

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0712326-4 A2**

(22) Data de Depósito: 08/06/2007
(43) Data da Publicação: 10/01/2012
(RPI 2140)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 49/06

(54) Título: MÉTODO PARA A OBTENÇÃO DE INFORMAÇÃO RELATIVA AO PARÂMETRO FÍSICO-QUÍMICO ATRAVÉS DA FORMAÇÃO DE IMAGENS MRI DEPOIS DA ADMINISTRAÇÃO A UM PACIENTE DE UM AGENTE DE CONTRASTE, PRODUTO DE PROGRAMA DE COMPUTADOR, DISPOSITIVO DE ARMAZENAGEM DOS DADOS LEGÍVEIS POR MÁQUINA, SISTEMA PARA FORMAÇÃO DE IMAGEM MRI PARA USO COM AGENTE DE CONTRASTE, AGENTE DE CONTRASTE, E, PREPARAÇÃO

(30) Prioridade Unionista: 09/06/2006 EP 06115211.2

(73) Titular(es): Koninklijke Philips Electronics N. V

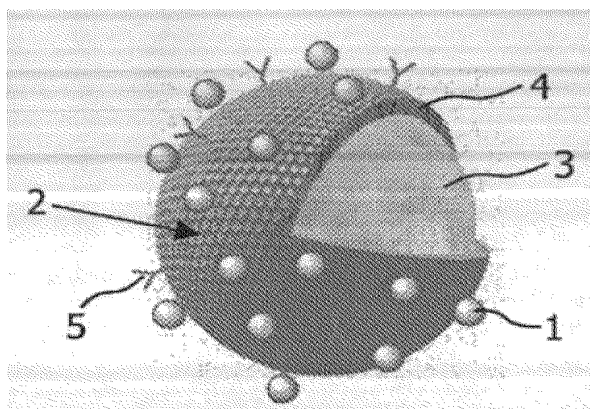
(72) Inventor(es): Holger Gruell, Jeroen A. Pikkemaat, Rene T. Wegh, Rudolf M. J. N. Lamerichs

(74) Procurador(es): Momsen , Leonardos & CIA

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007052179 de 08/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/141767de
13/12/2007

(57) Resumo: MÉTODO PARA A OBTENÇÃO DE INFORMAÇÃO RELATIVA AO PARÂMETRO FÍSICO-QUÍMICO ATRAVÉS DA FORMAÇÃO DE IMAGENS MRI DEPOIS DA ADMINISTRAÇÃO A UM PACIENTE DE UM AGENTE DE CONTRASTE, PRODUTO DE PROGRAMA DE COMPUTADOR, DISPOSITIVO DE ARMAZENAGEM DOS DADOS LEGÍVEIS POR MÁQUINA, SISTEMA PARA FORMAÇÃO DE IMAGEM MRI PARA USO COM UM AGENTE DE CONTRASTE, AGENTE DE CONTRASTE, E, PREPARAÇÃO A presente invenção refere-se a um método para a formação de imagens MRI para a obtenção de informação a respeito de um parâmetro local físico-químico depois da administração a um paciente de um agente de contraste compreendendo pelo menos uma entidade de aumento de contraste não responsivo que não ocorre naturalmente no corpo humano e pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo ligada ou misturada com a entidade de aumento de contraste não responsivo. Utilizando-se tais entidades de contraste não responsivas, pode ser obtido um valor para o parâmetro físico-químico através da aquisição somente de três imagens, através das quais o método de acordo com a presente invenção será mais fácil de ser aplicado na rotina clínica, porque ele será mais rápido e menos sensível a artefatos de movimentação e escoamento.





PI0712326-4

1

“MÉTODO PARA A OBTENÇÃO DE INFORMAÇÃO RELATIVA AO
PARÂMETRO FÍSICO-QUÍMICO ATRAVÉS DA FORMAÇÃO DE
IMAGENS MRI DEPOIS DA ADMINISTRAÇÃO A UM PACIENTE DE
UM AGENTE DE CONTRASTE, PRODUTO DE PROGRAMA DE
5 COMPUTADOR, DISPOSITIVO DE ARMAZENAGEM DOS DADOS
LEGÍVEIS POR MÁQUINA, SISTEMA PARA FORMAÇÃO DE
IMAGEM MRI PARA USO COM UM AGENTE DE CONTRASTE,
AGENTE DE CONTRASTE, E, PREPARAÇÃO”

10 A presente invenção refere-se à formação de imagens por
ressonância magnética (MRI). Mais especialmente, a presente invenção
refere-se a um método para a obtenção de informação a respeito de um
parâmetro físico-químico em pelo menos uma parte de um corpo de um
indivíduo, por exemplo, através da formação de imagens, utilizando um
agente sensível ao parâmetro físico-químico, dessa forma eliminando a
15 dependência à concentração ao agente de contraste.

A formação de imagens por ressonância magnética (MRI) é
uma das técnicas principais de formação de imagens para diagnóstico
utilizadas na medicina. As MRIs geram imagens detalhadas de tecidos
macios. Na MRI, as propriedades específicas dos vários compostos
20 encontrados dentro dos tecidos são utilizadas para gerarem as imagens, e para
este fim, a água presente no corpo é muito comumente utilizada. Quando
submetida a um campo magnético externo forte, os átomos de hidrogênio
(prótons) serão alinhados com este campo externo, resultando em um
momento puramente magnético. Depois da excitação por uma pulsação RF,
25 esta magnetização gerará um sinal RF que pode ser detectado. Este sinal RF é
caracterizado por uma frequência que é relacionada com a força do campo
magnético. Assim sendo, os gradientes do campo magnético são utilizados
para codificarem a informação espacial, que é requerida para a reconstrução
de uma imagem a partir dos sinais detectados.

Os tempos de relaxação do sinal de água são ligeiramente diferentes entre tecidos diferentes. Estas diferenças são utilizadas para gerarem contraste nas imagens. Além disso, o contraste pode ser manipulado utilizando-se agentes de contraste. Alguns agentes de contraste possuem

5 dipolos magnéticos permanentes, os quais influenciam o processo de relaxação dos prótons da água próximos e assim sendo, levam a uma alteração no local do contraste de imagens. Outros agentes contêm um núcleo de uma espécie que não ocorre naturalmente no corpo humano, por exemplo, o flúor. Neste caso, o sinal será proveniente somente do agente adicionado.

10 Outro método para aumentar a informação clínica das imagens é através da modulação da intensidade de sinal pela modificação do número de prótons que na realidade contribuem para a magnetização. Um método para se obter isto é através da utilização do "Transferência de Saturação por Troca Química (CEST)", conforme descrito por Balaban et al. Com a técnica

15 CEST são obtidas diferenças adicionais no contraste de imagens através da alteração da intensidade do sinal da água, ao invés das diferenças nos tempos de relaxação, T_1 , T_2 . Isto é feito através da saturação seletiva da magnetização de um conjunto de prótons intercambiáveis de um agente de contraste CEST utilizando uma pulsação RF. Estes prótons, posteriormente, transferem a

20 saturação para a água mais próxima através da troca com os prótons da água, dessa forma reduzindo o sinal da água. A extensão do decréscimo do sinal da água depende da velocidade de troca de prótons e da concentração dos prótons intercambiáveis. Como a velocidade de troca de prótons pode depender de um parâmetro local físico-químico, tais como o pH, este método

25 permite a formação de imagens do pH. Isto pode produzir uma informação clínica adicional importante, por exemplo, a detecção de tumores pequenos.

Uma desvantagem das técnicas de produção de mapas do pH utilizando o MRI e um agente de contraste sensível ao parâmetro físico-químico a ser mapeado é, por exemplo, CEST, é que o sinal que é obtido é

não somente dependente do parâmetro físico-químico, como o pH, mas também da concentração do agente de contraste. Assim sendo, é preferível que a concentração local mais exata do agente CEST seja conhecida, para se determinar o pH com mais exatidão.

5 É conhecido que na produção de mapas de pH utilizando a técnica CEST, a dependência à concentração do agente de contraste pode ser eliminada com um só agente de contraste CEST tendo dois conjuntos de prótons intercambiáveis, o conjunto 1 e o conjunto 2. Estes conjuntos de prótons 1 e 2 têm frequências de ressonância diferentes, de forma que eles
10 podem ser saturados em separado, e uma dependência diferente da troca de prótons em relação ao pH. Através da obtenção de imagens em sequência utilizando-se pulsações de pré-saturação em frequências em ressonância e simétrica fora de ressonância para ambos o conjunto 1 e o conjunto 2, a dependência à concentração pode ser eliminada.

15 O fato de que o método descrito acima de eliminação da dependência à concentração do agente de contraste CEST necessitar de conjuntos diferentes de prótons intercambiáveis tem algumas desvantagens. A escolha de um só agente CEST, ou uma mistura de dois agentes CEST, que apresentam dois conjuntos adequados de prótons intercambiáveis com
20 dependências diferentes ao pH da troca de prótons pode ser difícil na prática, por causa do número de tipos de entidades intercambiáveis adequadas para o CEST ser limitado. As entidades intercambiáveis mais utilizadas são prótons de amida e água ligada. Além disso, a diferença da dependência ao pH deve estar na faixa que é clinicamente relevante para a aplicação desejada, de
25 preferência, entre o pH 6,5 e o pH 7,5.

Além disso, no caso de dois agentes CEST separados, tem que ser assumida uma bio-distribuição igual das duas moléculas. Finalmente, ter-se dois conjuntos diferentes de prótons intercambiáveis, isto causará sempre um efeito máximo não utilizado do CEST por causa da concentração diferente

da máxima dos prótons intercambiáveis, porque eles têm que ser divididos entre os dois conjuntos.

Uma segunda maneira de se eliminar a dependência à concentração do agente de contraste é através da utilização de duas frequências de saturação em um conjunto de prótons intercambiáveis, conforme descrito na solicitação internacional co-pendente não publicada com o número de solicitação PCT/IB2006/051237 incluída aqui como referência na sua totalidade. Neste método é feito o uso da troca da frequência de ressonância dos prótons intercambiáveis com a velocidade de alteração da troca e portanto com a troca de pH. São escolhidas duas frequências de pré-saturação, de tal forma que os efeitos do CEST obtidos naquelas frequências têm uma dependência muito diferente em relação ao pH. Adquirindo-se imagens em sequência utilizando-se as pulsações de pré-saturação nestas duas frequências com ressonância e sem ressonância simétrica, a dependência à concentração pode ser eliminada.

Uma desvantagem do segundo método é que deve ser feito um comprometimento na eficiência de saturação para se obter dependências ao pH suficientemente diferentes nas duas frequências de saturação diferentes. Se é utilizada uma potência de pulsação de saturação muito elevada, então a saturação forte pode ocorrer para ambas as sequências ao longo de uma faixa de valores de pH. Isto significa que a potência da pulsação de saturação não pode ser muito elevada, porque de outra forma a eficiência de saturação nas duas frequências escolhidas seria quase que igual e menos dependente do pH e portanto não distinguível. Uma consequência de uma eficiência de saturação menor do que a máxima pode ser um efeito CEST menor do que o máximo, e portanto, será requerida uma concentração mais elevada do agente de contraste CEST para ser detectável.

