3

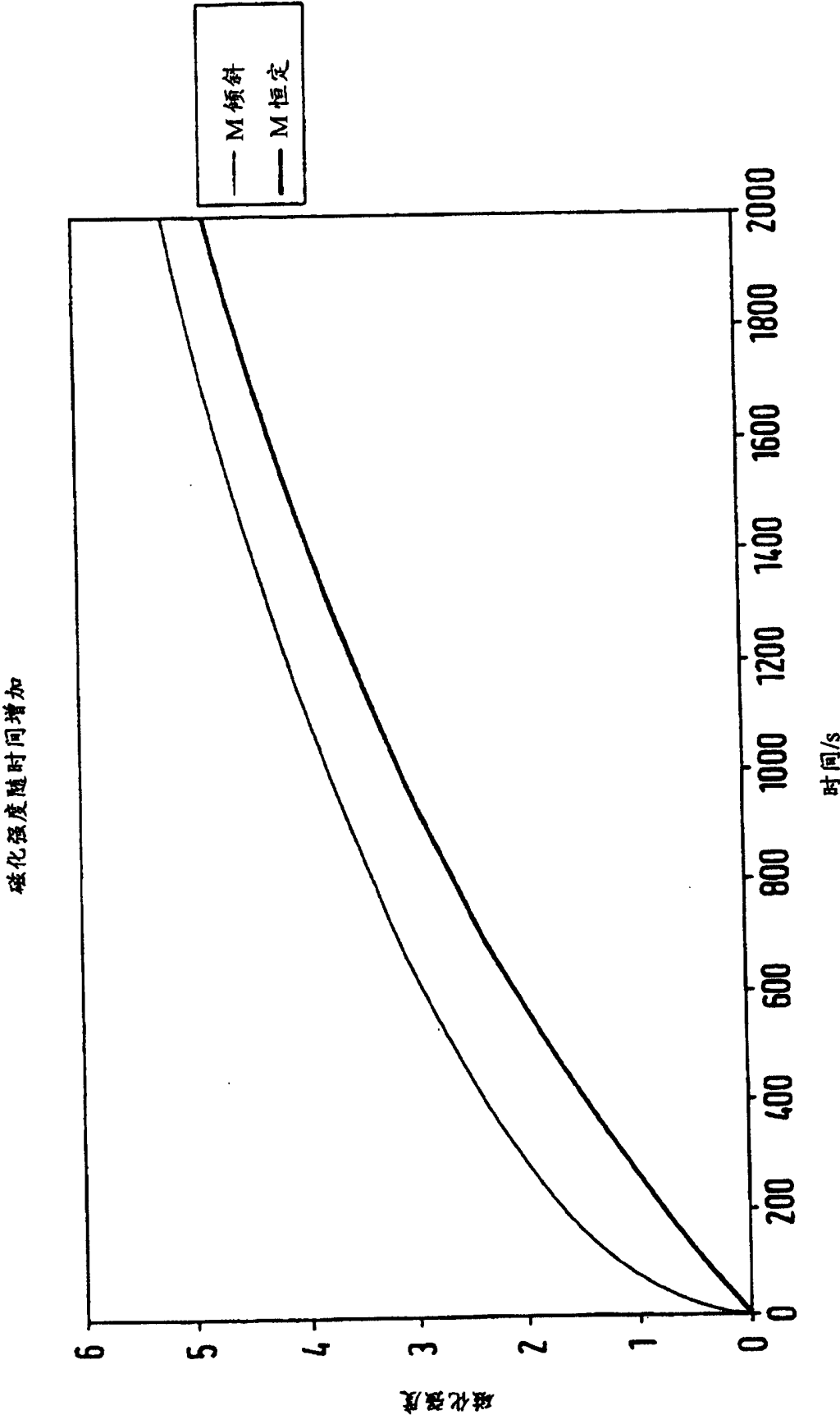


