

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5080457号
(P5080457)

(45) 発行日 平成24年11月21日(2012.11.21)

(24) 登録日 平成24年9月7日(2012.9.7)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 49/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/00 C
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/02 A
B 0 1 F 1/00 (2006.01)	B 0 1 F 1/00 A
B 0 1 D 71/26 (2006.01)	B 0 1 D 71/26
B 0 1 D 71/70 (2006.01)	B 0 1 D 71/70

請求項の数 15 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-515120 (P2008-515120)	(73) 特許権者	300083158
(86) (22) 出願日	平成18年6月6日(2006.6.6)		メムブラーナ ゲゼルシャフト ミット
(65) 公表番号	特表2009-523116 (P2009-523116A)		ベシュレンクテル ハフツング
(43) 公表日	平成21年6月18日(2009.6.18)		Membrana GmbH
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/005349		ドイツ連邦共和国 ヴッペルタール エー
(87) 国際公開番号	W02006/131292		ダー シュトラッセ 28
(87) 国際公開日	平成18年12月14日(2006.12.14)		Oehder Strasse 28,
審査請求日	平成21年4月13日(2009.4.13)		D-42289 Wuppertal,
(31) 優先権主張番号	102005026604.5		Germany
(32) 優先日	平成17年6月9日(2005.6.9)		
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 液体中に短寿命の物理的特性を有するガスを溶解させることによるコントラスト剤の調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

液体中に短寿命の物理的特性を有するガスを溶解させることによるコントラスト剤の調製方法であって、該方法は、短寿命の物理的特性を有するガスを準備するステップ、液体を準備するステップ、短寿命の物理的特性を有するガスを液体中に入れるステップを含む液体中に短寿命の物理的特性を有するガスを溶解させるための調製方法において、

短寿命の物理的特性を有するガスは過分極ガスであり、該ガスが半透性の、ガス透過性のメンブレンを介して液体に供給されることを特徴とする、液体中に短寿命の物理的特性を有するガスを溶解させることによるコントラスト剤の調整方法。

【請求項 2】

ガスは泡なしで液体中に溶解されることを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

メンブレンはケーシングの中に埋め込まれており、このケーシングはメンブレンによって液体のための少なくとも 1 つのスペース及びガスのための少なくとも 1 つのスペースに分割され、

液体のためのスペースは少なくとも 1 つのインレット及びアウトレットを有し、ガスのためのスペースは少なくとも 1 つのガスのためのインレットを有し、該インレットを介してメンブレンにガスが導かれることを特徴とする、請求項 1 又は 2 記載の方法。

【請求項 4】

メンブレンは少なくとも 1 つの中空ファイバメンブレンであることを特徴とする、請求

項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 5】

メンブレンは疎水性であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 6】

メンブレンはマイクロ多孔質構造を有することを特徴とする、請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

メンブレンは密な又はナノ多孔質の分離層を有することを特徴とする、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

メンブレンは少なくとも 1 つのポリオレフィンに基づくポリマーから構成されることを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 9】

少なくとも 1 つのポリオレフィンは、ポリプロピレン又はポリメチルペンテンであることを特徴とする、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

メンブレンはシリコーンメンブレンであるか又はシリコーンコーティングを有することを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 11】

メンブレンは芳香族スルホンポリマーに基づくポリマーから構成されることを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 12】

過分極ガスはキセノンであることを特徴とする、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 13】

過分極ガスが溶け込んでいる液体は生理学的な液体であることを特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 14】

生理学的な液体は血漿であることを特徴とする、請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】

生理学的な液体は血液であることを特徴とする、請求項 13 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は液体中に短寿命の物理的特性を有するガスを溶解させるための方法に関する。

【0002】

短寿命の物理的特性を有するガスは例えば放射性ガス又は過分極ガス (hyperpolarisierendes Gas) である。放射性ガスはいわゆる放射性核種乃至はラジオアイソトープを含むガスである。このようなガスはとりわけポジトロンエミッショントモグラフィー (PET) において使用される。

