



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.

A61B 10/00 (2006.01)

(45) 공고일자

2007년03월27일

(11) 등록번호

10-0699396

(24) 등록일자

2007년03월19일

(21) 출원번호	10-2000-7007423	(65) 공개번호	10-2001-0040318
(22) 출원일자	2000년07월04일	(43) 공개일자	2001년05월15일
심사청구일자	2003년12월23일		
번역문 제출일자	2000년07월04일		
(86) 국제출원번호	PCT/GB1998/003904	(87) 국제공개번호	WO 1999/35508
국제출원일자	1998년12월23일	국제공개일자	1999년07월15일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 크로아티아, 인도네시아, 시에라리온, 짐바브웨, 세르비아 앤 몬테네그로, 가나, 감비아, 그라나다, 인도,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장

9800158.9	1998년01월05일	영국(GB)
9813795.3	1998년06월25일	영국(GB)

(73) 특허권자

지이 헬스케어 에이에스
 노르웨이 오슬로 니코비엔 2(우편번호 0485)

(72) 발명자

아르덴크재르-라센, 잔, 헨릭
 스웨덴에스-20512말모이데온니코메드이노베이션에이비

악셀슨, 오스카
 스웨덴에스-20512말모이데온니코메드이노베이션에이비

콜만, 클래스
 스웨덴에스-20512말모이데온니코메드이노베이션에이비

위스트랜드, 라르스-고란
스웨덴에스-20512말모이 데온니코메드이노베이션에이비

한슨, 죄르주
스웨덴에스-20512말모이 데온니코메드이노베이션에이비

레온바흐, 이브
덴마크디케이-2791드라고르세인트매글비스트란드 베주5

피터슨, 스테판
스웨덴에스-20512말모이 데온니코메드이노베이션에이비

(74) 대리인
주성민
김영

(56) 선행기술조사문헌
WO 98 01766 A
WO 98 30918 A
* 심사관에 의하여 인용된 문헌

심사관 : 이충호

전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 자기 공명 연구 방법

(57) 요약

본 발명은 (i) 높은 T_1 제제의 과분극된 고체 표본을 생리적으로 허용가능한 용매중에 용해시켜 높은 T_1 제제의 과분극 용액을 제조하는 단계; (ii) 단계 (i)에서 상기 높은 T_1 제제의 고체 표본의 과분극화가 분극제에 의해 수행된 경우, 상기 높은 T_1 제제로부터 상기 분극제의 전부, 실질적으로 전부 또는 일부를 임의적으로 분리시키는 단계; (iii) 상기 과분극된 용액을 표본에 투여하는 단계; (iv) 높은 T_1 제제의 MR 영상화 핵에서 핵 스픬 전이를 여기시키도록 선택된 주파수의 제2 방사 (radiation)에 상기 표본을 노출시키는 단계; (v) 상기 표본에서 자기 공명 신호를 검출하는 단계; 및 (vi) 상기 검출 신호로부터 영상, 동적 유동 데이터, 확산 데이터, 관류 데이터, 생리적 데이터 또는 대사적 데이터를 임의로 생성하는 단계를 포함하는, 상기 과분극된 용액중 높은 T_1 제제가 5초 이상의 T_1 치(0.01-5 T의 자기장 범위내 및 20-40°C의 온도 범위에서)를 갖는 것인, 표본, 바람직하게는 인간 또는 인간 이외의 동물 신체의 자기 공명 연구 방법을 제공한다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.
삭제

청구항 2.
삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

청구항 31.

삭제

청구항 32.

삭제

청구항 33.

삭제

청구항 34.

삭제

청구항 35.

삭제

청구항 36.

삭제

청구항 37.

삭제

청구항 38.

삭제

청구항 39.

삭제

청구항 40.

삭제

청구항 41.

삭제

청구항 42.

삭제

청구항 43.

삭제

청구항 44.

삭제

청구항 45.

삭제

청구항 46.

삭제

청구항 47.

삭제

청구항 48.

삭제

청구항 49.

삭제

청구항 50.

삭제

청구항 51.

삭제

청구항 52.

삭제

청구항 53.

삭제

청구항 54.

삭제

청구항 55.

삭제

청구항 56.

삭제

청구항 57.

삭제

청구항 58.

삭제

청구항 59.

삭제

청구항 60.

삭제

청구항 61.

삭제

청구항 62.

삭제

청구항 63.

삭제

청구항 64.

삭제

청구항 65.

삭제

청구항 66.

삭제

청구항 67.

삭제

청구항 68.

삭제

청구항 69.

삭제

청구항 70.

삭제

청구항 71.

삭제

청구항 72.

삭제

청구항 73.

삭제

청구항 74.

삭제

청구항 75.

삭제

청구항 76.

삭제

청구항 77.

삭제

청구항 78.

삭제

청구항 79.

삭제

청구항 80.

삭제

청구항 81.

삭제

청구항 82.

삭제

청구항 83.

삭제

청구항 84.

삭제

청구항 85.

삭제

청구항 86.

삭제

청구항 87.

(i) 분극제를 사용하여 과분극시킨 높은 T_1 제제의 과분극된 고체 샘플을 생리적으로 허용가능한 용매중에 용해시켜 높은 T_1 제제의 과분극 용액을 제조하는 단계;

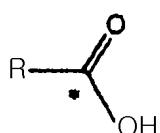
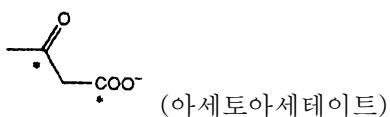
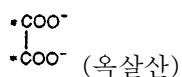
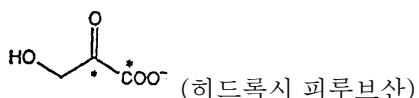
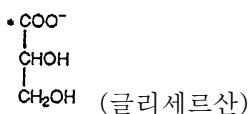
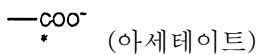
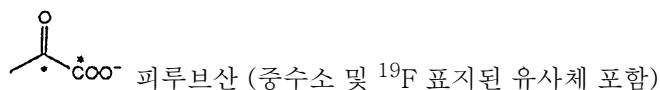
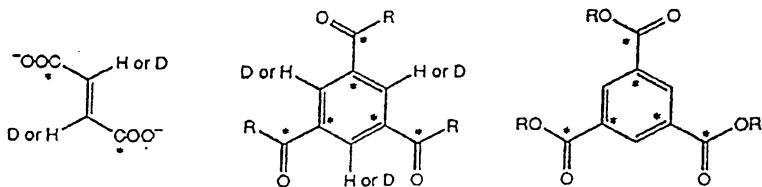
(ii) 상기 과분극된 용액을 인체를 제외한 표본에 투여하는 단계;

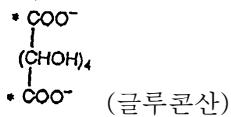
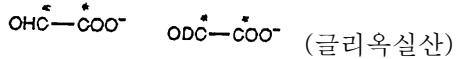
(iii) 높은 T_1 제제의 MR 영상화 핵에서 핵 스펜 전이를 여기시키도록 선택된 주파수의 조사(radiation)에 상기 표본을 노출시키는 단계; 및

(iv) 상기 표본에서 자기 공명 신호를 검출하는 단계를 포함하고,

상기 과분극된 용액중 높은 T_1 제제가 5초 이상의 T_1 치(0.01-5 T의 자기장 범위내 및 20-40°C의 온도 범위에서)를 갖고, 또한 상기 높은 T_1 제제가 하기 (1) 내지 (13)으로 이루어진 군(*는 ^{13}C 풍부화된 위치를 나타낸다)으로부터 선택된 것인, 인체를 제외한 표본의 자기 공명 연구 방법.

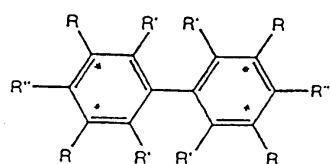
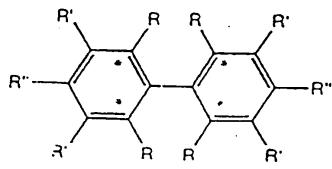
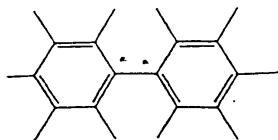
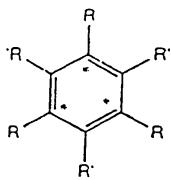
(1) 1 내지 4 개의 카르복실기를 갖는 카르복실 화합물:





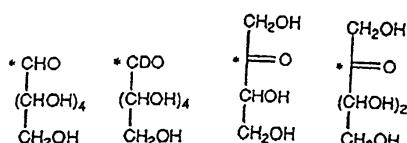
(상기 식에서, R은 임의의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 부분을 나타내고, 바람직하게는 고치환 탄소 원자, 특히 바람직하게는 4급 탄소를 나타냄)

(2) 치환된 모노 및 비아릴 화합물:

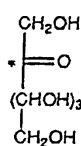


(상기 식에서, 각각의 기 R 또는 R'는 독립적으로, 수소 원자, 요오드 원자, ^{19}F 원자, 또는 임의로 1 이상의 CH_2 또는 CH 부분이 산소 또는 질소 원자로 대체되고 옥소, 히드록시, 아미노, 카르복시 유도체 및 옥소 치환된 황 및 인 원자에서 선택된 1종 이상의 기로 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 $\text{C}_{1-10}-\text{알킬기}$, 바람직하게는 $\text{C}_{1-5}-\text{기}$ 를 포함하는 트리요오도페닐 X-선 조영제의 분야에서 수용성을 증강시키기 위하여 통상적으로 사용되는 비이온화 기인 친수성 부분 M이다.)

(3) 당:



(글루코스) (에리트로스) (크실룰로스)



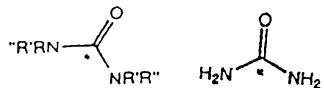
(프럭토스)

(4) 케톤:

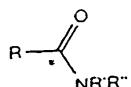


(상기 식에서, R 및 R'는 상기 (2)에 기재된 바와 같다.)

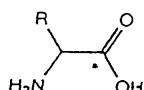
(5) 우레아:



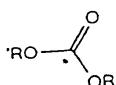
(6) 아미드:



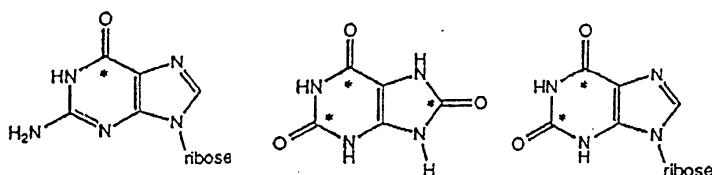
(7) 아미노산:



(8) 카르보네이트:

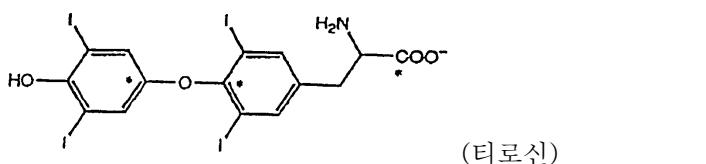


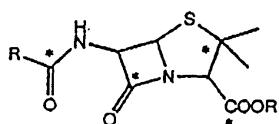
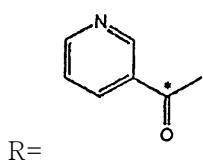
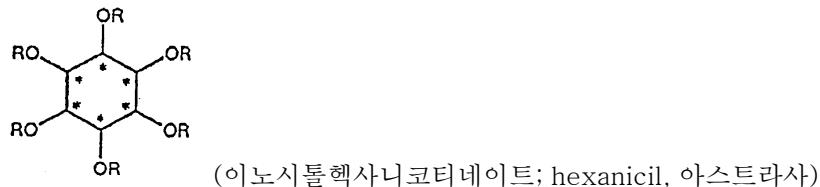
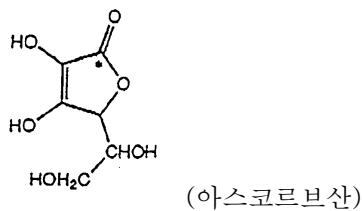
(9) 뉴클레오티드:



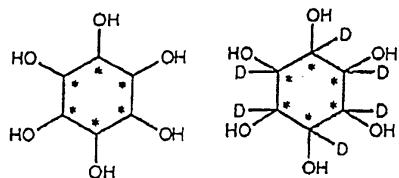
(구아닐산) (요산) (젠틸산)

(10) 트레이서(tracers):

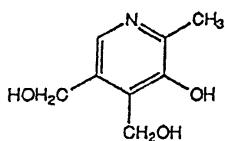




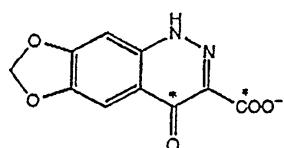
(페니실린 유도체)



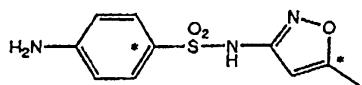
(o) 노시톨



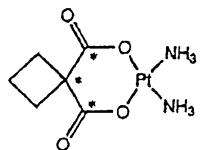
(피리독신)



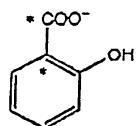
(신옥사진)



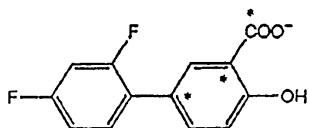
(술폰아미드)



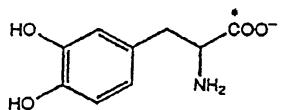
(카르보플라티늄)



(살리실레이트)

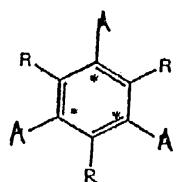
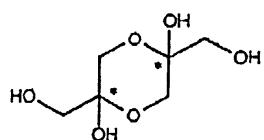
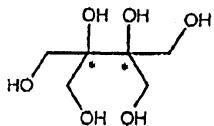


(디플로니잘)

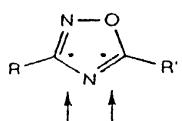
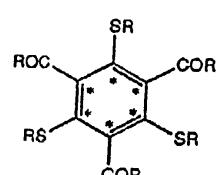
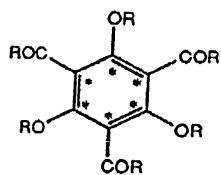


(DOPA)

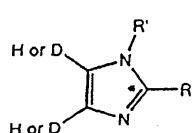
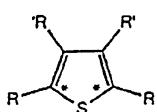
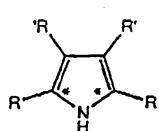
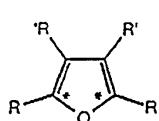
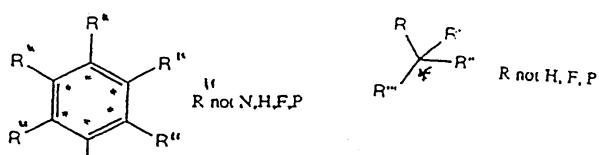
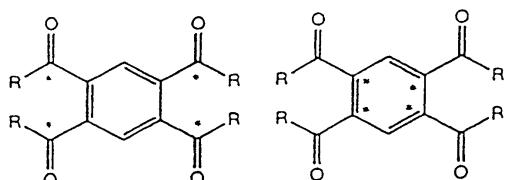
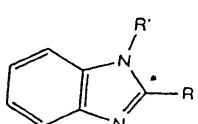
(11) 하기의 화합물:

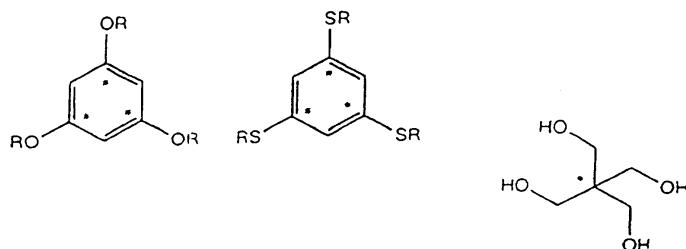


(상기 식에서, R은 X-선 조영제에서 사용하기에 적합한 종래의 측쇄를 나타내고, A는 I, D, OR, RC=O 또는 ^{19}F 를 나타낸다.)

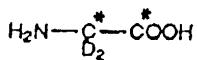
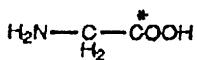
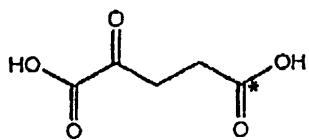
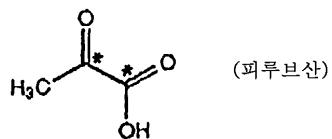
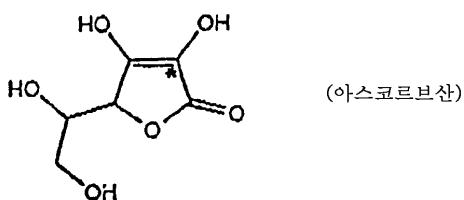


(2개의 ^{13}C 중 하나 선택)





(12) 하기의 화합물:



(13) 하기의 화합물:



1-¹³C-2,2,2',2",2"-헥사듀테로트리스(히드록시메틸)니트로메탄,

1-¹³C-1,1-비스(히드록시디듀테로메틸)-2,2,3,3-테트라듀테로시클로프로판,

2-¹³C-2,2-비스(트리듀테로메틸)-1,1,3,3-테트라듀테로프로판-1,3-디올

(상기 (1) 내지 (13)의 화학식 중에서, 달리 특정되지 않은 R, R', R'' 및 R'''은 적합한 치환기, 바람직하게는 비자성핵에 의하여 결합된 치환기를 나타낸다.)

청구항 88.

제87항에 있어서, 상기 높은 T₁제제 또는 그렇게 형성된 과분극 용액이 그의 분극을 자기장 및 저온에서의 이동중에 유지하는 방법.