Uma outra desvantagem de ambos os métodos descritos acima é que devem ser adquiridas quatro imagens e é requerido um extenso

processamento de dados.

Outra desvantagem é que eles são ambos aplicáveis somente ao mapeamento do pH utilizando o CEST.

5 Outro método para a eliminação da dependência à
concentração de um parâmetro a ser determinado, o qual foi aplicado para o
mapeamento do pH utilizando um agente de contraste MRI com uma
relaxação dependente do pH, é a injeção sucessiva de outro agente de
contraste com relaxação independente do pH. Assumindo-se que os agentes
de contraste têm a mesma farmacocinética, pode ser assumido que a
10 concentração local e o desenvolvimento ao longo do tempo da concentração
será o mesmo.

Uma desvantagem deste método é a necessidade de duas
injeções. Uma outra desvantagem é a necessidade de se assumir que ambos os
agentes de contraste terão a mesma farmacocinética, enquanto que isto pode
15 ser diferente, porque os agentes de contraste são diferentes, e isto pode ser
alterado ao longo do tempo devido às alterações no tecido.

Um objetivo da presente invenção é apresentar um método
alternativo, e de preferência, melhorado, para a produção de uma imagem
MRI pelo menos de uma parte de um corpo de um paciente, dessa forma
20 reduzindo ou eliminando a dependência à concentração do agente de
contraste. O objetivo acima é obtido através de um método de acordo com a
presente invenção.

Em um primeiro aspecto da presente invenção, é apresentado
um método para a obtenção de informação relativa a um parâmetro físico-
químico através da formação de imagens MRI depois da administração a um
25 paciente de um agente de contraste. De acordo com a presente invenção, o
agente de contraste compreende pelo menos uma entidade de aumento de
contraste não responsivo produzindo um primeiro sinal, e pelo menos uma
entidade de aumento de contraste responsivo produzindo um segundo sinal, o

primeiro sinal sendo distinto do segundo sinal. O método é composto de:

- aquisição de imagens MR pelo menos de uma parte de um corpo de um paciente, compreendendo pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo,

5 - a aquisição de uma imagem de calibração através do registro do primeiro sinal da entidade de aumento de contraste responsivo, e

 - a determinação de um valor do parâmetro físico-químico das imagens MR e da imagem de calibração, através da qual a imagem de calibração é utilizada para compensar o valor do parâmetro físico-químico para a dependência das imagens MR na concentração do agente de contraste.

10

A utilização do aumento de contraste não responsivo para a determinação da concentração do agente de contraste tem várias vantagens. A intensidade do sinal de excitação é independente das propriedades ambientais, tais como, por exemplo, pH ou a presença de outras substâncias ou metabólitos, ou qualquer outro parâmetro que pode ser determinado através do uso de MRI, por exemplo, pO_2 .

15

Além disso, como o sinal total de excitação vem somente da entidade de aumento de contraste não responsivo, a interpretação da imagem de excitação não é ambígua.

20 Uma vantagem principal do método de acordo com a presente invenção é que menos imagens devem ser combinadas para gerarem, por exemplo, um mapa de pH independente da concentração. Como consequência, a relação entre o sinal e o ruído (SNR) do mapa de pH conforme determinado pelo método de acordo com a presente invenção é

25 melhorada com relação aos métodos da técnica anterior.

De acordo com as realizações da invenção, a formação de imagens MR de uma entidade de aumento de contraste responsivo poderá ser combinada com a formação de imagens por radiação nuclear de uma entidade de aumento de contraste não responsivo, incluindo uma substância radioativa.

De acordo com as realizações da invenção, os meios para se obter as imagens MR poderão utilizar pulsações de pré-saturação.

De acordo com realizações preferidas, a formação de imagens MR poderá ser utilizada para ambas as entidades. Uma vantagem de se
5 utilizar MRI para ambas as entidades de aumento de contraste responsivo e não responsivo é que ela pode ser feita simultaneamente em um mesmo aparelho.

De acordo com as realizações da invenção, o método poderá ainda compreender a aquisição de um espectro da entidade de aumento de
10 contraste não responsivo, por exemplo, o composto ^{19}F . As aquisições dos dados dos espectros podem produzir a concentração com uma precisão maior do que os métodos de formação de imagens.

De acordo com outras realizações da presente invenção, o primeiro e o segundo sinal poderão ter intensidades e o método poderá ainda
15 compreender a determinação da relação entre as intensidades do primeiro sinal utilizado para gerar as imagens MR e a intensidade do segundo sinal usado para gerar a imagem de calibração, e sendo derivado desta relação o valor do parâmetro físico-químico.

De acordo com as realizações da presente invenção, o agente
20 de contraste poderá compreender um agente de contraste dual ou multi-modal. O agente de contraste poderá incluir uma entidade de aumento de contraste não responsivo com pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo. O agente de contraste poderá incluir a entidade de aumento de contraste não responsivo com pelo menos uma entidade de aumento de
25 contraste responsivo ligada ou aderida ao mesmo.

De acordo com algumas realizações, pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo poderá ser ligada covalentemente à entidade de aumento de contraste não responsivo, formando assim uma molécula. De acordo com outras realizações da presente invenção, o agente de

contraste poderá compreender uma mistura pelo menos de uma entidade de aumento de contraste não responsivo e pelo menos uma entidade de aumento de contraste não responsivo, sem que as mesmas sejam ligadas uma a outra.

De acordo com as realizações da presente invenção, pelo
5 menos uma entidade de aumento de contraste não responsivo poderá ter de preferência, uma frequência de ressonância MR significativamente diferente da frequência de ressonância de prótons da água. A entidade de aumento de contraste não responsivo poderá compreender um núcleo de prótons com uma
10 frequência de ressonância significativamente diferente da frequência de ressonância da água. Mais de preferência, pelo menos uma entidade de aumento de contraste não responsivo não ocorre naturalmente em um corpo humano.

De acordo com as realizações da invenção, a entidade de aumento de contraste não responsivo poderá compreender um núcleo não
15 nativo ativo na MRI, i.e., um núcleo que não ocorre naturalmente em um corpo humano e que é adequado para ser utilizado com MRI.

De acordo com as realizações da invenção, a entidade de aumento de contraste não responsivo poderá ter uma relação giromagnética próxima da relação giromagnética do hidrogênio. A relação giromagnética do
20 hidrogênio é 42,6 MHz/Tesla. De preferência, a entidade de aumento de contraste não responsivo poderá ser um composto contendo flúor, que tem uma relação giromagnética de 40,08 MHz/Tesla. O composto contendo flúor poderá, por exemplo, compreender um núcleo de perfluorcarboneto e uma casca de lipídios, ou poderá compreender uma casca de polímero cheia com
25 um composto perflúor. De acordo com as realizações da presente invenção, a entidade de aumento de contraste não responsivo poderá compreender uma casca polimérica cheia com um composto ou com uma mistura de compostos que tem seqüências de ressonância de prótons significativamente diferentes da frequência de ressonância da água.

De acordo com as realizações da invenção, a imagem de calibração poderá ser adquirida através de MRI ou MRS.

De acordo com as realizações preferidas da invenção, pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo poderá ser uma
5 molécula de agente de contraste CEST. No caso de um agente de contraste CEST ser utilizado como a entidade de aumento de contraste responsivo, a etapa de aquisição de imagens MR poderá incluir:

- a aquisição de uma imagem de referência MRI pelo menos de parte de um corpo de um paciente, compreendendo pelo menos uma molécula
10 de agente de contraste CEST,

- a aquisição de uma imagem de contraste aumentada de MRI pelo menos de parte do corpo do paciente, compreendendo pelo menos uma molécula de agente de contraste CEST, e

- a determinação do efeito do CEST na parte do corpo, a partir
15 de uma comparação entre a imagem de contraste aumentada MRI e a imagem de referência MRI.

A aquisição de uma imagem de referência MRI pelo menos de uma parte de um corpo de um paciente poderá ser executada através de radiação da molécula do agente de contraste CEST na frequência simétrica
20 fora de ressonância e onde a aquisição de uma imagem de contraste aumentada MRI pelo menos de parte do corpo do paciente é executada através de irradiação em uma frequência de prótons intercambiáveis da molécula de agente de contraste CEST.

De acordo com as realizações da presente invenção, a
25 molécula do agente de contraste CEST poderá compreender pelo menos um complexo paramagnético ativo no CEST, pelo menos um complexo paramagnético ativo no CEST compreendendo pelo menos uma entidade intercambiável para viabilizar o CEST. O complexo paramagnético poderá, por exemplo, ser um derivado de Yb-DOTAM.

No exemplo específico da entidade de aumento de contraste responsivo ser uma molécula de agente de contraste CEST, o parâmetro físico-químico poderá ser determinado através da determinação da relação $(M_o^* - M_s)/M_s$ e $M_F(0)$ derivando-se desta relação o parâmetro físico-químico.

De acordo com realizações preferidas da presente invenção, o parâmetro físico-químico poderá ser o pH. No entanto, outros parâmetros físico-químicos, tais como, por exemplo, a temperatura, pO_2 ou a concentração de metabólitos, poderão ser determinados utilizando-se o método de acordo com a presente invenção.

A presente invenção também apresenta um produto de programa de computador que, quando executado em um dispositivo de processamento, executa ou controla o método de acordo com a presente invenção, e um dispositivo de estocagem de dados legíveis por máquinas guardando-se o produto do programa de computador de acordo com a presente invenção.

Em um segundo aspecto da presente invenção, é apresentado um sistema para a formação de imagens MR. De acordo com a invenção, o sistema é para uso com um agente de contraste composto pelo menos de uma entidade de aumento de contraste não responsivo produzindo um primeiro sinal e pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo produzindo um segundo sinal, o primeiro sinal sendo distinto do segundo sinal. O sistema é composto de:

- meios para a aquisição de imagens MR pelo menos de parte de um corpo de um paciente, compostas pelo menos de um agente de aumento de contraste responsivo,

- meios para a aquisição de uma imagem de calibração da parte do corpo de um paciente, através do registro do primeiro sinal e pelo menos uma entidade de aumento de contraste não responsivo, e

- meios para a determinação de um valor para um parâmetro físico-químico de dependência de concentração do agente de contraste utilizando-se a imagem de calibração.

De acordo com as realizações da invenção, os meios para a aquisição das imagens MR poderão utilizar pulsações de pré- saturação.

De acordo com as realizações, o sistema poderá compreender uma primeira bobina adequada para excitar a entidade de aumento de contraste responsivo, por exemplo, o agente de contraste CEST, e uma segunda bobina adequada para excitar a segunda entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, o composto de flúor.