【0003】

核磁気共鳴分光法 (NMR) ならびに磁気共鳴トモグラフィー (MRT) のような磁気共鳴に基づくイメージング方法は、他の物質のほかに過分極ガスをコントラスト剤として使用する。所定の適用事例において信号発生器として過分極ガスの使用により改善された信号 / 雑音比が磁気共鳴に基づく上記の方法によって得られる。

【0004】

NMR 又は MRT 技術に対する過分極希ガスの使用が例えば US 6 491 895 B2、US 2 001 / 0 041 834 A1 又は US 6 696 040 B2 に記述されている。

【0005】

溶液中の過分極ガスの使用における問題はこれらのガスの急速な脱分極及びこれに結び

10

20

30

40

50

ついた僅少な半減期であり、これらの半減期は数秒の範囲内にある。脱分極によって同時に改善された信号発生器としてのガスの特性が消滅してしまう。

【0006】

US 6 4 8 8 9 1 0 B 2 はマイクロバブルによって液体中に過分極化された ^3He 及び ^{129}Xe を入れるための方法を記述している。液体は過分極化された ^3He 及び ^{129}Xe に対する非常に僅少な可溶性を有する。この場合マイクロバブルの過分極化された ^3He 及び ^{129}Xe の液体中への移行は大きく阻止されるか又は少なくとも妨害され、この結果、脱分極は最小化され、緩和時間が改善される。

【0007】

EP 0 9 8 0 0 0 B 1 はマイクロベシクルから成る磁気共鳴に基づく分析方法に対する使用のための血液循環に注射可能なコントラスト剤調製物を開示しており、これらのマイクロベシクルは過分極希ガスと高い分子量を有する不活性ガスとの混合物によって満たされている。不活性ガスの存在が過分極希ガスを安定化させ、ベシクル膜を貫く過分極ガスの離脱が回避され、過分極ガスがマイクロベシクル内にとどまる。

【0008】

従来技術によれば、短寿命の物理的特性を有するガス、とりわけ過分極ガスを液体中に入れ、液体のガスの溶解によって半減期の低下を最小化するためにガスがさらに気相において存在するようにさせることが比較的成本高な方法によって試みられている。

【0009】

本発明の課題は、短寿命の物理的特性を有するガスを簡単かつ同時に効率的なやり方で溶解させることができる方法を使用できるようにすることである。

【0010】

上記課題は、液体中に短寿命の物理的特性を有するガスを溶解させるための方法であって、短寿命の物理的特性を有するガスを準備するステップ、液体を準備するステップ、短寿命の物理的特性を有するガスを液体中に入れるステップを含む方法において、この方法は、短寿命の物理的特性を有するガスが半透性の、ガス透過性のメンブレンを介して液体に供給されることを特徴とすることによって解決される。

【0011】

まったく驚くべきことに、半透性の、ガス透過性のメンブレンを有する本発明の方法は、短寿命の物理的特性を有するガスの半減期を、液体中にガスを直接的に溶解させる方法よりも明らかに僅少な程度に制御することが示された。短寿命の物理的特性を有するガスの半減期は本発明の方法によって高いレベルのままにしておかれる。これは過分極ガスに対してとりわけ当てはまる。なぜなら、半透性のガス透過性メンブレンが過分極ガスをほんの少しだけしか脱分極しないことが明らかになったからである。

