

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 960**

51 Int. Cl.:
A61B 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **00921976 .7**
96 Fecha de presentación: **10.04.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1176920**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.02.2002**

54 Título: **Agente de contraste para su uso en la generación de un aumento vascular uniforme prolongado**

30 Prioridad:
09.04.1999 US 289430

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.09.2012

73 Titular/es:
**B.H.B., L.C.
1801 ASTON WAY
CHESTERFIELD, MO 63005, US**

72 Inventor/es:
**BAE, Kyongtae, T. y
TRAN, Huy, Q.**

74 Agente/Representante:
Ponti Sales, Adelaida

ES 2 386 960 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agente de contraste para su uso en la generación de un aumento vascular uniforme prolongado

5 Antecedentes de la invención

[0001] Uno de los inventores de la presente memoria descriptiva es también el inventor de varias patentes anteriores relacionadas con el aumento mejorado de un órgano de un paciente sometido a una exploración por tomografía computerizada mediante el control de la inyección de un medio de contraste de acuerdo con un aumento
10 previsto. Estas patentes incluyen las Patentes de los Estados Unidos con los números de referencia 5.583.902 y 5.687.208. Se han otorgado otras patentes relacionadas con inyectores de contraste y su uso a fin de obtener niveles de contraste específicos. Estas incluyen las Patentes de los Estados Unidos con los números 5.827.219; 5.840.026; 5.383.858; 5.662.612; 5.681.286; 5.456.676; y 5.300.031. Se han otorgado otras patentes adicionales y que se refieren al campo de los inyectores de contraste y a su uso e incluyen las Patentes de los Estados Unidos
15 con los números 4.006.736; 5.868.710; 4.854.324; 4.210.138; 4.812.724; 5.865.744; 5.279.569; 5.865.805; 4.213.454; 4.695.271; 5.322.511; 5.269.762; y 5.851.184.

[0002] El documento US4.854.324 describe un dispositivo inyector angiográfico para uso en imágenes de rayos X para administrar medios de contraste a un paciente a velocidades y presiones controladas.
20

[0003] El documento DE 19647701 A describe un dispositivo para la regulación de la densidad del contraste a través del cual se pueden controlar el volumen de inyección y la velocidad de inyección del medio de contraste.

[0004] El documento US 5.685.844 describe una bomba de fluido medicinal que se puede controlar de acuerdo con una pluralidad de parámetros introducidos por un operador.
25

[0005] Aunque durante años se han usado los inyectores de contraste para inyectar un agente de contraste a un paciente a fines de generar un contraste en un tejido u órgano para la exploración por TC, las dos primeras patentes mencionadas anteriormente, es decir, las patentes '902 y '208, representan un intento, inclusive el intento
30 más temprano de resolver científicamente el problema de calcular un contraste esperado basándose en los parámetros físicos del paciente, suponiendo un protocolo de inyección dado. El trabajo de los inventores en estas patentes previas estuvo dirigido a resolver este problema para los órganos de un paciente, utilizando ecuaciones diferenciales complejas y sus soluciones para ayudar a responder cómo actúa el cuerpo humano para procesar el agente de contraste, y a continuación calcular una ventana para el contraste cuyo umbral de contraste deseado se
35 debe superar para conseguir una exploración satisfactoria, suponiendo un protocolo de inyección típico. Como parte de la patente '208, se describió la angiografía por TC junto a sus problemas específicos para la obtención de imágenes de alta calidad de los vasos sanguíneos.

[0006] La angiografía por TC (ATC) está plenamente aceptada, y en algunos casos se prefiere a la angiografía convencional, para evaluar la anatomía de los vasos sanguíneos principales tales como la aorta y la arteria pulmonar. En la técnica anterior, los vasos se examinan usando una técnica de TC helicoidal de colimación fina, a la vez que se inyecta un bolo de medio de contraste a una velocidad de inyección elevada (3 – 5 ml/s) para conseguir un elevado grado de contraste vascular. Normalmente, el medio de contraste se inyecta a una velocidad de inyección constante, es decir, se utiliza un protocolo de inyección unifásica. Este esquema de inyección da como
45 resultado un perfil de aumento del contraste vascular que aumenta de manera constante con un único pico de aumento que se produce poco después de la finalización de la inyección, tal como se muestra por los datos recogidos de un experimento con ganado porcino, que se muestra en la fig. 1a. Por consiguiente, el contraste vascular tiende a no ser uniforme durante la adquisición de imágenes.

[0007] Un contraste vascular uniforme durante la totalidad del periodo de adquisición de imágenes es muy deseable para el objetivo de procesamiento y presentación de imágenes, ya que el procesamiento 3D posterior se basa frecuentemente en un valor de atenuación del límite de la TC. Además, se esperaría que un contraste uniforme contribuyera a una utilización optimizada del medio de contraste. En otras palabras, para un volumen dado de medio de contraste, un aumento del contraste uniforme cuya magnitud sea inferior a la de un aumento del pico generada
55 por una inyección unifásica proporcionaría una ventana temporal más larga de un aumento vascular adecuada que la inyección unifásica actualmente usada en la técnica anterior, dando como resultado por tanto un intervalo óptimo de exploración más largo. Alternativamente, se espera que sería necesario un volumen inferior de medio de contraste para conseguir un contraste vascular uniforme para la misma duración la exploración que la conseguida utilizando un protocolo de inyección unifásica.

[0008] Además de un protocolo de inyección unifásica, en la técnica anterior también se usa algunas veces un protocolo de inyección bifásica. Un protocolo de inyección bifásica consiste en dos fases: una fase corta de inyección rápida, seguida por una fase de inyección lenta más larga. Un protocolo de inyección bifásica da como resultado un contraste más prolongado que un protocolo de inyección unifásica, pero genera dos picos de aumento
65 con un valle de contraste entre ellos. Los datos recogidos de otro experimento con ganado porcino que se muestra en la fig. 1b apoyan esta conclusión. Cada pico se produce poco después de la finalización de cada fase de

inyección, como cabría esperar de los resultados del primer experimento en ganado porcino. Aunque la inyección bifásica puede considerarse como una etapa menos sofisticada en la dirección correcta, aumenta realmente la complejidad del problema de conseguir en primer lugar un nivel de contraste que exceda con fiabilidad de un límite y que mantenga a continuación un nivel de contraste por encima de este límite durante un periodo de tiempo que sea adecuado para recoger la imagen. Ya que la técnica anterior tiene poco que mostrar con respecto a resolver este problema, salvo el propio trabajo de los inventores, que no se ha centrado en el aspecto del problema del protocolo de inyección, podría parecer que el uso sin guía de un protocolo de inyección bifásica aumentaría quizá la cantidad de agente de contraste inyectado necesario para conseguir con fiabilidad una exploración satisfactoria sobre el de un protocolo de inyección unifásica sencillo cuyo contraste sea más fácil de prever.

[0009] La presente invención se define en la reivindicación 1. Hace uso de una solución óptima de un protocolo de inyección de contraste específico para optimizar tanto el nivel de contraste como la duración temporal del contraste. Un subproducto de esta invención tiene, como anteriormente, la capacidad de minimizar la cantidad de agente de contraste que se debe inyectar en el paciente con el fin de obtener con fiabilidad una exploración satisfactoria. Esto es importante no solo desde un punto de vista del coste, ya que el agente de contraste puede ser caro, sino también desde un punto de vista de la salud del paciente. Cuanto menor sea la cantidad de agente de contraste inyectada en el cuerpo de un paciente, menor será el riesgo de producir efectos secundarios perjudiciales.

[0010] Más concretamente, los inventores de la presente memoria descriptiva han logrado optimizar el uso del agente de contraste para conseguir de manera fiable un contraste que supera un límite preseleccionado y en mantener el nivel de "exceso" del contraste durante una duración temporal que sea casi óptima dada la cantidad usada de agente de contraste. El protocolo de inyección de contraste utilizado comprende una tasa de inyección que decae exponencialmente. Se proporciona una solución ideal mediante la resolución de ecuaciones diferenciales que describen un modelo de compartimento simplificado en lugar de un modelo corporal más complejo para todo el cuerpo mostrado en una de las patentes anteriores de los inventores mencionada anteriormente. Esta solución representa una tasa de descomposición exponencial de la inyección que tiene un coeficiente de descomposición particular. Sin embargo, se contempla que en el mundo real, esta tasa de inyección que decae exponencialmente se puede aproximar mediante una aproximación lineal de dicha función exponencial. En efecto, en el mundo real, algo menos que una tasa de inyección que verdaderamente decae exponencialmente debe ser necesariamente el límite físico de un inyector de contraste, incluso el inyector de contraste programable informatizado que se muestra en la presente memoria descriptiva como parte de la invención. Quizá incluso tanto más en cuanto el inyector programable informatizado utiliza el control digital que es en realidad una serie de etapas relativamente pequeñas en el cambio de la tasa de inyección. Otro factor más a considerar y que minimiza también la precisión que podría considerarse necesaria es la respuesta fisiológica variable entre pacientes diferentes al agente de contraste inyectado. De este modo, la precisión matemática no se considera como un límite de la presente invención.

[0011] El coeficiente de descomposición exponencial particular calculado es proporcional al gasto cardiaco por peso corporal del paciente. Los datos experimentales con cerdos sugieren que para seres humanos sería adecuado un coeficiente de descomposición de 0,01 aproximadamente. Para que el inyector sea más fácil de implementar para el profesional sanitario típico, se podría suponer previamente que el gasto cardiaco del paciente es un promedio y de esta manera no se necesitaría introducir un valor específico del paciente con el fin de conseguir una exploración aceptable. Los datos experimentales sugirieron que el coeficiente de descomposición diseñado para generar un contraste uniforme para un gasto cardiaco normal dio como resultado un contraste de forma parecida a una cúpula con un aumento de la magnitud para un sujeto con un deterioro del gasto cardiaco, lo que demuestra el efecto del gasto cardiaco sobre el aumento del contraste. En teoría, aunque es difícil en el mundo real, si se conoce el grado de reducción del gasto cardiaco, en pacientes con gasto cardiaco reducido se puede reproducir de la misma forma el contraste vascular. Esto se puede conseguir disminuyendo la tasa de inyección inicial y el coeficiente de descomposición calculado para pacientes con gasto cardiaco normal, de una forma proporcional a la reducción en el gasto cardiaco. Sin embargo, es evidente, que un protocolo de inyección multifásica diseñado para conseguir un cierto nivel de contraste vascular en pacientes con gasto cardiaco normal no dará como resultado una sobrestimación del aumento del medio de contraste en pacientes con gasto cardiaco reducido. Se pretende que el término multifásico se refiera al protocolo de inyección utilizado en el sujeto de la presente invención. Deberá distinguirse de los protocolos unifásico o bifásico de la técnica anterior, y representa un protocolo que es variable en el tiempo de una manera decreciente tanto continuamente exponencial como curvilínea.