Em um terceiro aspecto da presente invenção, é apresentado um agente de contraste. O agente de contraste poderá compreender um agente de contraste dual ou multi-modal. O agente de contraste poderá compreender pelo menos uma entidade de aumento de contraste não responsivo e pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo. As entidades de aumento de contraste não responsivo poderão ser entidades de aumento de contraste adequadas para uso em métodos de formação de imagens de diagnóstico, tais como, por exemplo, métodos óticos, por exemplo, formação de imagens por fluorescência ou tomografia ótica difusa próxima de infravermelho (DOT), raios X, PET, MRI, ultra-som ou varredura CT ou modificações ou derivados destes. As entidades de aumento de contraste responsivo poderão ser entidades de aumento de contraste adequadas para uso em métodos de diagnóstico onde o contraste obtido depende da concentração ou do nível do parâmetro físico no ambiente do agente de contraste, como por exemplo, MRI, especialmente CEST MRI.

O uso de agentes de contraste compostos de entidades de aumento de contraste não responsivo para a determinação da concentração do agente de contraste tem diversas vantagens. A utilização de tal agente de contraste faz com que a intensidade do sinal de excitação seja independente

das propriedades ambientais, tais como, por exemplo, pH, ou a presença de outras substâncias ou metabólitos, ou qualquer outro parâmetro que pode ser determinado pelo uso de MRI, por exemplo, pO_2 .

Além disso, como o sinal de excitação total vem somente da entidade de aumento de contraste não responsivo, a interpretação da imagem de excitação não é ambígua.

Opcionalmente, a solicitação atual reivindica agentes de contraste excluindo aqueles restritos a um veículo tendo uma quantidade de complexos ativos paramagnéticos de CEST diferentes ligados no mesmo, tais como dois complexos ativos em CEST diferentes e nenhum outro tipo de agente de aumento de contraste no qual nenhum dos agentes de contraste é responsivo, ou excluindo aqueles restritos a misturas de diferentes complexos ativos em CEST, como por exemplo, complexos ativos em CEST paramagnéticos diferentes. Opcionalmente, a solicitação atual reivindica agentes de contraste, excluindo aqueles que são compostos de misturas de dois ou mais agentes de aumento de contraste e nos quais nenhum dos agentes de contraste é responsivo. Opcionalmente, a solicitação atual reivindica agentes de contraste que excluem quaisquer agentes apresentados na PCT/IB2006/051237.

Uma vantagem principal do agente de contraste de acordo com a presente invenção é que ele permite a utilização de menos imagens a serem combinadas para gerarem, por exemplo, um mapa de pH independente da concentração. Como consequência, a relação entre sinal e ruído (SNR), por exemplo, do mapa de pH conforme determinado pelo método de acordo com a presente invenção é melhorada, com relação aos métodos da técnica anterior.

De acordo com as realizações da presente invenção, a entidade de aumento de contraste não responsivo poderá ter uma frequência de ressonância MR significativamente diferente da frequência da ressonância de

prótons da água. A entidade de aumento de contraste não responsivo poderá compreender um núcleo de prótons com uma frequência de ressonância significativamente diferente da frequência de ressonância da água. De preferência, a entidade de aumento de contraste não responsivo não ocorre naturalmente em um corpo humano.

De acordo com as realizações da invenção, a entidade de aumento de contraste não responsivo poderá ter uma relação giromagnética próxima da relação giromagnética do hidrogênio. A relação giromagnética do hidrogênio é 42,6 MHz/Tesla. De preferência, a entidade de aumento de contraste não responsivo poderá ser um composto contendo flúor, que tem uma relação giromagnética de 40,08 MBz/Tesla. O composto contendo flúor poderá, por exemplo, ser um composto de um núcleo de perfluorcarboneto e uma casca de lipídios, ou poderá compreender uma casca polimérica cheia com um composto perflúor. De acordo com as realizações da presente invenção, a entidade de aumento de contraste não responsivo poderá compreender uma casca polimérica cheia com um composto ou mistura de compostos que têm frequências de ressonância de prótons significativamente diferentes da frequência de ressonância da água.

O agente de contraste poderá compreender a entidade de aumento de contraste não responsivo tendo ligada à mesma pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo. De acordo com as realizações da presente invenção, pelo menos a entidade de aumento de contraste responsivo poderá ser ligada covalentemente à entidade de aumento de contraste não responsivo, formando aqui uma molécula. De acordo com outras realizações da presente invenção, o agente de contraste poderá compreender uma mistura, pelo menos de uma entidade de aumento de contraste não responsivo e pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo, sem serem ligadas uma na outra.

De acordo com as realizações preferidas da presente invenção,

a entidade de aumento de contraste responsivo poderá compreender uma molécula de agente de contraste CEST. A molécula de agente de contraste CEST poderá compreender pelo menos um complexo paramagnético ativo em CEST, pelo menos um complexo paramagnético ativo em CEST composto
5 pelo menos de uma entidade intercambiável para viabilizar o CEST. O complexo paramagnético poderá ser um derivado Yb-DOTAM.

Em um outro aspecto da presente invenção, é apresentada uma preparação IV composta do agente de contraste de acordo com a presente invenção para ser administrada diretamente nas veias do paciente.

10 Nas reivindicações anexas independentes e dependentes são estabelecidos os aspectos especiais e preferidos da invenção. As características das reivindicações dependentes poderão ser combinadas com as características das reivindicações independentes e com as características de outras reivindicações dependentes, conforme seja apropriado, e não
15 meramente conforme explicitamente estabelecido nas reivindicações.

As características acima e outras, os detalhes e vantagens da presente invenção, ficarão aparentes a partir da seguinte descrição detalhada, considerada em conjunto com os desenhos anexos, que ilustram, para fins de exemplo, os princípios da invenção. Esta descrição é apresentada somente
20 para fins de exemplo, sem limitar o escopo da invenção. As figuras em referência apresentadas abaixo referem-se aos desenhos anexos.

A figura 1 ilustra um agente de contraste de acordo com uma realização da presente invenção,

A figura 2 mostra um exemplo de uma entidade de aumento de
25 contraste responsivo que poderá ser utilizada de acordo com as realizações da presente invenção,

A figura 3 mostra uma representação esquemática de um sistema de acordo com uma realização da presente invenção.

Nas figuras diferentes, os mesmos sinais de referência

referem-se aos mesmos ou a elementos análogos.

A presente invenção será descrita com relação às realizações específicas e com referência a certos desenhos, mas a invenção não é limitada aos mesmos, mas somente pelas reivindicações. Quaisquer sinais de referência nas reivindicações não devem ser considerados como limitando o seu escopo. Os desenhos descritos são somente esquemáticos e não são limitantes. Nos desenhos, o tamanho de alguns dos elementos poderá ser exagerado e não são desenhados em escala para fins ilustrativos. Onde o termo "é composto" é utilizado na descrição e nas reivindicações atuais, ele não exclui outros elementos ou etapas. Onde é usado um artigo indefinido ou definido quando se faz referência a um nome no singular, por exemplo "um" ou "uma", "o", isto inclui um plural daquele nome, a não ser que algo mais seja mencionado especificamente.

Além disso, os termos primeiro, segundo, terceiro e semelhantes, na descrição e nas reivindicações, são usados para distinguir entre elementos semelhantes e não necessariamente para descreverem uma ordem seqüencial ou cronológica. Deve ser entendido que os termos assim utilizados são intercambiáveis sob circunstâncias apropriadas e que as realizações da invenção descritas aqui são capazes de operarem em outras seqüências além daquelas descritas ou ilustradas aqui.

Deve-se notar que o termo "é composto", usado nas reivindicações, não deve ser interpretado como sendo restrito aos meios listados daqui por diante; ele não exclui outros elementos ou etapas. Ele portanto deve ser interpretado como especificando a presença das características mencionadas, números inteiros, etapas ou componentes que se referem, mas não excluem a presença ou a adição de uma ou mais características, números inteiros, etapas ou componentes, ou grupos dos mesmos.

Os seguintes termos são apresentados somente para auxiliarem

o entendimento da invenção. Estas definições não devem ser consideradas como tendo um escopo menor do que é entendido por uma pessoa com conhecimento normal na técnica.

Agente de contraste (CA): uma substância química que é introduzida em um organismo para alterar o contraste entre dois tecidos quando se produz uma imagem.

Unidade de agente de contraste: exemplo específico do agente de contraste de acordo com a presente invenção, no qual o agente de contraste é composto pelo menos de uma entidade de aumento de contraste não responsivo e pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo ligada à mesma, associado com, ou misturado com esta entidade de aumento de contraste não responsivo.

Entidade de aumento de contraste não responsivo: molécula ou composto com uma resposta ou uma habilidade de aumento de contraste que é independente do parâmetro físico-químico a ser determinado. A resposta da entidade de aumento não responsivo depende da concentração daquela entidade.

Entidade de aumento de contraste responsivo: molécula ou composto com uma resposta ou uma habilidade de aumento de contraste que é dependente do parâmetro físico-químico a ser determinado. Para estas entidades, a resposta depende tanto da concentração da entidade como de um promotor externo, por exemplo, radiação RF no caso de CEST.

Sinal não nativo: o sinal proveniente somente de uma entidade, de acordo com um aspecto da presente invenção, um sinal, por exemplo, proveniente somente da entidade de aumento de contraste não responsivo.

Transferência de Saturação por Troca Química (CEST): refere-se a todos os processos de transferência de saturação que são dependentes da troca química entre duas moléculas que apresentam

freqüências de ressonância magnética diferentes.

Efeito CEST: a extensão da redução do sinal usado para gerar a imagem MR, causada por CEST, como por exemplo, a redução do sinal de prótons da água no caso da formação de imagem de prótons. O efeito CEST pode ser descrito como $1 - M_s/M_0^*$, onde M_s é a intensidade daquele sinal na pré-saturação das entidades intercambiáveis, por exemplo, prótons intercambiáveis, e M_0^* é a intensidade daquele sinal na irradiação em uma freqüência fora de ressonância, de preferência, no lado oposto do espectro de freqüência em relação àquele sinal (fora de ressonância simétrica).

Agente de contraste CEST (CA); material tendo pelo menos uma entidade intercambiável, por exemplo, prótons, que pode trocar quimicamente para entidades intercambiáveis, por exemplo, prótons, outro material, e que podem ser utilizadas para a execução da formação de imagens CEST. A entidade intercambiável, por exemplo, próton, poderá ou não ser incorporada em uma molécula ou grupo de átomos intercambiáveis, por exemplo, uma molécula de água.

Sinal de prótons de água: o sinal no espectro RMN de prótons causado pela ressonância dos prótons de água livre, o sinal tendo uma freqüência e uma intensidade.

Formação de imagens por ressonância magnética (MRI): técnica de formação de imagens, onde a ressonância magnética nuclear é utilizada para construir uma imagem de um indivíduo para obter uma informação médica.