청구항 89.

제88항에 있어서, 상기 이동중 자기장이 10 mT 초과인 방법.

청구항 90.

제88항에 있어서, 상기 이동중 자기장이 1 T 초과인 방법.

청구항 91.

제88항에 있어서, 상기 이동 중 온도가 80 K 미만인 방법.

청구항 92.

제87항에 있어서, 상기 높은 T₁제제가 생리적으로 허용가능한 담체에 1mM/3T₁의 속도로 1 mM 이상의 농도까지 용해가능한 것인 방법.

청구항 93.

제92항에 있어서, 상기 높은 T₁제제가 생리적으로 허용가능한 담체에 1mM/T₁의 속도로 1 mM 이상의 농도까지 용해가능한 것인 방법.

청구항 94.

제87항에 있어서, 용해단계 중에 자기장이 존재하고, 상기 자기장이 10 mT를 초과하는 방법.

청구항 95.

제87항에 있어서, 단계 (i)가 분극제를 조사하고, 이것이 동적 핵 분극을 야기하여 고체의 높은 T_1 제제를 분극시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 96.

(i) 높은 T_1 제제의 과분극된 고체 샘플을 생리적으로 허용가능한 용매 중에 용해시켜 높은 T_1 제제의 과분극 용액을 제조하는 단계;

(ii) 상기 과분극된 용액을 인체를 제외한 표본에 투여하는 단계;

(iii) 높은 T_1 제제의 MR 영상화 핵에서 핵 스펜 전이를 여기시키도록 선택된 주파수의 조사(radiation)에 상기 표본을 노출시키는 단계; 및

(iv) 상기 표본에서 자기 공명 신호를 검출하는 단계를 포함하고,

상기 단계 (i)이 높은 T_1 제제를 단계 (i)로 도입하기 전, 도중 또는 후에 과분극성 가스를 분극시켜 이로써 높은 T_1 제제의 핵 분극을 야기하는 것을 포함하고,

상기 과분극된 용액 중 높은 T_1 제제가 5초 이상의 T_1 치(0.01-5 T의 자기장 범위 내 및 20-40°C의 온도 범위에서)를 갖고, 또한 상기 높은 T_1 제제가 제87항에 기재된 바와 같은 (1) 내지 (13)으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 인체를 제외한 표본의 자기 공명 연구 방법.

청구항 97.

제87항 또는 제96항에 있어서, 상기 높은 T_1 제제의 T_1 치가(0.01-5T의 장 세기 및 20-40°C의 온도에서) 10초 이상인 방법.

청구항 98.

삭제

청구항 99.

제87항 또는 제96항에 있어서, 상기 높은 T_1 제제가 2pH 단위 당 또는 켈빈 당, 또는 대사될 때 2 ppm 이상의 화학적 변이를 나타내는 방법.

청구항 100.

제87항에 있어서, 상기 높은 T_1 제제가 그 분자구조 내 한 특정 위치에 5% 초과의 양으로 ^{13}C 를 갖는 방법.

청구항 101.

제87항에 있어서, 상기 높은 T_1 제제가 그 분자구조 내 한 특정 위치에 99% 초과의 양으로 ^{13}C 를 갖는 방법.

청구항 102.

삭제

청구항 103.

제96항에 있어서, 상기 과분극성 기체가 불활성 기체인 방법.

청구항 104.

제96항에 있어서, 상기 과분극성 기체가 둘 이상의 기체의 혼합물인 방법.

청구항 105.

분극된 ^{13}C 풍부화된 화합물과 함께 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하고, 상기 ^{13}C 풍부화된 화합물이 제87항에 정의된 화합물로부터 선택되고 5초 이상의 T_1 치(0.01-5 T의 자기장 범위내 및 20-40°C의 온도 범위에서)를 갖는, 제87항 내지 제96항, 제103항 및 제104항 중 어느 한 항의 방법에서 높은 T_1 제제로서 사용되기 위한 조성물.

청구항 106.

0.01-10T의 자기장의 용액중에서 2초 이상의 T_1 를 갖는, 제87항 내지 제96항, 제103항 및 제104항 중 어느 한 항에서 제조된 분극된 높은 T_1 제제와 함께 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하고, 상기 높은 T_1 제제가 제87항에 정의된 화합물로부터 선택되는 조영제.

청구항 107.

제106항에 있어서, 상기 높은 T_1 제제가 0.01-10T의 자기장의 용액중에서 30초 이상의 T_1 를 갖는 조영제.

청구항 108.

제106항에 있어서, 상기 높은 T_1 제제가 0.01-10T의 자기장의 용액중에서 60초 이상의 T_1 를 갖는 조영제.

청구항 109.

(i) 높은 T_1 제제의 과분극된 고체 샘플을 생리적으로 허용가능한 용매중에 용해시켜 높은 T_1 제제의 과분극 용액을 제조하는 단계;

(ii) 상기 과분극된 용액을 인체를 제외한 표본에 투여하는 단계;

(iii) 높은 T_1 제제의 MR 영상화 핵에서 핵 스펜 전이를 여기시키도록 선택된 주파수의 조사(radiation)에 상기 표본을 노출시키는 단계; 및

(iv) 상기 표본에서 자기 공명 신호를 검출하는 단계를 포함하고,

상기 단계 (i)의

a) 상기 높은 T_1 제제를 저온에서 높은 자기장에 두는 단계,

b) 상기 제제를 T_1 단축 효과에 노출시켜 상기 낮은 온도에서 열역학적 평형을 달성하는 단계의 분극화 단계를 포함하고,

상기 과분극된 용액중 높은 T_1 제제가 5초 이상의 T_1 치(0.01-5 T의 자기장 범위내 및 20-40°C의 온도 범위에서)를 갖고, 또한 상기 높은 T_1 제제가 제87항에 기재된 바와 같은 (1) 내지 (13)으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 인체를 제외한 표본의 자기 공명 연구 방법.

청구항 110.

제109항에 있어서, 상기 자기장이 1T 초과인 방법.

청구항 111.

제109항에 있어서, 상기 저온이 100K 이하인 방법.

청구항 112.

제109항에 있어서, 상기 T_1 단축 효과가 가변성 자기장 경도에 노출시켜 제공되는 방법.

청구항 113.

제109항에 있어서, 상기 T_1 단축 효과가 교차 분극화를 야기하는 장으로의 장 싸이클링에 의해 제공되는 방법.

청구항 114.

제109항에 있어서, 상기 높은 T_1 제제의 분극의 증가가 최대가 되게 하는 속도로 자기장을 점진적으로 증가시켜 상기 T_1 단축 효과가 제공되는 방법.

청구항 115.

제109항에 있어서, 상기 높은 T_1 제제의 분극의 증가가 최대가 되게 하는 속도로 온도를 점진적으로 감소시켜 상기 T_1 단축 효과가 제공되는 방법.

청구항 116.

제109항에 있어서, 상기 제제가 저온에 노출되는 동안에 훌전자를 갖는 물질을 첨가하여 상기 T_1 단축 효과가 제공되는 방법.

청구항 117.

수성 용매중에 용해된, 제109항 내지 제116항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같이 제조된 분극된 높은 T_1 제제를 포함하고, 상기 높은 T_1 제제가 제87항에 정의된 화합물로부터 선택되고 5초 이상의 T_1 치(0.01-5 T의 자기장 범위내 및 20-40°C의 온도 범위에서)를 갖는 투여가능한 조성물(여기서, 상기 수용용매 역시 분극화됨).

청구항 118.

제117항에 있어서, 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 119.

제109항 내지 제116항 중 어느 한 항에 기술된 바와 같이 제조되고 0.005-10T의 자기장의 용액중에서 2초 이상의 T_1 완화 시간을 갖는 분극된 높은 T_1 제제와 함께 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하고, 상기 높은 T_1 제제가 제87항에 정의된 화합물로부터 선택되는 조영제.

청구항 120.

- (i) 분극제를 조사하여 과분극된 고체 ^{129}Xe 를 생성시키고, 이에 의하여 동적 핵 분극을 일으키고;
- (ii) 생리학적으로 허용가능한 용매 중의 상기 과분극된 ^{129}Xe 의 용액을 인체를 제외한 표본에 투여하고;
- (iii) 상기 표본으로부터 자기 공명 신호를 검출하는 것을 포함하는,

인체를 제외한 표본의 자기 공명 연구 방법.

청구항 121.

제87항에 있어서, 상기 높은 T_1 제제가 1 내지 4개의 카르복실기를 포함하는 카르복실 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물인 방법.

청구항 122.

삭제

청구항 123.

제87항에 있어서, 상기 높은 T_1 제제가 피루브산, 피루베이트, $^{13}\text{CO}_3^{2-}$ 또는 $\text{H}^{13}\text{CO}_3^-$ 인 방법.

청구항 124.

삭제

청구항 125.

제106항에 있어서, 분극된 높은 T_1 제제가 1 내지 4개의 카르복실기를 포함하는 카르복실 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물인 조영제.

청구항 126.

[삭제]

청구항 127.

제106항에 있어서, 분극된 높은 T_1 제제가 피루브산, 피루베이트, $^{13}\text{CO}_3^{2-}$ 또는 $\text{H}^{13}\text{CO}_3^-$ 인 조영제.

청구항 128.

[삭제]

청구항 129.

제118항에 있어서, 분극된 높은 T_1 제제가 1 내지 4개의 카르복실기를 포함하는 카르복실 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물인 조성물.

청구항 130.

[삭제]

청구항 131.

제118항에 있어서, 분극된 높은 T_1 제제가 피루브산, 피루베이트, $^{13}\text{CO}_3^{2-}$ 또는 $\text{H}^{13}\text{CO}_3^-$ 인 조성물.

청구항 132.

제87항, 제96항 또는 제109항에 있어서, 단계 (i)에서 상기 높은 T_1 제제의 고체 샘플의 과분극화가 분극제에 의해 수행된 경우, 상기 높은 T_1 제제로부터 상기 분극제의 전부 또는 일부를 분리시키는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 133.

제87항, 제96항 또는 제109항에 있어서, 단계 (iv)의 검출 신호로부터 영상, 동적 유동 데이터, 확산 데이터, 관류 데이터, 생리적 데이터 또는 대사적 데이터를 생성하는 단계를 더 포함하는 방법.

명세서**기술분야**

본원발명은 자기 공명 영상(MRI) 방법에 관한 것이다.

자기 공명 영상(MRI)는 절개를 필요로 하지 않으며 연구 대상의 환자를 X-선과 같은 잠재적으로 유해한 방사선에 노출시키는 것을 수반하지 않으므로 내과의사들에게 특히 매력적이되어 왔다.

대상 중의 상이한 세포 조직 형태의 MR 영상 사이의 효과적인 대비를 성취하기 위하여, MR 조영제(contrast agent; 예를 들면, 상자성 금속 종)이 투여되거나 응집되는 부위에서 MR 영상 형성 핵의 완화 시간에 영향을 주는 MR 조영제를 대상에 투여하는 것이 오랫동안 알려져 왔다. 대비 강화는 투여된 상자성 종(이하 OMRI 조영제)의 esr 전이가 영상 형성 핵의 핵 스픻 시스템과 커플링하는 "오버하우저 효과(Overhauser effect)"를 이용하여 성취될 수도 있다. 상기 오버하우저 효과(동적 핵 분극(dynamic nuclear polarization)이라고도 알려져 있음)는 선택된 핵의 둘뜬 핵 스픻 상태와 바닥 핵 스픻 상태 사이의 상태 밀도(population) 차이를 현저히 증가시키고 이에 의하여 MR 신호의 세기를 백배 이상 증폭시켜서 OMRI 영상이 신속하게 생성되게 하고 상대적으로 낮은 1차 자기장에서도 생성되게 한다. 현재까지 개시된 대부분의 OMRI 조영제는 생체내에서 영상 형성 핵의 분극을 수행하기 위하여 사용된다.

EP-A-0355884(Hafslund Nycomed Innovation AB)에는 20 가우스에 달하는 초저장(ultra-low field)에 전자 스픻 공명 증진된 자기 공명 영상화(ESREMRI)를 수행하는 방법 및 장치가 개시되어 있다. 연구 개시서 No. 348 (1993년 4월, 242, anon)에는 전자 상자성 공명이 MR 신호의 증진을 가져올 수 있다는 것이 개시되어 있다.

투여 및 MR 신호 측정 전에 MR 영상 형성 핵을 함유하는 제제의 생체외 분극을 수반하는 기술들이 현재 개발되고 있다. 이러한 기술들은 투여가능한 MR 영상 형성 핵의 생체외 분극을 수행하기 위한 예를 들면, 종래의 OMRI 조영제 또는 과분극된 기체와 같은 분극제의 사용을 수반할 수 있다. 분극제는 MR 영상 형성제의 생체외 분극을 수행하기에 적합한 임의의 제제를 의미한다.

생체외 방법은 의도하는 분극은 성취하면서도 연구 대상인 표본에 분극제의 전부 또는 실질적으로 전부를 투여하는 것을 피할 수 있게 하는 잇점을 갖는다. 따라서, 상기 방법은 생체내 기술에 있어서의 OMRI 조영제의 투여허용성, 생분해성 및 독성에 기인한 제한과 같은 생리학적 요인에 의한 제한이 보다 적다.

자기 공명 영상 진찰의 생체외 방법이 균질한 자기장 내에서 자기 공명 신호를 방출할 수 있고 긴 T_1 완화 시간을 나타내며, 바람직하게는 긴 T_2 완화 시간도 나타낼 수 있는 핵(예를 들면 ^{13}C 또는 ^{15}N 핵과 같은 MR 영상 형성 핵)을 포함하는 분극된 MR 영상 형성제를 사용하여 개선될 수 있다는 사실을 현재 발견하였다. 이러한 제제를 이하에서는 "높은 T_1 제제"라고 언급한다. 통상적으로 높은 T_1 제제의 분자는 분자내에 MR 영상 형성 핵을 자연적으로 존재하는 빈도보다 많은 양 함유할 것이다(즉, 상기 제제는 상기 핵이 풍부하도록 됨).

따라서, 일측면에서, 본원발명은 표본, 바람직하게는 인간 또는 인간을 제외한 동물 신체(예를 들면, 포유류, 파충류 또는 조류의 신체)의 자기 공명 연구의 방법을 제공하며, 상기 방법은 (i) 생리학적으로 허용되는 용매에 높은 T_1 제제의 과분극된 고체 표본을 용해시켜 상기 높은 T_1 제제의 과분극된 용액을 제조하고;

(ii) 단계 (i)의 상기 높은 T_1 제제의 고체 표본의 과분극이 분극제에 의하여 수행되는 경우에, 임의로 상기 높은 T_1 제제로부터 상기 분극제의 전부, 실질적으로 전부 또는 일부를 분리시키며;

(iii) 상기 과분극된 용액을 상기 표본에 투여하고;

(iv) 예를 들면 높은 T_1 제제의 MR 영상 형성 핵과 같은 선택된 핵 중의 핵 스픻 전이를 여기시키기 위하여 선택된 주파수의 제2 조사에 상기 표본을 노출시키며;

(v) 상기 표본으로부터 자기 공명 신호를 감지하고;

(vi) 임의로 상기 감지된 신호로부터 영상, 동적 유동 데이터, 확산 데이터, 관류 데이터, 생리학적 데이터(예를 들면 pH, pO_2 , pCO_2 , 온도 또는 이온 농도) 또는 대사 데이터를 생성시키는 것을 포함한다(여기서, 상기 과분극된 용액 내의 높은 T_1 제제는 0.01-5 T의 자기장 세기 및 20-40°C 범위의 온도에서 5초 이상의 T_1 치를 갖고, 또한 상기 높은 T_1 제제는 하나 이상의 카르보닐 또는 4급 탄소 위치에서 ^{13}C 풍부화된 것이다).

따라서, 본원발명은 긴 T_1 완화 시간을 나타낼 수 있는 핵을 포함하는 높은 T_1 제제의 과분극된 고체 표본으로부터 과분극된 용액을 제조하는 단계, 상기 높은 T_1 제제의 과분극된 용액(바람직하게는 임의의 분극제의 일부분이 없는, 보다 바람직

하계는 임의의 분극제의 실질적으로 전부가 없는 용액)을 투여하는 단계 및 종래의 생체내 MR 신호 생성 및 측정 단계의 일련의 단계를 수반한다. 이러한 방법으로 얻어진 MR 신호는 종래의 조작에 의하여 유동, 확산, 생리학적 데이터 또는 대사 데이터를 포함하는 2-, 3- 또는 4-차원 데이터로 편리하게 변환될 수 있다.

"과분극(hyperpolarised)"은 실온 및 1 T에서 측정된 수준 이상으로 분극된 것을 의미하고, 바람직하게는 0.1%, 더욱 바람직하게는 1%, 더더욱 바람직하게는 10% 초과의 분극도로 분극된 것을 의미한다.

분극은 하기의 수학식으로 주어진다.

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

상기 식은 평형점에서 하기의 수학식과 동일하다.

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

상기식에서 $N\alpha$ 는 핵 스픈 상태 α 에서의 스픈수(예를 들면 $+\frac{1}{2}$)이고,

$N\beta$ 는 핵 스픈 상태 β 에서의 스픈수(예를 들면 $-\frac{1}{2}$)이며,

γ 는 조사하는 동위원소 핵(예를 들면, ^{13}C)에 대한 자기회전 비율이고,

\hbar 는 2 π 로 나누어진 프랑크 상수이며,

B_0 는 자기장이고,

k 는 볼츠만 상수이며,

T 는 절대온도이다.

따라서, P 는 1의 최대값(100% 분극)을 가지고 0의 최소값(0% 분극)을 갖는다.