[0012] La duración del aumento aórtico se puede prolongar tanto aumentando el volumen del medio de contraste para una tasa de inyección inicial dada como inyectando lentamente una tasa inicial más baja para un volumen de un medio de contraste dado. Con una inyección unifásica, la magnitud del pico del aumento aórtico depende de tres factores de inyección, es decir, la concentración, la tasa de inyección, y el volumen total del medio de contraste. Con un protocolo de inyección multifásica, sin embargo, la magnitud del pico puede ser independiente del volumen total del medio de contraste, con la condición de que el volumen no sea demasiado pequeño para alcanzar un contraste inicial creciente hasta llegar a una meseta o nivel límite. De esta manera, la inyección multifásica es ventajosa sobre la inyección unifásica cuando se desea una duración prolongada, impidiendo el aumento del contraste, debido al aumento en el volumen del medio de contraste. Usando las enseñanzas de la presente invención, este protocolo de inyección multifásica representa el protocolo ideal para conseguir de manera fiable un contraste uniforme superior a un valor límite durante una ventana temporal deseada considerada como necesaria para una exploración vascular.

[0013] Aunque se han explicado brevemente las principales ventajas y características de la presente invención, se puede conseguir una comprensión más completa de la invención en referencia a los dibujos y a la descripción detallada de la realización preferida que sigue.

5

Breve descripción de los dibujos

[0014]

10 Las Figuras 1a y 1b son gráficas de curvas empíricas de contraste – tiempo para un cerdo de 25 kg utilizando inyecciones (a) unifásicas y (b) bifásicas;
La figura 2 es un diagrama de bloques que representa gráficamente un modelo de compartimento para la farmacocinética inicial del aumento del contraste;
15 La Figura 3 es una gráfica de tres perfiles de inyección multifásica con una tasa de inyección inicial de 2 ml/s y diferentes constantes de descomposición exponencial;
La Figura 4 es una gráfica de una curva simulada de aumento aórtico en porcino;
Las Figuras 5a y 5b son gráficas de tres inyecciones exponenciales y sus correspondientes aumentos de contraste aórtico simuladas en porcino;
20 La Figura 6 es una gráfica de una curva simulada de aumento de contraste aórtico en un modelo humano con inyecciones exponenciales unifásicas y multifásicas;
La Figura 7 es una serie de curvas simuladas de aumento de contraste aórtico en un modelo humano con gastos cardíacos normal y reducido;
Las Figuras 8a y 8b son curvas empíricas de aumento aórtico en porcino utilizando inyecciones exponenciales multifásicas en un cerdo de 25 kg y un cerdo de 40 kg;
25 Las Figuras 9a y 8b son gráficas empíricas del aumento aórtico en porcino con inyecciones unifásicas y multifásicas de 50 ml y 70 ml de medio de contraste;
Las Figuras 10a y 10b son gráficas de curvas empíricas de aumento aórtico en porcino generadas mediante diversas inyecciones con 90 ml y 70 ml de medio de contraste; y
La Figura 11 es una vista en perspectiva de un inyector de contraste programado para proporcionar
30 inyecciones multifásicas.
Las Figuras 12A y 12B muestran un diagrama de flujo de la implementación;
Las Figuras 13A y 13B muestran una representación gráfica del flujo frente al tiempo.

Descripción detallada de la realización preferida

35

[0015] Ahora, se explicará la metodología para calcular la solución multifásica para conseguir un contraste vascular uniforme.

40 **[0016]** La distribución de medio de contraste en un vaso sanguíneo depende del flujo de sangre en circulación y del volumen de sangre del vaso. Aunque un modelo corporal completo proporciona una completa descripción de las características del contraste en cada vaso y cada órgano, la modelización con un número limitado de compartimentos es menos compleja y más abordable mediante el análisis teórico de diversos parámetros de inyección. Existen diversas formas de modelar los compartimentos corporales. Un modelo óptimo es aquel que utiliza el número más pequeño de compartimentos, pero que describe adecuadamente el proceso farmacocinético
45 subyacente. Una solución frecuentemente usada en los estudios de la técnica anterior de distribución del fármaco es modelar todo el cuerpo con dos compartimentos, en el que el medio de contraste se introduce en un compartimento central de plasma, se distribuye a un compartimento extracelular de la periferia, y a continuación se elimina desde el compartimento central de plasma mediante excreción renal. Aunque este esquema es suficiente para describir la farmacocinética final del medio de contraste (horas), necesita un refinamiento adicional para aplicarse a la
50 descripción de la farmacocinética inicial (minutos).

[0017] La figura 2 muestra un modelo de compartimento que se diseña para simular el aumento inicial del contraste en la aorta. En este modelo, el medio de contraste se inyecta en la vena antecubital y se distribuye a la parte derecha del corazón, el compartimento pulmonar, la parte izquierda del corazón, y la aorta. A continuación se
55 recircula hacia la parte derecha del corazón mediante la circulación sistémica. Este esquema de transporte está específicamente simplificado para centrarse en la farmacocinética inicial del aumento de contraste aórtico, reduciendo de esta manera la complejidad de los análisis de los inventores. Por ejemplo, una eliminación constante del medio de contraste del compartimento central de sangre mediante la excreción renal /transporte en orina) es solo fundamental en la farmacocinética posterior y por tanto no se tiene en cuenta en este modelo de compartimento
60 sencillo.

[0018] El modelo en la Figura 2 se describe matemáticamente como sigue. Sean C_v , C_r , C_p , C_l , y C_s las concentraciones de contraste en la vena periférica (desde la vena antecubital a la parte derecha del corazón), la parte derecha del corazón, la circulación pulmonar, la parte izquierda del corazón, y la circulación sistémica, respectivamente. V_v , V_r , V_p , V_l y V_s representan los volúmenes del compartimento correspondiente (sangre e intersticial) de la vena periférica, la parte derecha del corazón, la circulación pulmonar, la parte izquierda del

corazón, y la circulación sistémica, respectivamente. Q_r , Q_p , Q_l , y Q_s son equivalentes y representan el gasto cardiaco del sistema. C_c y Q_c son la concentración y el caudal volumétrico del medio de contraste inyectado, respectivamente. Durante la inyección del contraste, aumentan todos los caudales sanguíneos volumétricos en Q_c . Las ecuaciones que gobiernan el modelo se han escrito a partir de las ecuaciones del balance de masas para cada componente (Ecuaciones 1 – 5).

[0019] Las curvas de aumento aórtico se calcularon de manera simulada resolviendo numéricamente las Ecuaciones 1 – 6. Los parámetros fisiológicos utilizados en el modelo para seres humanos incluyen 40 ml para la V_v (vena periférica), 250 ml cada uno para la V_r (parte derecha del corazón) y para la V_l (parte izquierda del corazón), 600 ml para la V_p (circulación pulmonar), y 10 l para la V_s (circulación sistémica). Los caudales sanguíneos volumétricos asociados son 250 ml/min o 4,2 ml/s para la Q_v y 6,5 l/min para el gasto cardiaco. Estos valores se estimaron basándose en los datos de fisiología humana publicados para un adulto estándar. Para imitar los canales de los vasos sanguíneos, el compartimento venoso periférico y el compartimento pulmonar se dividieron adicionalmente en múltiples compartimentos en serie más pequeños (5 subcompartimentos para el compartimento venoso periférico y 30 subcompartimentos para el compartimento pulmonar).

[0020] Debido a que se carece en buena parte de datos fisiológicos cardiovasculares detallados de modelos de porcino en comparación con modelos humanos, los inventores reescalaron los parámetros fisiológicos humanos anteriores para determinar los parámetros fisiológicos del modelo de porcino. Los volúmenes del compartimento del modelo de porcino se estimaron multiplicando los volúmenes del compartimento de un modelo humano normalizado de 70 kg mediante la relación del peso corporal, por ejemplo, para un cerdo de 25 kg, la relación es de 25: 70. Se sabe que el gasto cardiaco promedio por peso corporal de los cerdos es dos veces más alto que el de los seres humanos. Por tanto, el gasto cardiaco para un cerdo de 25 kg corresponde al de un ser humano de 50 kg. Aunque existe alguna subjetividad en la selección de estos parámetros, se estimaron comprendidos dentro de los datos fisiológicos disponibles y representan sencillamente un conjunto de valores de referencia de la simulación para comparar con datos experimentales.

[0021] Se utilizaron un total de 38 ecuaciones diferenciales ordinarias para describir el modelo de la Figura 2. Estas ecuaciones se resolvieron utilizando programas de integración numérica con un procedimiento Runge-Kutta de quinto orden. Este modelo se ejecutó en un ordenador personal que tardó menos de una fracción de segundo en calcularse. Se calculó la curva de concentración del contraste en función del tiempo para cada región resolviendo estas ecuaciones diferenciales para un protocolo de inyección de contraste dado. Después de calcularse la concentración de contraste en cada compartimento resolviendo las Ecuaciones 1 – 6, esto se tradujo en un valor de contraste para la TC.

[0022] Para un protocolo de inyección de entrada dado, se puede utilizar el modelo matemático anteriormente descrito para predecir el resultado de la curva de aumento del contraste en la aorta. De manera inversa, se puede utilizar el modelo para resolver el problema inverso, es decir, para predecir una función de entrada dado un perfil de aumento del contraste del gasto dado. Resolver un algoritmo de entrada de inyección del contraste generará un aumento del contraste vascular uniforme prolongada que es el centro de la presente invención.

[0023] Se puede resolver el problema inverso aplicando la transformada de Laplace a las ecuaciones de control del modelo para un aumento deseado constante aórtica dada y las condiciones iniciales. Se detalla la manipulación matemática de la solución. Esta solución, es decir, un perfil de inyección de contraste fue aplicada a la vez como una entrada del modelo matemático para simular y verificar la reproducibilidad del aumento deseado constante en el contraste aórtico. La simulación se llevó a cabo para los modelos matemáticos de porcino y ser humano ajustando los valores de entrada fisiológicos. Se ensayaron diferentes perfiles de inyección para estudiar como afectaban al aumento del contraste aórtico. Además, se investigó el efecto del gasto cardiaco reducido sobre el contraste. Se modificó el modelo disminuyendo el gasto cardiaco en un 20 % y un 40 %. Se simularon los aumentos del contraste en este modelo con la inyección de entrada que, cuando se utiliza en el gasto cardiaco normal, podría producir un aumento del contraste uniforme. Se compararon los modelos de estos aumentos con el del gasto cardiaco normal.

[0024] Con el fin de ensayar las soluciones matemáticas, se llevó a cabo un estudio en ganado porcino. Todos los cuidados animales y los procedimientos llevados a cabo fueron aprobados por el Comité Institucional de Estudios Animales. Cuatro cerdos que pesaron inicialmente 24 – 26 kg se sometieron a examen en dos o tres sesiones separadas. Cada sesión estuvo separada por al menos dos días. Dos cerdos tuvieron todas sus sesiones en una semana, mientras que los otros dos cerdos tuvieron sus primeras dos y las últimas sesiones retrasadas 4 – 5 semanas, lo que dio como resultado un aumento en su peso a 35 – 40 kg en su última sesión.