Freqüência de ressonância: freqüência na qual um componente de uma molécula ou ressonado de átomos, por exemplo, nos quais um espiral nuclear é ressonado.

A presente invenção refere-se a métodos e sistemas para a obtenção de informação a respeito de um paciente humano ou animal, e especialmente, a métodos de diagnóstico com base na formação de imagens

por ressonância magnética (MRI). Como meio de introdução da presente invenção, o resultado das medições MRI, i.e., um sinal MRI, quando o objetivo é a medição de um parâmetro físico-químico, usualmente dependente do parâmetro a ser medido, assim como da concentração do agente de contraste usado para a obtenção do sinal MRI. Por exemplo, na produção de mapas de pH, o sinal MRI depende do pH, mas também da concentração do agente de contraste usado para a obtenção do sinal MRI.

A presente invenção apresenta um método para a redução ou a eliminação da dependência à concentração do agente de contraste na formação de imagens por ressonância magnética (MRI). Em um aspecto preferido da presente invenção, a redução ou eliminação da dependência à concentração do agente de contraste é parte da "produção esperta de imagens" ou "formação de imagens com uma entidade responsiva" (ver adiante), i.e., para a determinação de um valor para o parâmetro físico-químico local do agente de contraste.

O método de acordo com a invenção utiliza uma unidade de agente de contraste composta pelo menos de uma primeira entidade de aumento de contraste e pelo menos uma segunda unidade de aumento de contraste ligada na mesma, ou associada com, ou misturada com a primeira unidade de aumento de contraste. De acordo com a presente invenção, pelo menos a primeira entidade de aumento de contraste é uma entidade não responsiva, i.e., uma entidade tendo, por exemplo, na irradiação ou de acordo com a sua própria natureza, uma resposta ou uma habilidade de aumento de contraste que é independente do parâmetro físico-químico a ser determinado. A entidade de aumento de contraste não responsivo pode ser, por exemplo, um composto contendo flúor. A entidade de aumento de contraste não responsivo pode ser uma adequada para uso em métodos de formação de imagens para diagnóstico, tais como, por exemplo, métodos óticos, por exemplo, formação de imagens por fluorescência ou tomografia ótica difusa

próxima de infravermelho (DOT), raios X, PET, MRI, ultra-som ou varredura CT ou modificações ou derivados destes. Um exemplo de um agente de aumento de contraste para DOT é a indocianina verde (ICG). Um exemplo de um agente de aumento de contraste para PET é um radionuclídeo.

5 A segunda entidade de aumento de contraste é uma entidade responsiva, i.e., uma entidade tendo, por exemplo, com a irradiação, uma resposta ou uma habilidade de aumento de contraste que é dependente do parâmetro físico-químico a ser determinado. A segunda entidade de aumento de contraste pode ser, por exemplo, uma molécula ativa em CEST.

10 A presente invenção é aplicável na determinação de outro ou de mais parâmetros físico-químicos, além do pH, por exemplo, também da temperatura, concentração de metabólitos, e outros métodos além do CEST, por exemplo, relaxação dependente do pH.

 De acordo com a presente invenção, pelo menos uma primeira
15 entidade de aumento de contraste não responsivo é uma entidade que não ocorre naturalmente dentro de um corpo humano ou de animal (i.e., não nativa com relação ao corpo humano ou de animal) e de preferência, tem uma frequência de ressonância MR significativamente diferente da frequência de ressonância de prótons da água. De acordo com as realizações da presente
20 invenção, a entidade de aumento de contraste não responsivo poderá compreender um núcleo de prótons, com uma frequência de ressonância significativamente diferente da frequência de ressonância da água.

 De acordo com as realizações específicas da invenção, é apresentada uma unidade de agente de contraste compreendendo uma
25 primeira unidade de aumento de contraste não responsivo, tendo ligada à mesma, ou associada à mesma ou misturada à mesma, pelo menos uma segunda unidade de aumento de contraste responsivo, cuja entidade de aumento de contraste responsivo é adequada para ser usada com MRI. De acordo com as realizações preferidas, um agente de contraste poderá

compreender mais de uma segunda unidade de aumento de contraste responsivo ligada na primeira, uma entidade de aumento de contraste não responsivo. Todavia, em outras realizações, o agente de contraste poderá compreender somente uma segunda unidade de aumento de contraste responsivo. De preferência, deve-se assegurar que esteja presente agente de contraste suficiente na região de interesse, para que o método seja confiável, i.e., para se obter um sinal confiável.

Quando pelo menos uma segunda unidade de aumento de contraste responsivo é ligada, associada ou misturada com uma primeira unidade de aumento de contraste não responsivo, os compostos que poderão ser utilizados para a primeira unidade de aumento de contraste não responsivo de acordo com a presente invenção incluem compostos que têm uma relação giromagnética adequada e os quais, conforme já mencionado, não são de ocorrência natural em um corpo humano e têm uma frequência de ressonância MR significativamente diferente da frequência de ressonância de prótons da água. A relação giromagnética do núcleo atômico tem uma função central na MRI. A relação, que é diferente para cada núcleo, indica a frequência com a qual um núcleo será precedido ao redor de um campo magnético aplicado externamente. Os compostos de entidade de aumento de contraste não responsivo adequados para serem usados com a presente invenção, de preferência, poderão ter uma relação giromagnética próxima da relação giromagnética do hidrogênio, que é 42,6 MHz/Tesla. Quanto maior for a relação giromagnética de um núcleo atômico, maior será o efeito na irradiação do núcleo atômico com uma frequência adequada para a excitação do núcleo atômico, e portanto melhor será para ser utilizada com o método de acordo com as realizações da presente invenção. Sabe-se que o hidrogênio tem a relação giromagnética mais elevada de todos os núcleos detectáveis MR, e que o flúor tem a segunda relação giromagnética mais elevada com um valor de 40,08 MHz/Tesla. Assim sendo, como o flúor não é de ocorrência natural

no corpo humano, os compostos contendo flúor são bons candidatos a serem usados com as realizações do método de acordo com a presente invenção. Por causa disto, o método de acordo com a presente invenção será adicionalmente discutido por intermédio de compostos que contêm flúor. No entanto, deve ser entendido que isto não limita a invenção de forma alguma e que outros compostos de entidade de aumento de contraste não responsivo adequados com propriedades conforme descrito acima, por exemplo, com uma relação giromagnética adequada e que não são de ocorrência natural no corpo, poderão também ser aplicados com o método de acordo com a presente invenção.

Em um exemplo específico das realizações descritas acima, pelo menos a segunda entidade de aumento de contraste responsivo poderá ser ligada covalentemente na primeira unidade de contraste não responsivo, dessa forma formando uma molécula.

De acordo com outras realizações da presente invenção, o agente de contraste poderá compreender uma mistura da primeira entidade de aumento de contraste não responsivo e da segunda entidade de aumento de contraste responsivo, sem que as mesmas sejam ligadas uma a outra.

Nas realizações de acordo com a presente invenção, a formação de imagens MR poderá ser combinada com outras técnicas de formação de imagens, tais como PET, formação de imagens nucleares, formação de imagens óticas, tais como tomografia ótica difusa próxima de infravermelho (DOT), raios X, ultra-som ou varredura CT ou modificações ou derivados destes. Em pelo menos alguns destes casos, a primeira entidade de aumento de contraste não responsivo poderá ser irradiada utilizando-se a mesma ou outra técnica diferente para a irradiação da segunda entidade de aumento de contraste responsivo. A irradiação poderá ser, por exemplo, radiação por ultra-som, e a primeira entidade de aumento de contraste poderá ser um agente de contraste de ultra-som. Alternativamente, a primeira

entidade de aumento de contraste não responsivo poderá fornecer um sinal inerente a ela própria que pode ser usado para a formação de imagens. Um exemplo de tal entidade de contraste é uma que compreende um material radioativo. Um material radiativo pode produzir um sinal que produz uma
5 imagem com um bom contraste, em relação à radiatividade de fundo do corpo humano. Um exemplo de um aparelho combinado de PET de MRI é descrito em "Molecular magnetic resonance imaging", por Hengerer e Grimm, Biomedical Imaging and intervention Journal, 2006; 2 (2):e8.

Assim sendo, uma possibilidade de realização é combinar-se a
10 formação de imagens MR de uma entidade de aumento de contraste responsivo com a formação de imagens por radiação nuclear de uma entidade de aumento de contraste não responsivo, incluindo uma substância radioativa. Um exemplo de um agente de contraste que pode ser usado para estes fins poderá, por exemplo, compreender complexos metálicos de CEST, que
15 representa a unidade de aumento de contraste responsivo, misturada com, ou ligada a uma pequena quantidade de complexos metálicos radioativos semelhantes que irão formar a entidade de aumento de contraste não responsivo. Por exemplo, para uma combinação de formação de imagens MR com formação de imagens nucleares, os derivados Yb-DOTAM poderão ser
20 utilizados para a segunda entidade de aumento de contraste responsivo juntamente com uma pequena fração (por exemplo, 1/1000) de DOTAM complexado com um complexo metálico radiativo que pode ser usado para a primeira unidade de aumento de contraste não responsivo. Uma vantagem disto é que podem ser usadas partículas pequenas, o que é importante para a
25 produção esperta de imagens.

No entanto, outra possibilidade é o uso de partículas grandes que incorporam uma quantidade bem definida de entidades de aumento de contraste responsivo e entidades de formação de imagens nucleares, i.e., entidades de aumento de contraste não responsivo. Uma vantagem disto é que

a relação entre as entidades de aumento de contraste não responsivo e responsivo é melhor definida. Por exemplo, os lipossomas ou partículas em emulsão com os lipídios Yb-DOTAM e os lipídios ^{99}Tc -DOTA(M) podem ser usados para este fim.

5 Daqui por diante, a invenção será descrita principalmente com relação à formação de imagens MR para ambas as entidades, somente como um exemplo da presente invenção. Uma vantagem da utilização de MRI para ambas as unidades de aumento de contraste responsivo e não responsivo é que ela pode ser feita simultaneamente em um mesmo aparelho. A presente
10 invenção também será adicionalmente descrita por intermédio de agentes de contraste que são compostos de uma primeira unidade de aumento de contraste não responsivo tendo ligada à mesma pelo menos uma segunda unidade de aumento de contraste responsivo. Deve ser entendido que isto não limita a invenção de forma alguma e que outros agentes de contraste
15 compostos de outras primeiras entidades de aumento de contraste não responsivo e de segundas entidades responsivas compostas de uma mistura de uma primeira entidade de aumento de contraste não responsivo e uma segunda de aumento de contraste responsivo poderão também ser usadas de acordo com a presente invenção. Além disso, a invenção será descrita por
20 intermédio de um exemplo de formação de imagem de pH, i.e., o parâmetro físico-químico é o pH. Deve ser entendido que a invenção também pode ser aplicada para outros parâmetros físico-químicos, tais como temperatura, concentração de metabólitos, a presença de outras substâncias ou metabólitos, ou qualquer outro parâmetro que possa ser determinado pelo uso de MRI,
25 como por exemplo, pO_2 .