【0012】

メンブレンの使用によって同時に液体中における短寿命の物理的特性を有するガスの直接的な分子状溶液が達成される。このような溶液の使用のためにしばしば非常に重要なことは、ガスの安定した溶液を達成することである。ガスバブル、それもミクロスコピック的に小さいガスバブル及び包接化合物は不安定状態にあるか又はガスを分子の中に包み込んでいるかのいずれかである。分子の中に包み込まれたガスの場合、緩和時間はなるほど比較的長い、自由拡散率は失われ、このことがコントラスト剤としての使用を強く制限してしまう。さらに、不安定な溶液の使用の下でガスを添加された液体のコントラスト剤としての適用は、比較的大きなガスバブルの自然発生的な形成の危険及びこれにより容器閉塞及び塞栓の危険を含み、これから適用における明らかな制限が結果的に生じる。さらに、分子状溶液によって泡形成が回避される。溶液は迅速かつ確実に生成可能であり、取り扱いしやすい。メンブレンによって、連続的に、それゆえ時間単位あたりに、ガスバブルを液体に入れることにより可能であるよりも大きなガス量が液体中に溶解される。さらに、注目すべきは、ガス乃至は液体と接している全表面がその磁化率において僅かな差異を有するだけで清浄な不活性物質から成ることである。

【0013】

10

20

30

40

50

短寿命の物理的特性を有するガスとしては本発明の枠内ではその特有の物理的特性が時間とともに減衰し、それも数ミリ秒から数時間の間の半減期を有するようなものであるとみなす。

【 0 0 1 4 】

これには、冒頭ですでに言及したように、放射性ガス又は過分極ガスが含まれる。放射性ガスは例えばポジトロンエミッショントモグラフィー（PET）において使用される。放射性ガスはいわゆる放射性同位体乃至は放射性核種を含む。

【 0 0 1 5 】

過分極ガスは核磁気共鳴スペクトロスコピー（NMR）又は核スピントモグラフィー乃至は磁気共鳴トモグラフィー（MRT）において使用される。過分極ガスの使用によって、信号／雑音比が明らかに改善される。ここではとりわけキセノン同位体¹²⁹Xe乃至は¹³¹Xe又はヘリウム同位体³Heが使用される。

【 0 0 1 6 】

さらにガス化合物に対するまだ次の様な同位体が重要なものとして挙げられる：

【表 1】

同位体	半減期	ガス状化合物 (例)	同位体	半減期	ガス状化合物 (例)
¹⁰ C	19.5 s	CO ₂ , CH ₄ , FC/KW*	⁸⁶ 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		⁹¹ Kr	10 s	
¹⁶ N	7 s		⁹² Kr	3 s	
¹⁷ N	4.2 s	N ₂ , N ₂ O, NH ₃	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 , FCKW*	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	¹³⁶ 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	FCKW*	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	
⁴¹ Ar	1.8 h		²⁰⁸ Rn	23 min	
⁷⁴ Kr	20 min	Kr	²⁰⁹ Rn	30 min	
⁷⁹ Kr	5.5 min		²¹⁰ Rn	2.5 h	
⁷⁸ 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	

10

20

30

40

50

【 0 0 1 7 】

さらにパラ¹H₂又はオルト²H₂との二重乃至は三重結合を有する適当な分子の水素化による分子ガス（いわゆるP H I P乃至はP A S A D E N A実験）も利用できる。水素同位体の分極はこの場合には低磁場（ALTADENA効果）において核スピンを有する別の同位体にも伝達される（例えば¹³C又は¹⁹F）。

【 0 0 1 8 】

有利な実施形態では、本発明の方法は、短寿命の物理的特性を有するガスがバブルなしでメンブレンを介して液体に供給される。これによって短寿命の物理的特性を有するガスの分子状溶液が得られ、しかもこの溶液の中の泡形成が生じない。よって、本発明の方法は極めて様々な液体、溶液及び部分的には強い泡形成への傾向を持つエマルジョン（両親媒性物質、プロテイン溶液、血漿、脂肪エマルジョン、etc）に適している。液体はこの場合できるだけ常磁性の及び強磁性の不純物が混ざっていないべきである。なぜなら、これらは過分極ガスの急激な脱分極を引き起こすからである。それゆえ、溶解したO₂の除去を顧慮するべきである。