[0025] En cada sesión, se anestesió el cerdo, se intubó y se sometió a exploración para obtener tres o cuatro conjuntos de imágenes en orden aleatorio. Durante la exploración, cada cerdo estuvo sometido a ventilación con oxígeno y un volumen de ventilación pulmonar bajo para minimizar el artefacto del movimiento de la respiración. Cada conjunto de imágenes consistió en 27 secciones de TC dinámica (colimación de 5 mm) adquiridas a un nivel aórtico de la parte media abdominal fijo, tras inyección i.v. de medio de contraste en una vena periférica. Cada conjunto de exploraciones estuvieron separadas durante 45 – 60 minutos para minimizar el efecto de la administración previa del contraste. Todos los exámenes de TC se llevaron a cabo con un escáner Somatom Plus-S

(Siemens Medical Systems, Iselin, Nueva Jersey) utilizando un tiempo de barrido de un segundo y un retraso interbarrido de un segundo.

[0026] Se ensayaron tres tipos de esquemas de inyección: unifásico, bifásico, y multifásico. Se llevaron a cabo 5 inyecciones bifásicas mediante un inyector para resonancia de la técnica anterior utilizado en las exploraciones TC clínicas rutinarias mientras que las inyecciones unifásicas y multifásicas se llevaron a cabo con un inyector para resonancia inventado para seguir los protocolos requeridos. Este inyector para resonancia fue capaz de administrar medio de contraste con diversos algoritmos de inyección tanto unifásicos como multifásicos, tal como se explica con más detalle a continuación. Se determinó la tasa de inyección multifásica mediante una tasa de inyección inicial y un 10 coeficiente de descomposición exponencial, tal como se muestra en la Figura 3, El volumen inyectado total del medio de contraste corresponde a la suma integrada de la inyección multifásica sobre la duración de la inyección.

[0027] La mayoría de inyecciones se llevaron a cabo para una tasa de inyección inicial de 2 ml/s. Los volúmenes de medio de contraste utilizados fueron de 50, 70 y 90 ml de iotalmato de meglumina (Conray 60; Mallinckrodt 15 Medical, San Luis, Missouri; 282 mg/ml). Se ensayaron tres coeficientes de descomposición exponencial diferenciales (0,007, 0,0017, 0,026). Estos coeficientes fueron inicialmente designados como (0,01, 0,02, 0,03), respectivamente, hasta que el ensayo y la verificación adicionales desvelaron discrepancias entre los valores de diseño y los valores reales. Estos fueron los tres incrementos discretos más pequeños permitidos en el prototipo del inyector para resonancia inventivo. No se utilizó el coeficiente de descomposición mayor de 0,3 debido a que era 20 evidente que un aumento adicional en el coeficiente se desviaría adicionalmente de un contraste vascular uniforme. Se determinó que una inyección unifásica era equivalente a un coeficiente de descomposición exponencial cero en que la tasa de inyección permanece constante para una tasa de inyección inicial durante la totalidad de la inyección.

[0028] Las inyecciones más extensamente ensayadas y comparadas fueron para un total de 50 ml de medio de 25 contraste inyectado mediante una inyección unifásica de 2 ml/s y mediante una inyección multifásica para una tasa inicial de 2 ml/s que tenía un coeficiente de descomposición exponencial de 0,017. Se repitieron los mismos procedimientos de inyección, pero con un volumen total aumentado de medio de contraste de 70 ml o con una tasa de inyección aumentada a 3 ml/s y un volumen aumentado a 90 ml. Otras inyecciones estudiadas incluyen inyecciones bifásicas de 50 ml (2 ml/s durante 12 s y a continuación 1,4 ml/s durante 18 s) y 70 ml de medio de 30 contraste (2 ml durante 17 s y a continuación 1,0 ml/s durante 36 s). Aproximadamente, se inyectó la mitad del volumen total del contraste en cada fase de las inyecciones bifásicas. Se determinaron la primera y la segunda tasa de inyección de las inyecciones bifásicas mediante las tasas de inyección inicial y final de las inyecciones multifásicas con un coeficiente de descomposición exponencial de 0,017 de un volumen de medio de contraste total correspondiente, respectivamente.

[0029] Se midieron los valores de atenuación de la aorta a partir de exploraciones posteriores al contraste (al mismo nivel que las exploraciones previas) utilizando una región circular de interés (ROI) en el centro de la aorta. Se calculó como la diferencia absoluta en el valor de la atenuación entre las exploraciones previas y posteriores al 40 contraste. Para el análisis de los datos, se evaluaron la duración de la inyección (DI) la magnitud del aumento aórtico del pico (PA), y la uniformidad del contraste (la duración del aumento conseguido con el 90 % del pico, 90 % de DCE). Se calcularon también las desviaciones media y estándar. Se explican ahora los resultados.

[0030] La Figura 4 muestra una curva simulada de aumento aórtico generado a partir del modelo de un cerdo de 45 25 kg con 50 ml de 282 mg/ml de medio de contraste inyectado a una 2 ml/s unifásica; Esta curva casaba bien con una curva empírica de aumento aórtico observada en un cerdo de 25 kg (Figura 1A) que incluía el tiempo y la magnitud del aumento del pico aórtico (simulado frente a empírico: 28 frente a 26 s y 234 frente a 250 HU). Estas curvas difirieron notablemente en la parte posterior el pico cuando la recirculación del contraste llega a ser sustancial debido a la interrupción de la inyección del contraste. Esta parte se simplificó en el modelo, que se centraba principalmente en la parte inicial del protocolo de inyección, es decir, el primer paso de la farmacocinética del bolo 50 de contraste.

[0031] El algoritmo de inyección del contraste que proporcionó un contraste vascular prolongado uniforme, se resolvió tal como se muestra en el Apéndice A. La solución, es decir, el protocolo de inyección del contraste se expresó como el producto de una tasa inicial de rechazo y una función exponencial del tiempo, tal como se muestra 55 en la Ecuación 15. El coeficiente de descomposición exponencial se iguala a Q/V_s , la relación entre el gasto cardiaco y el volumen sistemático de distribución del medio de contraste, que es por sí misma proporcional al gasto cardiaco por peso corporal.

[0032] La Figura 5a muestra tres perfiles de inyección exponenciales con una tasa inicial de inyección de 2 ml/s y 60 coeficientes de descomposición (0,01, 0,02, y 0,03) para una duración de la inyección de 120 s. La cantidad total de medio de contraste en cada inyección está representada por el área bajo de cada curva. Una descomposición exponencial inferior da como resultado una cantidad total mayor de medio de contraste y una tasa de inyección final mayor a 120 s. Se simularon las curvas de aumento de contraste aórtico que correspondían a estos perfiles de inyección exponenciales a partir del modelo matemático (con los parámetros fisiológicos del ganado porcino) 65 resolviendo las Ecuaciones 1 – 6 que se representan gráficamente en la Figura 5b. Se observó un aumento uniforme de la meseta aórtica, con una constante de descomposición exponencial de 0,02 ($Q/V_s = 77/3571 = 0,021$). Con los

coeficientes de descomposición 0,01 o 0,03, el aumento del contraste o bien aumenta constantemente por encima de este nivel de meseta o bien disminuye después de un pico por debajo del nivel de meseta, respectivamente.

[0033] La Figura 6 muestra dos curvas simuladas de aumento aórtico para un modelo humano que utiliza protocolos de inyección unifásica o multifásica con inyecciones de descomposición exponenciales de 0,01 ($Q/V_s = 108/10000$) a una tasa inicial de inyección de 3 ml/s para un total de 160 ml de medio de contraste. Se consiguió un aumento de contraste uniforme prolongado con un protocolo de inyección multifásica. Cabe señalar que este coeficiente de descomposición exponencial para el modelo humano es aproximadamente la mitad que el del modelo de porcino, lo que refleja los valores fisiológicos utilizados en el modelo de que un gasto cardiaco promedio por peso corporal para los seres humanos es la mitad que para los cerdos.

[0034] Se evaluó el efecto del gasto cardiaco reducido sobre el contraste reduciendo el gasto cardiaco en un 20 y un 40 % en el modelo. La inyección exponencial con un coeficiente de descomposición de 0,01, que genera un aumento uniforme del gasto cardiaco normal ($Q = 108$ ml/s) se utilizó como la inyección de contraste de entrada para este modelo con gasto cardiaco reducido. Se muestran los aumentos aórticos simulados del gasto en la Figura 7. Tal como se muestra en la figura anterior, la curva de aumento del contraste tiene una forma más bien de cúpula, con un aumento en la magnitud a medida que disminuye el gasto cardiaco.

[0035] La Figura 8 demuestra las curvas empíricas de aumento aórtico en ganado porcino obtenidas a partir de dos cerdos utilizando inyecciones exponenciales multifásicas con tres coeficientes de descomposición exponenciales (0,007, 0,017, 0,026) diferentes. Se describen los perfiles de inyección del contraste en la Figura 3. La inyección exponencial con una constante de descomposición de 0,017 demostró que el aumento aórtico era más uniforme que con otros protocolos de inyección. Este resultado fue compatible con la predicción del modelo teórico de que una inyección exponencial con una constante de descomposición de 0,02 proporcionaba un aumento aórtico con forma de meseta. Las inyecciones con una constante de descomposición menor (0,007) o mayor (0,026) dieron como resultado contrastes aórticos que aumentaban de manera uniforme o que disminuían después de un pico, respectivamente, tal como se predijo mediante el modelo teórico. La magnitud del aumento aórtico en la Figura 8a fue sustancialmente mayor que la de en la Figura 8b, reflejando la diferencia en el peso corporal entre dos cerdos (25 kg frente a 40 kg). Sin embargo, los modelos de aumento aórtico producidos por los tres coeficientes de descomposición exponencial fueron consistentes.

[0036] En la Figura 9 se muestran las curvas de aumento aórtico en dos cerdos sometidos a inyecciones exponenciales unifásicas y multifásicas para (a) 50 ml y (b) 70 ml de medio de contraste. La inyección unifásica utiliza una tasa de inyección de contraste de 2 ml/s, mientras que la inyección multifásica comenzó a 2 ml/s pero disminuyó exponencialmente con una constante de descomposición de 0,017. Los resultados ilustrados demuestran claramente que las inyecciones multifásicas dan como resultado un contraste vascular prolongado y más uniforme que las inyecciones unifásicas. Se puede resumir el comportamiento de la inyección multifásica en comparación con la inyección unifásica para cuatro cerdos como sigue. Para una tasa de inyección inicial de 2 ml/s de 50 ml de medio de contraste, la inyección multifásica aumentó la DI en un 30 %, redujo la PA en una media del 19 % y aumento en un 90 % la DCE en una media del 81 %. Para inyecciones de 70 ml con una tasa de inyección inicial de 2 ml/s, aumentó la DI en un 51 %, disminuyó la PA en un 18 % y aumentó un 90 % la DCE en un 94 %.

[0037] La Figura 10a muestra las curvas empíricas de aumento aórtico en un cerdo de 40 kg obtenidas con inyecciones exponenciales unifásicas y multifásicas (coeficiente de descomposición de 0,017) con una tasa de inyección de 3 ml/s y 90 ml de medio de contraste. En este cerdo, el procedimiento de inyección multifásica dio como resultado un aumento aórtico en ligera disminución, pero más prolongado y uniforme. La Figura 10b demuestra tres curvas empíricas de aumento aórtico generadas mediante inyecciones unifásicas, multifásicas y bifásicas con 70 ml de medio de contraste. La inyección unifásica consistió en una inyección de 2 ml/s durante 35 s, mientras que la inyección multifásica tuvo una tasa inicial de 2 ml/s con un coeficiente de descomposición de 0,017 durante 53 s. La inyección bifásica se llevó a cabo con una tasa de 2 ml/s durante 17 s y a continuación una tasa de 1,0 ml/s durante 36 s. Las inyecciones multifásicas dieron de nuevo como resultado un aumento vascular más prolongado y uniforme que la inyección unifásica pero generaron dos picos de aumento con un valle entre ellos.