Um método de acordo com a presente invenção é composto, em uma primeira etapa, da administração a um corpo humano de um paciente, de um agente de contraste composto pelo menos de um primeiro entidade de aumento de contraste não responsivo e pelo menos uma segunda unidade de

aumento de contraste. No exemplo apresentado, o agente de contraste compreende uma unidade de aumento de contraste não responsivo tendo ligada à mesma pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo adequada para MRI. Conforme já foi descrito acima, a primeira entidade de aumento de contraste não responsivo poderá ser, de preferência, um composto contendo flúor, que tem ligado ao mesmo de uma forma adequada pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo, a entidade de aumento de contraste responsivo sendo adequada para ser usada em MRI.

Através da irradiação da entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, um composto contendo flúor, com radiação eletromagnética e em uma frequência adequada, i.e., em uma frequência adequada para excitar a entidade de aumento de contraste não responsivo, a entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, o composto contendo flúor, gera um sinal de excitação, no caso de um composto de flúor ser um sinal de flúor ou ^{19}F .

Por causa da entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, o composto contendo flúor, não ser de ocorrência natural no corpo humano, pode ser considerado com segurança que o sinal de excitação, por exemplo, virá somente da entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, o composto contendo flúor, e portanto será uma medida direta da concentração da entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, o composto contendo flúor. Como se sabe quantas entidades de aumento de contraste responsivo são ligadas na entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, o composto contendo flúor, o sinal de excitação, por exemplo, o sinal de flúor ou ^{19}F , será também uma medida direta da concentração da entidade de aumento de contraste responsivo.

A utilização de entidades de aumento de contraste não responsivo conforme descrito acima, por exemplo, compostos contendo flúor,

para a determinação da concentração do agente de contraste tem várias vantagens. A intensidade do sinal de excitação, por exemplo, o sinal de flúor ou ^{19}F , é independente das propriedades do meio ambiente, tais como, por exemplo, o pH, ou a presença de outras substâncias ou metabólitos, ou qualquer outro parâmetro que possa ser determinado pela utilização de MRI, por exemplo, o pO_2 . O efeito T1 e T2 (tempos de relaxação), conhecido na MRI convencional, na intensidade do sinal pode ser eliminado adquirindo-se mapas de densidade de entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, mapas de densidade do flúor, que são semelhantes aos mapas de densidade de prótons conforme é conhecido na MRI convencional. Além disso, como o sinal de excitação total, por exemplo, o sinal de flúor ou ^{19}F é proveniente somente da entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, o composto contendo flúor, a interpretação da imagem de excitação, por exemplo, imagens de flúor ou ^{19}F não é ambígua. Na descrição adicional, a imagem de excitação será referida como imagem de calibração, porque esta imagem é usada para se determinar a concentração do agente de contraste, o qual é então usado para eliminar a dependência à concentração do agente de contraste do parâmetro a ser medido. Além disso, é possível adquirir-se o espectro do composto ^{19}F . As aquisições dos dados dos espectros podem produzir a concentração com uma precisão maior do que os métodos de formação de imagens. Os dados de formação de imagens também podem ser melhorados com a informação sobre os espectros para a identificação mais precisa do composto ^{19}F .

De acordo com uma realização preferida da presente invenção, a entidade de aumento de contraste responsivo poderá ser uma " Transferência de Saturação por Troca Química" ou agente de contraste CEST. Daqui por diante, o método de acordo com a presente invenção será adicionalmente descrito em detalhes para o caso onde a entidade de aumento de contraste responsivo é uma molécula de agente de contraste CEST. No entanto, deve

ser entendido que isto não limita a invenção de forma alguma e que o método também pode ser aplicado com entidades de aumento de contraste responsivo diferentes das moléculas de agente de contraste CEST. Um exemplo de um método MRI diferente do CEST que pode ser usado de acordo com a presente invenção poderá, por exemplo, ser a relaxação dependente do pH. De acordo com esta realização preferida, o CEST poderá ser usado, por exemplo, para a produção de mapas de pH. Na utilização do método de acordo com a presente invenção, a dependência à concentração das moléculas do agente de contraste CEST na produção de mapas de pH poderá ser reduzida ou eliminada utilizando-se o sinal de uma entidade de aumento de contraste não responsivo conforme descrito acima, por exemplo, um composto contendo flúor. Daqui por diante, o método de acordo com a presente invenção será descrito através do uso de um composto que contém flúor, e mais especialmente, um composto contendo o flúor ^{19}F . Deve outra vez ser entendido que isto não limita a invenção de forma alguma e que poderão ser utilizadas outras entidades de aumento de contraste não responsivo de acordo com as realizações da presente invenção.

O método de acordo com as realizações preferidas da invenção depende geralmente de uma construção específica na qual as entidades de aumento de contraste responsivo, por exemplo, moléculas de agente de contraste CEST, são ligadas nas entidades de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, o composto contendo flúor. Isto pode ser feito de várias formas. Por exemplo, as entidades de aumento de contraste responsivo, por exemplo, moléculas de agente de contraste CEST, poderão ser ligadas covalente- mente na entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, o composto contendo flúor, dessa forma incorporando a entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, flúor, e os prótons necessários para o MRI em uma molécula. De acordo com outras realizações, o agente de contraste poderá compreender uma mistura de entidades de

aumento de contraste não responsivo e entidades de aumento de contraste responsivo.

Assim sendo, de acordo com estas realizações preferidas da invenção, pelo menos uma molécula de agente de contraste CEST poderá ser ligada a uma entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, um composto contendo flúor. Isto pode ser feito, por exemplo, incorporando-se covalentemente a entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, flúor, e os prótons intercambiáveis necessários para o CEST em uma molécula. No entanto, no exemplo específico de um composto contendo flúor para obter-se um sinal suficiente de excitação, por exemplo, um sinal de flúor ou ^{19}F , é mais viável uma construção conforme ilustrado na figura 1, na qual existem vários átomos de flúor. Nesta estrutura, as entidades de aumento de contraste responsivo 1, no exemplo as moléculas de agente de contraste CEST são ligadas a uma entidade de aumento de contraste não responsivo 2, por exemplo, um composto contendo flúor. No exemplo apresentado, o composto contendo flúor poderá ser constituído de um núcleo 3 que contém flúor e uma casca 4, que pode ser uma casca de lipídios, tais como, por exemplo, uma casca de fosfolipídios. Opcionalmente, a casca de lipídios poderá ser fornecida com sítios de ligação alvo 5. Um exemplo dos sítios de ligação 5 são anticorpos.

De acordo com as realizações da presente invenção, o núcleo 3 contendo flúor poderá, por exemplo, ser um núcleo de perfluorcarboneto feito de, por exemplo, perfluoro-octilbrometo (PFOB), perfluoro-éteres coroa (PFCE), ou outros perflúor compostos adequados. O composto 2 contendo flúor poderá ser uma partícula contendo flúor. Na descrição adicional do composto 2 contendo flúor será feita referência a uma partícula 2 contendo flúor. O tamanho destas partículas 2 contendo flúor geralmente poderá estar na faixa de nanômetros e de preferência, poderá ser entre 50 e 500 nm. Outra vez, deve ser entendido que isto é somente para fins de exemplo e que isto

também se aplica a outras entidades de contraste.

De acordo com outras realizações da invenção, as partículas 2 contendo flúor poderão compreender uma casca 4 feita de polímeros, ao invés de fosfolipídios, e esta casca polimérica 4 poderá então ser cheia com, por exemplo, um composto perflúor. De acordo com outras realizações da invenção, a casca polimérica 4 poderá ser cheia com um composto ou uma mistura de compostos que tem frequências de ressonância de prótons significativamente diferentes da frequência de ressonância da água.

Para ser útil como agente de contraste CEST, a casca polimérica 4 deve compreender entidades intercambiáveis, por exemplo, prótons intercambiáveis, ou as moléculas ativas em CEST devem ser ligadas na casca polimérica 4. Assim sendo, de acordo com estas realizações da presente invenção, a entidade 2 de contraste não responsivo é formada pelo composto perflúor e as entidades 1 de aumento de contraste responsivo, no exemplo apresentado de moléculas de agente de contraste CEST, são compostas dentro ou são ligadas na casca polimérica. A casca polimérica poderá ser uma casca polimérica biodegradável, feita, por exemplo, de ácido polilático, ácido poliglicólico, policaprolactona, poli(alquil cianoacilato) e poli(aminoácidos) e copolímeros dos mesmos.

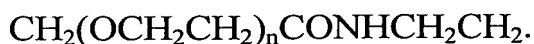
Na casca 4 de qualquer destas partículas 2 que contêm flúor, que poderão, conforme descrito acima, ter um tamanho entre 50 e 500 nm, no exemplo apresentado tem em torno de 10.000, as entidades 1 de aumento de contraste responsivo, por exemplo, as moléculas de agente de contraste CEST, poderão então ser ligadas para se obter um sinal suficiente. No caso de uma partícula 2 contendo flúor compreendendo uma casca de lipídios, isto pode ser feito pela adição das entidades 1 de aumento de contraste responsivo, por exemplo, as moléculas de agente de contraste CEST, tais como, por exemplo, ilustrado na figura 2, a uma mistura de lipídios que formarão a casca 4. Os lipídios estabilizarão as gotas em emulsão de perflúor hidrófobo em

água através da formação de uma monocamada ao redor das mesmas, com as cadeias acila hidrófobas apontando na direção do núcleo 3 de perfluorcarboneto e o grupo polar na cabeça direcionado na direção da fase externa da água. Um exemplo de uma mistura de lipídios adequada para ser utilizada de acordo com a invenção poderá, por exemplo, ser uma mistura de 60% de lecitina, 20% de colesterol e 20% de moléculas de agente de contraste CEST lipofílicas. Deve ser entendido que isto é somente um exemplo e que misturas tendo outras composições e/ou outras concentrações também poderão ser utilizadas.

Como, de acordo com uma realização preferida da invenção, a parte ativa do CEST é ligada covalentemente no grupo polar da cabeça de um fosfolipídio, ela será projetada da casca 4 para dentro da fase de água permitindo uma troca ótima de prótons com água, o que é necessário para a execução das medições CEST.

A figura 2 mostra um exemplo de uma molécula 1 de agente de contraste CEST que pode ser usada com o método de acordo com a presente invenção. Deve ser entendido que também podem ser usadas outras moléculas conhecidas de agente de contraste CEST.