"생리학적으로 허용되는 용매"는 인간 또는 인간이 아닌 동물의 신체가 견딜 수 있는 임의의 용매, 용매 혼합물 또는 용액(예를 들면, 물, 염수와 같은 수용액, 퍼플루오로카본 등)을 의미한다.

본원발명의 일 실시태양은 상기 높은 T_1 제제의 과분극된 고체 표본이 낮은 온도 및 자기장내에서 이송되었을 때 그 분극을 유지하므로, 이러한 방식으로 상기 제제가 그의 최종 사용으로부터 떨어져 위치한 장소에서 과분극되어 낮은 온도 및 자기장 중에서 그것이 사용될 장소로 이송되어 용해되고 투여될 수 있는 상기에 기재된 바와 같은 방법을 제공한다.

상기에 언급된 실시태양에서, 자기장은 바람직하게는 10 mT보다 크고, 보다 바람직하게는 0.1 T보다 크며, 더욱 바람직하게는 0.5 T보다 크고, 가장 바람직하게는 1 T보다 크다. "낮은 온도"는 80 K 미만을 의미하고, 보다 바람직하게는 4.2 K 미만, 가장 바람직하게는 1 K 미만을 의미한다.

본원발명의 부가적인 실시태양은 자기장 내에서 이송될 경우 상기와 같이 형성된 과분극 용액의 분극이 유지되는 상기에 기재된 바와 같은 방법을 제공한다. 이 최근의 실시태양에서, 자기장은 바람직하게는 10 mT보다 크고, 더욱 바람직하게는 0.1 T보다 크며, 더욱 바람직하게는 0.5 T보다 크고, 매우 더욱 바람직하게는 1 T보다 크다.

본원발명의 부가적인 실시태양은 용해단계에서 자기장이 존재하는 상기에 기재된 바와 같은 방법을 제공한다. 이 최근의 실시태양에서, 자기장은 바람직하게는 10 mT보다 크고, 더욱 바람직하게는 0.1 T보다 크며, 더더욱 바람직하게는 0.5 T보다 크고, 매우 더욱 바람직하게는 1 T보다 크다.

적합한 높은 T_1 제제는 양성자와 같은 핵을 함유할 수 있다. 그러나, 기타 영이 아닌 핵 스펀을 갖는 핵(예를 들면, ^{19}F , ^3Li , ^{13}C , ^{15}N , ^{29}Si 또는 ^{31}P , 및 ^1H)이 유용할 수 있고, 바람직하게는 ^{19}F , ^{13}C , ^{15}N , ^{29}Si , ^{31}P , 및 ^1H 가 유용하며, 특히 바람직하게는 ^{13}C 및 ^{15}N 이 유용하다. 이 사례에서, 영상을 생성시키는 MR 신호는 실질적으로 단지 높은 T_1 제제 자체로부터만 얻어진다. 그럼에도 불구하고, 분극된 높은 T_1 제제가 투여가능한 매질 중에 높은 농도로 존재하는 경우, 매질의 양성자 상의 ^1H -MRI를 수행할 수 있도록 양성자에 자성의 현저히 충분한 전달이 존재할 수 있다. 유사하게, 분극된 높은 T_1 제제는 생체내 양성자에 현저히 충분한 영향을 미쳐서 종래의 ^1H -MRI가 상기 양성자 상에서 수행되도록 한다.

MR 영상 형성 핵이 양성자가 아닌 경우(예를 들면, ^{13}C 또는 ^{15}N), 배경 신호로부터의 잡음이 본질적으로 없고(^{13}C 및 ^{15}N 의 자연상태에서의 빈도는 무시할 만함) 영상 대비가 높은 잇점이 있을 것이다. 이것은 높은 T_1 제제 자체가 자연적인 빈도 이상으로 풍부한 경우에 특히 그러하다. 따라서, 본원발명에 따른 방법은 생성된 영상에 현저한 공간상의 가중치를 제공하는 것이 가능한 잇점이 있다. 효과에 있어서, 표본의 선택된 부위에 분극된 높은 T_1 제제의 투여(예를 들면 주사에 의한 투여)는 대비 효과가 그 영역에 국한될 수 있다는 것을 의미한다. 물론 정확한 효과는 높은 T_1 제제가 현저히 분극되어 잔류하는 정도에 따라 다르다. 일반적으로, 상기 제제가 투여되는 특정 신체 부피(specific body volume; 즉, 맥관계와 같은 관심 있는 부위 또는 뇌, 신장, 심장 또는 간과 같은 특정한 기관)는 이들 부피 내에서 생성된 영상의 개선된 신호 대 잡음(특히 개선된 대비 대 잡음) 특성을 사용하여 한정할 수 있다.

일 실시태양에서, 표본(예를 들면, 신체)의 "자연상태의 영상"(즉, 높은 T_1 제제의 투여 전에 얻어진 것 또는 종래의 MR 실험에서와 같이 사전의 분극 없이 높은 T_1 제제를 투여하여 얻어진 것)은 본원발명에 따라 얻어진 영상이 겹쳐질 수 있는 구조적(예를 들면, 해부학적) 정보를 제공하기 위하여 생성될 수 있다. ^{13}C 또는 ^{15}N 이 영상 형성 핵인 경우에는 생체내 ^{13}C 또는 ^{15}N 의 낮은 빈도 때문에 일반적으로 "자연상태의 영상"이 얻어질 수 없다. 이 경우, 양성자 MR 영상을 찍어서 ^{13}C 또는 ^{15}N 영상이 겹쳐질 수 있는 해부학적 정보를 제공할 수 있다.

물론 높은 T_1 제제는 생리학적으로 허용가능하거나 또는 생리학적으로 허용되는 투여가능한 형태이어야 한다. 바람직한 높은 T_1 제제는 수용성 매질(예를 들면, 물)에 용해되어야 하고 물론 의도되는 최종 사용이 생체내인 경우에는 비독성이어야 한다.

편리하게도, 일단 분극된 높은 T_1 제제는 영상 과정이 편안한 시간 범위 동안 수행될 수 있도록 충분히 긴 기간 동안 그 상태로 잔류할 것이다. 높은 T_1 제제가 적어도 5 초, 더욱 바람직하게는 적어도 10 초, 특히 바람직하게는 30 초 이상, 더욱 특히 바람직하게는 100 초 이상의 T_1 치(0.01-5 T의 자기장 세기 및 20-40°C 범위의 온도에서)를 갖는다면, 투여가능한 형태(예를 들면, 주사 용액 형태)의 높은 T_1 제제가 일반적으로 충분한 분극을 보유할 것이다(예를 들면, 적어도 1 mM의 농도 및 1 T에서 37°C의 물 중에서). 높은 T_1 제제는 유리하게는 긴 T_2 완화 시간을 갖는 제제일 수 있다.

일정한 ^{13}C 핵의 긴 T_1 완화 시간이 특히 유리하므로 ^{13}C 핵을 함유하는 일정한 높은 T_1 제제가 본원 방법에서의 사용에 선호된다. 탄소의 γ -인자는 수소의 γ -인자의 약 1/4이고 이는 1 T에서 약 10 MHz의 라모르 주파수를 초래한다. 환자내에서의 rf-흡수 및 반사는 결과적으로 그리고 유리하게 물(양성자) 영상 형성 중에서 보다 적다. 신호 대 잡음 비는 상응하는 주파수가 수 MHz보다 큰 경우에 MRI 장 세기에 무관한 것으로 밝혀졌다. 바람직하게는 분극된 높은 T_1 제제는 0.1 T 이상의 자기장에서, 더욱 바람직하게는 25 T 이상의 자기장에서, 특히 바람직하게는 100 T 이상의 자기장에서, 더욱 특히 바람직하게는 5000 T 이상(예를 들면 50 kT)의 자기장에서 300 K의 열 평형에서 얻어진 것에 상응하는 유효 ^{13}C 핵 분극을 갖는다.

주어진 분자의 전자 구름이 주위 세포 조직의 원자와 상호작용할 때, MR 신호의 원인이 되는 원자의 차폐가 변화하여 MR 주파수의 변이를 일으킨다("화학적 변이 효과"). 분자가 대사될 때, 화학적 변이가 변화할 것이고 상이한 화학적 주위 환경 하의 높은 T_1 제제는 화학적 변이에 민감한 펄스를 사용하여 구별되어 가시화될 수 있다. 상이한 주위환경 중의 높은 T_1 분자 사이의 주파수 차이가 10 Hz 이상, 바람직하게는 20 Hz 이상, 가장 바람직하게는 150 Hz 이상(1 T에서 3.5 ppm 이상에 상응함)일 때, 상기 두 성분은 구별되어 여기되어 두 개의 영상으로 가시화될 수 있다. 이 때는, 표준 화학적 변이 선택성 여기 펄스가 사용될 수 있다. 주파수 분리가 적은 경우에, 상기 두 성분은 주파수 선택성 rf-펄스를 사용하여 구별될 수 없다. 이 때는, 여기 펄스 후 및 MR 신호의 감지 전의 시간 지연 동안에 발생하는 위상차를 이용하여 두 성분을 구별할 수도 있다. 위상 민감성 영상 형성 펄스 열 방법(Phase sensitive imaging pulse sequence methods; Dixon의 문헌 [Radiology, 1984, 153: 189-194] 및 Sepponen의 문헌[Mag Res. Imaging, 3, 163-167, 1985])을 사용하여 상이한 화학적 환경 또는 상이한 대사 물질을 가시화하는 영상을 생성시킬 수도 있다. 높은 T_1 제제의 특징일 수 있는 긴 T_2 완화 시간은 이들 환경하에서 긴 에코 시간(echo time, TE)을 사용하는 것을 가능하게 하고 여전히 높은 신호 대 잡음 비를 가지게 한다. 따라서, 본원 방법에 사용되는 높은 T_1 제제의 중요한 잇점은 그들이 국소적으로 위치하게되는 신체의 국소 조성에 따라 다른 화학적 변이를 나타낸다는 것이다. 바람직한 높은 T_1 제제는 높은 T_1 제제가 맥관계의 내부 또는 외부에 국소적으로 위치되었는지 여부에 따라 1 T에서 2 ppm 이상, 바람직하게는 10 ppm 이상의 화학적 변이를 나타낼 것이다. 더욱 바람직한 높은 T_1 제제는 2 pH 단위당 또는 1 켈빈 당, 또는 대사될 때 2 ppm 이상, 바람직하게는 10 ppm 이상의 화학적 변이를 나타낼 것이다. 분극된 ^{13}C 핵(또는 ^{15}N)을 함유하는 높은 T_1 제제는 생리학적 변화(예를 들면, pH, pO_2 , pCO_2 , 산화환원 전위, 온도 또는 예를 들면 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} 의 이온 농도) 또는 대사 활성에 따라 화학적 변이에 큰 변화를 나타내므로 이들 매개변수들을 관측하기 위하여 사용될 수도 있다.

고체의 높은 T_1 제제(예를 들면, ^{13}C 또는 ^{15}N 풍부화된 고체)는 매우 긴 T_1 완화 시간을 나타낼 수 있고, 이러한 이유 때문에 본원 방법에 사용되는 것이 특히 바람직하다. 상기 T_1 완화 시간은 그레인(grain) 크기의 감소 및(또는) 예를 들면 산소 분자와 같은 상자성 불순물의 첨가로 감소될 수 있기는 하지만, 벌크 상중에서는 수 시간일 수 있다. 고체의 긴 완화 시간은 공정이 보다 느긋하게 편이적으로 수행되며 하고 제약상의 제제화 및 투여 전에 분극된 고체 높은 T_1 제제의 보관 및 수송을 가능하게 하는 점에서 특히 유리하다. 일 실시태양에서, 분극된 높은 T_1 제제는 낮은 온도에서 보관될 수 있고, 투여 전에 높은 T_1 제제는 적외선 또는 마이크로파 조사와 같은 종래의 기술을 사용하거나 단순히 고온의 살균된 투여 가능 매질(예를 들면, 염수)를 가하여 생리학적 온도로 신속하게 승온될 수 있다.

생체내 사용을 위하여, 분극된 고체의 높은 T_1 제제가 투여가능한 매질(예를 들면, 물 또는 염수) 중에 용해되어 대상에 투여되고 통상의 MR 영상화가 수행된다. 따라서, 고체의 높은 T_1 제제는 바람직하게는 투여가능한 매질의 제제화를 촉진시키기 위하여 신속한 용해성(예를 들면, 수용성)을 갖는다. 바람직하게는 높은 T_1 제제가 1 mM/3 T_1 이상의 속도로, 특히 바람직하게는 1 mM/2 T_1 이상의 속도로, 더욱 특히 바람직하게는 1 mM/ T_1 이상의 속도로 적어도 1 mM의 농도까지는 생리학적으로 허용되는 담체(예를 들면, 또는 물 또는 링거 용액)에 용해되어야 한다. 고체의 높은 T_1 제제가 냉동된 경우에, 투여가능한 매질은 가열될 수 있고, 바람직하게는 혼합 후의 매질의 온도가 37°C에 근접하게 되는 정도로 가열될 수 있다.

분극된 높은 T_1 제제는(단독 또는 부가적인 높은 T_1 제제와 같은 부가 성분과 함께) 액체의 형태로 투여될 수 있다. 액체 매질 중의 분극의 유지가 기체 매질에 비하여 현저히 크다. 따라서, T_1 과 T_2 가 일반적으로 액체의 경우에 짧은 반면에, 확산에 기인한 T_2^* 효과는 액체의 경우에 10^5 배 덜 현저하다. 결과적으로 기체의 높은 T_1 제제의 경우에 일반적으로 사용되는 영상 형성 공정은 플래쉬(FLASH) 또는 그래스(GRASS)인 것에 반하여 액체의 경우에는 더욱 효율적인 영상 형성 공정이 사용될 수 있다. 예를 들면, 액체는 일반적으로 느린 확산을 갖기 때문에 에코 플라나 이메징(echo planar imaging, EPI)과 같은 공정을 사용할 수 있다. 전체 기술은 더 신속하고 전류 인식 시간에서 종래의 기술의 해상도(복셀(voxel) 크기가 약 1-5 mm) 보다 양호한 해상도(복셀 크기 < 1 mm)를 제공한다. 이는 낮은 자기장(예를 들면, 0.01 - 0.5 T) 장치를 포함하는 모든 자기장에서 양호한 영상을 제공한다.

과분극된 제제가 상기에 기재된 바와 같은 인가된 자기장 및 낮은 온도에서 보관(및 또는 전달)되지 않는다면, 본원발명의 방법은 높은 T_1 제제의 과분극된 용액이 현저한 분극을 유지하여야 하므로, 분극된 높은 T_1 제제의 투여가 신속히 수행되

고 MR 측정이 곧이어 수행되는 것이 바람직하다. 분극된 높은 T_1 제제의 바람직한 투여 경로는 예를 들면, 알약 주입, 정맥내, 동맥내 주입과 같은 비경구 주입 또는 경구 주입이다. 주입 시간은 5 T_1 이하, 바람직하게는 3 T_1 이하, 특히 바람직하게는 T_1 이하, 더욱 특히 바람직하게는 0.1 T_1 이하이어야 한다. 폐는 예를 들면 에어졸 분무와 같은 분무에 의하여 영상을 할 수 있다.

높은 T_1 제제는 바람직하게는 긴 T_1 완화 시간을 갖는 핵(예를 들면 ^{15}N 및/또는 ^{13}C 핵)으로 풍부화되어야 한다. 하나의 특정한 위치에 자연상태의 빈도를 초과하는 양(즉, 1% 이상의 양)으로 ^{13}C 를 갖는 ^{13}C 풍부화된 높은 T_1 제제가 바람직하다. 바람직하게는 이러한 단일 탄소 위치는 5% 이상, 특히 바람직하게는 10% 이상, 특히 바람직하네는 25% 이상, 더욱 특히 바람직하게는 50% 이상, 더 더욱 바람직하게는 99%를 초과하는 양(예를 들면, 99.9%)의 ^{13}C 를 갖는다. 상기 ^{13}C 핵은 바람직하게는 화합물 중의 모든 탄소 원자의 > 2%의 양이어야 한다. 높은 T_1 제제는 1 이상의 카르보닐 또는 4급 탄소 위치가 ^{13}C 풍부화되고, 카르보닐 기 또는 일정한 4급 탄소 원자 중의 ^{13}C 는 통상적으로 2s 이상, 바람직하게 5s 이상, 특히 바람직하게는 30s 이상의 T_1 완화 시간을 가질 수 있다. 바람직하게는 상기 ^{13}C 풍부화합물은 중수소로 (특히, ^{13}C 핵에 인접하게) 표지된다.

