

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 113**

51 Int. Cl.:
A61K 49/12 (2006.01)
A61K 49/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06754128 .4**
96 Fecha de presentación: **06.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1901782**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2008**

54 Título: **Procedimiento para disolver gases con propiedades físicas de corta duración en un líquido**

30 Prioridad:
09.06.2005 DE 102005026604

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.12.2012

73 Titular/es:
**MEMBRANA GMBH (50.0%)
OEHDER STRASSE 28
42289 WUPPERTAL, DE y
MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.
(50.0%)**

72 Inventor/es:
**BLÜMLER, PETER;
LEMKE, HORST-DIETER;
KRIETER, DETLEV;
SPIESS, HANS-WOLFGANG;
WIESE, FRANK y
ZÄNKER, PAUL-PHILIPP**

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 393 113 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para disolver gases con propiedades físicas de corta duración en un líquido

La invención se refiere a un procedimiento para disolver un gas con propiedades físicas de corta duración en un líquido.

- 5 Los gases con propiedades físicas de corta duración son, por ejemplo, los gases radiactivos o los gases hiperpolarizados. Los gases radiactivos son gases que contienen un denominado radionucleido o un radioisótopo. Tales gases se emplean entre otras cosas, en la tomografía por emisión de positrones (TEP).

10 La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) y los métodos de formación de imágenes basados en la resonancia magnética, tales como la tomografía por resonancia magnética (TRM), emplean gases hiperpolarizados junto a otras sustancias, como agentes de contraste. Para ciertas aplicaciones, se pueden conseguir imágenes mejoradas o una mejor relación señal-ruido con los procedimientos mencionados anteriormente basados en la resonancia magnética, mediante el uso de gases hiperpolarizados como generadores de señal.

El uso de gases nobles hiperpolarizados para técnicas de RMN o de TRM se describe, por ejemplo, en los documentos de patente de EE.UU. nº 6.491.895 B2, 2001/0041834 A1 o 6.696.040 B2.

- 15 El problema cuando se usan gases hiperpolarizados en solución es la despolarización rápida de estos gases y las vidas medias cortas asociadas que se encuentran en el intervalo de unos pocos segundos. Al mismo tiempo sin embargo, con la despolarización también se pierde la propiedad del gas como generador de señal mejorado.

20 El documento de patente de EE.UU. nº 6.488.910 B2 describe un método para la introducción de ^3He y ^{129}Xe hiperpolarizados en un líquido por medio de microburbujas. El líquido tiene una solubilidad muy baja para ^3He y ^{129}Xe hiperpolarizados. Para ello la transición de ^3He y ^{129}Xe hiperpolarizados desde la microburbuja al líquido se ha de evitar en la medida de lo posible, o por lo menos suprimir, de modo que se minimice la despolarización y se mejore el tiempo de relajación.

25 El documento de patente WO 02/085417 describe un procedimiento y un dispositivo para humedecer gases nobles hiperpolarizados que sirven como generadores de señal para procedimientos analíticos que se basan en la resonancia magnética.

El documento de patente de EE.UU. 6.284.222 describe un método para incluir ^3Xe en forma gaseosa en microvesículas y un procedimiento para la preparación de una solución o una suspensión inyectable que contiene las microvesículas cargadas con ^3Xe hiperpolarizado.

30 El documento de patente europea EP 0 968 000 B1 describe formulaciones de agentes de contraste que pueden ser inyectadas en la circulación sanguínea para uso en métodos analíticos basados en resonancia magnética, que consisten en microvesículas que se rellenan con una mezcla de gas noble hiperpolarizado y un gas inerte de peso molecular elevado. La presencia del gas inerte está destinada a estabilizar el gas noble hiperpolarizado de tal manera que se impida que el gas hiperpolarizado se escape a través de la pared de la vesícula y que el gas hiperpolarizado permanezca en las microvesículas.

35 De acuerdo con la técnica anterior, se emplean métodos relativamente complejos para tratar de introducir gases con propiedades físicas de corta duración, en particular gases hiperpolarizados, en un líquido de tal manera que el gas permanezca en la fase gaseosa con el fin de minimizar la reducción de la vida media debido a la disolución del gas en el líquido.

40 El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento por medio del cual gases con propiedades físicas de corta duración se pueden introducir en una solución de una manera simple y al mismo tiempo eficaz.

