[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
G01R 33/28 (2006.01)
A61K 49/06 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01821743.5

[45] 授权公告日 2008 年 6 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 100392422C

[22] 申请日 2001.11.2 [21] 申请号 01821743.5

[30] 优先权

[32] 2000.11.3 [33] SE [31] 0004034-5

[32] 2001.1.5 [33] US [31] 60/256,974

[86] 国际申请 PCT/EP2001/012736 2001.11.2

[87] 国际公布 WO2002/037132 英 2002.5.10

[85] 进入国家阶段日期 2003.7.3

[73] 专利权人 通用电气医疗集团股份有限公司

地址 挪威奥斯陆

[72] 发明人 J·H·阿登克耶尔-拉森

O·H·E·阿克塞尔松

K·K·戈尔曼 G·汉松

H·约翰尼松 R·塞尔文

M·塔宁 L·汉松

[56] 参考文献

CN1269015A 2000.10.4

US5617859A 1997.4.8

CN1224502A 1999.7.28

审查员 陈玉华

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 崔幼平

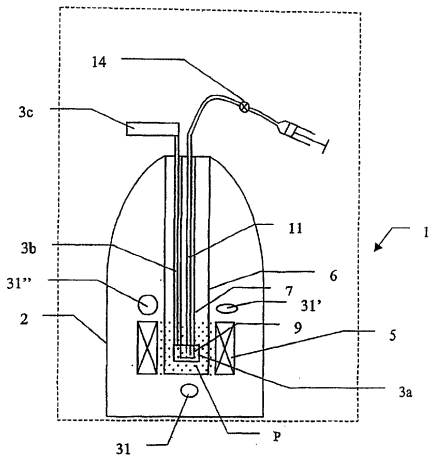
权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图 7 页

[54] 发明名称

为 NMR 分析溶解超极化固体材料的方法和装置

[57] 摘要

一种在保持高极化水平的同时溶解被极化的固体材料的装置和方法。 在本发明的一个实施例中，材料在低温保持器 2 中的强磁场中被极化，然后仍在低温保持器 2 中时被带入溶液。



1. 一种用于极化固体材料和溶解这种被极化的固体材料的设备，其中所述设备包括能够接受用于保持固体材料样本的样本保持容器（9）的低温保持器（2），并且包括产生具有至少 1T 的磁场的磁场产生装置（5），和用于极化固体材料的装置（3a-3c），其特征在于，所述设备还包括，当所述样本保持容器处在所述低温保持器（2）的内侧并且处在所述磁场产生装置（5）的具有至少 1T 的强磁场中的同时，用于溶解在所述样本保持容器（9）中的所述固体被极化材料的装置。

2. 根据权利要求 1 所述的设备，其特征在于，该设备包括用于提取和传输所述被极化的材料的装置（11，13，14，15，23，V；33），其适于从所述低温保持器内的所述样本保持容器（9）在溶液中传输所述被极化的材料到布置在所述低温保持器外部的用于溶解的被极化材料的单元（15）。

3. 根据权利要求 2 所述的设备，其特征在于，所述用于提取和传输所述被极化的材料的装置还适于传输溶剂到所述低温保持器内的样本保持容器（9）。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的设备，其特征在于，在溶解所述被极化的固体材料期间的极化损失小于 99%。

5. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的设备，其特征在于，在溶解所述被极化的固体材料期间的极化损失小于 90%。

6. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的设备，其特征在于，在溶解所述被极化的固体材料期间的极化损失小于 10%。

7. 根据权利要求 2 或 3 所述的设备，其特征在于，所述用于溶解的被极化材料的单元（15）设有激励、搅动或混合装置（17，19）。

8. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的设备，其特征在于，所述设备还包括一个动态核子极化系统。

9. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的设备，其特征在于所述样本保持容器（9）是多个样本保持器，n 个样本的固体材料能够被同时或顺序极化。

10. 一种用于核磁共振分析的装置，其包括根据权利要求 1-9 中任一项所述的设备，和核磁共振分析线圈（31'-31"）。

11. 根据权利要求 10 所述的装置，还设有连接到微波能源的至少

一个微波腔（3a），其中，所述至少一个微波腔（3a）适于极化样本。

12. 一种用于产生包含溶解的被极化材料的溶液的方法，其特征在于，其包括下述步骤：

把一样本保持容器（9）中的固体材料引入根据权利要求 1-9 和 10-11 中任一项所述设备或装置的低温保持器（2）之中；

在所述低温保持器（2）内极化所述材料；以及

当还在所述低温保持器（2）内时在溶剂中溶解所述被极化的材料。

13. 根据权利要求 12 所述的方法，其特征在于，在溶解所述被极化的固体材料期间的极化损失小于 99%。

14. 根据权利要求 12 所述的方法，其特征在于，在溶解所述被极化的固体材料期间的极化损失小于 90%。

15. 根据权利要求 12 所述的方法，其特征在于，在溶解所述被极化的固体材料期间的极化损失小于 10%。

16. 根据权利要求 12 至 15 中任一项所述的方法，其特征在于 n 个被极化的样本依次或同时地被溶解。

为 NMR 分析溶解超极化固体材料的方法和装置

技术领域

本发明涉及在保持高极化水平的同时用于溶解固体极化材料的装置和方法。

背景技术

本发明涉及核磁共振（NMR）分析，特别涉及核磁共振成像（MRI）和分析用高分辨率 NMR 分光镜。MRI 是一种诊断技术，因为这种技术不侵入身体和不会使病人在研究时暴露在可能有害的辐射例如 X 射线下，因此它对内科医生特别有吸引力。分析用高分辨率 NMR 分光镜常规使用在决定分子结构中。

MRI 和 NMR 分光镜缺乏灵敏性，因为所使用的材料的核子旋转的极化非常低。存在有一些技术来改善在固相下的核子旋转的极化。这些技术称为超极化技术，能增加灵敏度。然而，为开发 NMR 信号用于体内医学成像，在把极化的材料引入成像对象内之前必须先使其成为溶液或液相。为了在体外分析用 NMR 分光镜中使用，使被极化的固体材料成为溶液也经常是有利的。问题在于，被极化的固体材料必须被变成溶液或液相，并且以最小的极化损失被传输到 NMR 磁铁内。专利申请 No.WO9935508 提到一种溶解固体极化材料的方法。在这一方法中，被极化的材料手动从低温保持器中提出并且在大约 1 秒内溶解在 40℃的氧化氘中，同时要承受 0.4T 的磁场。这一方法与其它产生包含极化材料的溶液的方法相比增强到 21 的因子。然而，这一方法具有这样的缺点，即当材料被手动移动时，很难得到可重新产生的结果。本发明的目的是提供一种方法及装置来改善现有技术的方法来产生包含极化材料的溶液。

发明内容

根据本发明，现有技术的至少一些问题通过以下这些具体技术方案而获得解决：

本发明的第一方面提供一种用于极化固体材料和溶解这种被极化

的固体材料的设备，其中所述设备包括能够接受用于保持固体材料样本的样本保持容器的低温保持器，并且包括产生具有至少 1T 的磁场的磁场产生装置，和用于极化固体材料的装置,其特征在于，所述设备还包括，当所述样本保持容器处在所述低温保持器的内侧并且处在所述磁场产生装置的具有至少 1T 的强磁场中的同时,用于溶解在所述样本保持容器中的所述固体被极化材料的装置。

本发明的第二方面提供一种用于产生包含溶解的被极化材料的溶液的方法，其特征在于，其包括下述步骤：把一样本保持容器中的固体材料引入根据上述第一方面所述设备的低温保持器之中；在所述低温保持器内极化所述材料；以及当还在所述低温保持器内时在溶剂中溶解所述被极化的材料。

本发明特别提供一种方法和装置，用于以最小极化损失把极化的固体材料从极化单元带入溶液或液相。描述用于产生熔解有超极化材料例如造影剂或分析样本的溶液的装置和方法。

在本发明的一个实施例中，样本在第一仪器中被极化和在与第一仪器连接的第二溶解仪器中溶解。在本发明的一个优选的实施例中，极化装置和溶解装置结合成一单一仪器，使得在被极化和溶解之间的传输时间最小和使样本的极化损失最小。在本发明的一个特别优选的实施例中，极化单元和溶解腔与 NMR 分光计和/或 NMR 成像器结合，使得在样本被溶解和被分析之间的时间最小和使样本的极化损失最小。根据本发明，极化可以通过使用极化剂实现，例如包含顺磁性有机自由基的化合物。通过使用根据本发明的装置和方法获得的 NMR 数据可以是 NMR 成像数据和/或 NMR 光谱学数据。