图 4

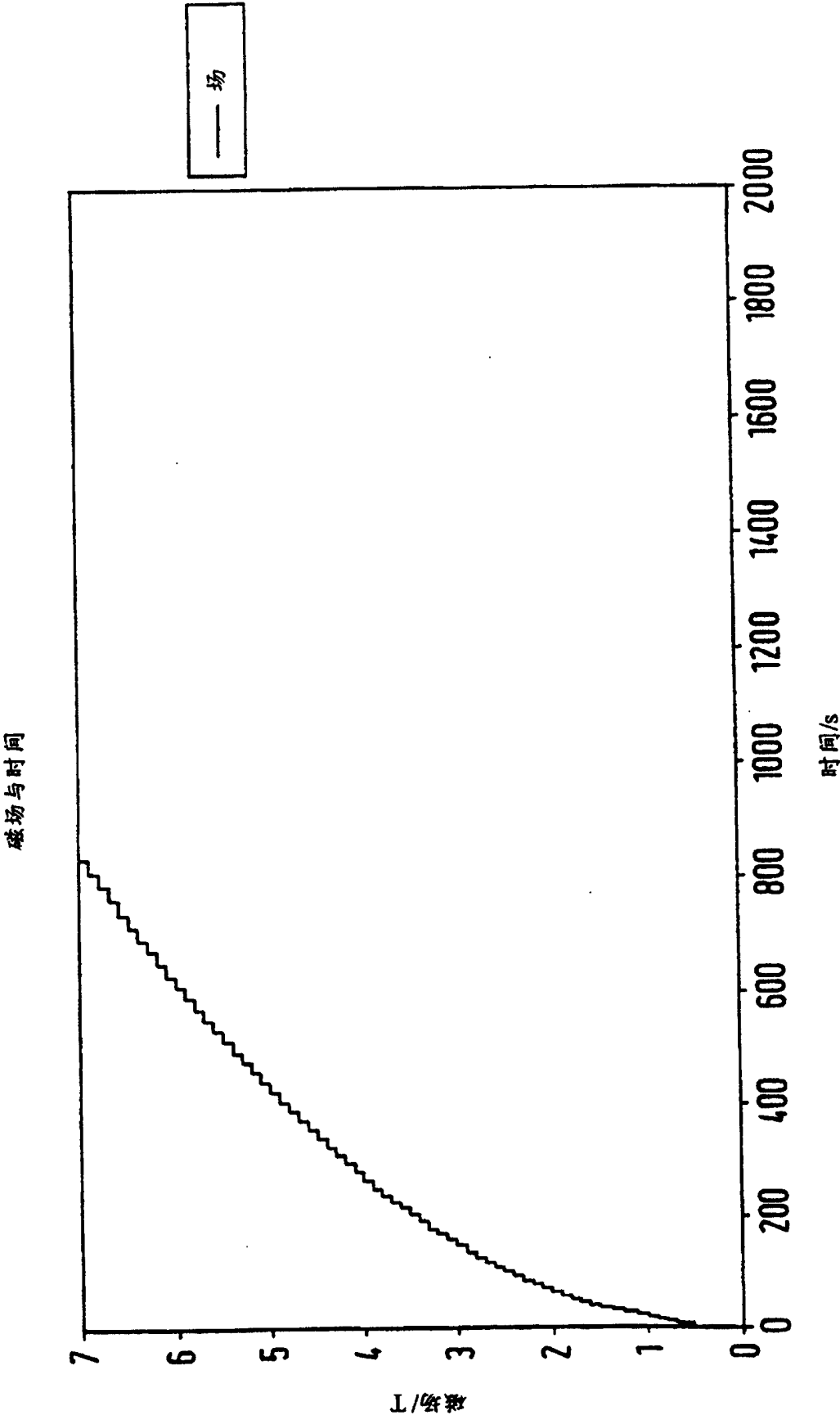


图 5