45 Este objeto se consigue mediante un procedimiento para la disolución de un gas con propiedades físicas de corta duración en un líquido, que comprende las etapas de proporcionar el gas con propiedades físicas de corta duración, proporcionar el líquido, introducir el gas con propiedades físicas de corta duración en el líquido, caracterizándose el procedimiento porque el gas con propiedades físicas de corta duración es un gas hiperpolarizado y el gas se introduce en el líquido a través de una membrana semipermeable que es permeable a los gases, dicha membrana está incorporada en una carcasa de manera que la carcasa está dividida por la membrana en al menos un espacio destinado al líquido y al menos un espacio destinado al gas, y el espacio para el líquido muestra al menos una entrada y una salida y el espacio para el gas muestra al menos una entrada a través de la cual se hace entrar el gas para llevarlo hasta la membrana.

50 Sorprendentemente, se ha descubierto que el procedimiento de acuerdo con la invención con membranas semipermeables que son permeables al gas, influye sustancialmente en menor medida sobre la vida media de los gases con propiedades físicas de corta duración que un procedimiento para la disolución directa de los gases en el líquido. Con el procedimiento de acuerdo con la invención, la vida media del gas con propiedades físicas de corta duración se mantiene en un nivel elevado. Esto se aplica en particular a los gases hiperpolarizados, ya que se ha

descubierto que las membranas semipermeables que son permeables a gases, despolarizan solo ligeramente los gases hiperpolarizados.

Al mismo tiempo, con el uso de membranas, se puede lograr simultáneamente una disolución molecular directa de los gases con propiedades físicas de corta duración en el líquido. Para el uso de este tipo de soluciones es muy importante frecuentemente que se obtenga una solución estable de los gases. Las burbujas de gas, incluso burbujas microscópicamente pequeñas, y los compuestos de inclusión están en un estado inestable o mantienen los gases atrapados en moléculas. Aunque el tiempo de relajación de los gases atrapados en las moléculas es relativamente largo, la difusividad libre se pierde, limitando así fuertemente su uso como agente de contraste. Además, la aplicación del líquido enriquecido con gas como agente de contraste utilizando soluciones inestables, también conlleva el riesgo de formación espontánea de burbujas de gas más grandes y por lo tanto el peligro de oclusiones vasculares y embolias, dando como resultado unas limitaciones significativas en la aplicación. Además, la solución molecular también evita el problema de la formación de espuma. Las soluciones se pueden producir de forma rápida y fiable y son fáciles de manejar. Las membranas permiten que el gas se disuelva continuamente en el líquido, de modo que se disuelven volúmenes superiores de gas por unidad de tiempo que los que serían posibles con la incorporación de burbujas de gas en el líquido. También es importante asegurarse de que todas las superficies que entran en contacto con el gas o el líquido, estén compuestas de materiales inertes, lo más limpios posibles, con diferencias mínimas en su susceptibilidad magnética.

En el contexto de la presente invención, los gases con propiedades físicas de corta duración se han de entender como gases cuyas propiedades físicas específicas decaen con el tiempo, con una vida media de entre unos pocos milisegundos y varias horas.

Como ya se ha mencionado al principio, estos incluyen los gases radioactivos o los gases hiperpolarizados. Los gases radiactivos se emplean, por ejemplo, en la tomografía por emisión de positrones (TEP). Los gases radiactivos contienen los llamados radioisótopos o radionucleidos.

Los gases hiperpolarizados se emplean para la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) o la tomografía de espín nuclear o tomografía de resonancia magnética (TRM). Con el uso de gases hiperpolarizados se mejora significativamente la relación señal-ruido. Se emplean predominantemente isótopos de xenón ¹²⁹Xe o ¹³¹Xe o el isótopo de helio ³He.

Además, los siguientes isótopos también se consideran relevantes para los compuestos gaseosos:

Isótopo	Vida media	Compuesto gaseoso (ej.)	Isótopo	Vida media	Compuesto gaseoso (ej.)
¹⁰ C	19,5 s	CO ₂ , CH ₄ , FC/KW*	⁸⁸ Kr	2,8 h	Kr
¹¹ C	20 min		⁸⁹ Kr	3,2 min	
¹⁵ C	2,5 s		⁹⁰ Kr	33 s	
¹³ N	10 min	N ₂ , N ₂ O, NH ₃	⁹¹ Kr	10 s	
¹⁶ N	7 s		⁹² Kr	3 s	
¹⁷ N	4,2 s		⁹³ Kr	2 s	
¹⁴ O	70 s	O ₂ , CO ₂	⁹⁴ Kr	1,4 s	Xe
¹⁵ O	123 s		¹¹⁸ Xe	6 min	
¹⁹ O	29 s		¹¹⁹ Xe	6 min	
²⁰ O	14 s	¹²⁰ Xe	40 min		
¹⁷ F	66 s	SF ₆ , FC/KW*	¹²¹ Xe	40 min	
¹⁸ F	109 min		¹²² Xe	20 h	
²⁰ F	11 s		¹²³ Xe	2 h	
²¹ F	4,3 s		¹²⁵ Xe	17 h	
²² F	4 s		^{125m} Xe	60 s	
¹⁸ Ne	1,5 s	Ne	^{127m} Xe	75 s	
¹⁹ Ne	17 s		¹³⁵ Xe	9,2 h	
²³ Ne	37 s		^{135m} Xe	15,6 min	
²⁴ Ne	3,4 min		¹³⁷ Xe	4 min	
³⁰ S	1,4 s	SF ₆	¹³⁸ Xe	17,5 min	
³¹ S	2,7 s		¹³⁹ Xe	43 s	
³⁷ S	5 min		¹⁴⁰ Xe	16 s	
³⁸ S	2,9 h		¹⁴¹ Xe	1,7 s	
³³ Cl	2,5 s	FC/KW*	²⁰² Rn	13 s	Rn
³⁴ Cl	1,6 s		²⁰³ Rn	45 s	
^{34m} Cl	32 min		^{203m} Rn	28 s	
³⁸ Cl	37,3 min		²⁰⁴ Rn	75 s	
³⁹ Cl	55 min		²⁰⁵ Rn	1,8 min	
⁴⁰ Cl	1,4 min		²⁰⁶ Rn	6,5 min	
³⁵ Ar	1,8 s	Ar	²⁰⁷ Rn	11 min	