[0038] Para la angiografía por TC y algunas aplicaciones de TC de tórax, se desea un contraste vascular uniforme y prolongado ya que son los vasos, y no el parénquima de los órganos, el objetivo de interés. Este modelo de contraste es útil para el fin del procesamiento y la presentación de imágenes, en las que el procesamiento 3D posterior se basa frecuentemente en el valor de la atenuación del límite de la TC. Puede proporcionar también un intervalo de exploración óptimo más prolongado para un volumen de medio de contraste dado que una medio de contraste que muestre un único pico generado por una inyección unifásica convencional. Alternativamente, puede permitir el uso de un volumen más bajo de material de contraste para una duración de la exploración dada.

[0039] Se pueden conseguir aumentos prolongados uniformes del contraste aórtico mediante inyecciones exponenciales multifásicas con coeficientes de descomposición seleccionados de manera adecuada de acuerdo con la enseñanza de la presente invención. El protocolo de inyección multifásica se derivó matemáticamente de un modelo farmacocinético basado en la fisiología, y a continuación se utilizó un modelo de porcino para confirmar los hallazgos observados en los análisis teóricos y las simulaciones informáticas. Aunque deberán llevarse a cabo

estudios clínicos adicionales para validar los hallazgos y el comportamiento del inyector, se espera de las anteriores experiencias obtenidas de los estudios comparativos y en la farmacocinética que un modelo humano se comportaría similarmente.

5 **[0040]** Se utilizó un modelo de compartimento simplificado que tenía un número limitado de compartimentos, en vez de un modelo corporal completo más complejo. El modelo de compartimento actual fue diseñado específicamente para resolver un perfil de inyección de contraste que genera un contraste vascular uniforme prolongada. Este modelo sencillo no proporciona una descripción completa de las características del contraste en cada órgano, pero puede describir adecuadamente el proceso farmacocinético subyacente de interés, es decir, las características del primer momento del contraste en la aorta. A este respecto, los resultados simulados se correlacionen bien con los resultados experimentales procedentes del modelo de porcino. Debido a que las ecuaciones 1 – 5 del modelo en el Apéndice A no incluyen el aclaramiento renal u otro aclaramiento de la circulación sistémica, la concentración de contraste mantiene una meseta estacionaria tras el cese de la inyección de contraste. Esto puede que no sea un factor significativo en exploraciones de menos de 5 – 10 min de duración.

15 **[0041]** El hecho de que una inyección exponencial multifásica genera un contraste vascular uniforme se puede explicar conceptualmente como sigue. El aumento del contraste en un sistema es proporcional a la cantidad neta de medio de contraste presente, es decir, a la entrada menos la salida de medio de contraste. El aumento aórtico refleja una acumulación de medio de contraste en el volumen sanguíneo central (es decir, el medio de contraste inyectado y recirculado menos el medio que sale del vaso por difusión). De esta manera, el contraste vascular aumenta cuando la tasa de infusión del material de contraste en el volumen sanguíneo central excede la tasa a la cual el medio de contraste se difunde. Este episodio fisiológico explica los picos de aumento aórtico poco después de la finalización de la inyección con una inyección unifásica, que representa la acumulación máxima del medio de contraste en el interior del compartimento central del volumen sanguíneo. La tasa a la cual el medio de contraste deja el compartimento sanguíneo central hacia el compartimento del intersticio es probablemente proporcional al gradiente de concentración entre los dos compartimentos, es decir, una función exponencial del tiempo, debido a que el fenómeno de transporte del contraste está controlado por la difusión pasiva y la permeabilidad. De esta manera, cuando la tasa del caudal del medio de contraste está equilibrada por la tasa de infusión del medio de contraste mediante un protocolo de inyección exponencial multifásica, se produce un contraste vascular uniforme.

30 **[0042]** Los resultados experimentales mostraron que la selección adecuada de un coeficiente de descomposición en inyecciones exponenciales multifásicas fue crucial para generar un aumento vascular uniforme. El coeficiente de descomposición fue proporcional al gasto cardiaco por peso corporal. Debido a que el gasto cardiaco por peso corporal en seres humanos es la mitad que en cerdos, un coeficiente de descomposición de 0,01 sería adecuado para seres humanos. Este valor, que está ya normalizado por el peso corporal, es independiente del peso corporal. Por ejemplo, una inyección multifásica con un coeficiente de descomposición de 0,017 dio como resultado un modelo de aumento vascular uniforme similar pero con una disminución de la magnitud en el mismo cerdo examinado en su valor inicial del peso de 25 kg y posteriormente, después de ganar 15 – 20 kg.

40 **[0043]** El coeficiente de descomposición diseñado para generar un aumento uniforme del gasto cardiaco normal dio como resultado un contraste con forma de cúpula para el aumento de magnitud cuando existe un gasto cardiaco reducido, demostrando el efecto del gasto cardiaco sobre el aumento del contraste. En teoría, aunque difícil en la práctica, si se conoce el grado de reducción del gasto cardiaco, se puede reproducir de manera exacta el mismo aumento vascular uniforme para pacientes con gasto cardiaco reducido. Se puede conseguir esto disminuyendo la tasa inicial de inyección y calculando el coeficiente de descomposición en pacientes con gasto cardiaco normal en una cantidad proporcional a la reducción en el gasto cardiaco. Sin embargo, es evidente que una inyección multifásica diseñada para conseguir un cierto nivel de contraste vascular en pacientes con gasto cardiaco normal no dará como resultado una sobreestimación del aumento del medio de contraste en pacientes con gasto cardiaco reducido.

50 **[0044]** Se puede prolongar la duración del aumento aórtico tanto aumentando el volumen del medio de contraste para una tasa de rechazo inicial dada como inyectando lentamente una tasa inicial menor para un volumen dado de medio de contraste. Con una inyección unifásica, la magnitud del pico del aumento aórtico depende de tres factores de inyección, es decir, la concentración, la tasa de inyección, y el volumen total del medio de contraste, con la condición de que el volumen no sea demasiado pequeño para alcanzar un aumento creciente de la pendiente hasta un nivel de meseta. De esta manera, un protocolo de inyección multifásica es ventajoso sobre una inyección unifásica cuando se desea una duración prolongada, manteniendo a la vez el aumento del contraste procedente del aumento, aumentando el volumen del medio de contraste.

60 **[0045]** Aunque el análisis teórico indicaba que a una inyección multifásica debería seguir una descomposición exponencial para generar un contraste vascular uniforme prolongado, se pueden utilizar otros modelos funcionales para aproximar una descomposición exponencial. Por ejemplo, se puede aproximar sin mucha disparidad un segmento corto de una curva exponencial mediante una función lineal. Esto implica en la práctica que se puede utilizar un protocolo de inyección lineal o creciente en vez de una inyección estrictamente exponencial cuando la duración de la inyección no es demasiado larga y cuando el coeficiente de descomposición es relativamente pequeño (por ejemplo, la curva exponencial con el coeficiente de descomposición de 0,007 en la Figura 3). Además,

una discrepancia sutil en el contraste debido a una aproximación ligeramente diferente de la función exponencial puede ser indiscernible debido a las fluctuaciones fisiológicas intrínsecas en el contraste, producidas por la pulsación vascular y el movimiento del respirador. Sin embargo, todas estas se encuentran incluidas como parte de la presente invención de acuerdo con la enseñanza de la presente memoria descriptiva.

5

[0046] Los datos demuestran que las inyecciones bifásicas no fueron suficientes para generar un contraste vascular uniforme. En el estudio se generaron inyecciones multifásicas con resolución temporal inferior al segundo mediante el prototipo de inyector. Sin embargo, este grado de elevada resolución temporal puede no ser necesario. El número e intervalo de etapas temporales requeridos en la inyección multifásica depende de la duración de la inyección y de los coeficientes de descomposición exponenciales. Aunque el efecto de la resolución temporal sobre el contraste producido por las inyecciones multifásicas no se ha explorado completamente, una resolución temporal multifásica de 2 – 3 segundos parece suficiente para generar un contraste uniforme debido a una fluctuación fisiológica intrínseca. Este factor presenta otra razón de por qué no es necesaria una estricta adhesión a todas las funciones de descomposición exponenciales para conseguir un contraste vascular uniforme y clínicamente satisfactorio.

[0047] El inyector de contraste o el sistema de administración concreto que los inventores piensan que es particularmente útil para la implementación de la presente invención incluye un ordenador, u otro control programable digitalmente, para proporcionar al operador la entrada y el control del protocolo de inyección. En particular, un sistema de administración de contraste modelo CT 9000 ADV de Liebel-Flarsheim, tal como se representa gráficamente en la fig. 11, representa dicho inyector de contraste. Tal como se muestra en lo anterior, el sistema de administración de contraste 20 incluye una cabeza motriz 22 para aceptar la jeringuilla que contiene el medio de contraste, una consola de control 24 que puede ser una pantalla LCD que proporciona al operador la entrada y el control del inyector, y un soporte 26 con una base 28 que contiene el ordenador u otro controlador digital.

[0048] En el inyector sujeto, los parámetros de inyección se introducen en fases. Cada fase tiene un flujo constante, un volumen y un retraso opcionales. Estos parámetros se visualizan en la consola de control del inyector 24 y el operador puede cambiar los valores. Normalmente, un operador puede introducir hasta cuatro fases. El inyector a continuación realiza la inyección ejecutando estas fases en orden secuencial. Para el inyector de la presente invención, se cambiaron los parámetros de la 2ª fase y se rediseñó la pantalla de la consola para permitir al operador introducir los parámetros para una inyección con un caudal que decaía exponencialmente. El operador introduce el coeficiente exponencial y un tiempo transcurrido a fin de definir el protocolo de inyección. El caudal inicial de la 2ª fase es el caudal de la 1ª fase. Esta disposición otorga al operador flexibilidad para experimentar con diferentes perfiles de inyección que pueden incluir flujos en estado estacionario antes y/o después del flujo de descomposición exponencial. En el inyector prototipo, se utilizó el 1º tipo para permitir a la tasa de flujo seleccionada alcanzar el estado estacionario (aproximadamente 2 ml de volumen) y no se utilizó la 3ª fase. Se incluyen el diagrama de flujo para, y el programa de software concreto utilizado en el inyector prototipo. Se incluyen también los datos de validación que incluyen los datos obtenidos midiendo durante una inyección el volumen de la jeringuilla frente al tiempo utilizando un transductor de posición lineal. Se incluye una representación gráfica de estos datos, y se compara con una gráfica calculada de la curva exponencial deseada que se va a obtener. Tal como se muestra, la curva de resultados real es una cercana aproximación a la curva teórica.