附图说明

图 1 表示根据本发明的装置的第一实施例的侧面示意图；

图 2 表示根据本发明的装置的第二实施例的侧面示意图；

图 3 表示根据本发明的装置的第三实施例的侧面示意图；

图 4 示意表示通过根据本发明的用于注射热溶剂的装置的部分；

图 5 表示根据本发明的样本保持容器的一个实施例；

图 6 表示一个装置的侧面示意图，该装置用于由 DNP 产生超极化的材料，其与 NMR 分光计相接；以及

图 7 示意表示磁共振测量电路的一个实施例。

具体实施方式

在根据本发明的方法和装置中，要极化的材料的固体样本可以仍在固相状态下通过任何合适的已知方法被极化，例如强力极化、动态核极化或旋转冷藏库方法，同时保持在强磁场（例如 1-25T）中的低温下（例如低于 100K）。在固体材料被极化后以最小极化损失放入溶液中。下面，表述“用于溶解的被极化材料的单元”指其内可以使固体极化的材料能够与足够数量溶剂接触使该被极化的固体材料熔解的容器，和/或其内可以存储溶解的被极化的材料的容器。表述“溶解的”指所述要溶解在溶剂内的物质的分子在所述溶剂内均匀分布。

在本发明的第一实施例中，溶解发生在用于溶解的被极化的材料的单元中，该被极化的材料物理上与极化装置分开，用于溶解的被极化的材料的单元也在物理上与分析装置分开，因此，被极化的材料需要从一个装置传送到另一个装置。一般说，这必须迅速地、可重复地和在特殊条件下进行，这在下面为一些不同的例子详细说明。

在本发明的第二实施例中，溶解发生在包括极化装置的同一设备中。

在本发明的第三实施例中，被极化的材料的溶解在保持在组合的极化、溶解和 NMR 分析装置中时进行和被使用。

在本发明的第四实施例中，材料在紧靠 NMR 分光计的极化设备中被极化，被极化的材料在极化设备中被溶解，然后迅速传送到 NMR 的分析区域。

所述发明的优点在于，它以可重复产生方式以最小极化损失使被极化的固体样本成为溶液。这对在体外高分辨率 NMR 光谱学中在医学成像和分析中使用固态超极化技术至为重要。在溶液中，NMR 线很窄。这显著改善了信噪比和光谱分辨率，还给出技术优点，因为样本不必像固体样本那样旋转。

对于大多数固体材料，松弛率（如果超极化的话的极化损失）作为逆磁场强度的函数迅速增加。因此，对于这些极化的材料，优选把它们保持在强磁场（例如大于 0.1T）中处理。还知道极化损失的其它原因，例如磁场取向、强磁梯度、或射频场的突然改变，这些应该尽

可能避免。被极化的材料的溶解可以通过几种方法促进。当可能时，固体材料应当作为精细的粉末提供，以便允许迅速分散和使固体颗粒和溶剂密切接触。固体颗粒（或珠粒）和溶剂可以通过搅动、混合、摇动、起泡、粉碎、声波降解、微波加热、激光照射或任何提供激励的装置或可选加热剧烈激励。溶剂的温度可以为特别的材料优化，以便提供最快可能的溶解而不引起不必要的松弛。松弛率作为温度和磁场的函数对每一种固体材料和溶剂/溶质系统都是唯一的。因此为实际被溶解的材料的最小松弛对溶剂的温度进行优化是有利的。一般，但是并非总是，磁场应该尽可能强。这也适用于在溶解处理期间的液体样本。处理期间的最小 T_1 一般随磁场的增加而增加。

在本发明的一个优选的实施例中，在一个动态核极化（DNP）系统中提供用于溶解固体极化材料的装置。这一 DNP 系统包括一个磁场强度为 0.1-25T 或更高的磁铁，它放置在一个低损失低温保持器中，以便获得最优低温保持时间。对于高于大约 2T 的磁场，该磁铁可是超导的。对于较低的磁场，一个较简单的磁铁是优选的。一个特别优选的 DNP 系统包括设计用于磁场强度为 2-25T 的超导磁铁。该磁铁放在一个超低损失低温保持器中以实现最优低温保持时间。所需要的磁场同质性由样本决定，但是通常必须为在样本体积上的+/-0.2mT。通过提供磁场补偿（field shims）甚至对大的样本也可以实现这一点。相应地，极化期间的磁场的稳定性应该比同质性准则更好，亦即磁场漂移应该比不同质性小。该磁铁设计为能容纳一个低温空间以便冷却样本。给优选的超导磁铁低温保持器最好提供一个抽气的氦浴或至少一个在磁铁的孔内的冷却空间。氦浴可以包含在与磁铁氦贮存器热绝缘（例如真空绝缘）但是用一个毛细管与之相连的管中以允许从磁铁贮存器填充。低温空间可以只是一个下端封闭的圆筒（用薄壁不锈钢或铜或其它非磁材料或其组合制成）。为获得最低可能温度和最低低温消耗，低温空间优选放在超导磁铁的氦罐内部的真空中，而低温圆筒可以优选热固定在孔中适当的位置，例如固定在氦蒸汽冷却的罩上和液体氮冷却的罩或类似物体上。低温圆筒可以优选通过一个在其基座上的毛细管连接到氦罐上。氦流可以用一个针阀控制，针阀可以从外部手动或计算机控制装置等自动调节。进入氦浴的氦流可以用马达驱动的针阀控制。可以例如通过 Allen Brandley 碳阻仪监测液体的水平，

针阀可以手动或自动控制以维持一个固定的水平。为实现量级为 1K（^{4}He）的较低的温度，可以给浴抽气，而浴的温度可以通过例如用绝对电容变换器或 Pirani 元件测量的氦蒸汽压力确定。如果用气体冷却的话，则可以使用温度测量来控制针阀。也可以从外部贮存器供应致冷剂，例如氦或氮。也可以设想闭合循环冷库（'无致冷剂'），既为磁铁冷却，也为冷却空间的冷却。用适当频率的微波照射来极化样本。为照射提供微波设备。微波设置可以以一些方式实现。对于较低频率（低于大约 200GHz），可以使用波导管来引导波到样本空间。在较高的频率下，可以使用类光学方法。样本空间优选构造成为共振微波结构。微波结构优选配置成允许容易地放置和置换样本和有效冷却样本。样本一旦被极化，就借助根据本发明的装置和方法溶解，这在下面说明。

图 1 表示第一实施例的例子。该图表示用于极化固体材料的低温保持器装置 1，给该装置 1 提供一个根据本发明的第一实施例的固体被极化材料溶解装置。装置 1（用虚线围起）包括一个低温保持器 2，它包含极化装置 3a-3c，例如用波导管 3b 连接到微波源 3c 的微波腔 3a，微波腔 3a 位于由磁场产生装置诸如超导磁铁 5 包围的中心孔 6 内。低温保持器和用于极化固体材料的极化装置在现有技术中公知，其结构将不详细说明。孔 6 竖直向下延伸到至少在靠近超导磁铁 5 的区域 P 处，在这里磁场强度足够高，例如在 1-25T 之间，用于极化材料。中心孔 6 可以密封并可以抽到低气压，例如 1 毫巴或更低量级的气压。可以在孔 6 内包含一个样本引入装置诸如一个可拆卸的样本传输管 7，管 7 可以从孔 6 的顶部向下插入到在区域 P 内的微波腔 3a 内的一个位置。区域 P 由液体氦冷却到为发生极化足够低的温度，例如量级为 0.1 – 100 K 的温度。管 7 可以在上端以任何适合的方式密封，以便在孔 6 中保持部分真空。可以在样本传输管 7 的下端内可拆卸固定一个样本保持容器，诸如样本保持杯 9。该杯 9 意图保存引入管 7 中的任何材料。杯 9 优选用具有低比热的轻材料诸如泡沫塑料例如聚苯乙烯制造，使得杯 9 的热容量尽可能低。密封的 He 入口管 10（为容易表示用虚线表示）从孔 6 的顶部延伸到杯 9 的基部。