ES 2 393 113 T3

Isótopo	Vida media	Compuesto gaseoso (ej.)	Isótopo	Vida media	Compuesto gaseoso (ej.)
⁴¹ Ar	1,8 h	Kr	²⁰⁸ Rn	23 min	
⁷⁴ Kr	20 min		²⁰⁹ Rn	30 min	
⁷⁹ Kr	5,5 min		²¹⁰ Rn	2,5 h	
⁷⁶ Kr	14,8 h		²¹¹ Rn	15 h	
⁷⁷ Kr	1,2 h		²¹² Rn	25 min	
^{79m} Kr	55 s		²¹⁹ Rn	4 s	
^{81m} Kr	13 s		²²⁰ Rn	55 s	
^{83m} Kr	1,9 h		²²¹ Rn	25 min	
^{85m} Kr	4,4 h		²²³ Rn	43 min	
⁸⁷ Kr	76 min		²²⁴ Rn	1,9 h	

Además, los gases moleculares también pueden ser accesibles mediante la hidratación de moléculas adecuadas con enlaces dobles o triples, con para-¹H₂ u orto-²H₂ (denominado PHIP o experimento PASADENA). La polarización de los isótopos del hidrógeno, también se puede transferir a otros isótopos (por ejemplo, ¹³C o ¹⁹F) en campo bajo (efecto ALTADENA), usando un espín nuclear.

En una realización preferida, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque el gas con propiedades físicas de corta duración se introduce sin burbujas en el líquido a través de la membrana. Esto da como resultado una solución molecular de los gases con propiedades físicas de corta duración, sin que se forme espuma en la solución. El procedimiento es, por lo tanto, adecuado para una amplia variedad de líquidos, soluciones y emulsiones (sustancias anfífilas, soluciones de proteínas, plasma sanguíneo, emulsiones grasas, etc.) que en algunos casos tienden a una fuerte formación de espuma. Para ello, los líquidos deben estar exentos en lo posible de impurezas paramagnéticas y ferromagnéticas, ya que darían lugar a una despolarización rápida de los gases hiperpolarizados. Se debe poner atención por lo tanto a la eliminación de O₂ disuelto.

En la realización del procedimiento de acuerdo con la invención, la membrana está integrada en una carcasa de tal manera que la carcasa está dividida por la membrana en al menos un espacio para el líquido y al menos un espacio para el gas, y el espacio para el líquido tiene al menos una entrada y una salida y el espacio para el gas tiene al menos una entrada para el gas, a través de la cual se hace entrar el gas para llevarlo a la membrana. Se prefiere particularmente una contracorriente continua de gas y líquido por medio de la cual se enriquece el gas en la solución.

La membrana empleada en el procedimiento de acuerdo con la invención, puede ser una membrana plana o al menos una membrana de fibra hueca. Las membranas de fibra hueca se emplean preferiblemente, disponiéndose las membranas de fibra hueca en un haz.

Son particularmente ventajosas las membranas de fibra hueca con un diámetro exterior entre 30 y 3000 µm, preferiblemente entre 50 y 500 µm. Un espesor de pared adecuado de la membrana de fibra hueca se encuentra entre 5 y 150 µm, siendo particularmente favorable un espesor entre 10 y 100 µm.

La membrana empleada en el procedimiento de acuerdo con la invención, debe tener por un lado una permeabilidad suficiente para el gas con propiedades físicas de corta duración, y por otro lado permanecer impermeable durante un periodo suficiente frente al líquido que se añade al gas.