[0049] Aunque la invención se ha dado a conocer y se describe en la forma de una realización preferida, los inventores contemplan que las personas normalmente expertas en la técnica puedan imaginar diversos cambios y variaciones sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, el control digital y los caprichos de los dispositivos reales pueden dar también como resultado protocolos de inyección que no sean curvas verdaderamente exponenciales. Además, tal como se ha mencionado anteriormente, otros factores pueden servir para limitar cómo de cerca se puede aproximar una tasa de inyección a una curva exponencial. Sin embargo, dichas variaciones están incluidas dentro de la enseñanza de la presente invención así como otras modificaciones que incluyen cambios en el inyector concreto. Por ejemplo, virtualmente cualquier inyector controlado lógicamente sería capaz de llevar a cabo un protocolo de inyección multifásica y la invención no debería considerarse limitada a un ordenador controlado, o incluso a un inyector controlado digitalmente. Aunque la entrada del operador se considere usualmente como deseable, un inyector conectado preprogramado o instruido que se ajuste para llevar a cabo un protocolo de inyección multifásica se considera también que es parte de la presente invención. En vez de esto, la invención debe considerarse como que está limitada solo por el alcance de las reivindicaciones adjuntas a la misma.

[0050] Para desarrollar las ecuaciones de control del modelo de la Figura 2, se escribieron las ecuaciones de balance de masas para cada compartimento con un flujo de entrada y salida del contraste.

60

$$V_v \frac{dC_v}{dt} = Q_c(t) C_c - Q_v C_v(t)$$

[1]

$$V_r \frac{dC_r}{dt} = Q_v C_v(t) + Q_s C_s(t) - Q_r C_r(t) \quad [2]$$

$$V_p \frac{dC_p}{dt} = Q_r C_r(t) - Q_p C_p(t) \quad [3]$$

$$V_l \frac{dC_l}{dt} = Q_p C_p(t) - Q_l C_l(t) \quad [4]$$

$$V_s \frac{dC_s}{dt} = Q_l C_l(t) - Q_s C_s(t) \quad [5]$$

sometidas a las condiciones iniciales a tiempo $t = 0$:

$$C_v(0) = 0, C_r(0) = 0, C_p(0) = 0, C_l(0) = 0, C_s(0) = 0 \quad [6]$$

5

en las que $C_v(t)$, $C_r(t)$, $C_p(t)$, $C_l(t)$, y $C_s(t)$ representan la concentración del contraste con respecto al tiempo, t , en el interior de la vena periférica, la parte derecha del corazón, la circulación pulmonar, la parte izquierda del corazón (aorta), y los compartimentos sistémicos, respectivamente. V_v , V_r , V_p , V_l , y V_s son los volúmenes de los diversos compartimentos que se suponen constantes. Este flujo y el volumen de sangre de cada compartimento se determinan a partir de datos fisiológicos conocidos. Q_v , Q_r , Q_p , Q_l , y Q_s representan los flujos. $Q_c(t)$ y C_c son el flujo y la concentración dependientes del tiempo del material de contraste inyectado. El flujo en cada compartimento se iguala al gasto cardiaco, Q :

10

$$Q = Q_r = Q_p = Q_l = Q_s.$$

15

[0051] Las ecuaciones 1 – 6 se pueden resolver numéricamente para predecir y simular una curva de aumento aórtico para una condición de inyección de contraste dada. En la Figura 4 se muestra un ejemplo en un modelo de porcino con 2 ml/s de inyección unifásica.

20

[0052] De manera inversa, estas ecuaciones diferenciales se pueden utilizar para estimar un algoritmo de entrada para una inyección de contraste que genere un contraste vascular uniforme prolongad, es decir, resolviendo el problema inverso, tal como se muestra a continuación. Debido a que las concentraciones iniciales de contraste en los compartimentos del cuerpo son iguales a cero, tomando la transformada de Laplace de las ecuaciones [1] – [5] se obtiene como resultado.

25

$$s (V_s \underline{C}_v(s)) = Q_c(s) C_c - Q_v \underline{C}_v(s) \quad [7]$$

$$s (V_r \underline{C}_r(s)) = Q_v \underline{C}_v(s) + Q (\underline{C}_s(s) - \underline{C}_r(s)) \quad [8]$$

$$s (V_p \underline{C}_p(s)) = Q (\underline{C}_r(s) - \underline{C}_p(s)) \quad [9]$$

$$s (Vl \underline{Cl}(s)) = Q (\underline{Cp}(s) - \underline{Cl}(s)) \quad [10]$$

$$s (Vs \underline{Cs}(s)) = Q (\underline{Cl}(s) - \underline{Cs}(s)) \quad [11]$$

en las que $\underline{Cv}(s)$, $\underline{Cr}(s)$, $\underline{Cp}(s)$, $\underline{Cl}(s)$, $\underline{Cs}(s)$, y $\underline{Qc}(s)$ son las transformadas de Laplace de $Cv(t)$, $Cr(t)$, $Cp(t)$, $Cl(t)$, $Cs(t)$, y $Qc(t)$ respectivamente. Se puede modelar eficazmente un perfil de aumento aórtico uniforme, es decir, la constante $Cl(t)$ permitiendo que:

$$\underline{Cl}(s) = a \underline{H}(s) = \frac{\alpha}{s} \quad [12]$$

en la que a es una constante de escalado y $\underline{H}(s)$ es la transformada de Laplace de la función de escalón de Heaviside, $H(t)$:

$$H(t) = \begin{cases} 0, & t < 0 \\ 1, & t \geq 0 \end{cases}$$

Combinando [12] y [7] – [11],

$$\underline{Qc}(s) = \frac{(sVv + Q)\alpha}{s Cc Qv} \left\{ \frac{(sVr + Q)(sVp + Q)(sVl + Q)}{Q^2} - \frac{Q^2}{(sVs + Q)} \right\} \quad [13]$$

[0053] La inversa de la transformada de Laplace de [13] proporciona el resultado deseado:

$$\begin{aligned} Qc(t) = & \frac{\alpha}{Cc Qv} \left\{ QQv - \frac{Q^2 Vv E^{-\frac{Qt}{Vs}}}{Vs} - \left(1 - E^{-\frac{Qt}{Vs}} \right) QQv + (QvVl + QvVp + QvVr + QvVv) \delta(t) \right. \\ & + \left(\frac{(QvVlVp + QvVlVr + QvVpVr)}{Q} + VIVv + VpVv + VrVv \right) \delta'(t) \\ & \left. + \left(\frac{QvVlVpVr}{Q} + VIVpVr + VIVrVv + VpVrVv \right) \frac{\delta^{(2)}(t)}{Q} + \frac{VIVpVrVv}{Q^2} \delta^{(3)}(t) \right\}. \quad [14] \end{aligned}$$

[0054] La ecuación [14] se puede aproximar eliminando los términos que implican la función delta de Dirac, $d(t)$, y sus derivadas, ya que estos términos contribuyen solo al aumento del impulso en la concentración del contraste inmediatamente tras $t = 0$ y no para el comportamiento en estado estacionario.

[0055] Sin estos términos, [14] se simplifica a

$$Qc(t) \cong \frac{Q \alpha (Qv Vs - Q Vv)}{Cc Qv Vs} E^{-\frac{Qt}{Vs}} = (\text{tasa inicial de inyección}) * E^{-\frac{Qt}{Vs}}. \quad [15]$$

[0056] Los parámetros que forman los términos de la multiplicación fuera del término exponencial en esta ecuación son independientes del tiempo y normalizados por la constante de normalización ' α ' para configurarse como la tasa de inyección inicial.

[0057] En las Figuras 12A y 12B se muestra el diagrama de flujo de la implementación.

Inyector con caudal que se descompone exponencialmente

Ejemplos de archivo (10 páginas)

(Nota: Las adiciones al código se muestran en negrita)

```

int tybreak, tyflow[300], tyspeed[300], tytime;
float tyramp;
.....
* Se resalta la fase que está actualmente ejecutándose y que presenta parámetros actuales
* de inyección de fase
*
*
*/

void PhaseTo(byte style, byte phase)
{
int i, index;

i = (phase >= 1) ? phase - 1 : 0;

printf(param_line[(i*4)].parmpos, "%1.1d", i+1);
if (i==1)
    printf(param_line[(i*4+1)].parmpos, "%01.2f", (tyramp/*0.01*edit_parms.phase
[index].flow*/));
else
    printf(param_line[(i*4+1)].parmpos, "%01.1f", (0.1*run_parms.phase[i].flow));
    printf(param_line[(i*4+2)].parmpos, "%3.3d", run_parms.phase[i].vol);
if ((i == 3) || ((i < 3) && (i!=1) && !testRunPhase(i+1) == FALSE))
    printf(param_line[(i*4+3)].parmpos, "%1s", justablank);

else if (i==1)
{
    printf(param_line[(i*4+3)].parmpos, "%3.3d", tytime);
    tydiag(8);
}
else
    printf(param_line[(i*4+3)].parmpos, "%3.3d", run_parms.phase[i].idly);

```

Inyector con caudal que se descompone exponencialmente

```

/*****TyPhaseParams xty
* Calcula los parámetros para inyectar mediante retraso exponencial
*
*/
void TyPhaseParams(void)
{
float k;
int tytime,j;
for (j=0;j<200;j++) tyflow[j]=1;
tyramp=(float)run_params.phase[1].flow*.01;
run_params.phase[1].flow=run_params.phase[0].flow;
tytime=run_params.phase[1].idly;
run_params.phase[1].vol=0;
for (j=0;j<=2*tytime;)
{
k=(float)((j+1)/2);
tyflow[j]=(int)((float)run_params.phase[1].flow/exp(k*tyramp))+0.5);
run_params.phase[1].vol+=(int)((float)tyflow[j]/2);
if (tyflow[j] < 1 ) tyflow[j]=1;
tyspeed[j] = (int)((float)ref_period / (float)tyflow[j])+0.5);
switch (tyflow[j]) /*set the rate multiplier for low speed */
{
case 1: ratemult =0.60; break;
case 2: ratemult =0.85; break;
default: ratemult = 1.0; break;
}
tyspeed[j] = (unsigned int)(tyspeed[j] * ratemult);
j++;
}
run_params.phase[1].vol=run_params.phase[1].vol/10;
servo_data[1].phase_delay=0;
brakecomp=0;
servo_data[1].speedx=tyspeed[0];
run_params.phase[1].flow=tyflow[0];
DisplayRunParams();
run_params.phase[1].idly=0;

if (j=GetRunProgVol() > syringe_vol)
{
EnableLamp(OFF);
ChangeStateTo(OVERRIDE);
}
}

```

Inyector con caudal que se descompone exponencialmente

```

/***** CalcPhaseParms *****/
*
*   Calcula los parámetros de la tarea SERVO basándose en la anterior posición de destino
*
*
*   Input: void
*   Return: void
*   Called By: MonitorInjection
*
*/

void CalcPhaseParms(void)
{
    int i;
    brakecomp = 0;
    for (i = 0; (i < MAX_PHASES) && (run_parms.phase[i].validity); i++)
    {
        brakecomp = (run_parms.phase[i].flow * run_parms.phase[i].flow) / 60;
        if (i == 0)
            servo_data[0].destpos = encoder_cnt - (run_parms.phase[0].vol * cnts_per_ml)
        + brakecomp;
        else if (i==1)
        {
            TyPhaseParms();
            brakecomp=0;
            servo_data[1].destpos = servo_data[0].destpos - (run_parms.phase[1].vol *
            cnts_per_ml) + brakecomp;
        }
    }

    i = GetRunProgVol();
    vol_check = (ph_atod - (i * atod_factor)) - 3;
}