装置 1 另外包括从样本保持杯 9 中提取材料的装置。这些用于提取材料的装置可以包括提取管 11，它从样本保持杯 9 的基部上面一个

短的距离通过阀 14 延伸到用于溶解的被极化材料的单元 15。阀 14 可以手动，优选在计算机控制下，打开以允许在提取管 11 和用于溶解的被极化材料的单元 15 之间连通，和可以关闭以阻止这种连通。用于溶解的被极化材料的单元 15 有一个本体 16 和可以给其提供装置以加速固体溶解，诸如混合、搅动或激励装置 17，例如带刀片 19 的电动刀混合器。优选被极化材料可以与之接触的所有表面都进行涂敷以防止被极化的分子与顺磁性铁接触。用于溶解的被极化材料的单元 15 优选用产生存储磁场的装置诸如永磁铁 20 或电磁铁围绕。表述“存储磁场”意图表示在用于溶解的材料的单元 15 内部的磁场强度应该足够在至少几秒优选几分钟的期间维持超极化的材料。用于溶解的被极化材料的单元 15 可以至少部分充以适合溶解材料的溶剂 21。真空源 V 通过阀 23 连接到用于溶解的被极化材料的单元 15，阀 23 优选由计算机 28 计算机控制。用于溶解的材料的单元的底部包含一个出口 25，给其提供一个阀 27，优选是计算机控制的，用于控制用于溶解的被极化材料的单元 15 的内容物的排放。优选使用计算机控制的、或其它自动阀，因为这允许以准确和可重复方式控制阀的打开和关闭的定时。自然，可以使用操作员例如通过按压启动按钮或给计算机发布启动命令启动处理。

使用本发明的第一实施例、为产生在固态下而已被极化的被溶解的材料的溶液的方法的例子具有下面的步骤:

把形式为粉末、颗粒或珠粒的固体材料引入位于样本传输管 7 的底部的样本保持杯 9 中;

把样本传输管 7 引入孔 6，以便把样本保持杯 9 放置在具有必需的场强的磁场中，孔 6 制成真空密闭的，并抽到其工作气压;

超极化仍然是固体的材料;

用于溶解的被极化材料的单元 15 部分充以溶剂;

在开封 He 入口管 10 的上端后，孔 6 重新加压到大气压力;

如果样本保持器杯 9 在低温保持器中的液体氦的表面之下，则升高样本传输管 7，直到它高出氦的表面;

关闭出口 25 的阀 27 和打开通向真空源的阀 23 以便使本体 16 产生低气压。关闭阀 23，打开阀 14，主宰本体 16 的低气压导致在样本保持杯 9 内的提取管 11 的端部形成抽吸，He 流从 He 入口管 10 的上端

通过提取管 11 进入用于溶解的材料的单元 15。通过合适的高吸作用，He 流气体把超极化的材料通过管 11 吸入用于溶解的被极化材料的单元 15 的本体 16 中；

在固体材料被吸入溶剂的同时驱动混合、搅动和激励装置 17 以便加速溶解过程；

在材料进入本体 16 后，关闭阀 23；

在材料被溶解后通过打开阀 27 把被极化的材料的溶液通过出口 25 排出。

通过提供从极化单元中去除固体超极化材料的其它装置可以改造本发明上面的实施例。固体材料例如可以借助加压气体（如果样本在氦浴中的话例如 He）的脉冲从极化单元喷射。气体可以通过管从压缩气体瓶引入 He 入口管。或者可以想见它可以通过给该浴提供预定热量从液体氦浴中可靠产生，例如通过电阻加热蒸发一些氦。或者固体材料可以从极化单元被传输到用于使用机械装置溶解被极化的材料的单元中。例如，代替提取管 11，样本传输管 7 可以包括一个可拆卸的样本保持容器，或往复移动送件设备，用于保持极化的材料。这一可拆卸容器可以升高或降低，例如通过连接到一根电缆或绳索上，后者连接到一个驱动装置上，诸如马达或重物或弹簧或类似物体上，从极化单元到用于溶解的被极化材料的单元再返回。一旦它在用于溶解的被极化材料的单元中，则可动容器可以倾斜或以某种其它方式把固体材料沉积在溶剂中。材料容器也可以用弹簧移动，后者在材料容器被向下放入极化单元中时被张紧。当希望从极化单元中取出容器时，使用弹簧的张力迅速把容器从极化单元中拉出；或者可以在样本保持器中包括一个高温超导体回路和通过围绕的线圈在这一回路中感应电流。电流可以在这一方向上感应，使得它建立一个与主磁场相对的磁场，从而从样本接收管中推出样本保持器。

为限制溶解的材料的极化损失，应该这样安排传输装置，使得被极化材料在从低温保持器的高磁场内部向用于溶解的材料的单元或其它容器或设备的磁场内部传送时它的传输时间小于材料的 T_1（自旋晶格）松弛时间。优选这一传输时期这样短，使得它产生的极化损失小于 99%，更优选小于 90%，甚至优选小于 10%。通过减少在用于溶解的被极化材料的单元中的压力或调节机械传输装置的速度等可以减少传

输时间。在从极化单元传输被极化的材料期间，随着被极化材料从超导磁场移开，围绕它的磁场减小。一些材料的极化在只有几秒或甚至更短时间后在低磁场中松弛。在这些场合，可以通过使用靠近材料的永磁铁、超导或电阻回路至少在传输期间临时提供强的局部磁场。另外，传输距离和传输时间优选尽可能短。为实现最好的结果，极化单元和用于溶解的被极化材料的单元优选放在强磁场中，例如数量级为0.1-25T。对于本领域技术人员显然，在任何场合所需要的实际磁场强度将随固体的类型和使用的溶解方法变化。对于一些分子，在溶液中的松弛依赖于温度，可以选择为该溶液的最优温度尽可能长地保持极化。一般，但是并非总是，磁场在溶解期间应该尽可能强。在溶解处理期间的最小 T_1 通常随磁场的增加而增加。另外，松弛时间依赖于磁场和可以在溶液的传输期间（例如在从极化装置传输溶液到成像磁铁期间）施加的适合的磁场。

为在把固体超极化材料传输到用于溶解的被极化材料的单元期间使其保持尽可能低的温度，优选使用用于用于管的具有低热导率和低比热的材料，例如，特氟纶™、聚氨酯、硅等。另外，管可以制成双层壁和/或镀银，以便减少由传导和/或辐射引起的热传输。

在图 2 中示意表示的本发明的第二实施例中，可以在使材料仍然在低温保持器装置 1 中的同时执行对在样本保持杯 9 中的超极化材料的溶解。这可以通过提供一个溶剂引入装置实现。这例如可以通过给阀 23 供应一个合适的高压气体或液体 HP 例如空气或氦或溶剂实现，这在图 2 中用点线表示。

使用本发明的第二实施例、为产生在固态下被极化的固体材料的溶液的方法的例子具有下面的步骤:

把形式为粉末、颗粒或珠粒的固体材料引入位于样本传输管 7 的底部的样本保持杯 9 中;

把样本传输管 7 引入孔 6，以便把样本保持杯 9 放置在具有必需的场强的磁场中，孔 6 制成真空密闭的，并抽到其工作气压;

超极化仍然是固体的材料;

用于溶解的被极化材料的单元 15 部分充以溶剂;

孔 6 重新加压到大气压力，并开封 He 入口管 10 的上端;

如果样本保持器杯 9 在低温保持器中的液体氦的表面之下，则升

高样本传输管 7，直到它高出氦的表面；

关闭出口 25 的阀 27 和调节阀 23，使得它连接本体 16 到高压气体或液体源 HP，使得在本体 16 中发生过压。打开阀 14。这导致溶剂从本体 16 被强迫进入样本传输管 7。一旦给样本传输管 7 提供足以溶解固体材料的体积或更多溶剂时就关闭阀 23。样本传输管 7 中的溶剂开始接触并溶解样本保持杯中的超极化的固体材料。提供作用于样本保持杯 9 中的材料的可选混合、搅动或激励装置（未示出）以便加速材料的溶解；

如果希望从低温保持器（不是在现场分析）中抽出溶解的超极化材料的溶液的话，则打开通向真空源的阀 23，使得在本体 16 中出现低压。这导致在样本传输管 7 内的管 11 的端部形成抽吸，He 流从 He 入口管 10 通过管 11 进入用于溶解的材料的单元 15。这一 He 流把超极化的材料通过管 11 吸入用于溶解的被极化材料的单元 15 的本体 16 中；

在材料和溶剂进入本体 16 后，关闭阀 23；

在本实施例中在用于溶解的材料的单元中的混合、搅动或激励装置 17 是任选的，但是如果提供它的话，则可以在预定时间期间内驱动它，以便保证固体材料被完全溶解；

然后可以打开阀 27 把被极化的材料的溶液通过出口 25 排出。

优选例如由计算机（未示出）进行控制使这一方法自动进行，和提供计算机控制的驱动器（未示出）来操作阀和混合、搅动或激励装置。

在本发明的另外一个实施例中，可以通过简单地在样本传输管 7 的上开口端注入溶剂而给样本保持杯 9 增加溶剂。然后可以以任何适合的方式吸入溶剂和溶解的被极化材料的溶液，或者通过注射入更多溶剂或气体等通过出口逐出溶液。