De acordo com a presente invenção, poderá ser utilizada qualquer molécula de agente de contraste CEST. Por exemplo, poderá ser usado um complexo paramagnético ativo em CEST, o qual poderá compreender um íon paramagnético ligado em um ligando quelante. O íon paramagnético poderá ser, por exemplo, um íon lantanídeo ou qualquer outro íon paramagnético, como um íon metálico de transição. O ligando quelante poderá ser DOTAM ou um derivado de DOTAM (por exemplo, DOTAM em cada grupo amida com um próton de amida substituído, por exemplo, por COO^- , COOEt , PO_3^{2-} , etc). O complexo paramagnético poderá então, por exemplo, ser um complexo Yb-DOTAM. O grupo R na figura 2 pode ser, por exemplo, C, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$ ou



No caso em que, ao invés de CEST, por exemplo, é utilizada uma entidade de aumento de contraste responsivo com uma relaxação dependente do pH para se determinar o pH, também pode ser usado flúor, assim como outras entidades de aumento de contraste não responsivas adequadas, para eliminar a dependência à concentração causada pelo agente de contraste responsivo. A construção pode ser muito semelhante àquela descrita acima, exceto que a entidade de aumento de contraste responsivo neste caso é um complexo paramagnético com uma relaxação dependente do pH que pode ser ligada em um fosfolipídio. O íon paramagnético poderá, por exemplo, ser Gd, e o ligando quelante poderá, por exemplo, ser DOTA4Amp, ou um derivado do mesmo.

As partículas da entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, as partículas 2 contendo flúor conforme ilustrado na figura 1, poderão ser caracterizadas por um tamanho bem definido e portanto uma quantidade bem definida de entidades de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, flúor ou ^{19}F , e o número de entidades de aumento de contraste responsivo, no exemplo apresentado de moléculas 1 de agente de contraste CEST, ligadas nas partículas de entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, a partícula 2 contendo flúor. As partículas de entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, as partículas 2 contendo flúor, com as entidades de aumento de contraste responsivo, no exemplo apresentado de moléculas 1 de agente de contraste CEST, ligadas nas mesmas poderão ser fornecidas para um corpo humano na forma, por exemplo, de uma emulsão. Para obter um tamanho bem definido das partículas de entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, partículas 2 contendo flúor, a emulsão usualmente poderá ser processada em um emulsificante, i.e., são feitas correntes em emulsão para colidirem sob pressão muito elevada, dessa forma alterando o tamanho das gotas da

emulsão. De preferência, as partículas da entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, as partículas 2 contendo flúor, poderão estar presentes na emulsão em uma concentração muito baixa, i.e., na faixa nanomolar (10^{-9} M) ou mesmo na faixa pico-molar (10^{-12} M). Dependendo do tamanho das partículas 2 de entidade de aumento de contraste não responsivo, a concentração local do composto de flúor em uma determinada posição de interesse no corpo de um paciente após a administração da emulsão pode estar ainda na faixa mili-molar (10^{-3} M). Este alto teor de entidades 2 de contraste não responsivo, por exemplo, flúor, presente no corpo de um paciente após a administração da emulsão ao corpo, permite a rápida aquisição de dados. Deve-se notar que as emulsões são muito estáveis pelo fato de que o composto de perfluorcarboneto não se dissolve em água.

O agente de contraste completo poderá ser fornecido na forma de uma composição intravenosa (IV) a ser administrada para o corpo de um paciente diretamente nas veias daquele paciente.

A quantificação da concentração da entidade 2 de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, o composto contendo flúor, pode, no exemplo apresentado, ser executada através de formação de imagem MR ou espectroscopia MR do sinal de excitação, por exemplo, sinal de flúor ou de ^{19}F , gerando a partir do núcleo 3 das partículas de entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, partículas 2I contendo flúor. Assim sendo, de acordo com a presente invenção, a entidade 2 de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, o composto contendo flúor, não é de ocorrência natural no corpo humano, o sinal de excitação sendo proveniente de entidades 2 de aumento de contraste não responsivo, no caso de um composto contendo flúor, ou o sinal de flúor ou ^{19}F , não ocorre naturalmente no corpo. Por causa disso, o sinal de excitação, por exemplo, o sinal de flúor ou ^{19}F , é uma assinatura única para a quantidade de partículas de entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, as partículas 2 contendo

flúor. A partir do sinal de excitação, por exemplo, o sinal de flúor ou ^{19}F , pode ser determinada a concentração da entidade 2 de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, o composto contendo flúor, e no caso específico da figura 1 o composto perflúor. Ambas as dimensões das partículas da entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, as partículas 2 contendo flúor, e o número de entidades 1 de aumento de contraste responsivo, por exemplo, as moléculas do agente de contraste CEST, por partícula 2, são bem definidos antes da execução de uma experiência ou de uma medição, permitindo a determinação da concentração da entidade 1 de aumento de contraste responsivo, por exemplo, as moléculas do agente de contraste CEST. Se esta concentração é conhecida, o pH real pode ser derivado, por exemplo, do efeito CEST dependente do pH.

No caso específico da entidade de aumento de contraste responsivo ou molécula 1 do agente de contraste que é uma molécula de agente de contraste CEST, a própria medição constitui, depois do fornecimento da emulsão composta do agente de contraste, i.e., constituída de partículas de entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, as partículas 2 contendo flúor, as moléculas 1 de agente de contraste CEST ligadas ao paciente, uma primeira etapa de determinação da alteração na intensidade do sinal de prótons da água devida à presença das moléculas de agente de contraste CEST. Isto pode ser feito através da aquisição de duas imagens diferentes, i.e., uma primeira, a assim chamada imagem ^1H , que poderia ser obtida por irradiação da entidade 2 de aumento de contraste não responsivo com as entidades de aumento de contraste responsivo, no exemplo apresentado, as moléculas 1 de agente de contraste CEST, ligadas no mesmo em uma frequência correspondendo a frequência de prótons de amida intercambiáveis, e um segundo, assim chamado de controle ou de imagem ^1H de referência, a qual poderá ser adquirida por irradiação da entidade 2 de aumento de contraste não responsivo com as entidades de aumento de

contraste responsivo, no exemplo apresentado as moléculas 1 de agente de contraste CEST, e ligadas no mesmo em uma frequência simétrica fora de ressonância, geralmente conhecida na MRI. O termo "simétrico" neste caso significa simétrico com relação ao sinal de prótons em água em grande volume. As imagens são chamadas de imagens ^1H por causa do sinal que é medido e é proveniente de prótons. A diferença na intensidade do sinal entre a primeira imagem ^1H e a segunda, a imagem de controle ou de referência ^1H , no exemplo apresentado, é devida ao efeito CEST.

A amplitude desta diferença depende de ambos a concentração das moléculas 1 do agente de contraste, no exemplo apresentado, a concentração das moléculas de agente de contraste CEST, e do parâmetro que é medido, na realização preferida da presente invenção, o pH. No exemplo apresentado, para se obter um mapa correto do pH, deve ser conhecida a concentração do agente de contraste CEST. Para este fim, uma terceira imagem de sinal de excitação, por exemplo, flúor ou uma imagem ^{19}F (MF) poderá ser adquirida por irradiação da entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, o composto contendo flúor, tendo ligada na mesma as entidades de aumento de contraste responsivo, por exemplo, as moléculas 1 de agente de contraste CEST, com radiação em uma frequência adequada, a frequência adequada dependendo da entidade 2 de aumento de contraste não responsivo utilizada. Por exemplo, em uma resistência do campo de 3 T, uma frequência adequada para a irradiação de um composto contendo flúor de acordo com as realizações da presente invenção poderá ser 122 MHz.

Conforme já descrito acima, em outras realizações de acordo com a presente invenção, outras técnicas podem ser utilizadas para a obtenção de sinal para formar a entidade de aumento de contraste não responsivo. Por exemplo, a entidade de aumento de contraste não responsivo poderá ser irradiada por intermédio de ultra-som ou poderá ela própria ser radiante, por exemplo, ela produzir um sinal de radiação nuclear (radioatividade).

No caso específico das moléculas 1 de agente de contraste CEST serem a entidade de aumento de contraste responsivo, a redução do sinal de água devido ao CEST poderá ser descrita por:

$$\frac{M_s}{M_0^*} = \frac{1}{1 + k_{CA} [CA] n_{ex} T_{1W}} \quad (1)$$

onde M_s e M_0^* são as intensidades do sinal da água para a irradiação em ressonância simétrica fora de ressonância, respectivamente, k_{CA} sendo a única constante de sítio de troca, $[CA]$ é a concentração do agente de contraste, n_{ex} é o número total de sítios de troca química (normalmente prótons intercambiáveis) por unidade de agente de contraste, e T_{1W} é a constante dos tempo de relaxação longitudinal dos prótons da água. De acordo com o exemplo atual da presente invenção, um agente de contraste é formado por uma partícula de entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, uma partícula 2 contendo flúor, por exemplo, contendo um ou mais átomos de flúor, com pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo, no exemplo específico, a molécula 1 de agente de contraste CEST, ligada na mesma. Esta relação se segue das equações modificadas de Bloch e é válida nas condições dos prótons intercambiáveis das moléculas 1 de agente de contraste CEST terem que ser completamente saturados pela pulsação RF:

$$\left(\frac{M_0^* - M_s}{M_s} \right) = k_{CA} [CA] n_{ex} T_{1W} \quad (2)$$

Para o caso específico de compostos contendo flúor, aplica-se o seguinte para o sinal de flúor ou de ^{19}F :

$$M_F(t) = e^{-t/T_2} M_F(0) = e^{-t/T_2} k_{cal} [F] \quad (3)$$

onde k_{cal} é o fator de calibração que se relaciona com a intensidade do sinal medido $M_F(0)$ para a concentração de átomos de flúor $[F]$. O fator de calibração depende da formação de imagens ou do método de varredura de espectroscopia e pode ser calibrado com exatidão. Além disso, k_{cal} é uma função de T_1 (tempo de relaxação da treliça em espiral), T_2 (tempo de

relaxação no plano transversal), TR (tempo de repetição da pulsação RF), TE (tempo de eco).

Como para um determinado agente de contraste o tamanho de partícula e portanto no exemplo apresentado, o número de átomos de flúor em uma partícula 2 são conhecidos, a equação pode ser escrita como:

$$M_F(t) = e^{-t/T_2} k_{cal} n_F [CA] \quad (4)$$

onde n_F é o número de átomos de flúor por unidade de agente de contraste (nanopartículas). As imagens ^{19}F ou o espectro, geralmente será registrado com o TE mais curto possível para se ter uma perda mínima de sinal. Naquele caso a equação, em primeira aproximação, pode ser escrita como:

$$M_F(0) = k_{cal} n_F [CA] \quad (5)$$

Combinada com a equação (2) isto se torna:

$$\frac{\left(\frac{M_0 - M_S}{M_S} \right)}{M_F(0)} = \frac{k_{CA} n_{ex} T_{1W}}{k_{cal} n_F} \quad (6)$$

na qual a concentração do agente de contraste foi eliminada. Para obter-se um mapa correto de pH, o T_{1W} pode ser obtido de outros dados, ou se as imagens de hidrogênio são assim chamadas mapas de densidade de prótons, este termo de parâmetro pode ser ignorado porque na formação de imagem de densidade de prótons o contraste é determinado somente pelo número de moléculas de hidrogênio e não depende de T_1 ou T_2 .