10

【 0 0 1 9 】

本発明の方法の更に別の有利な実施形態では、メンブレンはケーシングの中に埋め込まれており、このケーシングはメンブレンによって液体のための少なくとも1つのスペース及びガスのための少なくとも1つのスペースに分割され、液体のためのスペースは少なくとも1つのインレット及びアウトレットを有し、ガスのためのスペースはガスのための少なくとも1つのインレットを有し、このインレットを介してメンブレンにガスが導かれる。ガスと液体の連続的な対向流がとりわけ有利であり、この連続的な対向流によってガスが溶液中に増加される。

20

【 0 0 2 0 】

本発明の方法において使用されるメンブレンはフラットメンブレン又は少なくとも中空ファイバメンブレンである。有利には中空ファイバメンブレンが使用され、これらの中空ファイバメンブレンは1つの束にまとめられる。

【 0 0 2 1 】

30 µmと3000 µmとの間の、有利には50 µmと500 µmとの間の外径を有するような中空ファイバメンブレンがとりわけ有利である。有利には中空ファイバメンブレンの壁厚は5 µmと150 µmとの間であり、とりわけ10 µmと100 µmとの間の厚さが有利である。

30

【 0 0 2 2 】

本発明の方法において使用されるメンブレンは、一方の側面に短寿命な物理的特性を有するガスに対して十分に透過性を有し、もう一方の側面において十分な期間に亘ってガスが供給される液体に対して不透過でなければならない。

【 0 0 2 3 】

本発明により使用されるメンブレンは親水性又は疎水性である。親水性メンブレンが使用される場合には、これは有利には液体貫流に対しては密な、しかしガス透過性のある分離層を有する。有利には本発明により使用されるメンブレンは疎水性メンブレンである。有利な実施形態ではこの疎水性メンブレンは連続してマイクロ多孔質の構造をその壁に亘って有する。このようなメンブレンは例えばD E 2 8 3 3 4 9 3 C 3、D E 3 2 0 5 2 8 9 C 2又はG B 2 0 5 1 6 6 5に記述されている。

40

【 0 0 2 4 】

更に別の有利な実施形態では疎水性メンブレンはマイクロ多孔質の支持層及びこの支持層と境を接する密な又はナノ多孔質の分離層を有する一体として非対称的な構造を有する。密な又はナノ多孔質の分離層を有するこのようなメンブレンは例えばE P 2 9 9 3 8 1 A 1、W O 9 9 / 0 4 8 9 1又はW O 0 0 / 4 3 1 1 4に記述されている。

【 0 0 2 5 】

液体の中に短寿命の物理的特性を有するガスを溶解させるためのメンブレンは有利にはポリオレフィンに基づくポリマーから成る。これは単独のポリオレフィン又はいくつかの

50

ポリオレフィンの混合物である。

【 0 0 2 6 】

液体中に短寿命の物理的特性を有するガスを溶解させるためには、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリメチルペンテンならびにこれらに基づく変形、コポリマー又は配合物又はこれらのポリオレフィン同士の混合物又は他のポリオレフィンとの混合物から作られるようなメンブレンがとりわけ有利である。

【 0 0 2 7 】

さらに、シリコン化合物から成る又はシリコンコーティングを有するメンブレンが本発明の方法には適している。さらに例えばポリスルホン、ポリエーテルスルホン又はポリアリーールエーテルスルホンのような芳香族スルホンポリマーに基づくポリマーから成るメンブレンが適当であるとしてあげられる。

10

【 0 0 2 8 】

短寿命の物理的特性を有するガスを液体中に溶解させるための方法はとりわけ過分極化されたガスの溶解に適している。

【 0 0 2 9 】

有利には本発明の方法は、過分極ガスがキセノンであることを特徴とする。

【 0 0 3 0 】

短寿命の物理的特性を有するガスを溶解させるために極めて様々な液体が使用されうる。例としては既に挙げた液体のほかにリポフンディン (Lipofundin)、血漿、グルコース溶液又はハロゲン化された血液代替物 (ペルフルオロカーボン (Perfluorcarbone)) が挙げられる。有利には過分極ガスが溶解される液体は生理学的な液体である。