当如在本发明的第二实施例中那样通过在极化单元中引入溶剂把极化的固体材料带入极化单元中的溶液中时，被极化的固体材料在被保持在极化单元的强磁场内或靠近磁铁的强磁场的同时被溶解。如果材料在氦（或氮）浴中被极化，则可以把该材料从浴中升起以在溶解前排出液体冷却剂。该样本仍然经受极化单元的磁场的重要部分。然后可以把溶剂引入样本保持杯中与固体材料混合，以迅速溶解固体，其后溶液用注射器（手动或自动）或由上述流体系统抽出，和注射入

要成像的物体中或径直由溶液 NMR 分析。

在把被极化的固体材料在极化单元中变成液相时必须考虑几个因素。如上所述，一个因素是进入极化单元的液体的热损失，因为重要的是当它与冷的样本保持容器和固体材料接触时它不冻结。因此，添加的溶剂的量应该具有这样的整体热容量和比热容量，使得它有足够的热能来防止它在溶解固体材料时被冻结。水是溶剂的一种良好选择，由于它有高的比热容量和凝固的高潜伏能。当样本要在体内使用时也要为生物理由选择溶剂。其它适合的溶剂是诸如 Ringer 的醋酸盐的生物缓冲剂。当要使用 NMR 光谱学或分析用高分辨率 NMR 光谱学分析样本时，很宽范围的溶剂是可能的，而使用具有防冻添加剂例如甘油的水特别具有优点。另一个重要的因素是引入溶剂的管线的设计和样本保持容器的设计。优选具有低热导率和低比热容量的轻材料以便当把管线向下放入孔中时由溶剂引起的热能损失和对样本保持容器的能量损失保持到最小。典型的合适的材料是特氟纶™、聚氨酯、PEEK、Aerogel™(气凝胶)和 Perlite™(珍珠岩)。使用双壁管线(内管可以在溶剂添加前立即插入)也是有用的。另外排空双壁管的壁之间的空间是有利的。管可以镀银或涂敷绝缘薄膜(例如铝化 Mylar™(聚脂薄膜))。在管线上缠绕阻热线或薄膜以改善控制样本温度的装置也可以是有利的。另一个要考虑的因素是用于制造样本传输管和所用的任何样本保持器的材料。这里适用上面同样的材料选择标准，但是陶瓷材料在这里特别适合。例如，使用具有多孔的陶瓷或泡沫塑料材料是有用的，当液体水或其它溶剂不能通过壁流通时它能使超流体氦容易地通过样本接收管和/或样本保持器的壁流通以冷却固体材料。这允许材料通过浸入在位于液体氦浴中的形式为杯或端部封闭的管的样本保持容器中冷却，然后把该容器抬起到液体氦的表面之上，使得在加水前通过容器的孔排出液体氦。样本溶解后，在体内应用的场合，样本必须从样本保持器中取出。这可以或者通过上面说明的本发明的方法例如流体系统进行，这里液体通过样本保持器被泵出，或者通过吸出或加压样本容器，在用于溶解的被极化材料的单元内的极化单元外部收集溶液，例如在注射器中，使得为注射入对象作好准备。

在第三实施例中，可以想象在作为极化单元和溶解单元的同一仪器中提供分析用 NMR 仪器。这在图 3 中用多个分析线圈 31-31”表示，

亦即核磁共振成像线圈和/或核磁共振光谱学线圈。可以用于磁场补偿和 NMR 信号获得的线圈可以放置在从高分辨率分析用 NMR 知道的位置。在这一场合，用于溶解的被极化材料的单元正是样本保持杯，传输时间是零秒。这一点是有利的，因为在这一场合在执行分析亦即成像或光谱分析时不需要把样本移动到超导磁铁的磁场之外。另外浸在液体氦内的线圈的低操作温度改善它们的信噪比一个（大于 3 的）显著的因子。涉及场强的需求对于极化和 NMR 检测可以不相同，和可以提供装置用于从磁铁的一部分移动样本到另一部分。NMR 检测可以以在比为 DNP 处理最优的磁场较低或较高的磁场下有利地进行。因此，一种实施将是在磁铁的下边缘（亦即在较低的磁场中，例如 3.35T）在冷的氦气体中执行 DNP 极化。然后必须补偿这一区域的磁场到需要的同质性。样本在被极化后可以升到磁铁中心（这里具有较高场强，例如 9.4T，和同质性）被溶解和 NMR 检测。另外，样本可以被升到一个中间位置被溶解，然后移动到磁铁中心进行 NMR 检测。

本发明的一个可能的变化是结合多个样本保持器到装置中，以便可以同时或顺序极化几个样本和一个接一个被排出或溶解。还可能使用这样的系统，其中同时溶解和分析几个样本。对于本领域技术人员显然，可以以许多不同方式形成多样本保持器系统，例如使用一个圆盘传送带类型的保持器或栅格型保持器。

在第四实施例中，可以提供带有根据本发明的装置的现有技术 NMR 装置以便产生可以由 DNP 进行高极化的样本的设备。为这样做，需要给 NMR 装置提供一个位于磁场中间的低温空间。为实现这一点，可以给任何具有适当宽度孔尺寸的普通 NMR 磁铁如下述装备一个流体低温保持器和仪表装置，以便允许产生具有 DNP 增强的核子极化的分子溶液。流体低温保持器是一个真空绝缘腔，它可以插入正常设计具有室温孔的磁铁的孔中，从而允许由冷的致冷剂流降低孔的温度。流体低温保持器通常通过一条传输线连接到外部致冷剂源，而进入流体低温保持器的致冷剂流冷却磁铁的孔和形成低温空间。可以给流体低温保持器装备装置，如下面说明，以允许由 DNP 极化固体样本，也可以给它装备仪表装置，如下面说明，以检测固态和溶液中的核子信号。注意，在用于 NMR 分析或生产超极化成像剂的专用 DNP 系统中，优选把低温空间结合到磁铁低温保持器中。

上面说明的实施例公开了一个 DNP 装置，它以在原处的方法执行本发明（亦即极化、溶解和 NMR 检测都在同一设备内执行）。它的缺点在于现有的 NMR 分光计不能为 DNP 增强的光谱学使用容易地重新配置。为克服这一缺点，现在说明本发明的另外一个实施例，它示于图 6，其中，一个 DNP 装置 71 安排在 NMR 分光计 77 附近并可用一个被极化材料的传输线 76 连接到分光计 77，DNP 装置 71 包括一个磁场产生单元 72，例如超导磁铁、永磁铁或电磁铁，还给 DNP 装置 71 提供一个内冷却空间 73，其中可以放入样本和安排例如由微波源 74 和波导装置 75 组成的微波产生单元以极化样本。在该 DNP 单元中可选提供另外的 NMR 线圈 78 以便量化在固态和/或溶液中的样本的磁化。被极化的样本可以作为固体从冷却空间中抽出和在用于极化的材料 79 的单元中溶解（用在 DNP 装置 71 和 NMR 分光计 77 之间的虚线表示），或如上所述它可以在原处溶解。相对于 NMR 磁铁放置 DNP 设备时存在一些灵活性。然而优选距离尽可能短以便减少溶解的被极化材料在 DNP 装置和 NMR 分光计之间的传输时间。这一结构的优点在于，它可以为现有 NMR 分光计作为升级提供。用于 DNP 超极化的 NMR 分光计的重新配置迅速而容易。现有 NMR 探针（流动探针）可以容易地接口并可以吸纳当前 NMR 技术的全部优点。被极化的液体样本应该尽可能快地离开 DNP 设备和为立即进行 NMR 分析放在流动探针活动区域，因此一旦样本在 NMR 分光计中时就需要准确定时整个极化、溶解、传输过程和触发 NMR 激励/获取。这一点可以方便地由计算机控制，以便保证为液体的传输时间和在它到达 NMR 分光计和触发 NMR 激励/获取之间的延迟优选短于核子 T_1。

图 4 示意表示通过溶剂加热和注射装置 41 的一个实施例的横断面部分，其适合用于注射加热的溶剂到样本保持容器中，例如在低温保持器中的样本保持杯。溶剂加热和注射装置 41 包括一个压力容器 43，它能抵抗至少 2 巴，优选 10 巴的压力，该压力容器 43 可以通过诸如包绕在压力容器 43 上的加热线圈 45 的加热装置加热，和可通过开关或继电器 46 连接到电源 47。优选压力容器 43 例如通过围绕它的绝缘护套 49 热绝缘。给压力容器 43 提供一个入口 51，其可通过入口管 53 和入口阀 55 连接到溶剂源 57，和提供一个出口，其可通过出口管 61 和出口阀 63 连接到样本保持容器（未示出）。一个压力传感装置诸如