```

Inyector con caudal que se descompone exponencialmente

```

/***** TestRunPhase *****/
*
* Este ensayo validará una fase dada en los parámetros de ejecución
*
* Input: phase number
* Return: TRUE | FALSE where TRUE = valid
* Called By: DisplayRunParms
*
*/

int TestRunPhase(int i)
{
  if (((run_parms.phase[i].vol == 0) && (i!=1)) || (run_parms.phase[i].flow == 0))
    return (FALSE);
  else
    return (TRUE);
}

```

inyector con caudal que se descompone exponencialmente

```

/..... DisplayRunParms .....
*
* Muestra los parámetros de inyección actualmente en "run_parms". Si no se trata de una inyección válida,
* entonces esta función no se debe llamar, esto producirá eventualmente un error o advertencia. Esta solo
* debe llamarse desde el estado "start_inj".
*
* Se supone que existe algún conjunto de parámetros ya mostrados.
*
* Input: void
* Return: void
* Called By: StartInjection
*
*/

void DisplayRunParms(void)
{
int injvol;
byte index;

InitMainLines(); /* blank out the main window buffer */

DrawStrings(10,parmlabels);

```



```

for (injvol = 0, index = 0; index < MAX_PHASES; index++)
{
    if (run_params.phase[index].validity)
    {
        sprintf(parm_line((index*4)).parmpos, "%1.1d", index+1);
        if (index==1)
            sprintf(parm_line((index*4+1)).parmpos, "%01.2f",
                    (tyramp/*0.01*edit_params.phase[index].flow*/));
        else
            sprintf(parm_line((index*4+1)).parmpos, "%01.1f",
                    (0.1*run_params.phase[index].flow));
        sprintf(parm_line((index*4+2)).parmpos, "%3.3d", run_params.phase[index].vol);
        if ((index == 3) || ((index < 3) && (index!=1) && (TestRunPhase(index+1) ==
                    FALSE)))
        {
            sprintf(parm_line((index*4+3)).parmpos, "%1s", justablank);
        }
        else
            sprintf(parm_line((index*4+3)).parmpos, "%3.3d", run_params.phase[index].idly);
        injvol += run_params.phase[index].vol;
    }
}

```

inyector con caudal que se descompone exponencialmente

```

int TestPhase(int i)
{
    if ((edit_params.phase[i].vol == 0) && (i!=1)) || (edit_params.phase[i].flow == 0) )
        return (FALSE);
    else
        return (TRUE);
}

void ValidSetClr(void)
{
    short i, vol, flow;
    for (i = 0; i < MAX_PHASES; i++) /* check the validity of each phase */
    {
        vol = edit_params.phase[i].vol; /* get the volume and flow values for the phase */
        flow = edit_params.phase[i].flow; /* if the values are in range */
        if (((vol > 0) || (i==1&&vol==0)) && (vol <= 200) && (flow > 0) && ((flow <=
            FLOW_MAX_200) || (i==1&&flow<=99)))
            edit_params.phase[i].validity = 0xff;
        else
            edit_params.phase[i].validity = 0; /* ...else, indicate invalid */
    }
}

```

```

Inyector con caudal que se descompone exponencialmente

void ActiveParamTo(byte style)
{
    byte i, j;
    j = (b_phs_pnt - 1);
    i = j * 4;

    if (b_phs_pnt==2)
        sprintf(param_line[(i+1)].parmos, "%01.2f", (0.01*edit_parms.phase[j].flow));
    else
        sprintf(param_line[(i+1)].parmos, "%01.1f", (0.1*edit_parms.phase[j].flow));
        sprintf(param_line[(i+2)].parmos, "%3.3d", edit_parms.phase[j].vol);
        sprintf(param_line[(i+3)].parmos, "%3.3d", edit_parms.phase[j].idly);
        sprintf(param_line[16].parmos, "%3.3d", edit_parms.sdly);

    if (active_parm == SDLY_KEY) /* if active parm is scan delay */
    {
        i = 16; /* ...then it's at a fixed location in parm_line */
        DrawString(10, font_type_4); /* ...and it uses a smaller font size */
    }
    else
    {
        i += (active_parm+1); /* ...else get the active parameter (add 1 to bypass
        phase #) */
        DrawString(10, font_type_5); /* ...and use a larger font size */
    }

    TextStyle(style); /* output the active parameter in the selected style */
    DrawString(10, param_line[i].parmstart);
    DrawString(10, param_line[i].parmos);
    DrawString(10, font_type_4);
    DrawString(10, style_plain);
}

```

Injector con caudal que se descompone exponencialmente

```

void DoActiveFarm(int direction, int count)
{
    ainjd = edit_parms.phase[b_phs_pnt-1].idly; /* load inject delay */
    avol = edit_parms.phase[b_phs_pnt-1].vol; /* load volume */
    aflow = edit_parms.phase[b_phs_pnt-1].flow; /* load flow rate */

    switch(active_parm) /* the active_parm value is set in PEMODE when a key is pressed */
    {
        case IDLY_KEY: if (direction == INCREMENT)
            ainjd = (ainjd < (INJD_MAX-(INJD_DELTA*count))) ?
                ainjd+(INJD_DELTA*count) : INJD_MAX;
            else
                ainjd = (ainjd < (INJD_DELTA*count)) ? 0 : ainjd-
                    (INJD_DELTA*count);
            break;

        case FLOW_KEY: if (direction == INCREMENT)
            {
                if (b_phs_pnt==2)
                    aflow = (aflow < (99-(FLOW_DELTA*count))) ?
                        aflow+(FLOW_DELTA*count) : 99;
                else
                    aflow = (aflow < (flow_max-(FLOW_DELTA*count))) ?
                        aflow+(FLOW_DELTA*count) : flow_max;
            }
            else
                aflow = (aflow < (FLOW_DELTA*count)) ? 0 : aflow-
                    (FLOW_DELTA*count);
            break;
    }
}

```

```

case VOL_KEY:  if (direction == INCREMENT)
                avol = (avol < (max_ph_vol - (VOL_DELTA*count))) ?
                  avol+(VOL_DELTA*count) : max_ph_vol;
                else
                avol = (avol < (VOL_DELTA*count)) ? 0 : avol-(VOL_DELTA*count);
                break;

case SDLY_KEY:  if (direction == INCREMENT)
                edit_parms.sdly=(edit_parms.sdly<(SCAN_MAX-(SCAN_DELTA*count)))?
                  edit_parms.sdly+(SCAN_DELTA*count) : SCAN_MAX;
                else
                edit_parms.sdly = (edit_parms.sdly < (SCAN_DELTA*count)) ? 0 :
                  edit_parms.sdly-(SCAN_DELTA*count);
                break;
                )

edit_parms.phase[b_phs_pnt-1].idly = ainjd; /* store inject delay */
edit_parms.phase[b_phs_pnt-1].vol = avol; /* store volume */
edit_parms.phase[b_phs_pnt-1].flow = aflow; /* store flow rate */

```

Inyector con caudal que se descompone exponencialmente

```

for (injvol = 0, index = 0; index < MAX_PHASES; index++)
{
    if (edit_parms.phase[index].validity)
    {
        sprintf(parm_line[(index*4)].parms, "%1.1d", index+1);
        if (index==1)
            sprintf(parm_line[(index*4+1)].parms, "%01.2f",
                    (0.01*edit_parms.phase[index].flow));
        else
            sprintf(parm_line[(index*4+1)].parms, "%01.1f",
                    (0.1*edit_parms.phase[index].flow));
        sprintf(parm_line[(index*4+2)].parms, "%3.3d",
                edit_parms.phase[index].vol);
    }
}

if ((index == 3) || ((index < 3) && (index!=1) &&
    (testPhase(index+1) == FALSE) &&
    (new state!=EDINJ)))
    sprintf(parm_line[(index*4+3)].parms, "%1s", justablank);
else
    sprintf(parm_line[(index*4+3)].parms, "%3.3d",
            edit_parms.phase[index].idly);
injvol += edit_parms.phase[index].vol;

```

Inyector con caudal que se descompone exponencialmente

```
extern void tydiag(int);
unsigned short servo_state_key;    * V1.16 servo variable to indicate PH relay i open*/
extern int SetTySpeed(int);
int tycnt,tysec; extern int tytime,tyflow[],tyspeed[];
/**** Servo
*****
*
* Esta es una tarea del controlador servo. Es responsable de controlar los circuitos PWM y Brake para producir
* la velocidad deseada y los movimientos de distancia según se requiera por una inyección, comando de rellenar
* o purgar.
*
*/
unsigned short lcheck_value,lcheck_value2;

void Servo(void)
{
int i,j;
short a;
tycnt=tysec=0;
while(TRUE)
{
```

```

_clevert(RUN_SERVO); /* ensure that the servo isn't told to run yet */
_wreset(RUN_SERVO); /* wait till I'm told to move */

while ((servo_flags.stop == 0) && (fault_buffer[0] == 0))
{
    U2STOPB = 0x40; /* use to measure time in servo loop */

    ToggleFailSafe(); /* toggle failsafe on DS1239 */
    CheckServoOK();

    p_index++; /* increment phase time counter */
    if ((phs_pnt==2) && (p_index % 21==0))
    {
        tysec=(p_index/21);

        run_parms.phase[1].flow=tyflow[tysec];
        servo_data[1].speedx =tyspeed[tysec];
    }

    if (run_time == (servo_data[phs_pnt-1].start_time + risetime))
    if (start_timing == TRUE) /* if it's OK to start timing i.e.
                                seen encoder counts */
    {
        run_time++; /* ...increment complete injection counter */

        if ((run_parms.phase[phs_pnt-1].flow <= 5) && !fill_hold &&
            !doing_auto && (calib_press == CALIBRATED))
        {

```


Inyector con caudal que se descompone exponencialmente

```

sec_cnt = p_index / 43;
sec_trip = p_index % 43;
if (!sec_trip)
{
    if ((servo_data[phs_pnt-1].start_count-
        encoder_cnt)/sec_cnt) < onesec_cnt)
    {
        if (ratemult > 0.85)
            ratemult -= 0.01;
    }
    else
    {
        if (ratemult < 1.15) ratemult += 0.01;
    }
    servo_data[phs_pnt-1].speedx =
        (unsigned int)(start_speed * ratemult);
}
}
}
StopServo(3); /* always stop when exiting the control loop */
}
}
StopServo(7); /* just in case we exit the positioning loop without stopping */
while (TRUE) /* if we somehow terminate the infinite loop, then sit here
              forever */
}

```

$i = 1, 2, \dots, 40$ $a = .026$ $\int_0^{.40} 2 \cdot e^{-at} dt \cdot v = 49.734$
 $i = 1, 2, \dots, 40$ $v_t = 2 \cdot e^{-at}$
 $i = 1, 2, \dots, 40$ $v_t = \sum_{i=1}^t \xi_{i-1}$ $V_t = 198 - v_t$