20

【 0 0 3 1 】

とりわけ有利な方法では過分極ガスが溶解される液体は血液である。

【 0 0 3 2 】

液体中の過分極ガスの溶液は、本発明の方法によって作られ、磁気共鳴に基づく分析方法のためのコントラスト剤として使用される。磁気共鳴に基づく分析方法のための過分極ガスのコントラスト剤としての利用は詳細に U S 特許 6 6 3 0 1 2 6 B 2 に記述されている。

【 0 0 3 3 】

本発明の方法によりつくられる液体中の過分極ガスの溶液は同様に次の場合に使用されうる。すなわち、

30

- ・巨大分子の構造乃至はプロテインのダイナミクスを解明するためのバイオテクノロジーの分野における X e - N M R 乃至は S P I N O E - N M R 、
- ・生物メンブレンにおける又は薄い層における複雑なバイオ分子の表面敏感 X e - S P I N O E 又は C P - N M R [9]、
- ・生物における高及び低磁場 M R T 及びファンクショナル M R T 。

【 0 0 3 4 】

しばしば水を溶媒として使用するととりわけ生物物理的検査において、これまでは水の中の不十分な濃度の過分極キセノンしか実現できなかった。本発明の方法によって、水又は水溶液の中の過分極キセノンの濃度を大幅に高めることが可能であり、水中での検査のためにコントラスト剤として使用できる。これは、過分極キセノンが高い圧力下で有利には中空ファイバメンブレンによって導入されることによって達成される。有利には過分極キセノンはこの場合バブルなしで溶解される。

40

【 0 0 3 5 】

液体の中に過分極ガスを溶解させるための本発明の方法は、核スピントモグラフィー乃至は磁気共鳴トモグラフィー (M R T) のようなイメージング分析方法にも磁気共鳴スペクトロスコピー (N M R) のような磁気共鳴に基づくスペクトロスコピックな分析方法にも適している。

【 0 0 3 6 】

とりわけ有利なのは、人間の又は動物の器官及び組織に対する使用のために磁気共鳴に

50

基づく分析方法に対するコントラスト剤として本発明の方法により作られる液体の中の過分極ガスの溶液を使用することである。

【 0 0 3 7 】

本発明を次の例に基づいて詳しく説明する。しかし、本発明の範囲はこれによって制限されるものではない。

【 0 0 3 8 】

本発明の方法の実施のために次に記述される例 1 及び 2 において 2 つの装置が使用され、これらの 2 つの装置によって過分極キセノンが連続的に溶媒の中へと導入された。これらの装置は互いに液体ポンプの種類によって異なっている。装置 1 では液体は手動で中空ファイバメンブレンを取り囲む中空ファイバメンブレンモジュールの外部スペース及びこれに結合されたりザーバによる 2 つの噴射によって往復ポンピングされる。中空ファイバメンブレンモジュールは通常は血液のオキシゲネーションに使用されるマイクロ多孔質ポリプロピレンメンブレンを含む (Oxyphan PP50/280, Membrana GmbH 社)。過分極キセノンはメンブレンモジュールの中空ファイバメンブレンの管腔を通してポンピングされ、この際に部分的に液体中に拡散する。ここから溶解されたガスがリザーバの中に輸送され、このリザーバにおいて NMR 測定によって検出された。様々な溶媒に対するこの方法の効果を比較するために、リザーバのほかにメンブレンモジュールから流れ出るキセノンガスを有するチューブも NMR コイルの中に導かれた。NMR スペクトルはこうしてガス状キセノンの信号を基準として示される。