压力传感器 65 可连接到溶剂加热和注射装置 41，以便测量和可选显示压力容器 43 中的压力。溶剂加热和注射装置 41 以下面的方式工作：

出口阀 63 关闭，阀 55 打开，以允许足以溶解被极化的样本的数量的溶剂进入压力容器 43，然后阀 55 关闭；

开关 46 关闭，使得加热线圈 45 可连接到电源 47，压力容器 43 中的溶剂被加热；

温度的升高引起溶剂开始沸腾，这引起压力容器 43 内部的压力上升；

当由压力传感器 65 记载的压力达到一个预定值时，例如 2 巴或 5 巴，它对应于为溶解样本需要的温度，断开电源 47，出口阀 63 打开，超过存在于压力容器 43 内的环境压力的过压力使溶剂通过出口管 61 迅速喷到样本保持容器，在这里它溶解样本。

如虚线所示，优选阀 55 和 63、压力传感器 65 和加热线圈 45 连接到诸如计算机 67 的控制装置。优选给计算机 67 提供用于控制溶剂加热和注射装置 41 的软件和，如果可应用的话，和用于控制从样本保持容器中去除溶解的被极化样本的装置的软件。

可以把样本保持器和合适的微波结构放在冷却空间中，以便实现对样本的微波照射。微波结构可以是附接到波导管（如在图 5 表示）的末端的喇叭天线或者腔，或一组 Fabry-Perot 镜或任何适合的微波照射结构。该微波结构优选设计为用作微波的共振腔以便增加在该微波结构中的微波场的强度。对于较低的频率（小于大约 200 GHz），可以方便地使用波导管来引导波到照射结构中。选择波导管的几何形状和大小以便减少微波损失。优选设计波导管对低温空间有尽可能低的热负载，和可以例如用镀银薄壁不锈钢制造。也可以使用波状波导管。在较高的频率下，可以使用类光学方法，和可以用透镜和镜子引导微波。微波结构优选具有开孔以允许容易地更换样本和高效地冷却样本。一个合适的微波振荡器产生微波，例如 IMPATT 二极管振荡器，或 IMPATT 放大的 Gunn 振荡器，或 BWO 或类似振荡器。此外，微波振荡器可以是用于照射样本的共振结构的一个集成部分。这样产生微波的活动的装置可以物理上放在靠近样本的磁铁中，从而可以减少传输损失。

图 5 表示极化装置 3a~3b 的实施例的一部分的透视图，该极化装

置打算放在 DNP 系统的低温保持器内部。它包括一个微波腔 3a，其通过波导管 3b 连接到微波能源（未示出）。腔 3a 具有一个基本为圆筒状的外壁 3d、上端板 3e 和下端板 3f。腔 3a 用微波反射材料诸如黄铜制成。上端板 3e 有一个中心圆形开孔 3g，其直径适于允许样本保持杯 9（未示出）通过进入腔 3a。上和下端板 3e、3f 具有多个切口 3h，它们由微波反射网 3i 覆盖，该网允许液体氦进入腔 3a 同时阻止微波通过切口 3h 从腔 3a 离开。腔 3a 安装在波导管 3b 的下端 3j 上，而在腔 3a 的壁 3d 上的槽 3k 与在波导管 3b 的下端 3j 上的相似的槽 31 对齐，以便允许微波从波导管 3b 进入腔 3a。使槽 3k、31 的大小适于优化微波流进入腔 3a。例如，如果腔的内直径是 28 mm，波导管 7 的内部高度是 28 mm 和内部宽度是 7 mm，则槽可以是 5-10 mm 高和 2-7 mm 宽。波导管 3b 的下端 3j 朝底部变细以便用作微波反射器以增加耦合到腔 3a 的微波能量的数量。适当的变细角度依赖于波导管的尺寸、使用的微波频率和槽 3k、31 的大小，但是可以从大约 5° 到 60° ，但是优选从 15° 到 30° 。调节腔 3a、波导管 3b、槽 3k、31 的大小，使得腔 3a 用作微波能量的共振腔。为测量在样本保持杯中所包含的样本的极化，可选给该腔提供一个中心 NMR 提取线圈 51。这可以适当地使用用 PTFE 制造的圆筒 53，取决于静态磁场取向，螺旋状或鞍状铜绕组（未示出）并连接到适当的传感装置上。

在本实施例中，样本放置在样本保持杯 9 中，而样本保持杯向下放进腔 3a 的中心（如果有提取线圈的话放在提取线圈内）。激活微波辐射源和照射样本。然后可以借助上述的方法溶解（亦即在低温保持器内原处或在低温保持器外部用于溶解的被极化的材料的单元中）和把溶解的被极化的样本保持在用于溶解的被极化的材料的单元中，或者在强磁场中的某些其它容器中（例如样本保持杯），如果需要的话。

在根据本发明的腔的第二实施例中，下端板 3f 具有和样本保持杯 9 同样直径的中心孔 3m。这允许样本保持杯 9 向下通过腔 3a 和从它的底部出去。可以给样本接收容器提供多个竖直分开的样本保持杯。这些杯的每一个可以具有腔 3a 的高度或它的一部分。如果它们和腔 3a 的高度相同，则可能把在一个杯中的第一样本暴露给在腔 3a 中的微波，而在第二杯中的第二样本放置在腔外，但是仍然非常接近强磁场。当第一样本被足够极化时，可以竖直移动样本接收容器，以便在第二

杯中的第二样本处于腔 3a 中，而在第一杯中的被极化的第一样本在腔 3a 外面的磁场中保持极化。可以重复这样做直到所有样本被极化，然后可以把所有样本同时溶解，使用一个或者多个为从样本传输管中提取材料的装置。另外可选，把每一个极化的样本依次和在液相下存储在 DNP 单元的强磁场中的它的杯（因此它是用于溶解的被极化材料的单元）内、或者在成像或光谱测定法装置的磁场中的用于溶解的被极化材料的另外的单元中溶解。

对于许多分析应用来说 NMR 检测是特别希望的。对于其它的应用 NMR 检测选择性提供核子极化的测量。NMR 检测线圈可以具有任何已知的设计，例如螺线管形或鞍形。通常线圈（电感）用一个电容器调谐到 NMR 频率并匹配电缆连接的特性阻抗。可以把 NMR 线圈调谐和匹配一些频率，以便检测感兴趣的核子。可以把电容器安装到靠近冷却空间中的线圈的附近。这将允许得到最高的 Q 值。在不能使电容器靠近线圈的场合，可以把它们放在冷却空间外面而通过一条传输线连接到低温空间。传输线可以是同轴、双绞线对、带状线、或任何其它适合的电缆连接。其选择是在对冷却空间的热负载和信号衰减之间的折衷。可以想像到几个线圈。它们可以为两个 NMR 频率调谐和允许在固体和液相两种场合执行双共振 NMR（解耦合、交叉极化等）。这也允许同时检测多于一种核种类的核子。这样分光计必需有多个接收器。可选，顺序获得各个核子的 NMR 信号。为了允许在一个短的时间内分析多个样本，可以提供为移动样本的样本传送带。另外，可以用光学装置检测固体材料的溶解，因为为执行可重复产生的 NMR 分析，重要的是均匀溶解要被检查的材料。这一点可以通过使用在 NMR 分析腔内或外的可选光学光检测装置检查。因为某些感兴趣的核子可以具有非常短的 T_1 值，因此一旦结束溶解过程就可靠地分析可能是很重要的。因此优选安排装置为所有感兴趣的核子同时激励/检测。如果 NMR 检测电路被冷却，则得到较好的信噪比。此外，信号放大器的冷却常常是有利的。因此信号放大器可以放置在靠近 NMR 检测电路优选放在冷却空间内。超导线圈和 SQUID 检测器是其它可用于改善信噪比的装置。

图 7 表示一种可用于简单的极化测量的简单而便宜的电路。该装置是一个简单的无线电频率磁共振分光计。可以使用这种装置来决定固体样本材料在溶解和使用任何先前说明的检测线圈前的极化。RF 电