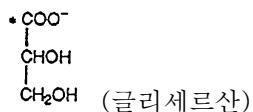
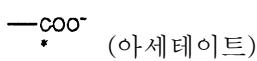
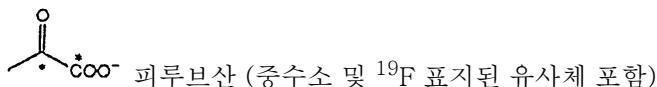
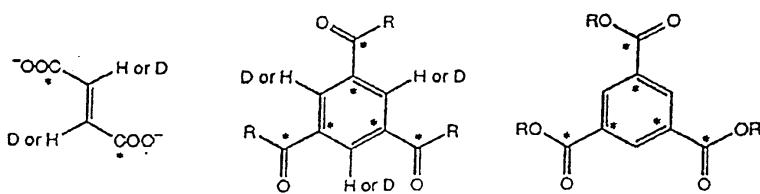
부가적인 측면에서, 본원발명은 분극된 ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{29}Si , ^{31}P 또는 ^1H 풍부화된 화합물의 과분극된 용액과 함께 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

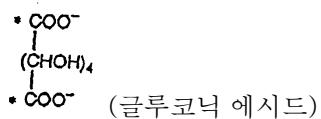
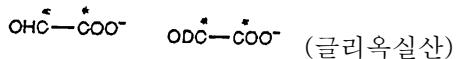
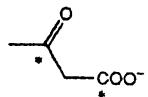
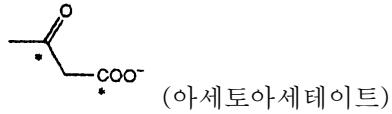
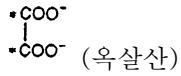
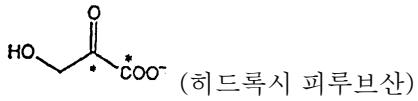
부가적인 측면에서, 본원발명은 0.005-10 T, 바람직하게는 0.01-10 T의 자기장하의 용액중에서 2초 이상, 바람직하게는 10초 이상, 더욱 바람직하게는 30초 이상, 특히 바람직하게는 60초 이상의 T_1 완화 시간을 갖는 ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{29}Si , ^{31}P 또는 ^1H 핵으로 풍부화된 분극된 높은 T_1 제제의 과분극된 용액과 함께 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 조영제을 제공한다.

바람직한 ^{13}C 풍부화된 화합물은 ^{13}C 핵이 O, S, C 또는 이중 결합과 같은 1 이상의 MR-활성이 없는 핵으로 포위된 것들이다. 특히 바람직하게는 ^{13}C 풍부화된 제제는 $^{13}\text{CO}_3^{2-}$ 및 $\text{H}^{13}\text{CO}_3^-$ (주입을 위한 나트륨 염 및 분극을 위한 칼슘 또는 칼륨 염)이다.

또한 하기 타입의 화합물이 바람직하다(*는 ^{13}C 풍부화된 위치를 나타낸다):

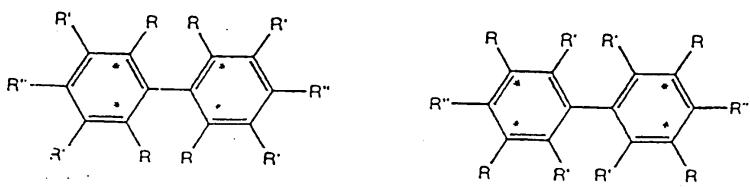
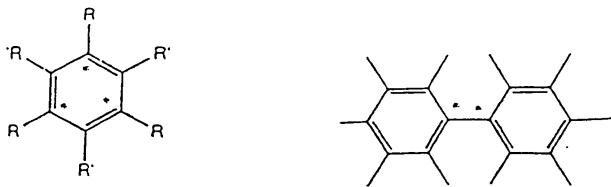
(1) 1 내지 4 개의 카르복실기를 갖는 카르복실 화합물 및 그의 에스테르, 이성질체(특히 입체 이성질체 및 회전이성질체):





(상기 식에서, R은 임의의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 부분을 나타내고, 바람직하게는 고치환 탄소 원자, 특히 바람직하게는 4급 탄소를 나타낸다.)

(2) 치환된 모노 및 비아릴 화합물:



(상기 식에서, 각각의 기 R 또는 R'은 독립적으로, 수소 원자, 요오드 원자, ^{19}F 원자, 또는 예를 들면, 임의로 1 이상의 CH_2 또는 CH 부분이 산소 또는 질소 원자로 대체되고 옥소, 히드록시, 아미노, 카르복시 유도체 및 옥소 치환된 황 및 인 원자에서 선택된 1종 이상의 기로 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-10} -알킬기, 바람직하게는 C_{1-5} -기를 포함하는 트리요오도페닐 X-선 조영제의 분야에서 수용성을 증강시키기 위하여 통상적으로 사용되는 임의의 비이온화 기인 친수성 부분 M이다.)

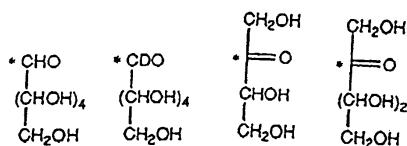
기 M의 구체적인 예로는 폴리히드록시알킬, 히드록시알콕시알킬 및 히드록시폴리알콕시알킬 및 아미드 결합을 통하여 폐닐기에 결합되는 히드록시알킬아미노카르보닐, N-알킬히드록시알킬아미노카르보닐 및 비스히드록시알킬아미노카르보닐과 같은 기 등이 있다. 이러한 M 기 중에서 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6, 특히 1, 2 또는 3개의 히드록시기를 함유하는 것(예를 들면, $-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$, $-\text{CONH}-\text{CH}-(\text{CH}_3\text{OH})_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$)

및 $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{OCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{COCH}_3)\text{H}$, $-\text{N}(\text{COCH}_3)\text{C}_{1-3}-\text{알킬}$, $-\text{N}(\text{COCH}_3)-\text{모노}$, 비스 또는 트리스-하드록시 $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$, $-\text{N}(\text{COCH}_2\text{OH})-\text{모노}$, 비스 또는 트리스-하드록시 $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$, $-\text{N}(\text{COCH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{CONH}-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ 및 $-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CHOHCH}_2\text{OH})$ 와 같은 다른 기 등이 있다.

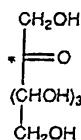
일반적으로, 상기 M기는 바람직하게는 각각 CO, SO 또는 SO_2 기(예를 들면, COCH_2OH 또는 $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{OH}$)를 통하여 폐릴 고리에 임의로 연결된 1, 2, 3, 또는 4개의 하드록시기로 치환된 $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$ 기(예를 들면, 하드록시메틸, 2-하드록시에틸, 2,3-비스하드로시-프로필, 1,3-비스하드로시프로프-2-일, 2,3,4-트리하드록시부틸 및 1,2,4-트리하드록시부트-2-일)과 같은 폴리하드록시 $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$ 기를 포함한다.

바람직한 화합물은 C_6R_5 부분 또는 각각의 C_6R_5 부분 중에 2 또는 3개의 인접하지 않은 R기가 요도드이고 C_6R_5 부분 또는 각각의 C_6R_5 부분 중에 적어도 하나(바람직하게는 2 또는 3개)의 R기가 M 또는 M_1 부분이고, 각각의 M은 독립적으로 비이온성 친수성 부분이고, 각각의 M_1 은 독립적으로 적어도 하나의 하드록시기에 의하여 치환되고 카르보닐, 술폰 또는 술폭시드기를 통하여 폐닐기에 임의로 결합된 $\text{C}_{1-4}-\text{알킬}$ 기를 나타내고, C_6R_5 부분 또는 각각의 C_6R_5 부분 중에서 적어도 하나, 바람직하게는 적어도 두개 특히 바람직하게는 적어도 세개의 R기가 M_1 부분인 화합물이다. WO-A-96/09282에 개시된 화합물이 특히 바람직하다.

(3) 당:



(글루코스) (에리쓰로스) (질룰로스)



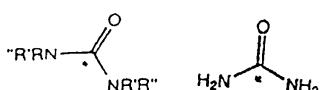
(프럭토스)

(4) 케톤

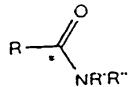


(상기 식에서, R 및 R^1 은 상기에 기재된 바와 같다.)

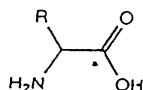
(5) 우레아



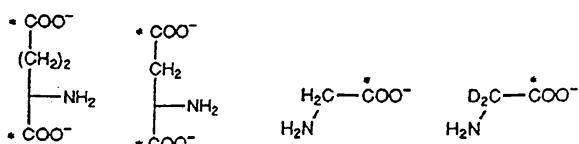
(6) 아미드



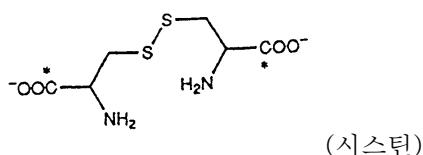
(7) 아미노산



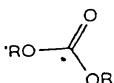
상기 아미노산 및 카르보닐 위치에 표지된 웨티드 및 단백질, 특히 중앙 세포를 목표로 하는데 유용한 것으로 본 기술분야에 공지된 것들. 단백질 중에서는 일부만이 특히 바람직하다. 중합체도 유용하고 특히 낮은 독성을 갖는 것들(예를 들면 폴리리신) 및 많은 카르복실기를 갖는 것들(예를 들면 폴리글루탐산)이 유용하다. 하기의 아미노산들이 특히 바람직하다:



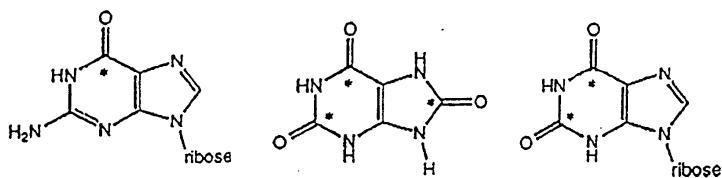
(글루타메이트)(아스파르테이트) (글리신)



(8) 카르보네이트

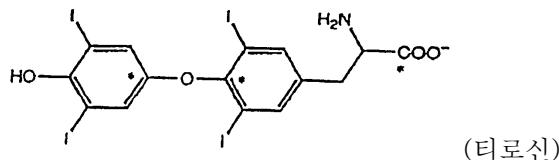


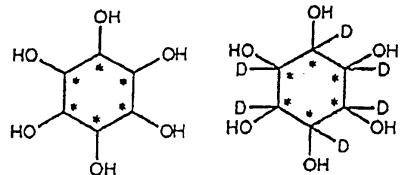
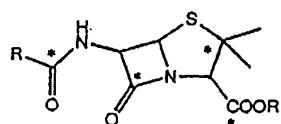
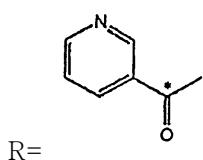
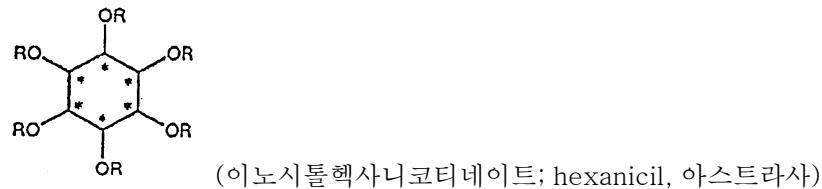
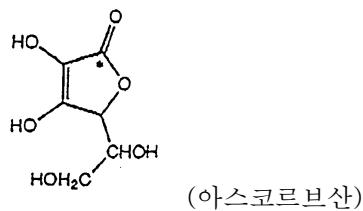
(9) 뉴클레오티드



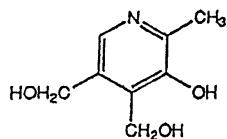
(구아닐릭 에시드) (우릭 에시드) (잔틸릭 에시드)

(10) 트레이서(tracers)

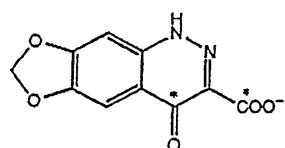




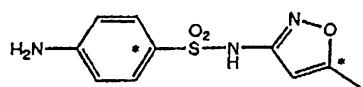
(o) 노시톨



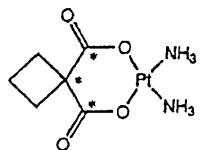
(피리독신)



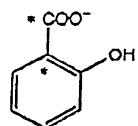
(신옥사진)



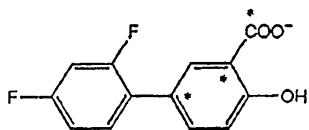
(술폰아미드)



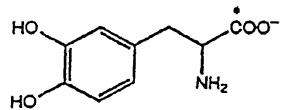
(카르보플라티늄)



(살리실레이트)

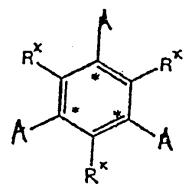
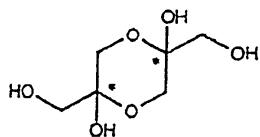
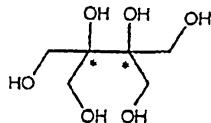


(디플로니잘)

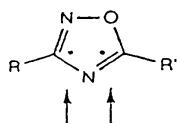
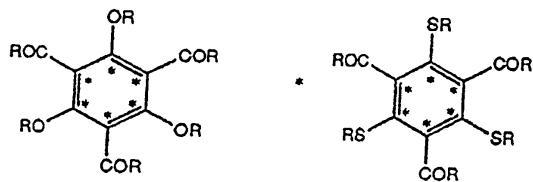


(DOPA)

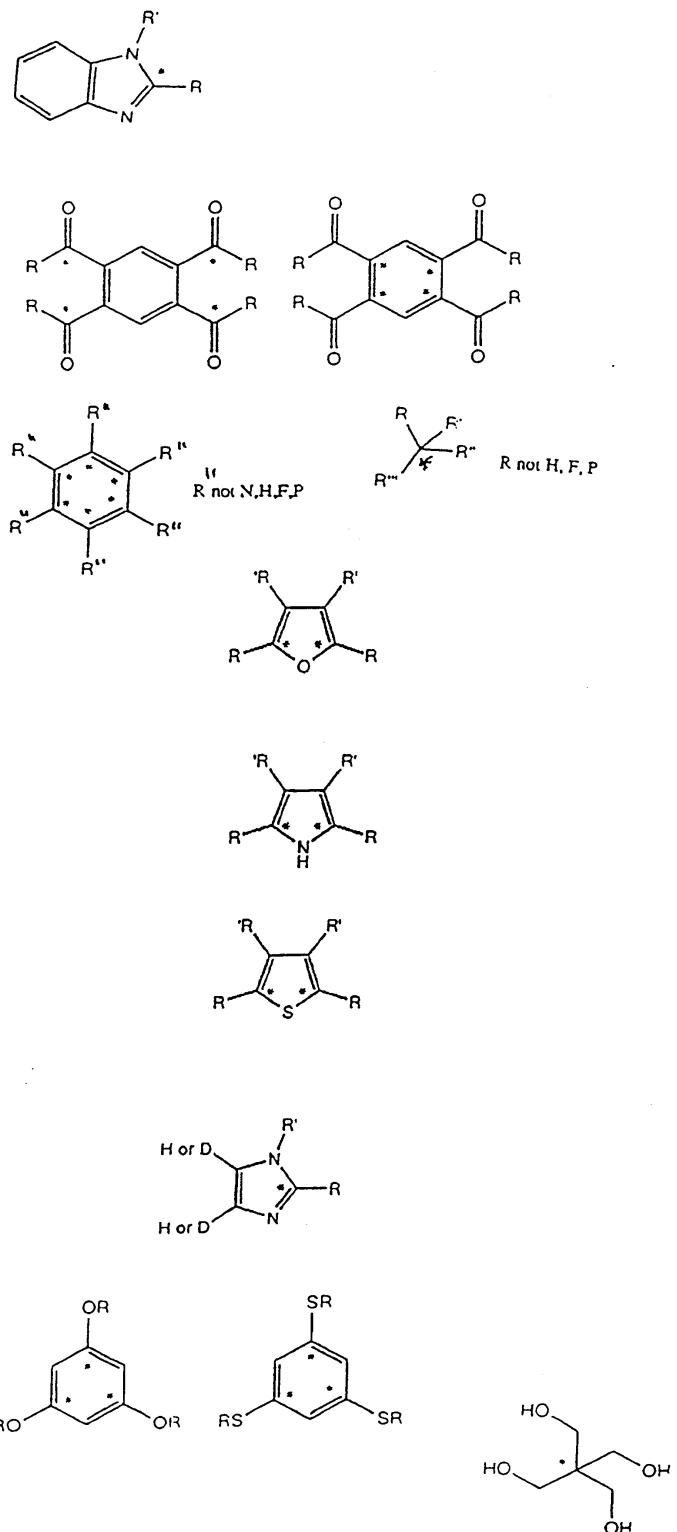
(11) 하기와 같은 화합물



(상기 식에서, R은 X-선 조영제에서 사용하기에 적합한 임의의 종래의 측쇄를 나타내고 A는 I, D, OR, RC=O 또는 ^{19}F 를 나타낸다.)



(^{13}C 둘 중 하나 선택)



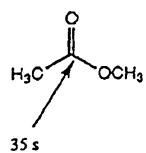
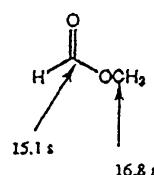
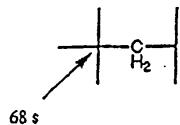
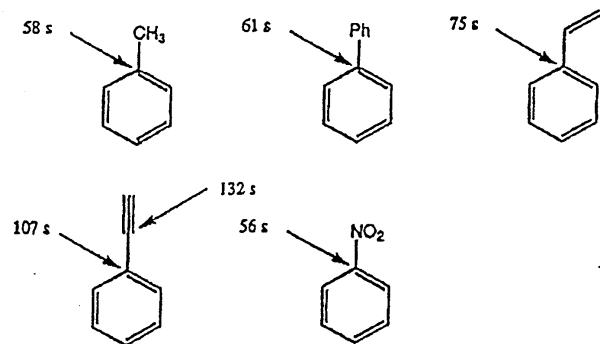
임의의 상기 정의들 중에서, 달리 한정되지 않는한 R, R', R'' 및 R'''은 임의의 적합한 치환기, 바람직하게는 비자성핵에 의하여 결합된 치환기를 나타낸다.

임의의 이들 화합물의 부분적으로 또는 전체적으로 중수소화된 것 또는 ^{19}F 유사체가 특히 바람직하다. 상기에 언급한 ^{13}C 풍부화된 화합물 중 일정한 것들은 그 자체로 신규하고 본원발명의 부가적인 측면을 형성한다. 수용성인 화합물이 특히 바람직하다.