La membrana empleada de acuerdo con la invención puede ser hidrófila o hidrófoba. En el caso de que se utilice una membrana hidrófila, esta membrana tiene preferiblemente una capa de separación que es impermeable al paso de líquido, pero permeable a los gases. La membrana empleada de acuerdo con la invención es, sin embargo, preferentemente una membrana hidrófoba. En una realización ventajosa, esta membrana hidrófoba tiene una estructura microporosa continua sobre su pared. Tales membranas se describen, por ejemplo, en los documentos DE 28 33 493 C3, DE 32 05 289 C2 o GB 2 051 665.

En una realización ventajosa adicional, la membrana hidrófoba tiene una estructura integralmente asimétrica con una capa microporosa de apoyo y una capa de separación impermeable o nanoporosa, contigua a esta capa de soporte. Tales membranas con capa de separación impermeable o nanoporosa se describen, por ejemplo en los documentos EP 299 381 A1, WO 99/04891 o WO 00/43114.

Las membranas para la disolución de un gas con propiedades físicas de corta duración en un líquido, consisten preferiblemente en un polímero a base de poliolefinas. Esta base puede ser una sola poliolefina o una mezcla de varias poliolefinas.

Se prefieren particularmente para la disolución de un gas con propiedades físicas de corta duración en un líquido, las membranas que se basan en polipropileno, polietileno, polimetilpenteno y modificaciones asociadas, copolímeros, mezclas o mezclas de estas poliolefinas entre sí o con otras poliolefinas.

Además, las membranas que consisten en compuestos de silicona o que tienen un revestimiento de silicona, son

adecuadas para el procedimiento de acuerdo con la invención. Además, las membranas con un polímero que se basa en un polímero aromático de sulfona, como por ejemplo, polisulfona, polietersulfona o poliariletersulfona, también se pueden considerar adecuadas.

5 El procedimiento para la disolución de un gas con propiedades físicas de corta duración en un líquido es particularmente adecuado para la disolución de gases hiperpolarizados.

El procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza preferiblemente porque el gas hiperpolarizado es xenón.

10 Se puede utilizar una amplia variedad de líquidos para la disolución de un gas con propiedades físicas de corta duración. Ejemplos de líquidos, además de los ya mencionados, son lipofundina, plasma sanguíneo, solución de glucosa o derivados halogenados sustitutos de la sangre (perfluorocarbonos). El líquido en el que se disuelve el gas hiperpolarizado es preferiblemente un líquido fisiológico.

En un procedimiento particularmente preferido, el líquido en el que se disuelve el gas hiperpolarizado es sangre.

15 Una solución de gas hiperpolarizado en un líquido, preparada según el procedimiento de acuerdo con la invención, se puede utilizar como un agente de contraste para métodos analíticos basados en la resonancia magnética. Los beneficios de los gases hiperpolarizados como un agente de contraste para métodos analíticos basados en la resonancia magnética, se describen ampliamente en el documento de patente de EE.UU. 6.630.126 B2.

Una disolución de gas hiperpolarizado en un líquido, producida según el procedimiento de acuerdo con la invención, también se puede utilizar para:

20 • Xe-RMN o SPINOE-RMN en el campo de la biotecnología para la investigación de la estructura de moléculas gigantes o la dinámica de proteínas.

• Superficies sensibles a Xe-SPINOE o CP-RMN [9] en membranas biológicas o de biomoléculas complejas en capas delgadas.

• TRM de campo alto y bajo y TRM funcional en seres vivos.

25 En particular, en investigaciones biofísicas para las cuales se emplea con frecuencia agua como disolvente, hasta la fecha solo se han logrado concentraciones inadecuadas de xenón hiperpolarizado en el agua. Con el procedimiento de acuerdo con la invención, es posible aumentar la concentración de xenón hiperpolarizado en agua o en soluciones acuosas, de tal manera que también se puede utilizar como un agente de contraste para análisis en agua. Esto se consigue porque el xenón hiperpolarizado se dirige a presión elevada, preferiblemente a través de membranas de fibras huecas. Para ello, el xenón hiperpolarizado se disuelve también ventajosamente sin burbujas.

30 El procedimiento de acuerdo con la invención para la disolución de un gas hiperpolarizado en un líquido es adecuado tanto para los métodos analíticos de formación de imágenes, tales como la tomografía de espín nuclear o la tomografía de resonancia magnética (TRM), como para los métodos de análisis espectroscópicos basados en la resonancia magnética nuclear, tales como espectroscopia por resonancia magnética (RMN).

35 El uso de una disolución de gas hiperpolarizado en un líquido preparada según el procedimiento de acuerdo con la invención, como agente de contraste es particularmente preferido para métodos analíticos basados en la resonancia magnética, para el uso en órganos y tejido humanos o animales.