	ξ_t	v_t	V_t
1	1.949	0	198
2	1.899	1.949	196.051
3	1.85	3.847	194.153
4	1.802	5.697	192.303
5	1.756	7.5	190.5
6	1.711	9.256	188.744
7	1.667	10.967	187.033
8	1.624	12.634	185.366
9	1.583	14.259	183.741
10	1.542	15.841	182.159
11	1.503	17.383	180.617
12	1.464	18.886	179.114
13	1.426	20.35	177.65
14	1.39	21.776	176.224
15	1.354	23.166	174.834
16	1.319	24.52	173.48
17	1.285	25.84	172.16
18	1.253	27.125	170.875
19	1.22	28.378	169.622
20	1.189	29.598	168.402
21	1.159	30.787	167.213
22	1.129	31.946	166.054
23	1.1	33.074	164.926
24	1.072	34.174	163.826
25	1.044	35.246	162.754
26	1.017	36.29	161.71
27	0.991	37.307	160.693
28	0.966	38.298	159.702
29	0.941	39.264	158.736
30	0.917	40.205	157.795
31	0.893	41.122	156.878
32	0.87	42.015	155.985
33	0.848	42.885	155.115
34	0.826	43.733	154.267
35	0.805	44.56	153.44
36	0.784	45.365	152.635
37	0.764	46.149	151.851
38	0.745	46.913	151.087
39	0.726	47.658	150.342
40	0.707	48.384	149.616

Validación:

Para validar el inyector, se midió el volumen de la jeringuilla frente al tiempo durante una inyección, utilizando un transductor lineal de posición. En la Figura 13C se muestra esta medida como una representación gráfica del volumen frente al tiempo.

En la Figura 13B se muestra esta representación gráfica que se comparó frente al volumen calculado.

En la Figura 13A se muestra una representación gráfica del flujo frente al tiempo.

REIVINDICACIONES

1. Un agente de contraste para uso en un procedimiento de generación de una imagen angiográfica de un paciente, implicando la generación de la imagen mantener sustancialmente un nivel deseado de aumento vascular en el paciente sustancialmente a través de un intervalo deseado de una rutina de inyección inyectando intravascularmente el medio de contraste, **caracterizado porque** la inyección intravascular comprende:
- comenzar el intervalo deseado de rutina de inyección sustancialmente a una tasa inicial de inyección preseleccionada; y
- 10 **caracterizado porque** la inyección intravascular comprende
- reducir de forma controlable la tasa de inyección durante la rutina de inyección a sustancialmente una tasa exponencial que tiene un coeficiente de descomposición que se aproxima a un gasto cardíaco por peso corporal que tipifica al paciente o una aproximación curvilínea de dicha tasa exponencial a lo largo del intervalo deseado de dicha rutina de inyección a fin de mantener sustancialmente dicho nivel deseado de aumento vascular.
- 15
2. El agente de contraste de la reivindicación 1 en el que la reducción comprende el aumento de la tasa de inyección sustancialmente a lo largo de la totalidad del intervalo deseado.
- 20
3. El agente de contraste de la reivindicación 1 en el que la reducción comprende disminuir la tasa de inyección a sustancialmente una tasa exponencial que tiene un coeficiente de descomposición que se aproxima a un gasto cardíaco por peso corporal seleccionado que tipifica al paciente.
- 25
4. El agente de contraste de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que la inyección intravascular comprende además:
- determinar el volumen de agente de contraste que se va a utilizar durante la rutina de inyección;
- 30 determinar el nivel deseado de aumento que se va a alcanzar; y
- determinar el intervalo deseado durante el cual el nivel deseado de aumento se va a conseguir sustancialmente.
5. El agente de contraste de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que la inyección intravascular comprende además:
- 35
- ajustar la tasa inicial de inyección en proporción al gasto cardíaco por peso corporal seleccionado que tipifica al paciente.
- 40
6. El agente de contraste de la reivindicación 1 en el que la reducción comprende disminuir la tasa de inyección a una tasa igual a una aproximación sustancialmente lineal de una función exponencial que tiene como su coeficiente de descomposición un valor directamente proporcional al gasto cardíaco por peso corporal que tipifica al paciente.
- 45
7. El agente de contraste de la reivindicación 1 en el que la reducción comprende disminuir sustancialmente de manera continua la tasa de inyección a una tasa de reducción calculada para ser sustancialmente dependiente sobre un gasto cardíaco por peso corporal seleccionado que tipifica al paciente.