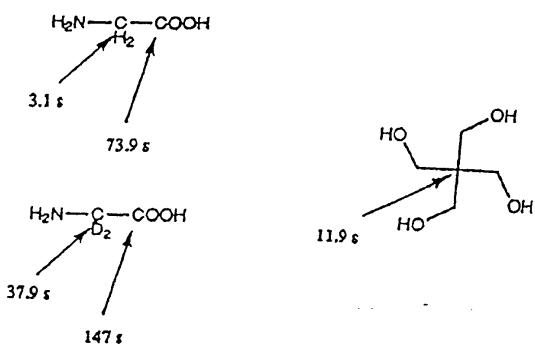
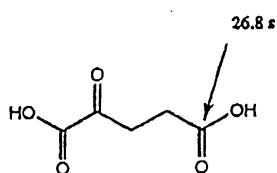
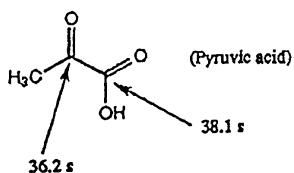
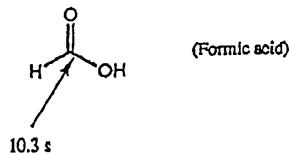
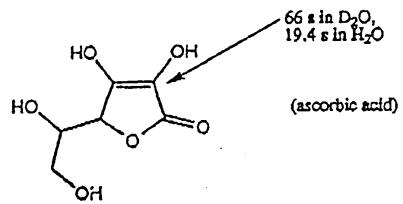
일반적으로, ^{13}C 풍부화된 아미노산, 및 X-선 조영제 및 MRI 조영제(예를 들면 Gd가 없는 종래의 Gd 칼레이트화제와 같은 금속 대이온이 없는 칼레이트화제) 분야로부터의 임의의 공지된 조영제가 높은 T_1 제제로서 바람직하다. 예를 들면 구연산 사이클과 같은 정상적인 대사 사이클 중의 중간체(예를 들면 푸마르산 및 피루브산)가 대사 활성의 영상화에 바람직하다.

본원발명에 유용한 ^{13}C 풍부화된 화합물에 대한 T_1 치는 문헌에 보고되어 있거나 일상적으로 결정될 수 있다. 하기에 그 예들이 기재되어 있다.

(a) 비수용성 (즉, 유기 용매에 용해성)



(b) 수용성

$\text{CH}_3\text{C}^*\text{OOH}; T_1 = 29.41 \text{ s}$ 

과분극은 임의의 공지된 방법에 의하여 수행될 수 있고, 예로서 이러한 방법 중 세가지가 하기에 기재되어 있다. 본원발명에 따른 방법에서는 얻어진 분극 수준이 높은 T_1 제제의 과분극된 용액이 이것이 이후에 어떠한 형태로든 투여될 표본 중에서 진단학적으로 유효한 대비 증강을 얻기에 충분하여야 한다. 일반적으로, MRI가 수행되는 장보다 적어도 2 배 이상, 바람직하게는 10배 이상, 특히 바람직하게는 100 배 이상, 특히 바람직하게는 1000 배 이상(예를 들면, 50000배)의 분극 수준을 얻는 것이 바람직하다.

본원발명에 따른 제1 실시태양에서, MR 영상 형성 핵의 과분극은 OMRI 조영제에 의하여 수행된다. 이러한 실시태양에서, 상기 방법의 단계 (i)는

(a) OMRI 조영제 및 높은 T_1 제제를 균일한 자기장(초기 자기장 B_0) 중에서 접촉시키고,

(b) OMRI 조영제 중의 전자 스픈 전이를 여기시키도록 선택된 주파수의 제1 조사에 상기 OMRI 조영제를 노출시키며,

(c) 생리학적으로 허용되는 용매중에 상기 높은 T_1 제제를 용해시키는 것을 포함한다.

OMRI 조영제 및 높은 T_1 제제가 분극 도중에 조성물로서 존재하는 것이 바람직하다.

동적 핵 분극은 세 가지 가능한 메카니즘에 의하여 얻어질 수 있다: (1) 오버하우저 효과 (2) 고체 효과 및 (3) 열 혼합 효과 (예). 아브라감(A. Abragam) 및 엠. 골드만(M. Goldman)의 문헌[Nuclear Magnetism: order and disorder, Oxford University Press, 1982] 참조). 오버하우저 효과는 전자 라모르 주파수의 역수의 시간 크기 또는 이보다 짧은 시간 크기에 전자-핵 상호작용이 열 운동 또는 완화 효과에 기인하는 시간-의존성인 경우에 발생하는 완화-유도된 과정이다. 전자-핵 교차-완화는 격자와 에너지 교환을 초래하기 때문에 증강된 핵 분극을 발생시킨다. 전체 증강은 스칼라(scalar) 및 쌍극자(dipolar) 전자-핵 상호작용 및 마이크로파 전력의 상대적인 세기에 의존한다. 정적 시스템의 경우에, 열 혼합 효과 및 고체 효과가 작용한다. 고체의 효과에 있어서, 전자 스픈 시스템은 전자와 핵의 라모르 주파수의 합 또는 차이에 상응하는 주파수에서 조사된다. 핵 지만 레저버(Zeeman reservoir)는 상기 에너지 차이를 흡수하거나 방출하고, 그의 스픈 온도가 변형되어 핵 분극의 증강을 초래한다. 상기 효율은 전자-핵의 쌍극자 상호작용의 비고유(non-secular) 항에 의한 핵 상태의 혼합에 기인하여 허용되며 그렇지 않으면 금지되는 전이의 전이 확률에 의존적이다. 열 혼합은 전자-전자 쌍극자 레저버가 핵 지만 레저버와 열적 접촉을 수행하는 경우에 발생한다. 이는 특징적인 전자 공명 선이 너비가 핵 라모르 주파수와 차수(order)가 같은 경우에 발생한다. 핵 지만 에너지와 동일한 에너지 차이를 갖는 스픈 사이의 전자-전자 교차 완화가 전자 쌍극자 레저버에 의하여 흡수 또는 방출되어 그들의 스픈 온도를 변화시키고 핵 분극이 증강된다. 열 혼합의 경우에 금지 또는 허가된 전이 모두가 수반될 수 있다.

분극제가 OMRI 조영제인 제1 실시태양에서, 상기 방법은 분극 자기장을 제공하기 위한 제1 자석 및 MR 영상 형성을 위한 1차적인 자기장을 제공하는 제2 자석을 사용하여 용이하게 수행될 수 있다. 동일한 자석이 두 가지 목적 모두를 위하여 사용될 수 있다. 도 1은 본원발명의 제1 실시태양을 수행하기에 적합한 장치의 개략적인 대표도이다. 독립된 구조의 (freestanding) 분극 자석(1)이 임의로 필터와 함께 핵 분극을 제공하는 EPR 공진기(2)를 둘러싼다. 펌프를 포함하는 용기(3)이 공급 라인(5)에 의하여 대상(4)에 공급되는 조영제 조성물을 운반하기 위하여 제공된다. 상기 대상은 통상의 MR 스캐너(6) 내부에 위치한다.

상기 장치에서, 유전성 공진기는 동적 핵 분극 과정에 사용될 수 있다. 일반적으로 말하면, 동적 핵 분극은 상당히 강한 고주파수 자기장 및 수반되는 가능한한 작게 만들어진 전기장을 갖는 부피를 필요로 한다. 유전성 공진기는 자력선이 옥수수다발 중의 스트로우와 같은 형태(이때, 전기장은 상기 다발을 묶는 줄같은 원을 형성함)를 띠는 바람직한 장(field)의 배치를 제공하기 위하여 사용될 수 있다. 이러한 타입의 장 배치는 고유전상수 및 낮은 손실을 갖는 물질의 몇몇 고리 또는 튜브중 하나에 의하여 형성될 수 있다. 본 기술분야의 숙련된 기술자는 이러한 튜브가 상이한 전자기 공진 모드를 나타내리라는 것을 이해할 것이다. 주된 모드 중의 하나는 튜브 벽 안에서 튜브 축 주위를 회전하고 축과 축에 수직인 모든 곳에서 영(0)인 바람직한 전기장 특성을 갖는다. 한편, 자기장은 튜브 축 근처에 집중되고 주로 축 방향이다. 분극될 조성물은 편리하게 통상적으로 공진기의 크기의 차수를 갖는 금속 상자의 내부에 거치되는 공진기의 내부에 거치되고, 커플링 루프 등에 의하여 의도하는 공진까지 여기된다. 상기 금속 상자는 전자가 에너지가 복사에 의하여 누출되지 않는 것을 보장한다. 하기 도면중의 도2는 금속 상자(3) 내부의 유전성 공진기(1)(회전 축(2)를 가짐)를 나타낸다.

유전성 공진기의 대안은 공진 공동(cavity)이다(이들 중 몇 가지가 본 기술분야의 숙련된 기술자에게 공지되어 있음). 한가지 간단하고 효율적인 공진 공동은 원통형 금속 상자와 같은 금속 상자이다. 적합한 모드는 공동 축상에 수직한 자기장을 생성시키는 TM 1,1,0 모드로서 알려진 것이다. 서로 수직한 장을 생성시키는 동일한 주파수에서의 동일한 공동내의 이러한 두가지 모드를 여기시키는 것이 가능하다. 90°의 위상차를 갖도록 이들을 배치하는 것에 의하여, 표본 중에서 에너지가 최소한으로 소산되는(dissipation) 동적 분극을 이행하기에 특히 효율적인 회전장이 생성될 수 있다. 예를 들면, 직사각형 공동과 같은 상이한 형태의 공동의 경우 유사한 장 분포를 갖는 모드가 본 기술분야의 숙련된 기술자에게 익숙하다.

조성물은 동적 핵 분극 단계 도중에 다수의 격실 내로 분산될 수 있다. 따라서, 조성물은 예를 들면, 평형 분리판, 원판 또는 튜브, 통상적으로 개방된 튜브에 의하여 제공되는 평형한 채널로 통상적으로 나누어질 수 있다. 자기장에 기인한 조성물 중의 전기적 손실(와전류(eddy current))은 바람직하게는 장에 수직으로 위치하는 전기적 차폐벽을 사용하여 조성물을 작은 부피로 나눔에 의하여 감소된다. 조성물이 상기에 기재된 바와 같은 유전성 공진기에 의하여 둘러쌓인 원통형 용기 내에 존재하는 경우에, 상기 차폐벽은 상기 용기의 축으로부터 그 벽까지 방사상으로 지나치는 평면일 수 있다. 보다 간단하고 보다 실용적인 배치는 수정, 유리 또는 플라스틱과 같은 차폐 물질의 얇은-벽의 튜브 다수를 함유하는 용기내에서 조성

물을 분극시키는 것이다. 이것은 조성물 내 전기적 손실을 감소시켜 동일한 인가 전자기 동력에 대하여 보다 큰 부피의 조성물이 분극되는 것을 가능하게 하는 잇점을 갖는다. 상기 벽(튜브의 내부벽, 외부벽 또는 둘 다)은 OMRI 조영제가 결합되는 기질로서 기능하여, 용기의 한 말단에 가해진 압력이 분극을 강요하고, 실직적으로 OMRI 조영제가 없는, 유체의 높은 T_1 제제를 예를 들면 공급 라인을 갖는 용기로부터 MR 진찰중인 대상(환자)으로 향하게 한다.

본원발명에 따른 방법의 제1 실시태양 중에서, 높은 T_1 제제가 투여된 표본 내에서 진단학적으로 유효한 대비 증강이 얻어질 정도까지 높은 T_1 제제를 분극시킬수 있는 임의의 공지된 OMRI 조영제를 사용될 수 있다는 사실이 인식된다. OMRI 조영제가 상자성 자유 라디칼인 경우에, 상기 라디칼은 분극 직전에 통상적인 물리적 또는 화학적 라디칼 생성 단계에 의하여 또는 이온화 조사의 복사(radiation)의 사용에 의하여 안정한 라디칼 전구체로부터 편리하게 반응기내 제조될 수 있다. 이것은 라디칼이 짧은 반감기를 갖는 경우에 특히 중요하다. 이들 경우에서, 라디칼은 통상적으로 다시 사용할 수 없고 본원발명에 따른 방법 중의 분리 단계가 일단 완료된 후에 편리하게는 벼려질 수 있다.

고체의 경우, 낮은 온도 및 높은 장에서 전자 스판을 조사하여 동적 핵 분극을 수행하는 것이 바람직하다. 고체 높은 T_1 제제의 동적 핵 분극의 특정적인 예로는 하기의 것들이 있다:

(1) 전자 분극원으로서 자유 라디칼 4-아미노 TEMPO를 갖는 60:40 글리세롤/물의 냉동 수용액들 중의 15N-Ala 표지된 T4-리소좀 및 13C-글리신(D. A. Hall, D. Maus, G. Geffen 및 R. G. Griffin, Science, 1997), 5 T 및 40 K에서 각각 ca. 50 및 100의 증강이 얻어졌다;

(2) 자유 라디칼로서 TEMPO를 갖는 60:40 글리세롤/물의 냉동 수용액 중의 카르복시-13C 표지된 글리신. 5 T와 14에서 185의 증강이 얻어졌다(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));

(3) 2.5 T에서 Cr 착물을 갖는 도핑된 1,2-에탄디올 중의 양성자 및 중양성자의 동적 분극. 얻어진 분극도는 80%이다(W. De Boer 및 T. O Niinikoski, Nucl. Instrum. Meth. 114, 495(1974)).

물론, 바람직하게는 선택된 OMRI 조영제가 긴 반감기(바람직하게는 적어도 한시간), 긴 완화 시간(T_{1e} 및 T_{2e}), 높은 완화율 및 소수의 ESR 전이선을 나타낼 것이다. 따라서, WO-A-88/10419, WO-A-90/00904, WO-A-91/12024, WO-A-93/02711 또는 WO-A-96/39367에 개시된 상자성 산소-기재, 황-기재 또는 탄소-기재 유기 자유 라디칼 또는 자성 입자가 적합한 OMRI 조영제일 수 있다.

그러나, 본원방법의 제1 실시태양에 유용한 OMRI 조영제는 상자성 유기 자유 라디칼에 한정되는 것은 아니다. 상자성, 초상자성, 강자성 또는 준강자성을 나타내는 입자들도 유용한 OMRI 조영제일 수 있다(수반된 자유 전자를 갖는 다른 입자들도 마찬가지). 초상자성 나노입자(nanoparticle)(예를 들면, 철 또는 산화철 나노입자)가 특히 유용할 수 있다. 자성 입자는 유기 자유 라디칼에 비하여 더 큰 오버하우저 증강 인자에 이르게 하는 높은 안정성 및 강한 전자/핵 스판 커플링(즉, 높은 완화율)의 잇점을 갖는다.

투여 목적을 위하여, 높은 T_1 제제는 바람직하게는 OMRI 조영제 전체의 부재하에 또는 실질적으로 전체의 부재하에 투여되어야 한다. 바람직하게는 적어도 80%의 OMRI 조영제가 제거되고, 특히 바람직하게는 90% 이상, 특별히 바람직하게는 95% 이상, 가장 특별하게는 99% 이상의 OMRI 조영제가 제거된다. 일반적으로, 생리학적 허용가능성을 개선하고 T_1 을 증가시키기 위한 투여 전에 가능한한 많은 OMRI 제제를 제거하는 것이 바람직하다. 따라서, 본원발명에 따른 방법의 제1 실시태양에서 사용하기 위한 바람직한 OMRI 조영제는 하기에 논의되는 공지된 기술을 사용하여 분극된 높은 T_1 MR 영상 형성 제제로부터 편리하고 신속하게 분리될 수 있는 것들이다. 그러나, OMRI 조영제가 비독성인 경우에, 상기 분리 단계는 생략될 수 있다. OMRI 조영제 및 분극될 높은 T_1 제제를 포함하는 고체 조성물(예를 들면, 냉동된)은 염수(예를 들면, 따뜻한 염수)중에 신속하게 용해될 수 있고, 즉시 상기 혼합물이 주입된다.

본원발명의 방법의 제1 실시태양의 분리 단계에서, 조성물로부터 가능한한 신속하게 실질적으로 전체의 OMRI 조영제를 (또는 최소한 생리학적으로 허용가능한 수준으로) 제거하는 것이 바람직하다. 많은 물리적 및 화학적 분리 또는 추출 기술이 본 기술분야에 알려져 있고, OMRI 조영제 및 높은 T_1 제제의 신속하고 효율적인 분리를 수행하기 위하여 사용될 수 있다. 명확하게, 더욱 바람직한 분리 기술은 신속하게 수행할 수 있는 것들이고 특히 1초 미만의 시간 동안에 분리할 수 있게 하는 것들이다. 이와 관련하여, 자성 입자(예를 들면, 초상자성 입자)가 입자의 내재적인 자기적 특성을 이용하여 공지된

기술에 의한 신속한 분리를 가능하게 할 것이므로 OMRI 조영제로서 유리하게 사용될 수 있다. 유사하게, OMRI 조영제 또는 입자가 고체 구슬에 결합된 경우에 이를 액체로부터 편리하게 분리할 수 있다(즉, 고체 구슬이 적절하게 인가된 자기장에 의하여 자성이 된다면).