La invención se describe con mayor detalle por referencia a los siguientes ejemplos, sin limitar de este modo el alcance de la invención.

40 En los ejemplos 1 y 2 que se describen a continuación, se emplearon dos disposiciones para realizar el procedimiento de acuerdo con la invención en las que el xenón hiperpolarizado se introdujo continuamente en un disolvente. Las disposiciones difieren entre sí en el tipo de bomba de líquido. En la disposición 1, el líquido es bombeado manualmente de un lado a otro por medio de dos jeringas a través del espacio exterior que rodea la membrana de fibra hueca, de un módulo de membrana de fibra hueca y un depósito conectado. El módulo de membrana de fibra hueca contenía membranas microporosas de polipropileno tales como las que se emplean normalmente para la oxigenación de la sangre (Oxyphan PP50/280, Membrana GmbH). El xenón hiperpolarizado se bombeó a través de los lúmenes de las membranas de fibra hueca del módulo de membrana y de ese modo difundió parcialmente en el líquido. A partir de aquí, el gas disuelto se siguió transportando a un depósito en el que se podía detectar por medio de una medición de RMN. Con el fin de poder comparar la eficacia del método para disolventes diferentes, además del depósito se dirigió también un tubo con el gas xenón que salía desde el módulo de membrana a través de la bobina de RMN. De este modo, los espectros de RMN pueden hacer referencia a la señal del xenón gaseoso.

45

50

En la segunda disposición, el líquido se bombea para circular a través del aparato del ensayo, usando una bomba de membrana de aire comprimido. Como la bomba empleada no contiene partes metálicas o magnéticas, también puede funcionar en campos magnéticos fuertes. Así se pudo producir continuamente con este prototipo una solución

de xenón hiperpolarizado. El flujo volumétrico de gas en ambas disposiciones fue de aprox. 200 ml/min, con una sobrepresión gaseosa de aproximadamente 100 mbar. El flujo volumétrico de líquido se estableció en aprox. 240 ml/min.

5 La figura 1 muestra esquemáticamente la segunda disposición para disolver xenón hiperpolarizado en un líquido. La disposición consta de un módulo de fibra hueca 1 con fibras huecas 3 incrustadas en las masas de relleno 2 en sus extremos. El líquido fluye a través del espacio exterior 4 alrededor de las fibras huecas 3, a través del orificio de entrada 5 y del orificio de salida 6. En la disposición mostrada en la figura 1, el líquido recircula por medio de una bomba 7. Alternativamente, el líquido también se puede bombear de un lado a otro manualmente, tal y como se describe en el contexto de la disposición 1. En el lado del lumen, el xenón hiperpolarizado es admitido en las fibras huecas 3 a través del orificio de admisión 8 y el orificio de descarga 9. El xenón hiperpolarizado disuelto en el líquido, se detecta en la célula de medición de RMN 10.

Ejemplo 1:

15 Con ayuda de la disposición 1, se realizaron varios ensayos para introducir el xenón hiperpolarizado en diversos líquidos médica y biológicamente relevantes. Los disolventes utilizados son médicamente inocuos y ya se están empleando clínicamente. Lipofundina 20% es una solución nutricional que contiene grasa, albúmina es una solución nutricional a base de proteínas para pacientes en coma. Gelafundina se utiliza como un expansor plasmático en casos de pérdida sanguínea grave. Las soluciones de glucosa serían de particular interés como agentes de contraste para la formación de imágenes en exámenes cerebrales. En todos los ensayos fue posible disolver el xenón hiperpolarizado en el líquido correspondiente a través de la membrana sólo en forma molecular. En ninguna de las soluciones se detectó xenón como un gas, es decir, en forma no disuelta. La figura 2 muestra gráficamente los espectros RMN de ^{129}Xe en los diferentes disolventes. Con el fin de hacer referencia entre los espectros de RMN medidos y que se muestran en la figura 2, y la señal del xenón gaseoso hiperpolarizado (desplazamiento químico de 0 ppm), se introdujo otro tubo con xenón gaseoso hiperpolarizado a través del espacio de medición, como un patrón externo. La señal de RMN del xenón disuelto se podía medir en cada líquido con un desplazamiento químico Δ característico de cada líquido entre 192 y 204 ppm. En consecuencia, es posible introducir xenón a través de la membrana en los distintos disolventes sin ninguna pérdida de polarización de espín, es decir, sin una despolarización medible. Las diferencias en las intensidades de las señales de xenón en el estado disuelto son atribuibles a las diferentes concentraciones de las sustancias y a la solubilidad individual del xenón en estas sustancias.