Comparado com os métodos existentes, uma vantagem principal do método de acordo com a presente invenção é que poucas imagens têm que ser combinadas para gerarem, por exemplo, um mapa de pH independente da concentração. Como consequência, a relação entre sinal e ruído (SNR) do mapa de pH conforme determinado pelo método de acordo com a presente invenção é melhorado com relação aos métodos da técnica anterior. No método somente de acordo com a presente invenção são requeridas ($M_{+2000} - M_{-2000}$) e a calibração com a imagem do sinal a partir da entidade de contraste não responsivo, por exemplo, imagem de flúor ou ^{19}F ,

i.e., são requeridas somente três imagens ao invés de 4 imagens nos métodos da técnica anterior. Assim sendo, o método de acordo com a presente invenção será mais fácil de ser aplicado em rotina clínica porque ele será mais rápido e menos sensível a artefatos de movimento ou de escoamento.

5 Por exemplo, o método descrito na solicitação internacional com o número de solicitação PCT/IB 2006/051237 elimina a concentração de acordo com a seguinte fórmula:

$$\frac{\left[\frac{(M_0 - M_s)}{M_s} \right]^{freq2}}{\left[\frac{(M_0 - M_s)}{M_s} \right]^{freq1}} = \frac{X^{freq2}}{X^{freq1}} \quad (7)$$

10 Com este método, tem que ser utilizadas cinco etapas aritméticas sucessivas, i.e. subtração, divisão, subtração, divisão e outra vez divisão (ver a equação (7)). Cada etapa aumentará o ruído por um fator da raiz quadrada de 2. No método de acordo com a presente invenção são requeridas somente três etapas aritméticas sucessivas, i.e., subtração, divisão e outra vez a divisão (ver a equação (6)).

15 Finalmente, o fato de que a entidade de aumento de contraste não responsivo, por exemplo, ^{19}F , é um marcador não nativo ou exógeno, dá ao método um alto grau de especificidade. Ele elimina o risco de que os artefatos de imagens causados pela movimentação ou fluxo sejam interpretados de forma errada como um efeito CEST.

20 A figura 3 mostra esquematicamente a seção em corte de um dispositivo de acordo com uma realização da presente invenção. No meio do esquema, um corpo humano 11 é representado com uma localização específica 12, onde é localizado um agente de contraste de acordo com a invenção. No fundo e no topo da figura, são representadas as seções em corte de 4 elementos diferentes. O elemento 13 representado na parte mais funda e na parte mais alta do desenho é um magneto de um sistema clássico MRI. O
25 segundo elemento 14 a seguir do magneto 13 é uma bobina gradiente de um sistema clássico MRI. O terceiro elemento 15 a seguir da bobina gradiente 14

é a bobina de frequência de rádio de um sistema clássico MRI. Esta bobina de frequência de rádio 15 é adaptada para emitir e receber ondas de frequência de rádio, como 16 e 17, as ondas de frequência de rádio 16 e 17 sendo adequadas para a excitação da entidade de aumento de contraste responsivo, e portanto no caso de um agente de contraste CEST, é adequada para a operação na frequência ^1H . O quarto elemento 18, que é representado aqui mais próximo do corpo 11, é adaptado para emitir e receber ondas de frequência de rádio tais como 19, 20 e 21, as ondas de frequência de rádio 19, 20 e 21 sendo adequadas para a excitação da entidade de aumento de contraste não responsivo e, portanto, no caso do agente de contraste não responsivo compreende um composto contendo flúor, adequado para a operação na frequência ^{19}F . Na parte direita do esquema, um controlador 22 é representado ligado na bobina gradiente 14, a bobina de frequência de rádio 15 e a bobina de frequência de rádio multi-canal 18. A seta 16 representa ondas de frequência de rádio emitidas da bobina de frequência de rádio 15 para a localização específica 12 e a seta 17 representa o sinal modificado retornando da localização específica 12. Tão logo este sinal 17 tenha sido recebido pela bobina de frequência de rádio 15, ele é enviado para o controlador 22 onde será analisado de acordo com os métodos da presente invenção descritos acima. O controlador 22 poderá ser configurado como um dispositivo de computação, por exemplo, compreendendo uma ou mais estações de trabalho ou computadores pessoais ou poderá ser uma máquina de processamento exclusivo.

Além disso, a presente invenção inclui um produto de programa de computador que produz a funcionalidade de qualquer dos métodos de acordo com a presente invenção quando executado em um dispositivo de computação. Além disso, a presente invenção inclui um veículo de dados, tais como um CD-ROM ou um disquete que armazena o produto do computador em uma forma que possa ser lido na máquina e que executa pelo

menos um dos métodos da invenção quando é executado em um dispositivo de computação. Hoje em dia, tal programa, com frequência, é oferecido na Internet ou em uma companhia na Intranet para "transferência", e dessa forma a presente invenção inclui a transmissão do produto do computador de acordo com a presente invenção ao longo de uma rede local ou de uma área ampla. O dispositivo de computação poderá incluir um microprocessador e um FPGA.

Deve ser entendido que apesar das realizações, construções e configurações específicas preferidas, assim como os materiais que foram discutidos aqui para dispositivos de acordo com a presente invenção, poderão ser feitas várias alterações ou modificações na forma e nos detalhes sem se afastarem do escopo e do espírito desta invenção.

Por exemplo, a confecção de mapas de pH também pode ser feita com um agente de contraste com uma relaxação dependente do pH, ao invés do agente de contraste CEST. Também neste caso o sinal é dependente do pH, assim como da concentração do agente de contraste, o que será difícil de ser eliminada.

Por outro lado, o CEST também pode ser usado para a confecção de mapas de outros parâmetros além do pH, tais como, por exemplo, a temperatura, pO_2 ou concentração de metabólitos.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a obtenção de informação relativa ao parâmetro físico-químico através da formação de imagens MRI depois da administração a um paciente de um agente de contraste, o agente de contraste compreendendo pelo menos uma entidade de aumento de contraste não responsivo produzindo um primeiro sinal, e pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo produzindo um segundo sinal, o primeiro sinal sendo distinto do segundo sinal, caracterizado pelo fato de compreender de:

- a aquisição de imagens MR pelo menos de parte de um corpo de um paciente compreendendo pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo,

- a aquisição de uma imagem de calibração através do registro do primeiro sinal da entidade de aumento de contraste não responsivo, e

- a determinação de um valor do parâmetro físico-químico a partir das imagens MR e da imagem de calibração, através do que a imagem de calibração é utilizada para compensar o valor do parâmetro físico-químico para a dependência das imagens MR em relação à concentração do agente de contraste.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato da aquisição da imagem de calibração incluir:

- a determinação da concentração da referida entidade de aumento de contraste não responsivo a partir da referida imagem de calibração, e

- a utilização da referida concentração determinada para a redução ou eliminação da dependência à concentração do agente de contraste do parâmetro físico-químico.

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de compreender ainda:

- determinação da relação entre as intensidades do primeiro sinal usado para gerar as imagens MR e a intensidade do segundo sinal usado para gerar a imagem de calibração e derivando-se o valor do parâmetro físico químico desta relação.

5 4. Método de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o agente de contraste compreende a entidade de aumento de contraste não responsivo tendo ligada à mesma pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo.

10 5. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de pelo menos a entidade de aumento de contraste responsivo ser ligada covalentemente à entidade de aumento de contraste não responsivo.

15 6. Método de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato do agente de contraste compreender uma mistura pelo menos de uma entidade de aumento de contraste não responsivo e pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo.

20 7. Método de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de pelo menos a entidade de aumento de contraste não responsivo ter uma frequência de ressonância MR significativamente diferente da frequência de ressonância de prótons da água.

25 8. Método de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato da entidade de aumento de contraste responsivo ser responsiva a uma pulsação RF e ser responsiva a qualquer alteração no pH, concentração, temperatura ou uma combinação das mesmas.

30 9. Método de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de pelo menos a entidade de aumento de contraste não responsivo ser não nativa para o corpo humano.

35 10. Método de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de pelo menos a entidade de aumento de contraste responsivo ser uma molécula de agente de contraste CEST.

11. Método de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato da etapa de aquisição de imagens MR incluir:

- a aquisição de uma imagem MRI de referência, pelo menos de uma parte de um corpo de um paciente, compreendendo pelo menos uma molécula de agente de contraste CEST, e

- a aquisição de uma imagem de aumento de contraste MRI pelo menos da parte do corpo do paciente compreendendo pelo menos uma molécula de agente de contraste CEST, e

- a determinação do efeito CEST na parte do corpo a partir de uma comparação entre a imagem de aumento de contraste MRI e a imagem de referência MRI.

12. Método de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que a entidade de aumento de contraste não responsivo é um núcleo não nativo ativo em MRI.

13. Método de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato da entidade de aumento de contraste não responsivo ter uma relação giromagnética próxima da relação giromagnética do hidrogênio.

14. Método de acordo com a reivindicação 12 ou 13, caracterizado pelo fato da referida entidade de aumento de contraste não responsivo ser um composto contendo flúor.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato do composto que contém flúor ser constituído de um núcleo de perfluorcarboneto e uma casca de lipídios.

16. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato do composto que contém flúor ser constituído de uma casca polimérica cheia com um composto perflúor.

17. Método de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 13,

caracterizado pelo fato da entidade de aumento de contraste não responsivo compreender uma casca polimérica cheia com um composto ou mistura de compostos que tem frequências de ressonância de prótons significativamente diferentes da frequência de ressonância da água.

5 18. Método de acordo com qualquer das reivindicações 10 a 17, caracterizado pelo fato da aquisição de uma imagem de referência MRI pelo menos de uma parte de um corpo de um paciente, ser executada por irradiação da molécula do agente de contraste CEST na frequência simétrica fora de ressonância e onde a aquisição de uma imagem de aumento de
10 contraste de MRI pelo menos de parte do corpo do paciente é executada por radiação em uma frequência de prótons intercambiáveis da molécula de agente de contraste CEST.

 19. Método de acordo com qualquer das reivindicações 10 a 18, caracterizado pelo fato da molécula de agente de contraste CEST
15 compreender pelo menos um complexo paramagnético ativo em CEST, o referido pelo menos um complexo paramagnético ativo em CEST compreendendo pelo menos uma entidade intercambiável para viabilizar o CEST.

 20. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado
20 pelo fato do complexo paramagnético ser um derivado YbDOTAM.

 21. Método de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato do parâmetro físico- químico ser o pH.

 22. Produto de programa de computador, caracterizado pelo fato de que, quando executado em um dispositivo de processamento, executa
25 ou controla o método como definido em qualquer das reivindicações 1 a 21.