路包括一个 VCO（电压可控的振荡器）81、一个定向耦合器 83、一个 180 度混合器 85、混频器 87、LNA（低噪声放大器）89、低通滤波器 91、PC 数据获取卡 93、和调谐的和匹配的 MR（或激励）线圈 95（给出磁场 B_1），该线圈安排用于在横截着来自静磁场线圈 97 的静磁场 B_0 的方向上提供几乎均匀的磁场。调谐线圈 95 到 MR 频率和使其匹配传输线的特性阻抗（例如 50Ω）。VCO 81（或函数发生器）产生一个连续的波信号，其由定向耦合器 83（分配器）分成两个信号，一个驱动混合器 87 的本地振荡器，另一个到 180 度混合器 85 供给 MR 线圈 95。可以使用固定衰减器（未示出）以调节信号电平。VCO 81 应该能够在足够的频率范围上被频率调制以覆盖感兴趣的谱范围。调制率通常可以是 5-50Hz，调制信号与信号获取（信号平均）同步提供。优选从 PC 数据获取卡 93 产生调制信号和信号获取，和该信号可以为进一步的数据分析方便地使用。当通过磁共振扫频时观察反射系数的改变。反射信号由 LNA 89 放大并供给混合器 87。通过调节电缆的长度可以选择吸收或散射信号。MR 线圈 95 的带宽自身产生一个抛物线基线，它必须从信号中减去。该基线可以在引入样本前获取，或它可以在信号区域外部配备一个多项式函数（或样条函数）。可以以一些方式为最优性能调节线圈的带宽，例如阻性阻尼，能给出更好结果的过耦合，或优选通过用 LNA 89 主动地加载线圈 95。在这一频率区域内的被调谐的线圈的自然带宽是几百 Hz，对于大多数应用来说不能提供足够的带宽。阻性阻尼增加有用的带宽到可接受的程度。然而，这通过增加的平方根影响了信噪比。这在某种程度上可以接受，因为 VCO 的振幅和相位噪声经常决定信噪比。磁场可以是从几个 mT 到许多 T 的任何磁场，取决于 VCO 81 的旋转和频率的旋磁比。

对于本领域技术人员显然，在根据本发明的方法中，强磁场的存在和可选提升的/优化的溶剂温度、激励、和精细分割的固体样本使在溶解期间的磁化损失最小。在溶解任何特定固体极化的材料期间保持的极化的量依赖于，除别的事项外，下面的因素：被极化材料的组成，材料的形成和尺寸（例如它是珠粒、粉末、颗粒或者它以固体块存在），用于溶解它的溶剂，溶剂温度，溶解速度，溶解在其内发生的磁场。通过为每一材料优化这些因素，可以使极化损失变得忽略不计。当样本保持在高极化水平时溶解它的优化条件可以从实验迅速发现。下面

的实验结果表示改变溶解样本需要的时间的结果，所有其它变量保持不变：

在 D_2O 中在 360K 的温度下在 3 秒内在 3.35T 的磁场中溶解掺有 15mM OX063 的直径为 1mm 的 HP001（1-羟甲基-1-13C-环丙基）-甲醇珠粒产生的极化损失小于 10%。在 8 秒内溶解同样的物质产生的极化损失为 69%。在 12 秒内执行对同样的物质的溶解引起的极化损失为 97%。这些结果可重复产生和允许在估计以不同速率溶解期间的极化损失程度。这样，这些结果表示在 12 秒内溶解 HP001 导致极化损失小于 99%（实际 97%），在 8 秒内溶解 HP001 导致极化损失小于 90%（实际只有 69%）和在 3 秒内溶解 HP001 引起极化损失小于 10%。更迅速溶解，例如通过更大激励或更高的溶剂温度导致在固体和液体状态之间甚至更小的极化损失。