30 Ejemplo 2:

El xenón hiperpolarizado se introdujo mediante la disposición 2 en lipofundina través de un módulo de membrana de fibra hueca. La figura 3 muestra la intensidad de la señal del xenón hiperpolarizado disuelto en lipofundina, como una función del tiempo transcurrido después de encender la bomba. La línea discontinua en la figura 3 marca el tiempo de arranque de la bomba. La segunda línea representa la curva de la señal medida del xenón hiperpolarizado disuelto en lipofundina. Un aumento significativo de la señal a aproximadamente el 75% de la señal máxima, ya se puede reconocer después de solo 2 segundos. El valor máximo se alcanza después de aproximadamente 10 segundos. Esto muestra claramente que el xenón hiperpolarizado solubilizado a través de membranas semipermeables, permeables a gases, está disponible casi de inmediato en la solución.

Ejemplos 3 y 4, Ejemplos comparativos 3a y 4a:

40 En los ejemplos 3 y 4, el ^{129}Xe se introdujo en lipofundina (Ejemplo 3) o DMSO (Ejemplo 4) a través de una membrana, de forma análoga al Ejemplo 2. Para comparar, estos líquidos se cubrieron con una capa de ^{129}Xe y se inundaron con ^{129}Xe . El simple recubrimiento o inundación de los líquidos con el gas, no proporcionó una señal medible, ya sea con el líquido lipofundina (Ejemplo comparativo 3a) o con DMSO (Ejemplo comparativo 4a), mientras que el procedimiento descrito de acuerdo con la invención mediado con la membrana se realizó correctamente en ambos casos. El Ejemplo 3 y el Ejemplo Comparativo 3a se muestran en la figura 4. La curva superior de la señal "a" muestra la señal de ^{129}Xe en lipofundina para el Ejemplo 3, de acuerdo con el procedimiento de la presente invención y la curva inferior de la señal "b" muestra la señal de ^{129}Xe en lipofundina para el Ejemplo Comparativo 3a, determinado empleando el método de recubrimiento. El Ejemplo 4 y el Ejemplo Comparativo 4a se muestran en la figura 5. La figura 5 muestra una comparación de la señal de ^{129}Xe disuelto en DMSO, determinándose la curva superior de la señal "a" (Ejemplo 4) usando el procedimiento de acuerdo con la presente invención y la curva inferior de la señal "b" (Ejemplo comparativo 4a) utilizando el método de recubrimiento. La curva de la señal "a" muestra en ambos casos un pico característico para el ^{129}Xe hiperpolarizado disuelto, que no se pudo detectar en las curvas de la señal "b".

Ejemplo 5, Ejemplo Comparativo 5a:

55 El xenón hiperpolarizado se introdujo en agua utilizando un módulo de alta presión de fibra hueca. La presión gaseosa del xenón hiperpolarizado que fluía a través de las fibras huecas era de 7 bar. El módulo de alta presión de fibra hueca contenía membranas de fibra hueca de tipo Celgard X50. Estas membranas hidrófobas a base de polipropileno se emplean típicamente para la gasificación y la desgasificación de líquidos. Se demostró que el xenón

hiperpolarizado puede disolverse en agua en cantidades relativamente grandes usando el procedimiento de acuerdo con la invención, a pesar de que el coeficiente de solubilidad del xenón en el agua tiene un valor muy bajo. La figura 6 muestra espectros de RMN de xenón hiperpolarizado en agua, captados empleando el procedimiento de acuerdo con la invención, a una presión de gas elevada de 7 bar (Ejemplo 5), y de xenón hiperpolarizado en agua, captados utilizando el método de recubrimiento, también a una presión de gas elevada de 7 bar (Ejemplo Comparativo 5A). La señal de control registrada del xenón gaseoso hiperpolarizado empleado se produce a 0 ppm, y la señal del xenón hiperpolarizado disuelto en agua se produce a aproximadamente 190 ppm. La curva superior de la señal (Ejemplo 5) se registró usando el procedimiento de acuerdo con la invención. Una fuerte señal de xenón hiperpolarizado disuelto se puede observar en esta curva de la señal a 190 ppm. La curva inferior (Ejemplo Comparativo 5a) se registró utilizando el método de recubrimiento. Aquí no se puede detectar ningún xenón hiperpolarizado disuelto. Por medio del Ejemplo 5 y del Ejemplo Comparativo 5a fue posible mostrar que la eficacia del procedimiento de acuerdo con la invención para la disolución de un gas con propiedades físicas de corta duración en un líquido, se puede mejorar aún más mediante el aumento de la presión del gas. Esto permite que sustancias anfífilas en solución acuosa se recubran bien con xenón.