 23. Dispositivo de armazenagem dos dados legíveis por máquina, caracterizado pelo fato de armazenar o produto de programa de computador como definida na reivindicação 22.

 24. Sistema para formação de imagem MRI para uso com um

agente de contraste, o agente de contraste compreendendo pelo menos uma entidade de aumento de contraste não responsivo produzindo um primeiro sinal, e pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo produzindo um segundo sinal, o primeiro sinal sendo distinto do segundo sinal, caracterizado pelo fato de compreender:

- meios para a aquisição de imagens MR pelo menos de uma parte de um corpo de um paciente compreendendo pelo menos um agente de aumento de contraste responsivo,

- meios para a aquisição de uma imagem de calibração da parte do corpo de um paciente, através do registro do primeiro sinal pelo menos de uma entidade de aumento de contraste não responsivo, e

- meios para a determinação de um valor para o parâmetro físico-químico na parte do corpo através da redução ou eliminação do efeito sobre o parâmetro físico-químico da dependência à concentração do agente de contraste utilizando a imagem de calibração.

25. Sistema de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato dos meios para a aquisição das imagens MR utilizarem pulsações de pré-saturação.

26. Sistema de acordo com a reivindicação 24 ou 25, caracterizado pelo fato do sistema ser constituído de um primeiro transmissor adequado para excitar a entidade de aumento de contraste responsivo e um segundo transmissor adequado para excitar a entidade de aumento de contraste não responsivo.

27. Agente de contraste, caracterizado pelo fato de compreender pelo menos uma entidade de aumento de contraste não responsivo e pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo.

28. Agente de contraste de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato da entidade de aumento de contraste não responsivo ter uma frequência de ressonância MR significativamente diferente da

freqüência de ressonância de prótons da água.

29. Agente de contraste de acordo com a reivindicação 27 ou 28, caracterizado pelo fato da entidade de aumento de contraste não responsivo ser não nativa para um corpo humano.

5 30. Agente de contraste de acordo com qualquer das reivindicações 27 a 29, caracterizado pelo fato da entidade de aumento de contraste responsivo ser aderida ou ligada pelo menos em uma entidade de aumento de contraste responsivo.

10 31. Agente de contraste de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de pelo menos a entidade de aumento de contraste responsivo ser ligada covalentemente à entidade de aumento de contraste não responsivo.

15 32. Agente de contraste de acordo com qualquer das reivindicações 27 a 29, caracterizado pelo fato do agente de contraste compreender uma mistura pelo menos de uma entidade de aumento de contraste não responsivo e pelo menos uma entidade de aumento de contraste responsivo.

33. Agente de contraste de acordo com qualquer das reivindicações 27 a 32, caracterizado pelo fato da entidade de aumento de contraste responsivo compreender uma molécula de agente de contraste CEST.

20 34. Agente de contraste de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato da molécula de agente de contraste CEST compreender pelo menos um complexo paramagnético ativo em CEST, o referido pelo menos um complexo paramagnético ativo em CEST compreender pelo menos uma entidade intercambiável para viabilizar o CEST.

25 35. Agente de contraste de acordo com qualquer das reivindicações 27 a 34, caracterizado pelo fato da referida entidade de contraste não responsivo ser um composto contendo flúor.

36. Preparação IV, caracterizada pelo fato de compreender o agente de contraste como definido em qualquer das reivindicações 27 a 35.

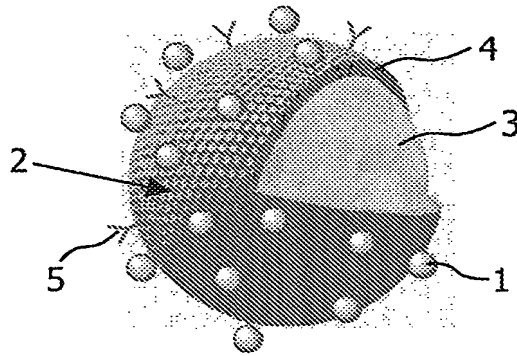


FIG. 1

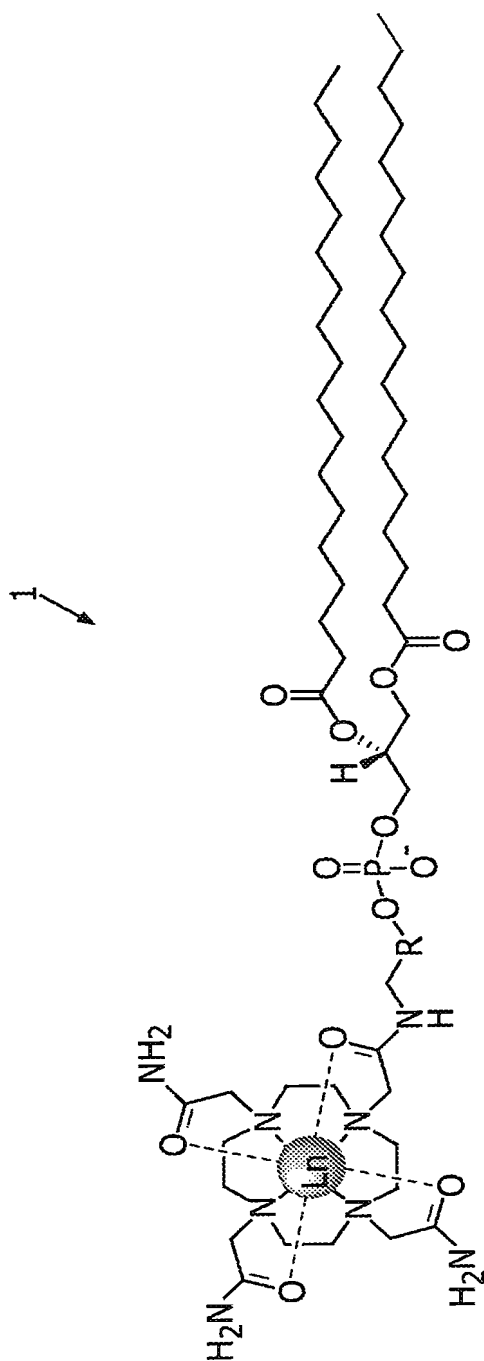


FIG. 2

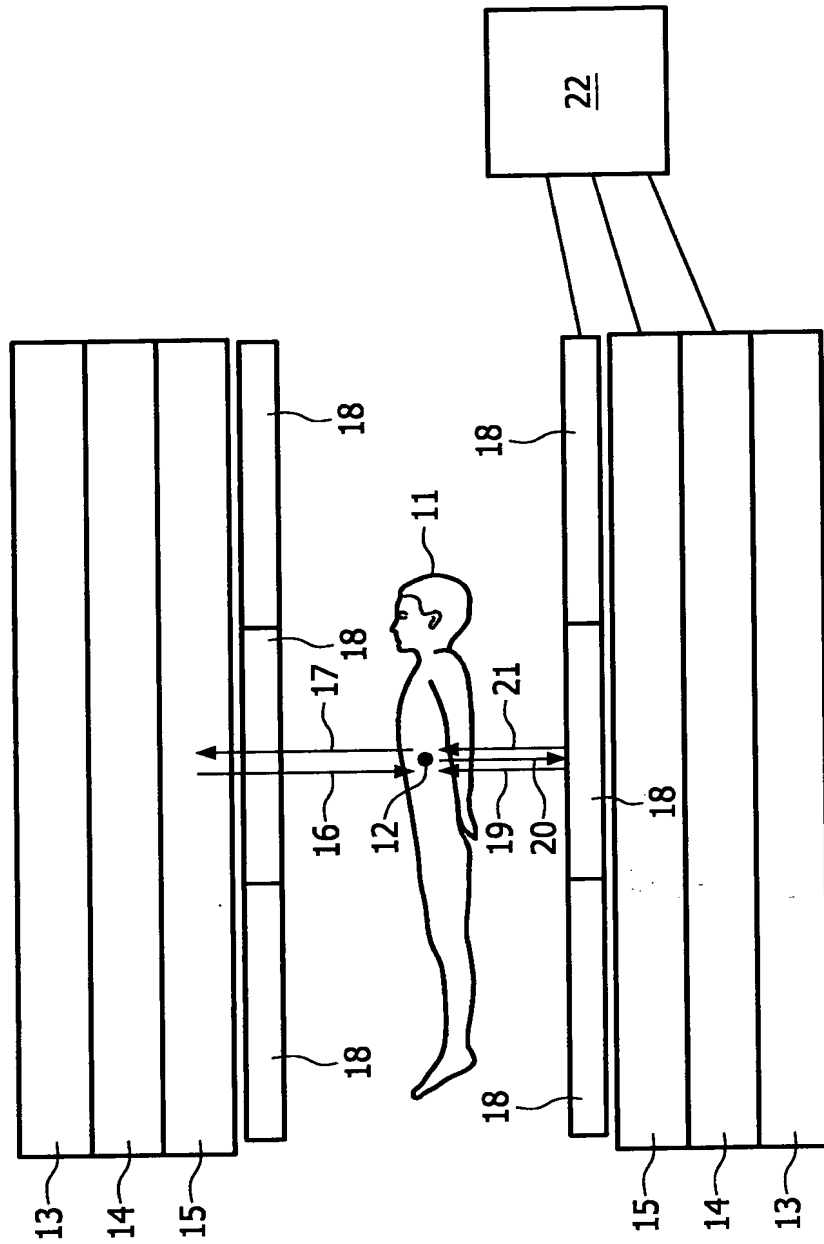


FIG. 3

RESUMO

“MÉTODO PARA A OBTENÇÃO DE INFORMAÇÃO RELATIVA AO PARÂMETRO FÍSICO-QUÍMICO ATRAVÉS DA FORMAÇÃO DE IMAGENS MRI DEPOIS DA ADMINISTRAÇÃO A UM PACIENTE DE UM AGENTE DE CONTRASTE, PRODUTO DE PROGRAMA DE COMPUTADOR, DISPOSITIVO DE ARMAZENAGEM DOS DADOS LEGÍVEIS POR MÁQUINA, SISTEMA PARA FORMAÇÃO DE IMAGEM MRI PARA USO COM UM AGENTE DE CONTRASTE, AGENTE DE CONTRASTE, E, PREPARAÇÃO”

10 A presente invenção refere-se a um método para a formação de imagens MRI para a obtenção de informação a respeito de um parâmetro local físico-químico depois da administração a um paciente de um agente de contraste compreendendo pelo menos uma entidade de aumento de contraste não responsivo que não ocorre naturalmente no corpo humano e pelo menos
15 uma entidade de aumento de contraste responsivo ligada ou misturada com a entidade de aumento de contraste não responsivo. Utilizando-se tais entidades de contraste não responsivas, pode ser obtido um valor para o parâmetro físico-químico através da aquisição somente de três imagens, através das quais o método de acordo com a presente invenção será mais fácil de ser
20 aplicado na rotina clínica, porque ele será mais rápido e menos sensível a artefatos de movimentação e escoamento.