上述实施例意在说明本发明而并不打算限制由下面的权利要求主张的保护范围。

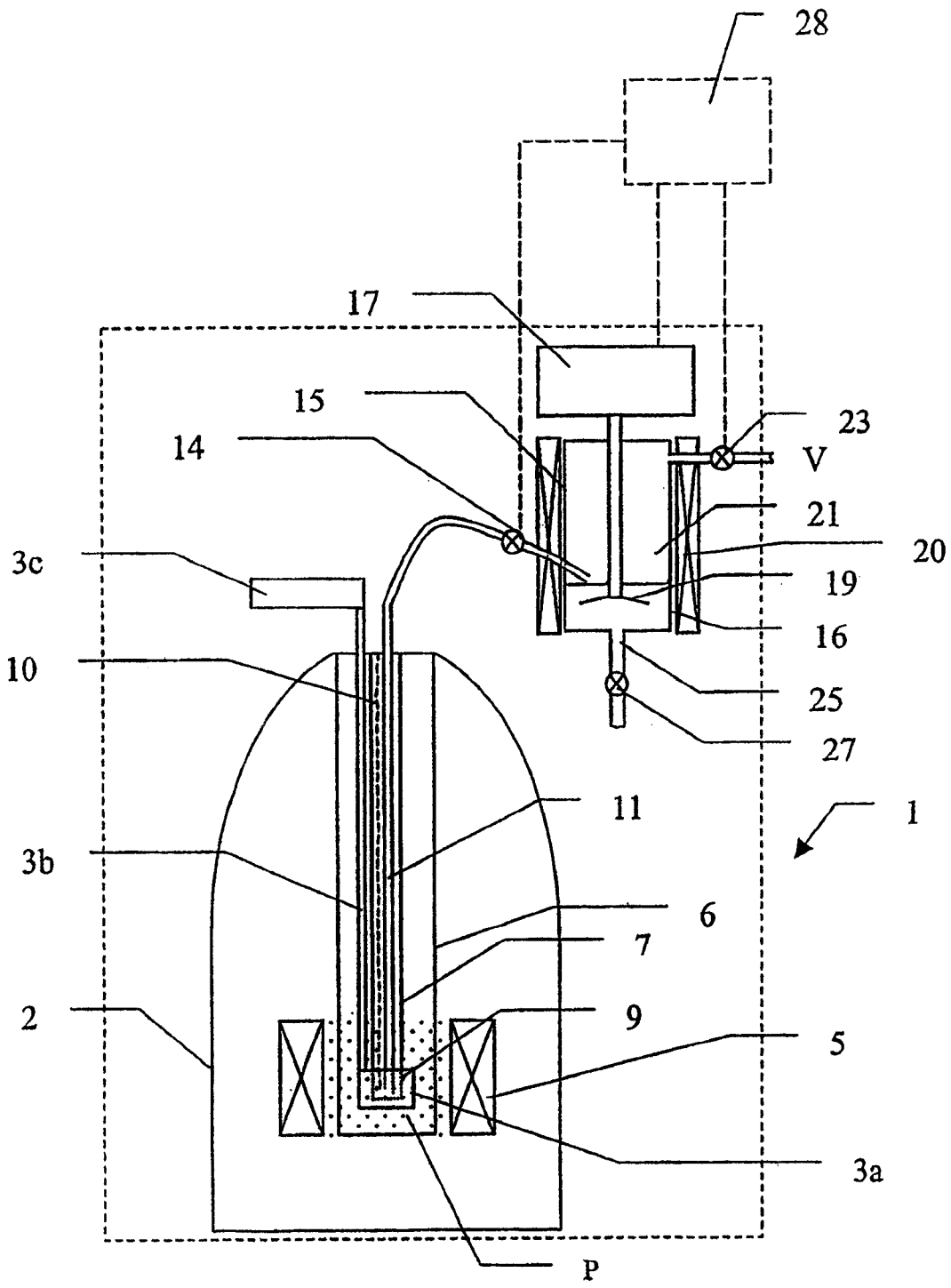


图 1

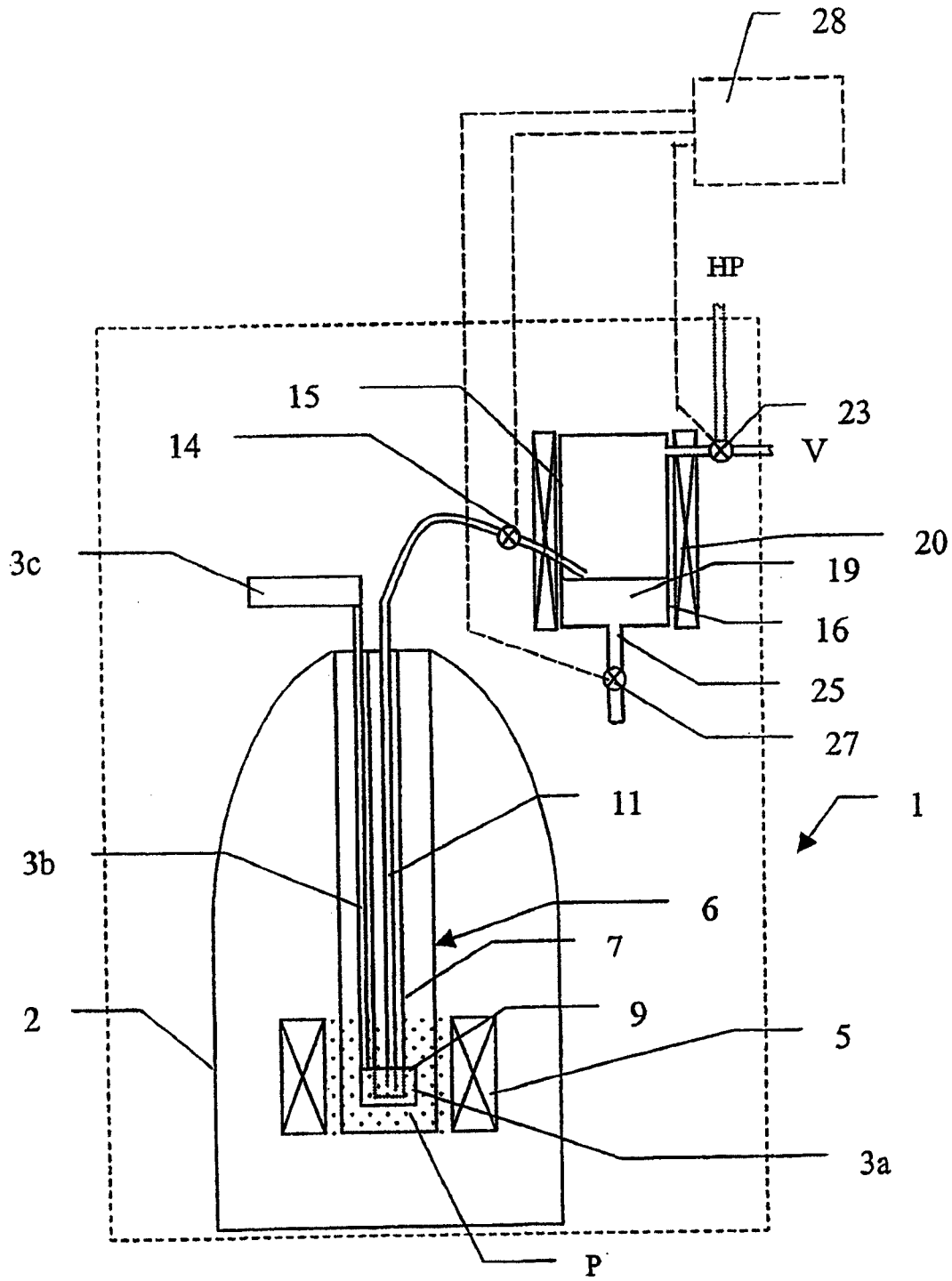


图 2

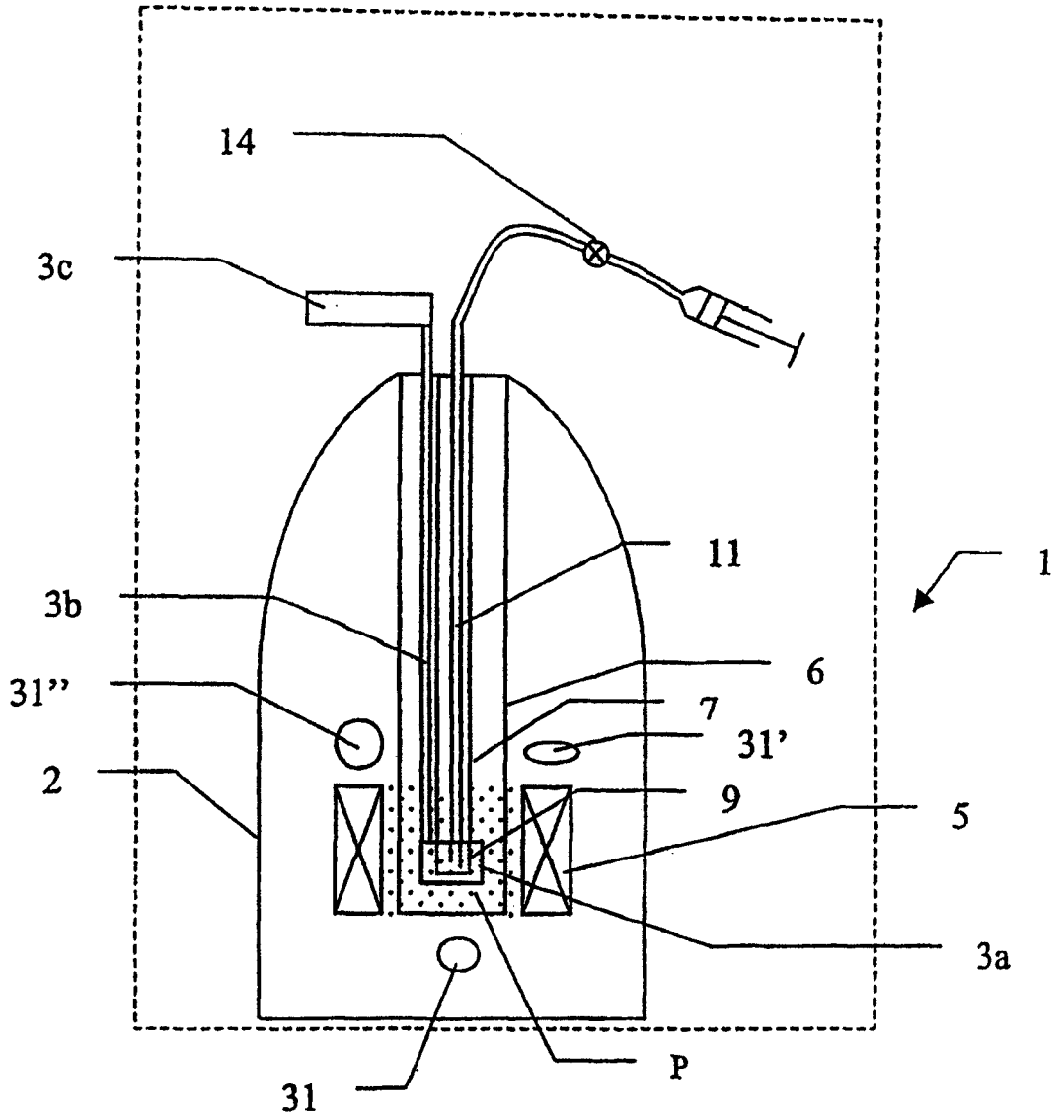


图 3