15

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para disolver un gas con propiedades físicas de corta duración en un líquido, que comprende las etapas de proporcionar el gas con propiedades físicas de corta duración, proporcionar el líquido, introducir el gas con propiedades físicas de corta duración en el líquido, caracterizado porque el gas con propiedades físicas de corta duración es un gas hiperpolarizado y el gas se introduce en el líquido a través de una membrana semipermeable que es permeable al gas, estando incluida la membrana en una carcasa de manera que la carcasa está dividida por la membrana en al menos un espacio destinado al líquido y al menos un espacio destinado al gas, y el espacio para el líquido muestra al menos una entrada y una salida y el espacio para el gas muestra al menos una entrada para el gas a través de la cual se hace entrar el gas para llevarlo hasta la membrana.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el gas se disuelve en el líquido sin formación de burbujas.
3. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque la membrana es al menos una membrana de fibra hueca.
4. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la membrana es hidrófoba.
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque la membrana tiene una estructura microporosa.
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la membrana tiene una capa de separación impermeable o nanoporosa.
7. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la membrana consiste en un polímero que se basa en al menos una poliolefina.
8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque al menos una poliolefina es polipropileno o polimetilpenteno.
9. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la membrana es una membrana de silicona o tiene un revestimiento de silicona.
10. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la membrana consiste en un polímero que se basa en un polímero de sulfona aromática.
11. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el gas hiperpolarizado es xenón.
12. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el líquido en el que se disuelve el gas hiperpolarizado es un líquido fisiológico.
13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque el líquido fisiológico es plasma sanguíneo.
14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque el líquido fisiológico es sangre.
15. Uso de una solución de gas hiperpolarizado en un líquido, preparada según un procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 14, como agente de contraste para métodos analíticos que se basan en la resonancia magnética.
16. Uso de una solución de gas hiperpolarizado en un líquido, preparada según un procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 14, como agente de contraste para métodos analíticos que se basan en la resonancia magnética, para aplicar en órganos y tejidos humanos o animales.