OMRI 조영제 및 높은 T_1 제제의 분리의 편의를 위하여, 상기 둘의 조합이 비균질 시스템(예를 들면, 2상 액체, 액체 중의 고체 혼탁액 또는 액체 내의 상대적으로 큰 표면적을 갖는 고체 기재(예를 들면, 액체 상(phase) 높은 T_1 제제 내에 거치된 구슬, 섬유 또는 시이트 형태의 고체))인것이 바람직하다. 모든 경우에 있어서, 높은 T_1 제제 및 OMRI 조영제 사이의 확산 거리는 충분히 작아서 유효한 오버하우저 증강이 얻어져야 한다. 일정한 OMRI 조영제는 본질적으로 자연상태에서 입자상이다(예를 들면, 상기에 언급한 상자성 입자 및 초상자성 입자). 다른 것들은 통상적인 수단에 의하여 고체 기재 또는 지지체(예를 들면, 제올라이트 또는 실리콘 재료와 같은 유기 중합체 또는 무기 매트릭스) 위에 고정되거나, 내부에 흡수되거나 또는 이에 결합될 수 있다. OMRI 조영제 및 고체 기재 또는 지지체 사이의 강한 공유 결합은 일반적으로 의도하는 오버하우저 효과를 얻는데 있어서 상기 제제의 유효성을 제한할 것이므로 만일 OMRI 조영제 및 고체 지지체 또는 기재 사이의 결합이 존재한다면 이 결합은 바람직하게는 약해서 OMRI 조영제가 여전히 자유롭게 회전할 수 있다. OMRI 조영제는 분극 전에 수불용성 기재/지지체에 결합될 수 있거나 또는 분극후에 수불용성 기재/지지체에 결합/부착될 수 있다. 이어서, OMRI 조영제는 높은 T_1 제제로부터 예를 들면, 투여 전 여과에 의하여 분리될 수 있다. OMRI 조영제는 수용성 거대분자에 결합될 수도 있고 OMRI 조영제-거대분자는 투여 전에 높은 T_1 제제로부터 분리될 수 있다.

OMRI 조영제 및 높은 T_1 제제의 조합이 비균질 시스템인 경우에, 상(phase)들의 상이한 물리적 특성을 이용하여 통상적인 기술에 의한 분리를 수행할 수 있을 것이다. 예를 들면, 하나의 상이 수성이고 다른 상이 비수성(고체 또는 액체)인 경우에, 하나의 상을 다른 상으로부터 간단하게 따라내는 것이 가능하다. 다른 한편으로, OMRI 조영제가 액체인 높은 T_1 제제 중에 혼탁된 고체 또는 고체 기재(예를 들면, 구슬)인 경우에, 상기 고체를 예를 들면, 여과, 비중차를 이용한 방법, 크로마토그래피 또는 원심분리와 같은 통상적인 수단에 의하여 액체로부터 분리할 수 있다. OMRI 조영제가 친지성 부분을 포함하고 있어서 고정된 친지성 매질 위를 지나치게 하거나 통과시켜서 높은 T_1 제제로부터 분리하거나 또는 OMRI 조영제가 친지성 고체 구슬에 화학적으로 결합될 수 있는 것도 상정된다. 높은 T_1 제제는 분극중에 고체(예를 들면, 냉동) 상태 및 고체 OMRI 조영제와 근접하게 접촉하고 있는 상태로 존재할 수도 있다. OMRI 조영제가 독성이고 투여할 수 없는 경우에는 분극 후에 상기 T_1 제제를 가열된 물 또는 염수 중에 용해시키거나 또는 OMRI 조영제로부터 분리거나 또는 용용시켜 회수할 수도 있다.

한가지 분리 방법은 양이온 교환 중합체 및 양이온성 OMRI 조영제(예를 들면, 결합된 카르복실레이트기를 운반하는 트리아릴메틸 라디칼)를 사용하는 것이다. 다른 한편으로, 약 pH 4로 상기 용액을 산성화하여 OMRI 조영제가 침전되게 할 수 있다. 이어서, 표본을 여과한 후 중화하여 분리를 수행할 수 있다. 대안적인 한 가지 기술은 이온성 OMRI의 침전을 초래하는 이온을 가한 후에 여과하는 것을 수반한다.

트리아릴메틸 라디칼과 같은 일정한 OMRI 조영제는 단백질에 대한 친화성을 가질 수 있다. 따라서, 분극 후, 단백질에 대한 친화성을 갖는 OMRI 조영제를 함유하는 조성물을 제제에 대하여 넓은 표면적을 노출시키는 형태(예를 들면 입자상 또는 표면 결합 형태)의 단백질을 통과시키거나 또는 그 단백질 위를 지나가게 할 수 있다. 이러한 방법으로, 단백질에 OMRI 조영제가 결합하여 이를 조성물로부터 제거할 수 있다.

다른 한편으로, 친수성의 높은 T_1 제제가 고체(예를 들면, 냉동) 형태로 존재하는 경우에, 이를 높은 T_1 제제 보다 융점이 높은 유기 유체 중에 용해된 소수성 OMRI 조영제와 접촉시킬 수 있다. 상기 혼합물을 냉동되어 분극이 수행된다. 분극 후에, 상기 혼합물을 가열하며, 고체 OMRI 조영제 및 그의 용매가 제거된다. 높은 T_1 제제는 냉동된 상태에서 현저한 시간 동안 과분극되어 잔류할 것이고 주입을 위한 물 또는 염수 중에 용해되기 전에 먼 거리를 운반될 수 있다.

본원 발명에 따른 방법의 제2 실시태양에서, 핵의 과분극은 과분극성 기체에 의하여 수행된다. 이러한 제2 실시태양에서, 본원발명에 따른 방법의 단계 (i)은 하기를 포함한다:

(a) 높은 T_1 제제가 과분극성 기체에 도입되기 전, 도중 또는 후에 과분극성 기체를 과분극시켜서 상기 높은 T_1 제제의 핵 분극을 일으키고;

(b) 생리학적으로 허용가능한 용매중에 상기 높은 T_1 제제를 용해시킨다(여기서 상기 높은 T_1 제제는 하나 이상의 카르보닐 또는 4급 탄소 위치에서 ^{13}C 풍부화된 것에 국한되지 않는다).

과분극성 기체는 여기된 전자 상태로 전자 전이를 수행한 후 바닥 상태로 붕괴될 수 있는 영이 아닌 스픈 각 운동량(spin angular momentum)을 갖는 기체를 의미한다. 광학적으로 펌핑되는 전이 및 빛의 나선성(helicity)에 따라 양 또는 음의 스픈 과분극이 얻어진다(100% 까지). 본원발명의 방법의 제2 실시태양에서 사용하기에 적합한 기체의 예로는 불활성 기체 He(예를 들면, ^3He 또는 ^4He) 및 Xe(예를 들면, ^{129}Xe) 등이 있고, 바람직하게는 He, 특히 바람직하게는 ^3He 이다. 알칼리 금속 증기도 사용될 수 있다(예를 들면, Na, K, Rb, Cs 증기). 기체들의 혼합물이 사용되거나 또는 과분극성 기체가 액체 또는 고체 형태로 사용될 수 있다. 과분극성 기체라는 용어는 광학적 펌핑에 의하여 분극될 수 있는 영이 아닌 핵 스픈을 갖는 임의의 기체를 포함하며 바람직하게는 ^{129}Xe 또는 ^3He 이다.

본원발명의 제2 실시태양에서, 과분극된 기체가 높은 T_1 제제의 핵 스픈 시스템에 분극을 직접 또는 간접적으로 전달할 수 있다는 사실이 이해될 것이다. 높은 T_1 제제가 수증기에 의하여 간접적으로 분극되는 경우에, 상기 제제는 유리하게는 수용성일 수 있다.

본원발명의 제2 실시태양에 따른 분극의 목적을 위하여, 높은 T_1 제제는 일반적으로 기체, 액체 또는 고체형태일 수 있다.

높은 T_1 제제가 기체 상태에서 분극되는 경우에, 과분극된 기체로부터 분리하고 투여하기 위한 목적에서 이를 액체 또는 고체 상태로 신속하게 변환시킬 수 있어야 편리하다. 이것은 현저하게 증가된 T_1 의 부가적인 잇점을 갖는다. 따라서, 기체 혼합물에 가해진 승압 및 승온을 제거하면 신속한 냉각 및 응축이 초래될 것이다. 또한, 예를 들어 분극된 높은 T_1 제제를 냉각된 표면과 접촉시켜서 부가적인 냉각이 수행될 수 있다.

바람직한 일 실시태양에서, 승압 및/또는 낮은 온도에서 과분극된 유체(예를 들면, ^{129}Xe)를 고체의 정상상태 분극이 거의 얻어질 때까지 고체(^{13}C 풍부화된 및/또는 ^{19}F 풍부화된) 높은 T_1 제제의 컬럼을 통과시킨다. 일반적으로, 임의의 상기 언급된 ^{13}C 풍부화된 제제를 사용할 수도 있다.

또 다른 바람직한 실시태양에서, 과분극된 기체는 가능한한 넓은 표면적을 갖도록 제조된 고체의 높은 T_1 제제의 고체/냉동 표면 상에서 냉동/결정화된다. 상기 혼합물은 주입 전 따뜻한 투여가능한 매질(예를 들면, 염수)이 가해져서 생리학적인 온도에 도달되기 전에 끓겨질 수 있다.

^{129}Xe 기체는 거시적인 양에서 매우 스픈 분극된 상태로 생성될 수 있다. 크세논(Xenon)의 제한된 용해도 및 불활성 특성 때문에, 분극을 다른 핵에 전달하는데 관계한다.

이는 예를 들면, 전자 스픈 공명 전이 유도성 조사(electron spin resonance transition stimulating irradiation)(예를 들면, 마이크로파 조사)로 분극제를 조사하여 생성될 수도 있다. 이것은 본원발명의 부가적인 측면을 형성한다. 이러한 관점에서, 본원발명은 표본, 바람직하게는 인간 또는 인간을 제외한 동물 신체의 자기 공명 연구 방법을 제공하고, 상기 방법은 하기를 포함한다:

i) 분극제를 조사하여 고체의 과분극된 ^{129}Xe 를 생성시키고, 이에 의하여 동적 핵 분극을 일으킴.

상기 방법에서, 상기 분극제는 바람직하게는 훌전자를 함유하는 물질이고, 예를 들면, 니트로옥시드, 트리틸, Cr(V), 또는 상기에 언급한 OMRI 제제이다.

흡입 조영제로서 ^3He 및 ^{129}Xe 과 같은 과분극된 기체를 사용하는 신규한 MR 폐 영상 기술에 상당한 관심에 모아져 왔다. 그러나, 이들 기체를 과분극된 형태로 제조하는 것은 노력 및 시간이 많이 들었다. 현재, 가장 많은 관심을 끄는 ^3He 는 1시간 당 수 리터의 속도로 생성시킬 수 있다. 그러나, 과분극이 액체 또는 고체 상 중에서 수행될 수 있다면, 더 높은 생산 속도가 가능할 수 있다. 단지 "주먹 구구식 방식(brute force)", 즉, 밀리켈빈 온도 및 $> 10\text{ T}$ 의장을 사용하는 것은 매우

큰 비용이 드는 방법이지만, "이중의 주먹구구식 방식(double brute force)", 즉, 비교적 온화한 온도(수 K)에서 자유 라디칼(금속 이온, 트리틸 라디칼, 니트로옥시드 등)의 존재하에서 냉동 Xe를 조사하는 것은 더욱 실용적인 방법일 수 있다. 상기 라디칼은 순수한 형태 또는 매트릭스에 결합된 형태로 가해진다. 조사(irradiation)이 수행된 후에, 표본을 가열하면 과분극된 기체가 방출되고 새로운 배치의 Xe이 응축되고 조사될 수 있다. 이러한 경우에서 과분극은 고체 Xe 상에서 수행되므로, 많은 양의 기체를 생성시킬 가능성이 크다.

고체 ^{129}Xe 에 대한 주된 완화 메카니즘은 자연적인 크세논의 주성분인 신속하게 완화되는 ^{131}Xe 과의 스펀 교환이다. ^{129}Xe 과 ^{131}Xe 의 자기회전 비율은 4배 상이하다. 통상적으로, 고체의 공진 선의 너비는 수 kHz이다. 라모르 주파수의 차이가 상기 선 너비와 동일한 차수상에 존재하는 경우, 핵의 분극은 신속하게 평형점에 도달할 것이다. 냉각(압력에 따라 크세논의 동결 점보다 차가운, 약 150 K)된, 미세하게 분할된(수 마이크로미터 그레인 크기) 긴 T_1 의 고체 상태의 ^{13}C 표지된 물질 표본을 가지고 상기 분밀상에 과분극된 크세논이 결빙을 형성한다고 가정하자. 이러한 조작이 적절한 세기의 자기장 내에서 수행된다면, ^{129}Xe 및 ^{13}C 이 중첩될 것이고 Xe-C 스펀 플립-플롭(flip-flop)이 효율적이어서 크세논과 탄소 사이의 분극에 평형이 이루어질 것이다. 이어서, 크세논을 펌핑한 후 적합한 수준의 분극이 얻어질 때까지 상기 과정을 반복하였다. 적절한 장 세기는 정확한 선형태(lineshape)에 따라 달라지지만, 고체에 통상적인 5 내지 10 kHz 차수의 선 너비를 가정하면, 최적의 장(field)은 약 10 mT(통상적으로 NMR-자석 또는 작은 장난감 자석의 외부의 장)이다. 이것의 근거는 선의 중심 주파수가 장-의존성이 반면에 선 너비는 본질적으로 장에 독립적이라는 사실이다.

도3은 다양한 장 세기에서 이러한 시스템의 거동을 보여준다. 고려하여야 하는 한 가지 중요한 인자는 표본의 모든 핵이 고려되어야 한다는 것이다. 이러한 방법은 ^{129}Xe 로부터 ^{13}C 및 가능하게는 ^{29}Si 로의 전달의 경우에 잘 수행될 것이지만, ^{129}Xe 보다는 ^{131}Xe 에 가까운 공진 주파수를 갖는 ^{15}N 으로 잘 수행되리라고는 예측되지 않는다. 모두 탄소와 유사한 공진 주파수를 갖는 ^{23}Na , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{127}I 및 다수의 전이금속과 같은 사중극자(quadrupolar) 핵으로부터의 간섭이 존재할 것이다.

과분극된 기체를 생성시키기 위하여, 기체는 우선 준안정성 홀전자 스펀 상태를 생성시키는 방전 또는 기타 여기 수단(예를 들면, 적절한 고주파수)을 거친 후, 적절한 주파수에서 광학적으로(예를 들면, 레이저) 펌핑되어 전자 과분극을 생성시킨다. 이를 얻기 위한 다양한 방법이 본 기술분야의 숙련된 기술자에게 잘 알려져 있고 US-A-5545396에 기재되어 있다.

본원발명에 따른 방법의 제2 실시태양에서 사용하기에 바람직한 과분극성 기체는 분극된 높은 T_1 제제로부터 편리하고 신속하게 분리할 수 있는 것들이다. 불활성 기체가 그들의 매우 낮은 비점 및 불활성 때문에 특히 유용하다. 바람직하게는 선택된 기체가 긴 과분극성 반감기(바람직하게는 적어도 1000 초, 특히 바람직하게는 적어도 4000 초, 특별히 바람직하게는 8000 초 이상)를 나타낼 것이다.

의도되는 경우에, 과분극된 기체는 연장된 기간 동안에 과분극된 상태로 보관될 수 있다. 이것은 기체를 매우 낮은 온도, 바람직하게는 냉동된 상태에 유지하는 것에 의하여 성취된다.

과분극된 기체 및 높은 T_1 제제의 분리의 편의성을 위하여, 이들 둘의 조합은 유리하게는 비균질적 시스템일 수 있다(예를 들면, 높은 T_1 제제는 주위 온도에서 고체). 모든 경우에 있어서, 높은 T_1 제제와 기체, 유체 또는 고체 사이의 확산 거리는 유효한 분극이 얻어지기에 충분하도록 작아야 한다.

본원발명의 방법의 제2 실시태양의 분리 단계에서, 조성물로부터 가능한한 신속하게 과분극성 기체를 실질적으로 전부 제거(또는 적어도 생리학적으로 허용가능한 수준까지 감소)하는 것이 바람직하다. 의도되는 경우에, 기체는 재사용될 수 있고, 이는 불활성 기체의 비용에 관한 중요한 고려일 수 있다. 본 기술 분야에 공지된 많은 물리적 및 화학적 분리 또는 추출 기술이 과분극된 기체 및 높은 T_1 제제의 신속하고 효율적인 분리를 수행하기 위하여 사용될 수 있다. 명확하게 더욱 바람직한 분리 기술은 신속하게 수행할 수 있는 것들 및 특히 높은 T_1 제제의 완화 시간 T_1 의 분획으로 분리가 가능하게 하는 것들이다.

본원발명의 제3 실시태양에서, MR 영상 핵의 과분극은 US-A-5479925(GEC) 및 US-A-5617859(GEC)에 기재된 바와 같은 높은 장을 사용하는 것에 의하여 수행된다. US-A-5479925는 제제가 대상에 투여되기 전에 제제 내에 높은 종방향

자성화를 발생시키기 위하여 생체의 작은 높은 장의 분극 자석을 통하여 조영제를 통과시키는 MR 혈관조영상(angiogram)을 발생시키는 방법을 개시하고 있다. 그러나, 개선된 효과를 얻기 위한 높은 T_1 제제의 사용에 대한 언급 또는 암시는 없다.