【 0 0 3 9 】

第 2 の装置では液体が圧縮空気メンブレンポンプによって実験構造を通して循環するようにポンピングされた。使用されたポンプはいかなる金属性の又は磁気性の部材を含まないので、これは強い磁場においても動作されうる。従って、このプロトタイプによって連続的に過分極キセノン溶液が作られた。ガス容積流は両方の装置において約 1 0 0 m b a r のガス超過圧力でほぼ 2 0 0 m l / 分であった。液体容積流はほぼ 2 4 0 m l / 分に調整された。

【 0 0 4 0 】

図 1 は液体における過分極キセノンの溶解のための第 2 の装置を概略的に示す。この装置はその端部において封止用コンパウンド 2 に埋め込まれた中空ファイバ 3 を有する中空ファイバモジュールから成る。中空ファイバ 3 の周りの外部スペース 4 は入口接続部 5 及び出口接続部 6 を介して液体によって貫流される。図 1 に図示された装置では液体はポンプ 7 を介してポンピングされる。代わりに、装置 1 に関して記述したように、液体が手動で往復運動されてもよい。管腔側では中空ファイバ 3 にインレット接続部 8 及びアウトレット接続部 9 を介して過分極キセノンが印加される。液体中に溶解した過分極キセノンは NMR 測定セル 1 0 において検出される。

【 0 0 4 1 】

例 1 :

装置 1 によって様々な医学的に / 生物学的に重要な液体への過分極キセノンの導入のための様々な試みが実施された。使用された溶媒は医学的には懸念のないものであり、既に臨床使用されている。リポフンディン (Lipofundin) 2 0 % は脂肪を含む、アルブミンはタンパク質を含む昏睡患者用の栄養溶液である。Gelafundin は高い血液損失の際の血漿増量剤として使用される。グルコース溶液はとりわけ脳におけるイメージングのためのコントラスト剤として関心が高い。全ての実験において過分極キセノンがメンブレンを介して専ら分子形態でそれぞれの液体中に溶解された。どの溶液中にもキセノンはガスとして、すなわち溶解されていない形態では検出できなかった。図 2 は様々な溶媒中の ^{129}Xe NMR スペクトルをグラフィックに表示している。測定され図 2 に表示された NMR スペクトルをガス状の過分極キセノンの信号を基準として表示する (0 ppm の化学シフト) ために、ガス状の過分極キセノンを外部標準として有する更に別のチューブが測定ボリウムの中に導入された。溶解されたキセノンの NMR 信号は各液体の中で 1 9 2 ppm と 2 0 4 ppm との間の各液体に特有の化学シフト において測定された。従って、キセノンをスピン分

極の損失なしで、すなわち測定可能な脱分極なしでメンブレンを通して様々な溶媒中に入れることが可能である。溶解された状態のキセノン信号の様々な強度は、物質の様々な濃度及びこれらの物質におけるキセノンの個々の溶解可能性によって説明される。

【 0 0 4 2 】

例 2 :

装置 2 によって過分極キセノンが中空ファイバメンブレンモジュールを介してリポフンディンの中に入れられた。図 3 はリポフンディンの中に溶解された過分極キセノンの信号強度をポンプのスイッチオンの後で経過した時間に依存して示している。図 3 の破線はポンプのスイッチオン時点を示している。第 2 の線はリポフンディン中に溶解した過分極キセノンの検出された信号曲線を表す。最大信号のほぼ 75 % への明らかな信号上昇がすでに 2 秒後に識別される。最大値はほぼ 10 秒後に到達されている。従って、半透性の、ガス透過性のメンブレンを介して溶液中にもたらされる過分極キセノンは実際にすぐにこの溶液中で使用されることが明らかである。

【 0 0 4 3 】

例 3 及び 4、比較例 3 a 及び 4 a :