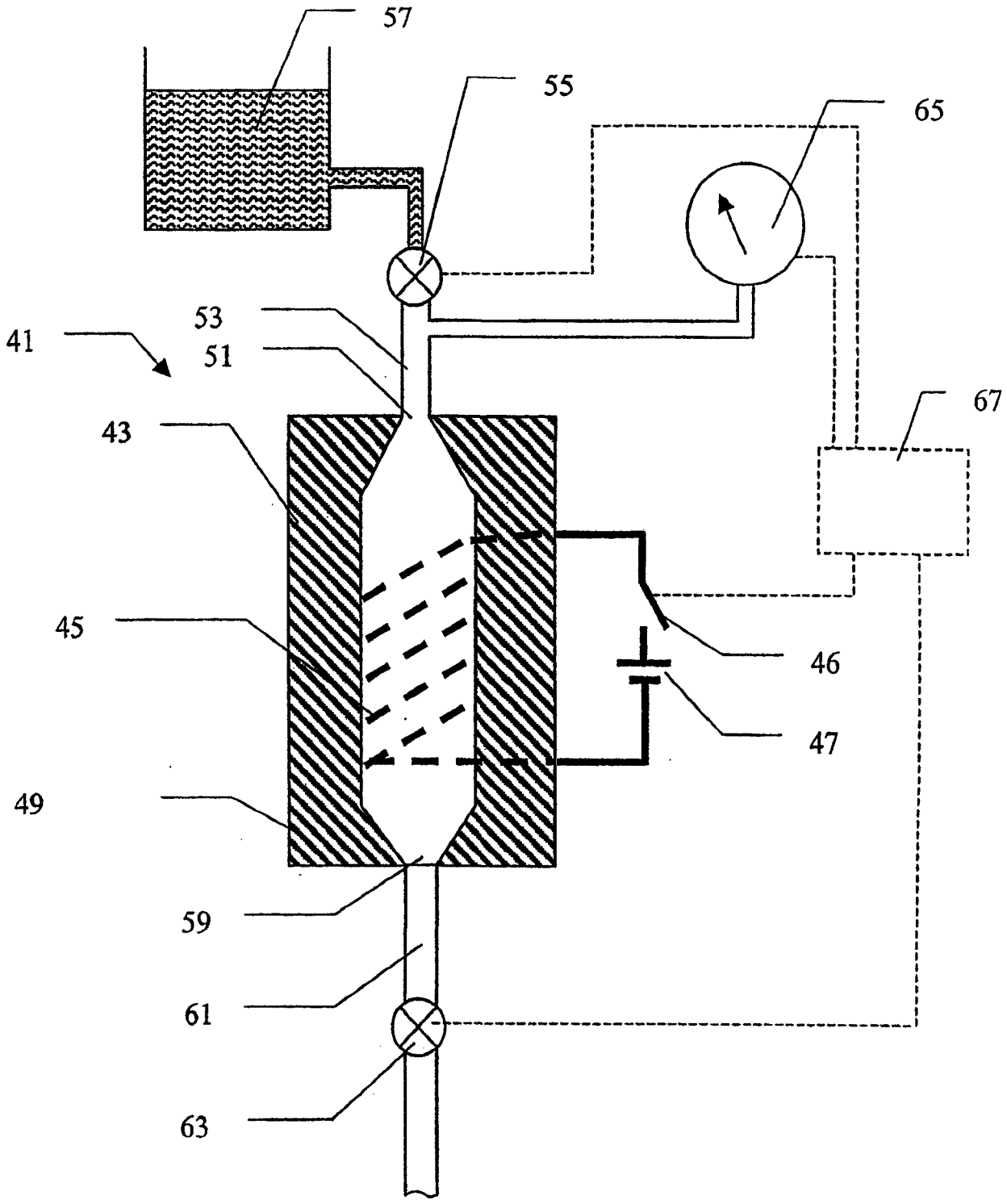


图 4

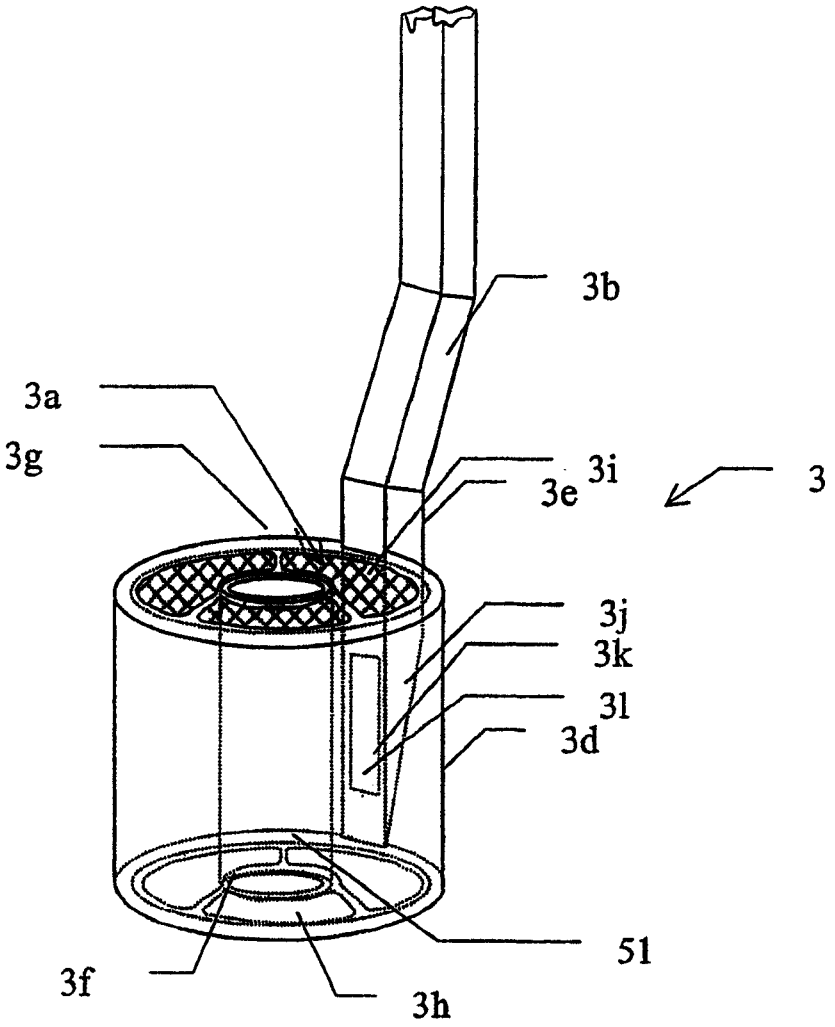


图 5

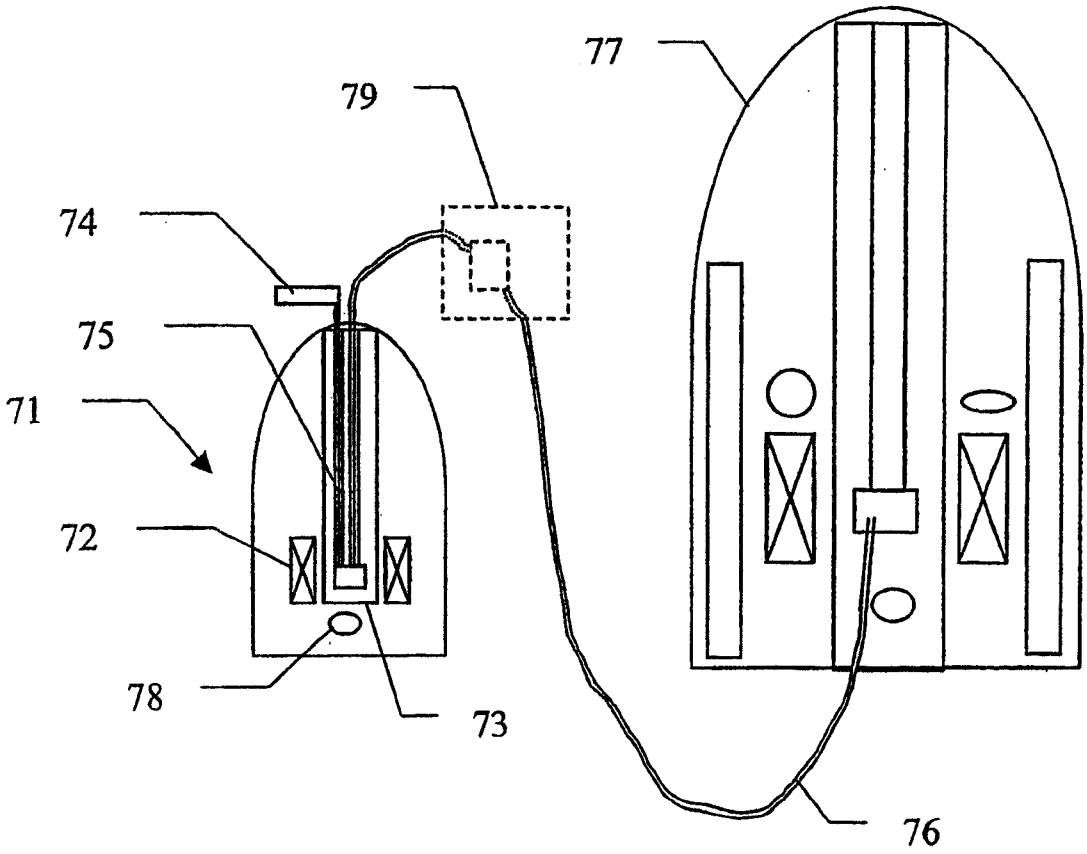


图 6

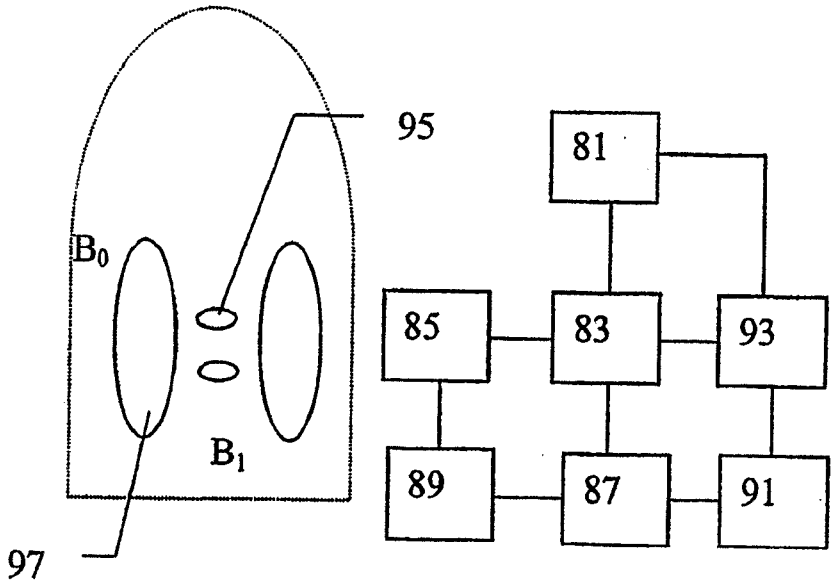


图 7