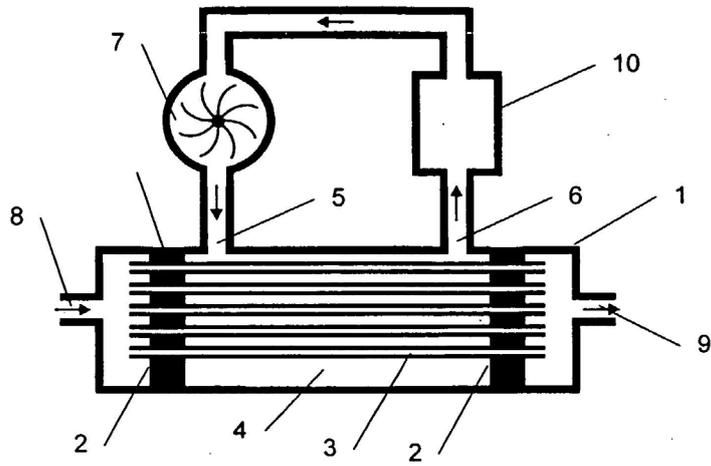


Figura 1

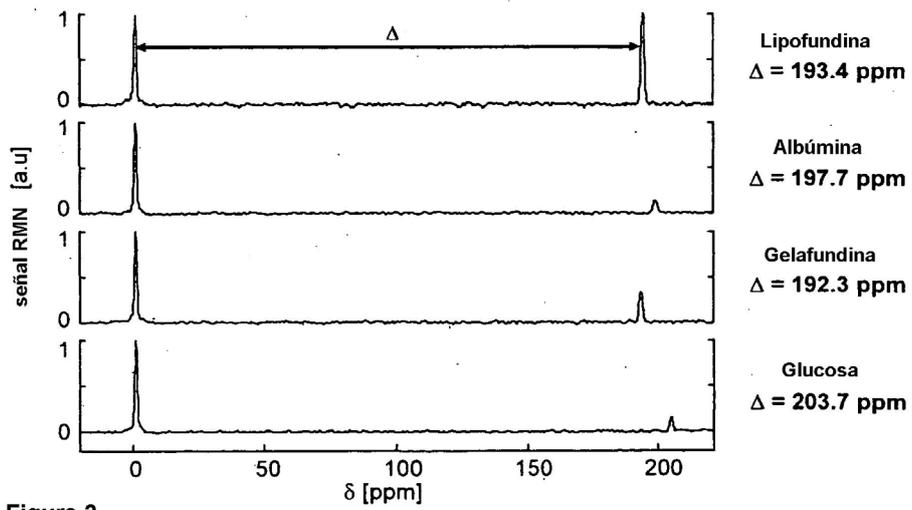


Figura 2

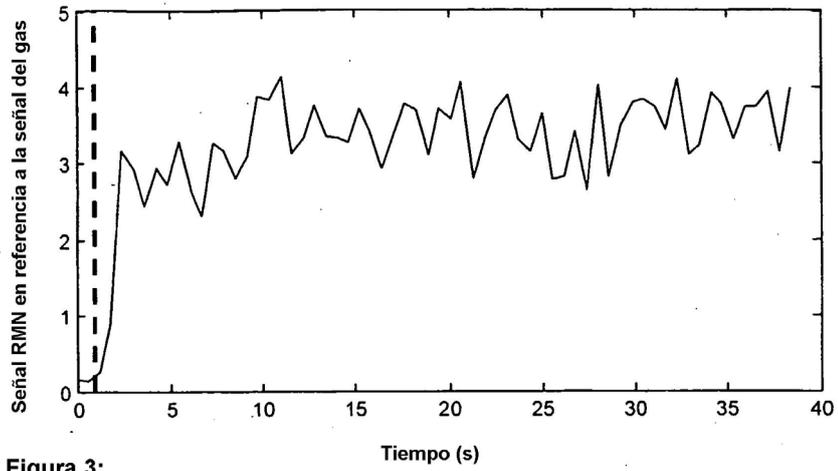


Figura 3:

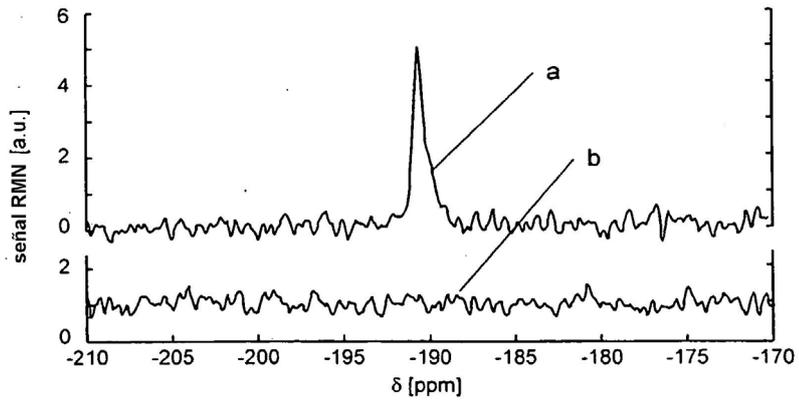


Figura 4:

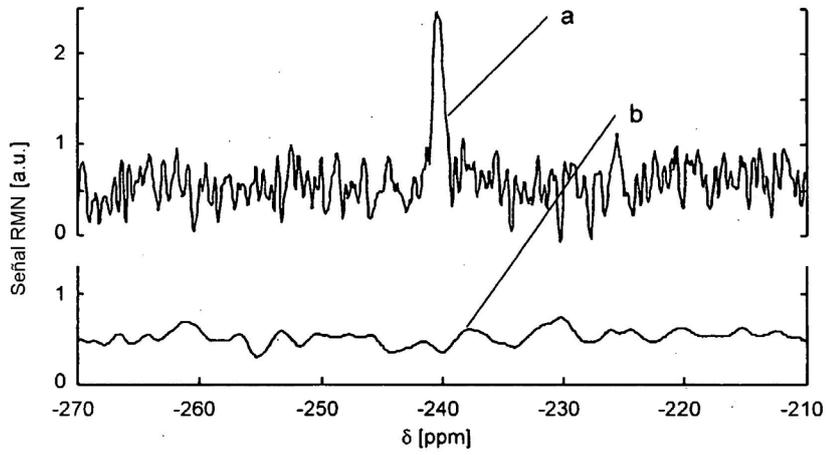


Figura 5

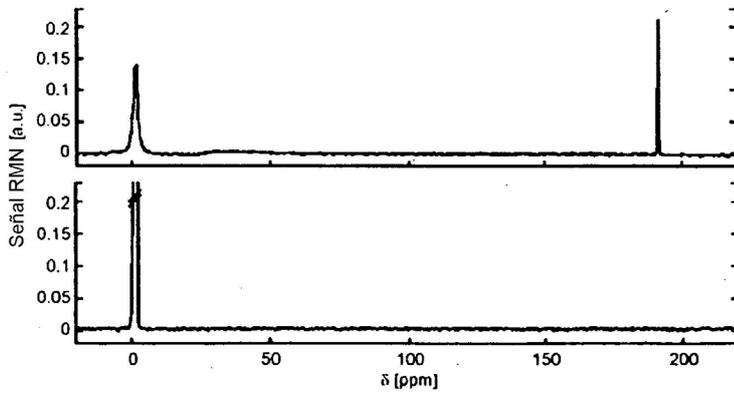


Figura 6