例 3 及び 4 では ^{129}Xe がメンブレンを介して例 2 と同様にリポフンディン (例 3) 乃至は DMSO (例 4) の中に入れられた。比較のためにこれらの液体について、 ^{129}Xe による液体表面ガス層形成、および、 ^{129}Xe による液体表面ガスフローを行った。ガスによる液体の単純な液体表面ガス層形成又は液体表面ガスフローにおいては液体リポフンディン (比較例 3 a) でも DMSO (比較例 4 a) でも測定可能な信号が得られなかったが、これに対してここで記述された本発明によるメンブレンを介して行われる方法は両方の場合において成功した。例 3 及び比較例 3 a は図 4 に示されている。上の信号曲線 a は本発明の方法による例 3 のリポフンディンにおける ^{129}Xe 信号を示し、下の信号曲線 b は液体表面ガス層形成方法の適用により検出された比較例 3 a のリポフンディンにおける ^{129}Xe 信号を示す。例 4 及び比較例 4 a は図 5 に図示されている。図 5 は DMSO に溶解された ^{129}Xe 信号の比較を示し、上の信号曲線 a (例 4) は本発明による方法において検出され、下の信号曲線 b (比較例 4 a) は液体表面ガス層形成方法において検出された。信号曲線 a は両方の場合において溶解された過分極化された ^{129}Xe に特有のピークを示し、このピークは信号曲線 b では検出されなかった。

【 0 0 4 4 】

例 5、比較例 5 a :

過分極キセノンは高圧中空ファイバモジュールの使用により水に入れられた。中空ファイバを貫流する過分極キセノンのガス圧力は 7 バールであった。高圧中空ファイバモジュールはタイプ X 50、Celgard 社の中空ファイバメンブレンを含んでいた。ポリプロピレンに基づくこれらの疎水性メンブレンは大抵の場合液体のガス化及び脱ガスに使用される。水へのキセノンの溶解係数は非常に小さい値を有するにもかかわらず、過分極キセノンが本発明の方法によって比較的大量に水に溶解されうることが示された。図 6 は 7 バールの高いガス圧における本発明の方法の適用により記録された水の中の過分極キセノンの NMR スペクトル (例 5) 及び同様に 7 バールの高いガス圧において液体表面ガス層形成方法の適用により記録された水の中の過分極キセノンの NMR スペクトル (例 5 a) を示す。使用されたガス状の過分極キセノンの検査のためにもとめられた信号は 0 ppm にあり、水の中に溶解された過分極キセノンの信号はほぼ 190 ppm にある。上の信号曲線 (例 5) は本発明の方法の適用によりもとめられた。この曲線では 190 ppm に溶解された過分極キセノンの強い信号が識別できる。下の曲線 (比較例 5 a) は液体表面ガス層形成方法の適用によりもとめられた。この場合溶解された過分極キセノンは検出できない。例 5 及び比較例 5 a に基づいて、液体に短寿命な物理的特性を有するガスを溶解するための本発明の方法の効率がガス圧の増大によってさらに高められ得ることが示された。これによって水溶液中の両親媒性物質に良好にキセノンが入れられる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 5 】

【図 1】液体における過分極キセノンの溶解のための第 2 の装置を概略的に示す。

【図 2】様々な溶媒中の ^{129}Xe NMRスペクトルをグラフィックに表示している。

【図 3】リボフンディンの中に溶解された過分極キセノンの信号強度をポンプのスイッチの後に経過した時間に依存して示している。

【図 4】例 3 及び比較例 3 a を示している。

【図 5】例 4 及び比較例 4 a を示している。

【図 6】7 バールの高いガス圧における本発明の方法の適用により記録された水の中の過分極キセノンの NMR スペクトル (例 5) 及び同様に 7 バールの高いガス圧において液体表面ガス層形成方法の適用により記録された水の中の過分極キセノンの NMR スペクトル (例 5 a) を示す。