일반적으로 말하면, MR 영상 핵의 분극은 낮은 온도 및 높은 자기 장에서 열역학적 평형화에 의하여 얻어질 수 있다. 투여되는 조영제가 고체 물질(예를 들면, 결정)인 경우에, 이는 매우 낮은 온도에서 자기장 내로 도입될 수 있다. 이러한 조건 하에서, T_1 은 매우 길고(통상적으로 수 시간 또는 수 개월) 결과적으로 상기 조영제가 열역학적 평형에 도달하는데는 수용할 수 없는 긴 시간이 걸린다. 따라서, 상기 조영제가 예를 들면, 자기장 경도(gradient) 및 초음파에 노출됨에 의하여 또는 경도 장 내에서의 상대적 운동에 의하여 경도 장 중의 작은 이동을 한다면, T_1 은 감소할 것이다. 열역학적 평형이 얻어지는 경우에, 조영제 중의 모든 핵은 실온 및 MRI 중에 사용되는 정상적인 자기장에 비하여 매우 분극될 것이다. 이 공정은 조영제가 자석으로부터 제거되고 이것이 사용되는 장소에 "즉시 사용가능한(ready-to-use)" 형태로 수송되는 잇점이 있다. 바람직하게는 수송은 상대적으로 낮은 온도(예를 들면, 액체 질소 온도)에서 발생할 수 있다(필수적인 것은 아님). 높은 T_1 고체 조영제의 T_1 은 충분히 길어서 사용되기 전에 주위 온도에서 수송되는 것을 가능하게 할 것이다.

표본을 과분극시키는 방법으로서 소위 "주먹 구구식" 분극을 사용하는 데 있어서의 주된 난관은 낮은 온도 및 높은 장에서의 긴 T_1 치이다(통상적으로 1 K 이하의 온도에서 수 주). 그러나 외부 자기장의 점진적인 증가에 의한 완화에 필요한 시간을 짧게 하기 위하여 T_1 의 비-선형 장의존성을 이용할 수 있다는 것을 발견하였다.

상기에 언급한 바와 같이, 과분극된 주입가능한 조영제를 얻는 것이 주된 관심사이다. 이론적으로, 매우 스판-분극된 물질을 얻기 위한 가장 간단한 방법은 이것을 강한 자기장 중에서 매우 낮은 온도까지 냉각하여 표본이 열적 평형에 도달하게 하는 것이다. 이러한 기술을 사용하는데 있어서 주된 실제상의 문제는 열적 평형이 발생하기 위하여 요구되는 시간이다. 1 K 이하의 온도에서 이러한 과정에 대한 시간 상수(T_1)은 수 주의 차수이다.

핵의 종적 완화 시간 상수(time constant of nuclear longitudinal relaxation)은 고체 물질 중의 장 세기에 대하여 사중극자 의존성을 보인다:

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

상기 식에서, $T_{1,0}$ 는 외부 자기장이 없는 경우의 완화시간 상수이고, c 는 상수이며, B 는 외부 자기장이다.

이어서, 주어진 장 세기에서 표본의 자화 속도(dM/dt)는 하기와 같이 주어 진다:

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

상기 식에서, M_{\max} 가 최종적인 장에서 완전한 완화 후의 표본의 자화이다.

상기 시간 상수의 장-의존성은 비-선형이기 때문에, 모든 시간에서 자화 속도가 가능한한 크도록 외부 자기장을 끊임없이 튜닝하여 주어진 시간에서 보다 큰 자화가 얻어지게 할 수 있을 것이다. 첨부된 표 4 및 5에 나타난 예는 고체 아세트산 나트륨 중의 카르보닐 탄소의 거동을 모사하기 위하여 선택되었다. 7 T에서의 T_1 은 1700 초이고 $T_{1,0}$ 는 약 5초이다. 7 T의 일정한 장에서 1700 초 후에서와 동일한 정도의 자화에 도달하기 위한 시간이 1390 초(약 20%의 감소)로 감소하였고, 이는 밀리켈빈 온도에서 평형화 시간이 용이하게 1주일 감소될 수 있다. 도 4에는 최적화된 장-만곡(field-ramp)이 나타나 있고, 도 5는 상기 dM/dt 에 대한 방정식을 수치 적분하여 예측되는 수치를 나타낸다. 이러한 과정은 스판을 갖는 모든 핵에 적용가능하지만, 긴 T_1 치를 갖는 화합물에 가장 관계가 있을 것이다.

상기에 언급한 바와 같이, 표본을 과분극시키는 방법으로서 소위 "주먹구구식" 분극을 사용하는 데 있어서 주된 난관 중의 하나는 낮은 온도 및 높은 장에서 관측되는 긴 T_1 (통상적으로 1 K 이하의 온도에서 수 주)이다. 낮은 온도에서 고체중의 핵 스판의 분극 정도 및 완화 속도를 증가시키기 위하여 낮은-장 매칭(low-field matching) 기술을 이용할 수 있다. 이것은 주먹구구식의 분극기(brute force polarizer)가 어떠한 고주파 전자제품을 가질 필요가 없다는 추가적 잇점이 있다.

동일한 분자중의 상이한 핵이 상이한 시간 상수로 완화된다는 사실이 잘 알려져 있다. 관심 있는 ^{13}C 핵의 분극을 촉진하며 동시에 보다 양호한 분극을 얻는 방법은 신속하게 완화하는 양성자로부터 느리게 완화하는 탄소로의 교차-분극을 사용하는 것이다(이 방법은 고체-상태 NMR 분광학에서 일상적으로 사용됨). 양성자와 ^{13}C 사이의 자기회전 비율이 크게 다르기 때문에, 에너지 차이가 크고 따라서 분극 전달이 느리다. 양성자의 자기회전 비율은 탄소보다 대략 4배 크다. 이 상황은 하르크만-한(Hartman-Hahn) 조건하에서 스핀 고정(spin locking) 공정을 이용하여 개선시킬 수 있다. 하르트만-한 조건을 만족시키는 긴 펄스의 진폭 (B_1)을 갖는 둘 모두의 핵에서 스핀-고정(90_x -긴 펄스 $_y$)는 하기와 같다:

$$\gamma\text{HB}_{1\text{H}} = \gamma\text{CB}_{1\text{C}}$$

상기 식에서, γH 는 수소의 자기회전 비율이고, γC 는 탄소의 자기회전 비율이며, $B_{1\text{H}}$ 는 양성자 여기 장이고 $B_{1\text{C}}$ 는 탄소 여기 장이다.

이것은 스핀의 상호 매칭되는 플립-플롭(flip-flop)을 가능하게 한다. 이것은 스핀-스핀 과정이므로, 약 100 μs 에서 수 ms의 시간 크기에서 통상적으로 발생한다.

이에 대한 한가지 문제점은 고주파 전자제품이 필요하다는 것이고 나아가 자기장의 균일성을 정확한 펄스 각을 가능하게 할만큼 충분히 균일성이 높아야 한다는 점이다. 이러한 문제점을 회피하기 위한 방법은 하기와 같다.

하르트만-한 조건을 기술하는 대략적인 방법은 두 핵의 공진 선이 중첩되는 경우에 스핀 확산이 효율적이라는 점을 이야기하는 것이다. 기재가 5 kHz의 절반 크기 선폭(half-height line width)을 갖는 고체 물질이라고 가정해보면, 이 선폭은 쌍극자 커플링에 기인한 것이고 외부 장에 무관하다. 이제 하르트만-한 조건을 재기술하면 다음과 같다. 두 가지 공진의 최대점이 그들의 반크기 선폭의 합 미만으로 분리되는 경우 효율적인 스핀-확산이 발생한다. 이러한 조건이 충족되는 장은 하기와 같이 유도된다.

공진 주파수 ν 는 하기 수학식 1과 같이 주어진다:

수학식 1

$$\nu = \gamma B_0 / 2\pi$$

상기식에서, γ 는 자기회전 비율이고, B_0 는 외부 자기장이다. 요구되는 분리(ν)는 5 kHz이다:

수학식 2

$$\nu = \nu_{\text{H}} - \nu_{\text{C}} = 5000 \text{ s}^{-1}$$

수학식 1과 2을 조합하면 하기 수학식이 얻어진다.

$$\nu = B_0(\gamma_{\text{H}} - \gamma_{\text{C}}) / 2\pi$$

상기 수학식은 하기와 같이 다시 작성할 수 있다:

$$B_0 = \nu 2\pi / (\gamma_{\text{H}} / \gamma_{\text{C}}) = 156 \mu\text{T}$$

이러한 장은 지구의 자기장의 3 배 이내이고, 이는 표본이 수 초동안 분극화 자석으로부터 제거되는 경우에 분극은 탄소 및 수소 사이에서 T_2 와 유사한 시간 크기로 평형화되기 때문에, 낮은 장 중의 고체의 경우 T_1 이 극적으로 짧아진다는 것을 염두에 둔다고 할 경우 조차도 T_1 완화가 현저해지기 전에 다시 자석 내로 표본을 되돌리기 위한 많은 시간이 있다는 것을 의미한다. 그러나, T_1 은 결코 T_2 만큼 짧지는 않을 것이다.

이러한 과정은 양성자가 다시 재분극된 후에 반복될 수 있고, 이는 두 핵의 스판-온도가 동일하게 될 때 까지 탄소의 분극을 연속적으로 형성한다. 실온에서 고체 아세트산 나트륨 중의 양성자는 31 초의 T_1 을 갖지만, 동일한 표본의 카르보닐 탄소의 T_1 은 1700 초이다. 이러한 차이가 완전히 사용될 수 있다면, 분극 시간이 55 배 짧아질 것이다. 일반적으로 불소는 양성자보다도 빨리 완화되고 조영제 분자내에 불소 원자를 내부 완화제로서 포함시키는 것이 가능할 것이다.

이러한 목적을 위해서 사중극자 핵을 사용하는 것도 가능하다. 고체 아세트산 나트륨 중의 나트륨 이온은 실온에서 1.7 초의 T_2 를 갖는다. 나트륨은 탄소보다 단지 약간 큰 자기회전 비율을 가지며, 이는 평형이 보다 매우 큰 장에서 발생한다는 것을 의미한다(이 경우에는, 7 T NMR 자석의 Dewar의 15 cm위에서 관측되는 장인 8.9 mT에서 발생). 이는 낮은 온도의 표본의 신속한 분극에 큰 도움이 되지만, 분극된 표본의 보관에 문제가 되기도 한다. 보관을 위한 자기장은 원하는 핵과 임의의 신속하게 완화하는 사중극자 핵의 공진의 충첩을 피하기에 충분할 만큼 커야 한다. 사중극자 ^{131}Xe 에 대한 스판 확산이 효율적이 되는 경우에, 이러한 현상은 낮은 장에서 냉동된 ^{129}Xe 의 신속한 완화를 초래한다는 사실이 알려져 있다.

홀전자로부터 탄소로 분극이 전달될 가능성도 있다. 자기회전 비율상의 차이가 크기 때문에, 이것은 효율적이 되기 위하여 지구 자기장 보다 매우 낮은 장을 필요로 한다. 이러한 낮은 장은 표본이 자기적으로 차폐된 영역으로 옮겨질 것을 요한다. 이를 위한 한가지 방법은 주된 코일의 극성 축을 따라 어느 정도의 거리에 반대 극성을 갖는 작은 자석을 갖는 것이다. 주의 깊게 디자인 하면, 상기 장이 작은 자석의 중심에서 제거되게 할 수 있다.

본원발명의 제3 실시태양에서 사용된 자기장 세기는 가능한한 커야 하고, 바람직하게는 > 1 T, 더욱 바람직하게는 5 T 이상, 특히 바람직하게는 15 T 이상이어야 한다. 온도는 매우 낮아야 하고(예를 들면, 100 K 이하), 바람직하게는 4.2 K 이상, 더욱 바람직하게는 1 K 이상, 더 더욱 바람직하게는 0.1 K 이하, 특히 바람직하게는 1 mK 이하여야 한다.

따라서, 부가적인 측면에서, 본원발명은 분극된 높은 T_1 제제를 제조하는 방법을 제공하는 것이고, 상기 방법은 하기의 분극화 단계를 포함한다:

- (i) 높은 T_1 제제에 낮은 온도(예를 들면, 100 K 이하)의 높은 자기장(예를 들면, 1 T 이상)을 가하고,
- (ii) 상기 제제를 상기 낮은 온도에서 열역학적 평형을 얻기 위한 T_1 감소 효과에 노출시킴.

상기 T_1 감소 효과는 가변성 자기장 경도(gradient)에 노출시켜서 제공될 수 있지만, 상기 제제가 낮은 온도에 노출되는 동안에 상기 제제에 자성 물질(예를 들면, 상자성, 초상자성 또는 강자성 물질)을 가하거나, 교차 분극을 가능하게 하는 장으로 장을 사이클링시키거나, 높은 T_1 제제의 분극의 증가가 최대가 되게 하는 속도로 자기장을 점진적으로 증가시키거나, 높은 T_1 제제의 분극의 증가가 최대가 되게 하는 속도로 온도를 점진적으로 감소시키거나, 또는 높은 T_1 제제가 상기 낮은 온도에 노출되는 동안에 홀전자를 갖는 물질을 부가하여 얻을 수도 있다. 가능한 T_1 감소 제제는 Gd 및 NO를 포함하지만, 바람직한 T_1 감소제는 수송 및 이후의 사용 전에 상기 높은 T_1 제제로부터 상이하게 분리할 수 있는 O_2 및 NO이다.

본원발명의 제3 실시태양에서, 높은 T_1 제제 및 이것이 용해되는 수성 용매(예를 들면, 물) 모두가 분극될 수 있다. 이는 동일한 자기장 중의 낮은 온도에서 편리하게 수행될 수 있고 혼합 후에는 투여가능한 조성물이 투여전에 매우 신속하게 데워져야 한다.

따라서, 부가적인 관점에서 보면, 본원발명은 분극된 높은 T_1 제제 및 분극된 물을 포함하는 투여가능한 조성물을 제공한다.

본원발명에 따른 방법에서 사용되는 높은 T_1 제제는 통상적인 제약상 또는 수의학상 담체 또는 부형제와 같이 편리하게 제제될 수 있다. 본원발명에 따라 제조되거나 사용되는 제제는 높은 T_1 제제 이외에도 인간용 또는 수의학용 약제의 치료 또는 진단 조성물에 통상적인 것과 같은 제제 보조제를 함유할 수 있다. 따라서, 상기 제제는 예를 들면, 안정화제, 산화방지제, 삼투압 조절제, 용해제, 유화제, 점증제, 완충액 등을 포함할 수 있다. 상기 제제는 비경구(예를 들면, 정맥내 또는 동

맥내 투여) 또는 장내(예를 들면, 구강 또는 직장) 적용에 적합한 형태일 수 있다(예를 들면, 폐, 위장관, 방광 및 자궁과 같은 외부의 빈 통로를 갖는 체강내로 직접 적용하기 위한 것, 심장혈관계 내로 주사 또는 주입하기 위한 것). 그러나, 생리학적으로 허용가능한 담체 중의 용액, 혼탁액 및 분산액이 일반적으로 선호된다.

생체내 영상에 사용하기 위하여, 실질적으로 등장인 제제가 영상 영역중에서 높은 T_1 제제의 1 마이크로몰 농도에서 10 M 농도를 얻기에 충분한 농도로 편리하게 투여될 수 있지만, 정확한 농도 및 용량은 물론 독성, 높은 T_1 제제의 조직 타겟팅 능력 및 투여 경로와 같은 요소의 범위에 따라 다르다. MR 영상 제제에 대한 최적의 농도는 다양한 요소 사이의 균형을 나타낸다. 일반적으로, 대부분의 경우에 최적의 농도는 0.1 mM 내지 10 M의 범위이고, 바람직하게는 10 mM 이상, 특히 100 mM 이상이다. 등장용액이 특히 선호된다. 일정한 환경에서, 1 M를 초과하는 농도가 선호된다. 정맥내 또는 동맥내 투여를 위한 제제는 10 mM 내지 10 M, 특히 50 mM 이상의 농도로 높은 T_1 제제의 농도를 함유할 것이다. 큰 알약(bolus) 주입의 경우에, 농도는 편리하게는 0.1 mM 내지 56 M, 바람직하게는 200 mM 이상, 더욱 바람직하게는 500 mM 이상이다. 일정한 경우에, 바람직한 농도는 1 M 이상이고, 더욱 바람직하게는 5 M 이상이다.

물론, 비경구 투여가능한 형태는 멸균되거나 생리학적으로 허용될 수 없는 제제가 없어야 하고, 투여시 자극 기타 역효과를 최소화하기 위하여 낮은 삼투성을 가져야 하고 따라서 제제는 바람직하게는 등장 또는 약간 고장액이어야 한다. 적절한 담체는 염화나트륨 용액, 렇거 용액, 텍스트로스 용액, 텍스트로스 및 염화나트륨 용액, 락테이티드 렇거 용액 및 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th ed., Easton: Mack Publishing Co., pp. 1405-1412 및 1461-1487 (1975)] 및 문헌[The National Formulary XIV, 14th ed. Washington: American Pharmaceutical Association (1975)]에 기재된 바와 같은 다른 용액과 같은 비경구용 용액의 투여를 위하여 통상적으로 사용되는 수성 담체를 포함한다. 상기 조성물은 높은 T_1 제제와 상용성이고 제품의 제조, 보관 또는 사용에 해가 되지 않는 비경구용 용액에 통상적으로 사용되는 방부제, 항미생물제, 완충액 및 산화방지제, 부형제 및 기타 첨가제를 함유할 수 있다.

높은 T_1 제제가 주입되는 경우, 일련의 투여 부위에서 동시에 주입되어 완화를 통하여 분극이 사라지기 전에 맥관계의 보다 많은 부분이 가시화 될 수 있게 하는 것이 편리할 수 있다.

본원발명의 방법에 따라 사용되는 높은 T_1 제제의 용량은 사용되는 높은 T_1 제제, 관심 있는 세포조직 또는 조직 및 측정기구의 정확한 특성에 따라 변화할 것이다. 바람직하게는 용량은 감지 가능한 대비 효과가 여전히 얻어지는 동안에 가능한 한 낮게 유지되어야 한다. 일반적으로, 최대 용량은 독성 제한요건에 따라 다르다.