10

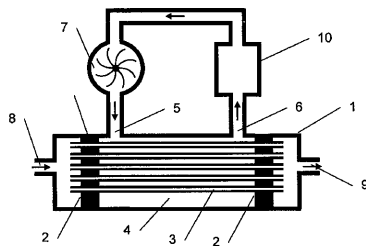
【符号の説明】

【 0 0 4 6 】

- 1 中空ファイバモジュール
- 2 封止用コンパウンド
- 3 中空ファイバ
- 4 外部スペース
- 5 入口接続部
- 6 出口接続部
- 7 ポンプ
- 8 インレット接続部
- 9 アウトレット接続部
- 10 NMR 測定セル

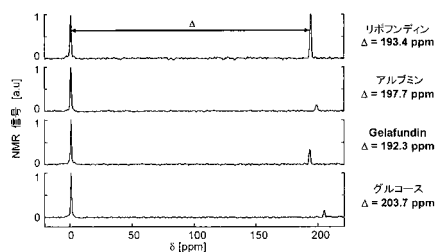
20

【図 1】

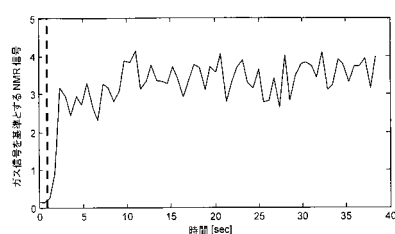


Figur 1

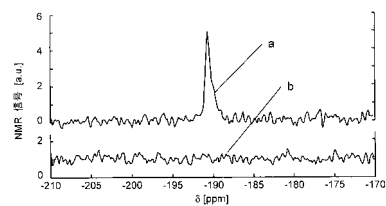
【図 2】



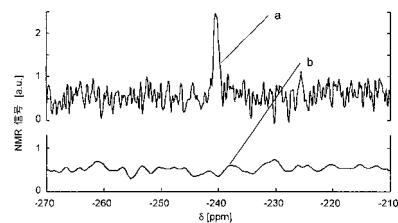
【図 3】



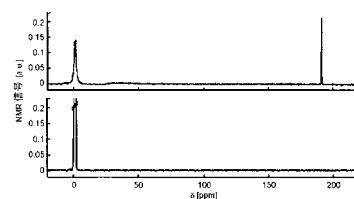
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
B 0 1 D 71/68 (2006.01)		B 0 1 D 71/68
B 0 1 D 69/10 (2006.01)		B 0 1 D 69/10
B 0 1 D 69/12 (2006.01)		B 0 1 D 69/12
B 0 1 D 69/08 (2006.01)		B 0 1 D 69/08

(73)特許権者 390040420

マックス - プランク - ゲゼルシャフト・ツァ・フェルデルング・デア・ヴィッセンシャフテン・エー・ファオ

Max - Planck - Gesellschaft zur Foerderung der Wissenschaften e.V.

ドイツ80539ミュンヘン、ホーフガルテンシュトラッセ8番

(74)代理人 100061815

弁理士 矢野 敏雄

(74)代理人 100099483

弁理士 久野 琢也

(74)代理人 100128679

弁理士 星 公弘

(74)代理人 100135633

弁理士 二宮 浩康

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(72)発明者 ペーター ブリュームラー

ドイツ連邦共和国 マインツ ネットカーシュトラッセ 5

(72)発明者 ホルスト - ディーター レムケ

ドイツ連邦共和国 オーベルンブルク ドクトル - キッテルヴェーク 6

(72)発明者 デトレフ クリーター

ドイツ連邦共和国 ヴュルツブルク ホーフマイスターシュトラッセ 7

(72)発明者 ハンス - ヴォルフガング シュピース

ドイツ連邦共和国 マインツ グリレンヴェーク 8

(72)発明者 フランク ヴィーゼ

ドイツ連邦共和国 ヴッペルタール シュタレンシュトラッセ 100

(72)発明者 パウル - フィリップ ツェンカー

ドイツ連邦共和国 マインツ フラッハスマルクト 2

審査官 池上 京子

(56)参考文献 特開平11-179167(JP,A)

特表2002-528520(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 49/00-49/22

B01D 61/00-71/82

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)