삭제

하기의 비-제한적 실시예 및 하기의 도면을 참고하여 본원발명을 예시하고 있다.

실시예

실시예 1

높은 T_1 제제를 매우 낮은 온도(약 4K)의 챔버내에 둔다. O_2 흐름을 첨가하여 높은 T_1 제제의 표면상에 결정화시킨다. 별도의 챔버에는 높은 T_1 제제에서와 동일한 처리를 동결 H_2O 에 대하여 수행한다. 양 챔버를 강한 자기장(약15T)내에 두고, 온도를 낮게 유지하였다.

열역학적 평형에 도달하면, 온도를 약 200K로 상승시킨다. 산소가 가스로서 사라진다. 높은 T_1 제제 및 동결 H_2O 를 혼합하고 필요시까지 저장한다. 온도를 증가시키고 분극된 높은 T_1 제제 및 과분극된 물을 함유하는 용액을 주사한다.

실시예 2

멸균 $Na_2^{13}CO_3$ 또는 $NaH^{13}CO_3$ 300 mg을 10 ml 플라스틱 주사기에 넣는다. 주사기내 가스를 20% 초과의 산소로 충전시킨다. 열역학적 평형에 도달할 때까지 주사기를 자기장(1-20T)내 약 4K(0.001-5K)의 온도에 둔다.

주사기를 제거하고 MRI 자기장내에 위치하는 환자에게로 운송한다. 멸균 링거 용액(37°C , pH 7.4) 10 ml을 흡입하고 높은 T_1 제제가 용해된 직후 10 ml/sec의 속도로 주사한다. 빠른 펠스열을 이용하여 ^{13}C MRI를 수행한다. 혈액내 T_1 은 약 20초이고 제제의 분포는 MR 영상기로 추적한다.

실시예 3

아세트산 나트륨($1-^{13}\text{C}$)의 표본 중에 α,γ -비스페닐- β -페닐알릴 벤젠 복합체(5% w/w)를 첨가한다. 이 화합물을 서로 밀링하여 긴밀한 혼합물을 만들고, 이를 보로실리케이트 유리 앰풀에 옮긴다. 이어서, 계속적으로 탈기하고 헬륨으로 충전시킨다. 마지막에 200 밀리바 압력의 헬륨이 앰풀내에 남게하고 이를 불꽃 밀봉한다.

표본을 4.2 K의 온도 2.5 T의 자기장에서 마이크로파(70 GHz)로 한 시간 이상 동안 분극시킨다. 분극의 진행 정도는 반응기내 NMR(급속 단열 통로)로 추적한다. 적당한 정도의 분극화에 도달하면, 앰풀을 분극기에서 재빨리 꺼내고, 50 mT 이상의 자기장에서 부수어서 개봉하고 내용물을 재빨리 방출시켜 온수(40°C)에 용해시킨다.

실험 1: 이 용액을 재빨리 분광계로 옮겨 증가된 세기를 갖는 ^{13}C 스펙트럼을 기록한다.

실험 2: 표본 용액을 ^{13}C 성능을 갖는 MRI 기기에 삽입하고 싱글 샷 기술로 향상된 세기 및 비교 사진을 얻는다.

실험 3: 이 용액을 재빨리 래트에 주사하고, 또한 이 경우에도 싱글 샷 기술을 이용하여 향상된 세기 및 비교의 ^{13}C MRI 사진을 얻는다.

실시예 4

중탄산나트륨- ^{13}C 의 표본에 MnCl_2 (5% w/w)를 첨가한다. 이 화합물을 함께 밀링하여 긴밀한 혼합물을 만들고, 이를 보로실리케이트 유리 앰풀에 옮긴다. 그다음 이를 연속하여 탈기 및 헬륨 충전한다. 마지막에 200 밀리바 기압의 헬륨을 앰풀내에 남기고 이를 불꽃으로 밀봉한다.

표본을 4.2 K의 온도 2.5 T의 자기장에서 마이크로파(70 GHz)로 한 시간 이상 동안 분극시킨다. 분극의 진행 정도는 반응기내 NMR(급속 단열 통로)로 추적한다. 적당한 정도의 분극화에 도달하면, 앰풀을 분극기에서 재빨리 꺼내고, 50 mT 이상의 자기장에서 부수어서 개봉하고 내용물을 재빨리 방출시켜 온수(40°C)에 용해시킨다.

실험 1: 이 용액을 재빨리 분광계로 옮겨 증가된 세기를 갖는 ^{13}C 스펙트럼을 기록한다.

실험 2: 표본 용액을 ^{13}C 성능을 갖는 MRI 기기에 삽입하고 싱글 샷 기술로 향상된 세기 및 비교 사진을 얻는다.

실험 3: 이 용액을 재빨리 래트에 주사하고, 또한 이 경우에도 싱글 샷 기술을 이용하여 향상된 세기 및 비교의 ^{13}C MRI 사진을 얻는다.

실시예 5-7

^{13}C 의 저장(low-field) 펨핑

실시예 5

고체 $1-^{13}\text{C}-2,2,2',2',2'',2''$ -헥사듀테로트리스(히드록시메틸)나트로메탄 표본을 6.56 T의 자기장 2.5 K의 온도에서 10분 동안 두었다. 이 표본을 자기장 중앙에서 제거하여 스트레이장(stray field)(7 mT)에 1초 동안 둔 후 자기장으로 되돌아가게 한다. 추가로 10분 후, 이 공정을 한 번 더 반복한다. 고체 표본의 ^{13}C -NMR 스펙트럼을 기록하면 신호가 6.56 T 및 2.5 K에서 열적 평형에 따르는 것으로 발견되었다.

1-¹³C-2,2,2',2",2"-헥사듀테로트리스(히드록시메틸)니트로메탄에서 ¹³C 원자에 대한 T₁-치들은 하기와 같다.

H₂O, 공기 포화됨, 37°C, 7 T 95 s

H₂O, 탈기됨, 37°C, 7 T 102 s

인간 혈장, 37°C, 7 T 60 s

고체, 20°C, 7 T 22 min

고체, -30°C, 7 T 47 min

고체, 2.5 K, 7 T 55 hours

실시예 6

고체 1-¹³C-1,1-비스(히드록시디듀테로메틸)-2,2,3,3-테트라듀테로시클로프로판 표본을 6.56 T의 자기장에서 2.5 K의 온도에서 10분 동안 두었다. 이어서 이 표본을 자기장 중앙에서 제거하여 스트레이장(stray field) (7 mT)에 1초 동안 둔 후 자기장으로 되돌아가게 한다. 추가로 10분 후, 이 공정을 한 번 더 반복한다. 고체 표본의 ¹³C-NMR 스펙트럼을 기록하면 신호가 6.56 T 및 2.5 K에서 열적 평형에 따르는 것으로 발견되었다.

실시예 7

고체 2-¹³C-2,2-비스(트리듀테로메틸)-1,1,3,3-테트라듀테로프로판-1,3-디올 표본을 6.56 T의 자기장 2.5 K의 온도에서 10분 동안 두었다. 이 표본을 자기장 중앙에서 제거하여 스트레이장(stray field) (7 mT)에 1초 동안 둔 후 자기장으로 되돌아가게 한다. 추가로 10분 후, 이 공정을 한 번 더 반복한다. 고체 표본의 ¹³C-NMR 스펙트럼을 기록하면 신호가 6.56 T 및 2.5 K에서 열적 평형에 따르는 것으로 발견되었다.

2-¹³C-2,2-비스(트리듀테로메틸)-1,1,3,3-테트라듀테로프로판-1,3-디올내 ¹³C 원자에 대한 T₁ 치.

H₂O, 공기 포화됨, 37°C, 7 T 133 s

H₂O, 탈기됨, 37°C, 7 T 157 s

인간 혈장, 37°C, 7 T 96 s

고체, 20°C, 7 T 237 s

고체, 2.5 K, 7 T 45 hours

실시예 8-9

용액 실험들

실시예 8

고체 1-¹³C-2,2,2',2",2"-헥사듀테로트리스(히드록시메틸)니트로메탄 표본(20 mg)는 상기한 펌핑 절차를 거치고(실시예 5-7 참조), 이어서 질소 버블링으로 교반되면서 40°C의 온도에서 산화 중수소(3 ml) 표본이 또한 보관되어 있는 0.4 T의 훌딩 자기장으로 1초 이내에 옮긴다. 이 고체를 액체에 첨가하면 1초 이내에 맑은 용액이 얻어진다. 이 용액을 표준

NMR-표본 투브 위로 페펫팅하고, 10 mT의 훌딩 자기장내에 유지시키면서 인접한 NMR-분광계로 옮긴다. 표본을 분광계에 삽입하고 ^{13}C -스펙트럼을 기록하였다. 저자기장에서 꺼내고, 용해시키고, 표본을 제조하고, 이송시키고, 분광기로 측정하는데까지의 전 공정에 35초가 소요되었다. 40°C 및 7 T에서 표본이 열적 평형에 도달한 후 세기와 ^{13}C -신호의 세기를 비교하였다. 증강 인자(enhancement factor) 12가 발견되었다.

실시예 9

고체 $2-^{13}\text{C}-2,2\text{-비스(트리듀테로메틸)}-1,1,3,3\text{-테트라듀테로프로판}-1,3\text{-디올$ 표본(20 mg)는 상기한 평평 절차를 거치고(실시예 5-7 참조), 이어서 질소 버블링으로 교반되면서 40°C의 온도에서 산화 중수소(3 ml) 표본이 또한 보관되어 있는 0.4 T의 훌딩 자기장내로 1초 이내에 옮긴다. 이 고체를 액체에 첨가하면 1초 이내에 맑은 용액이 얻어진다. 이 용액을 표준 NMR-표본 투브 위로 페펫팅하고, 10 mT의 훌딩 자기장내에 유지시키면서 인접한 NMR-분광계로 옮긴다. 표본을 분광계에 삽입하고 ^{13}C -스펙트럼을 기록하였다. 저자기장에서 꺼내고, 용해시키고, 표본을 제조하고, 이송시키고, 분광기로 측정하는데까지의 전 공정에 35초가 소요되었다. 40°C 및 7 T에서 표본이 열적 평형에 도달한 후 세기와 ^{13}C -신호의 세기를 비교하였다. 증강 인자 21이 발견되었다.

도면의 간단한 설명

도1은 본원발명의 제1 실시태양을 수행하기에 적합한 장치의 개략적인 대표도이다.

도2는 금속 상자(3) 내의 유전성 공진기(1)(회전 대칭의 축(3)을 갖는)를 나타낸다.

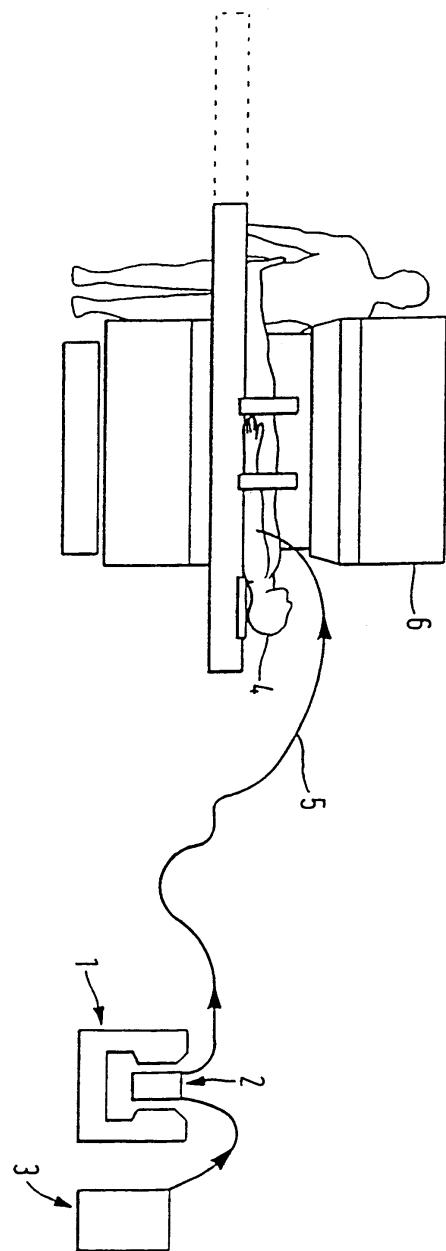
도3은 다양한 장 세기에서 시스템의 거동을 나타낸다.

도4는 자화 증강 대 시간을 나타낸다.

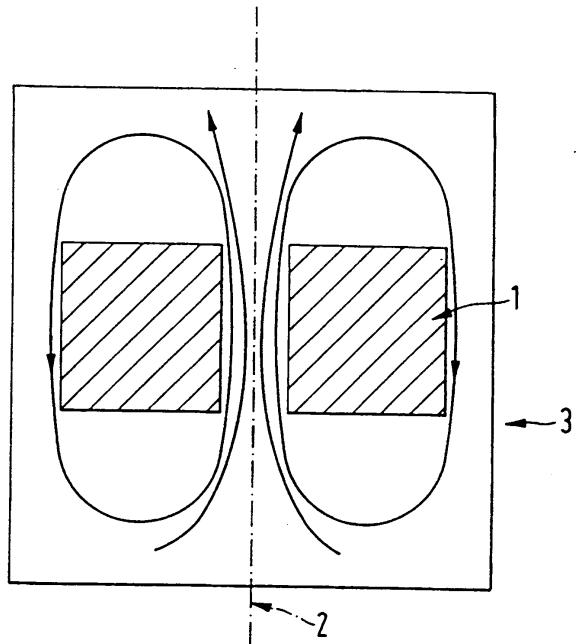
도5는 자기장 대 시간을 나타낸다.

도면

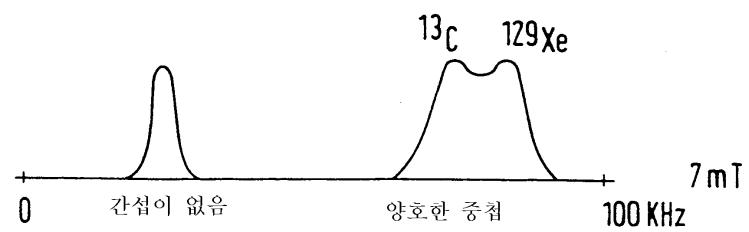
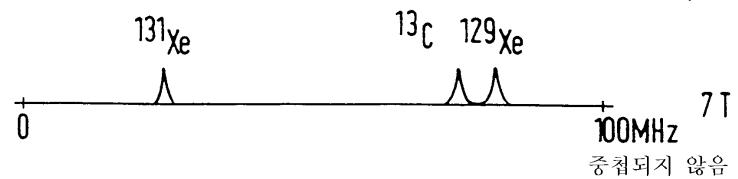
도면1



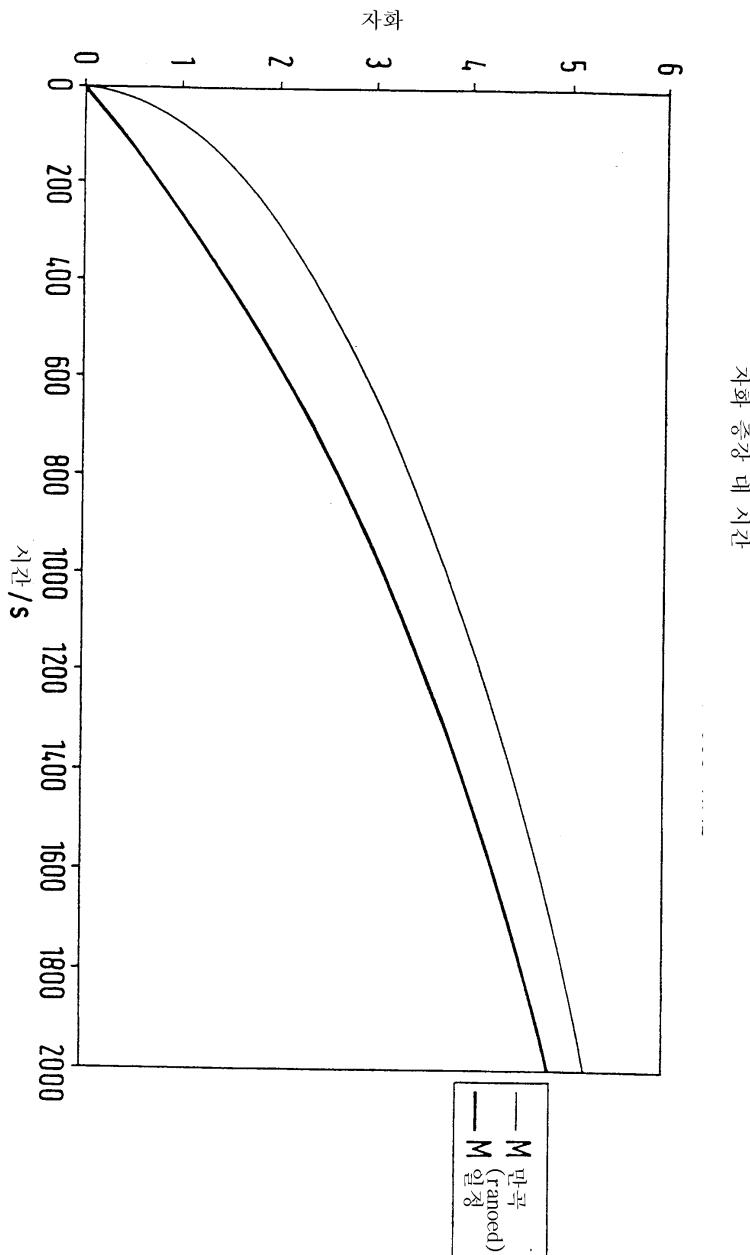
도면2



도면3



도면4



도면5