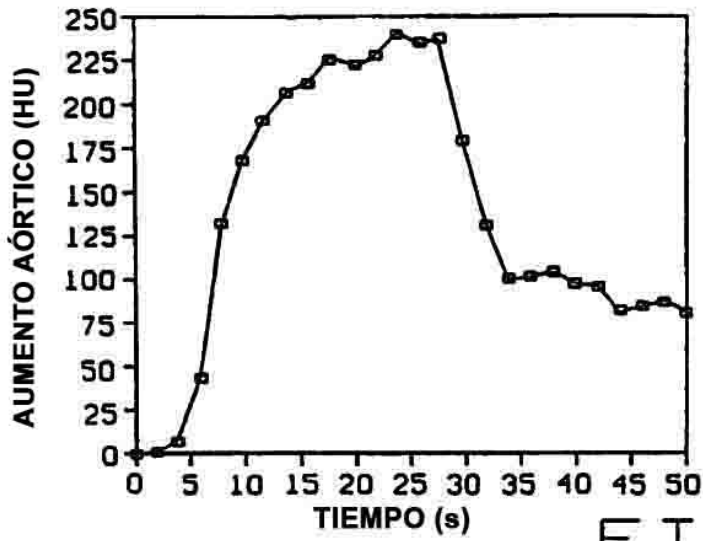


FIG. 1A

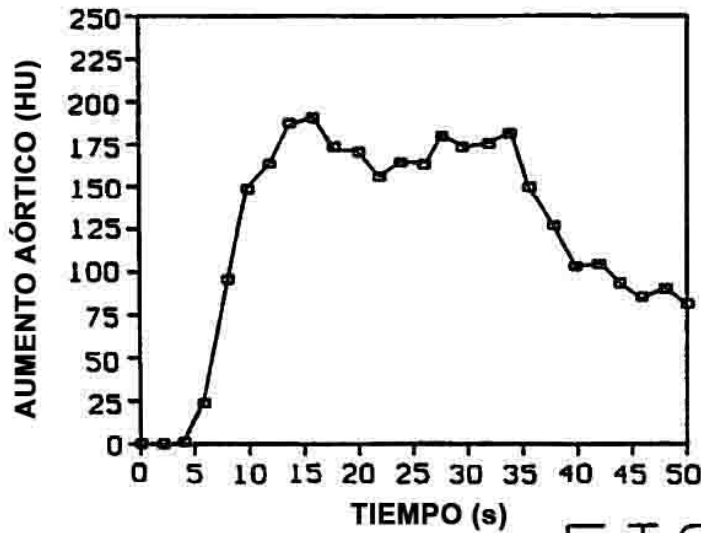


FIG. 1B

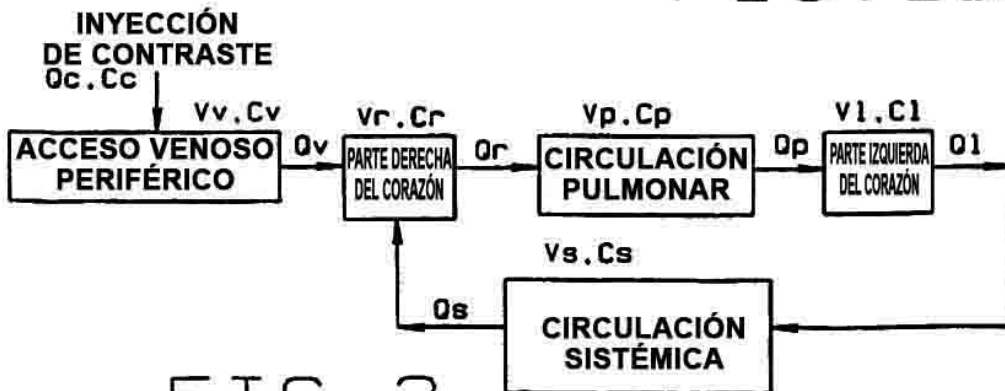


FIG. 2

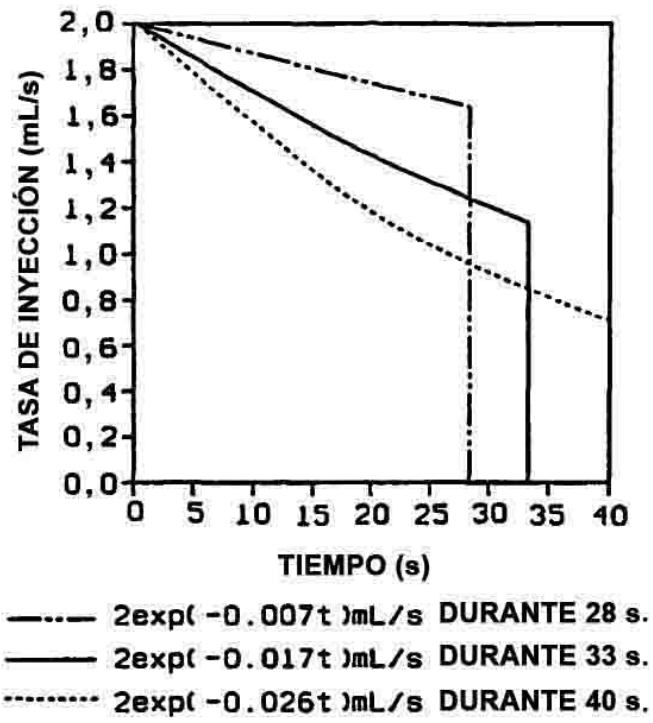


FIG. 3

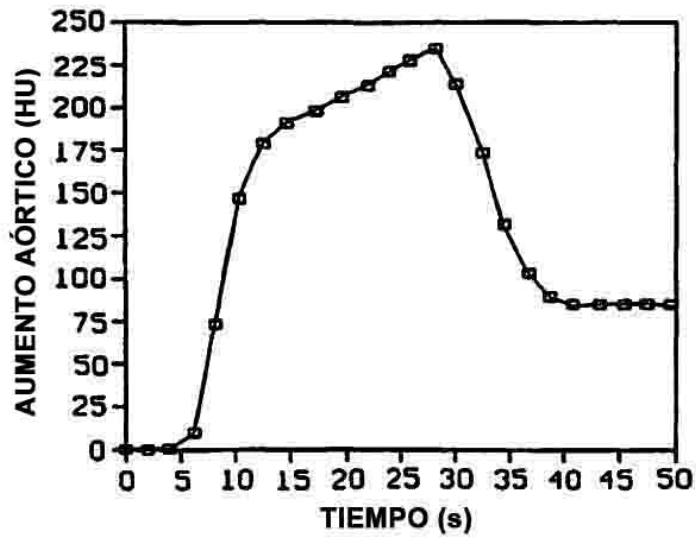


FIG. 4

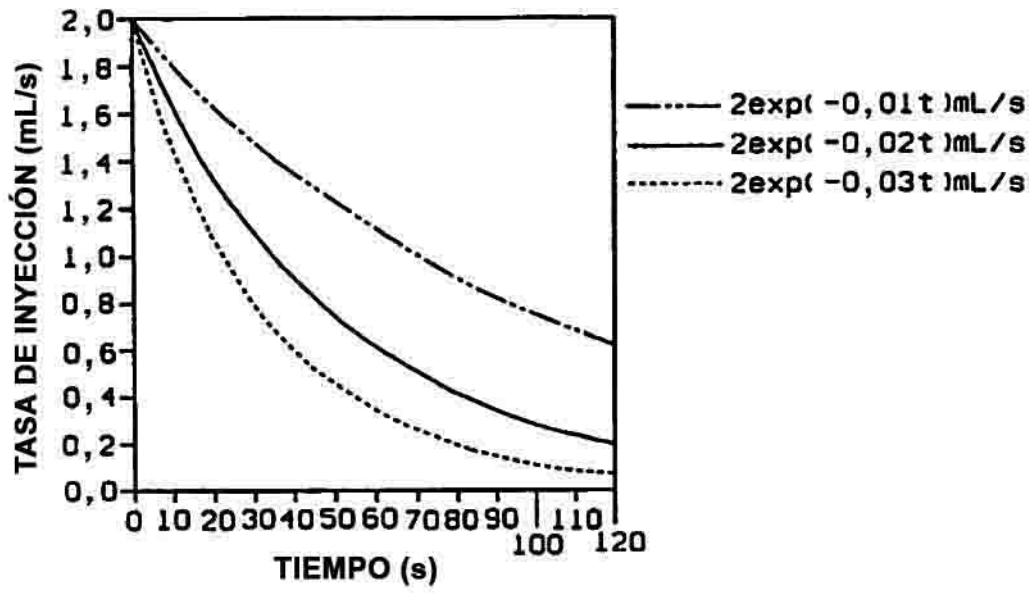


FIG. 5A

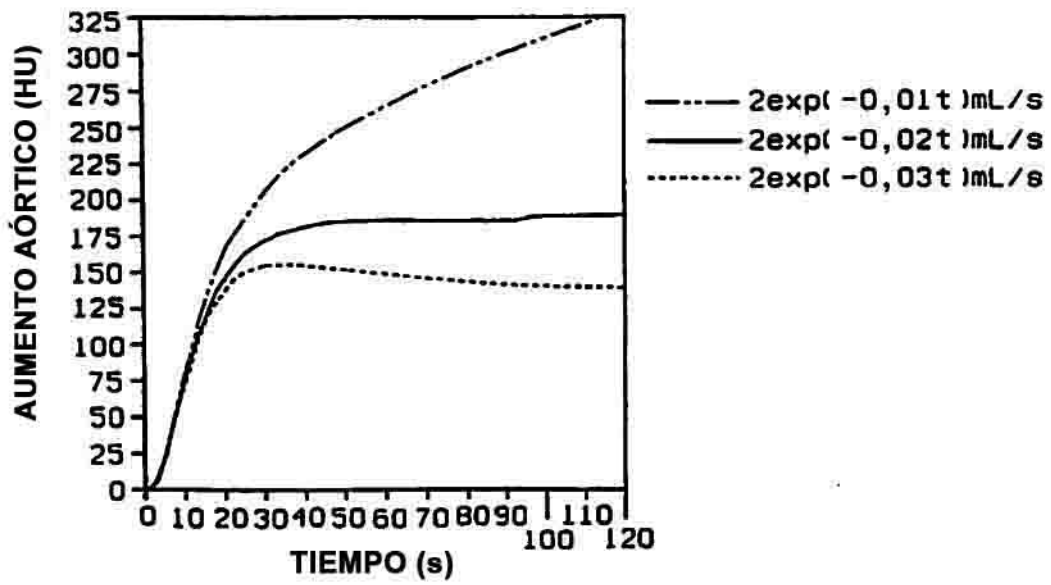


FIG. 5B

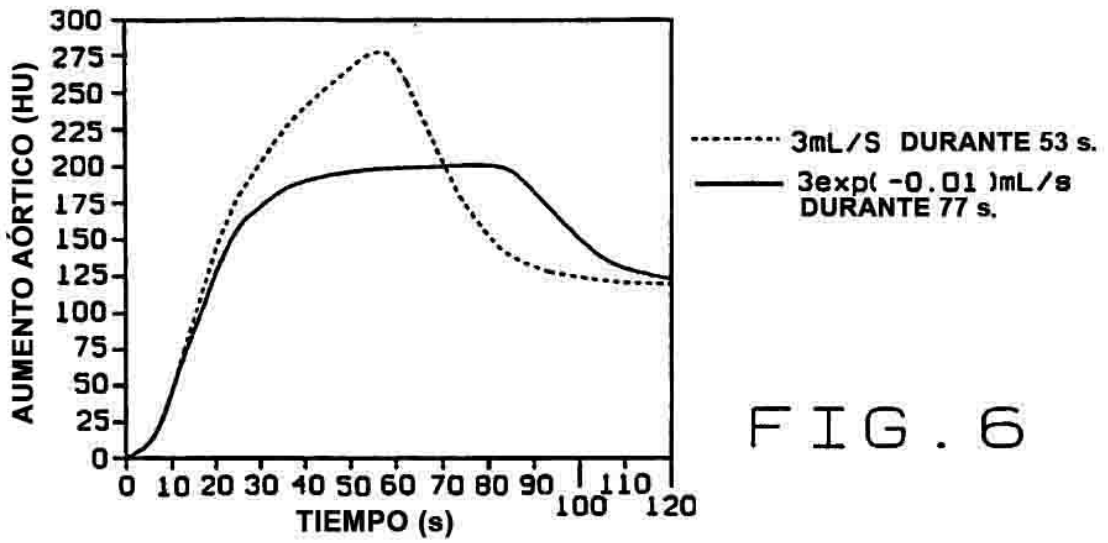


FIG. 6

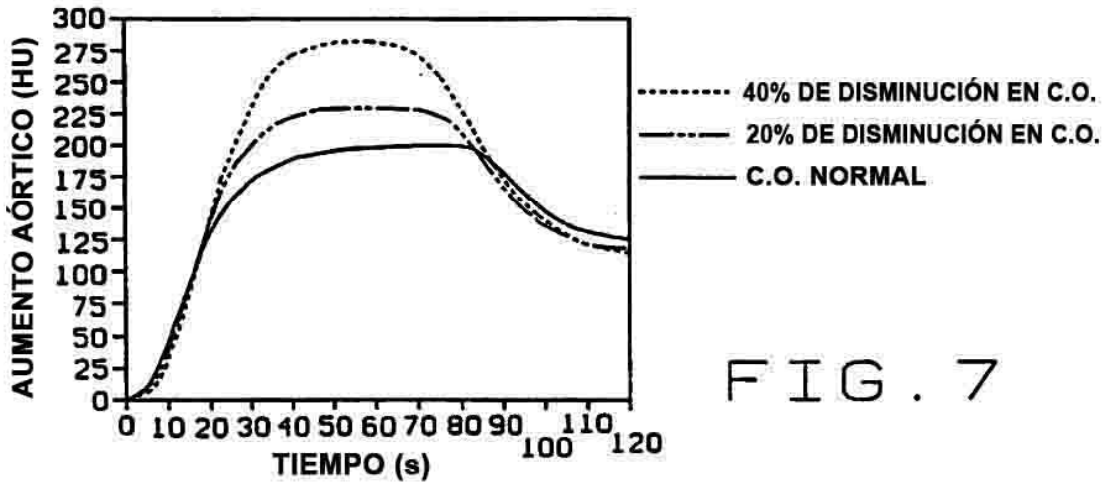


FIG. 7

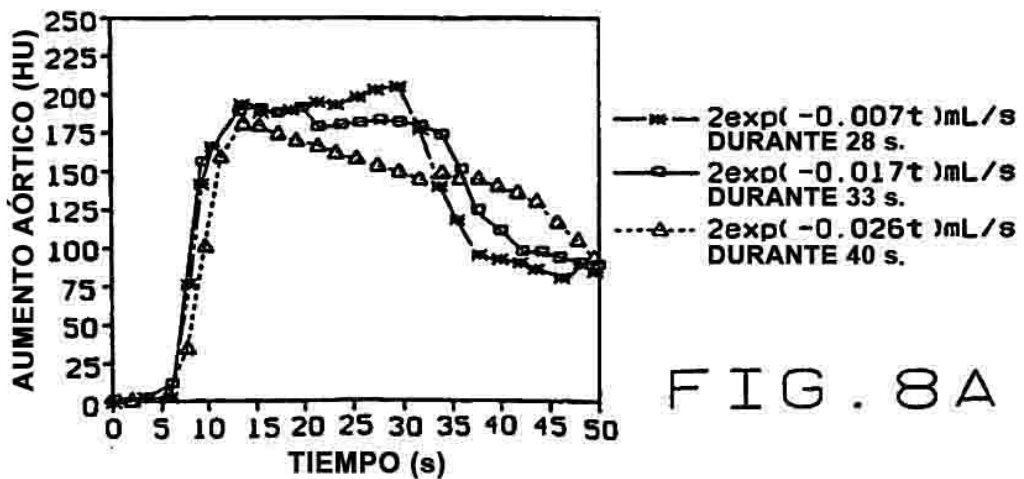
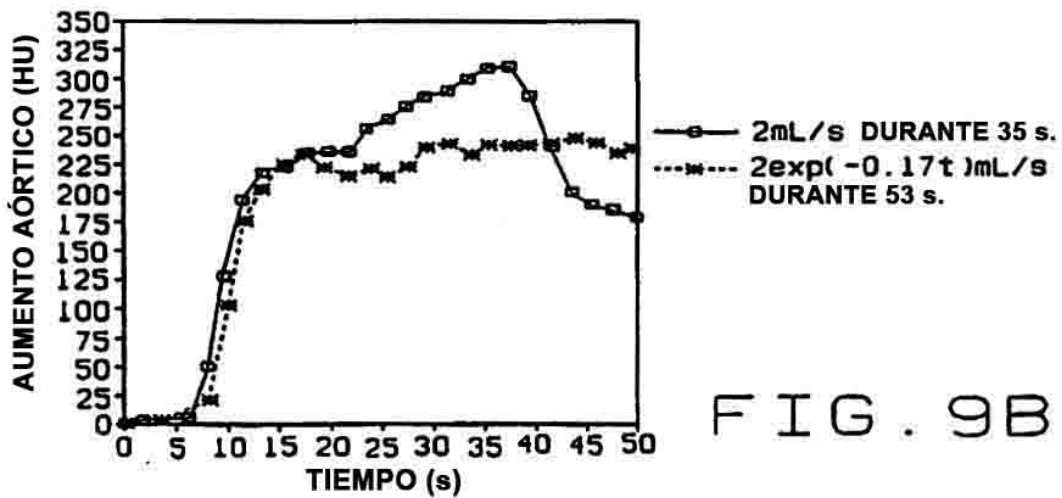
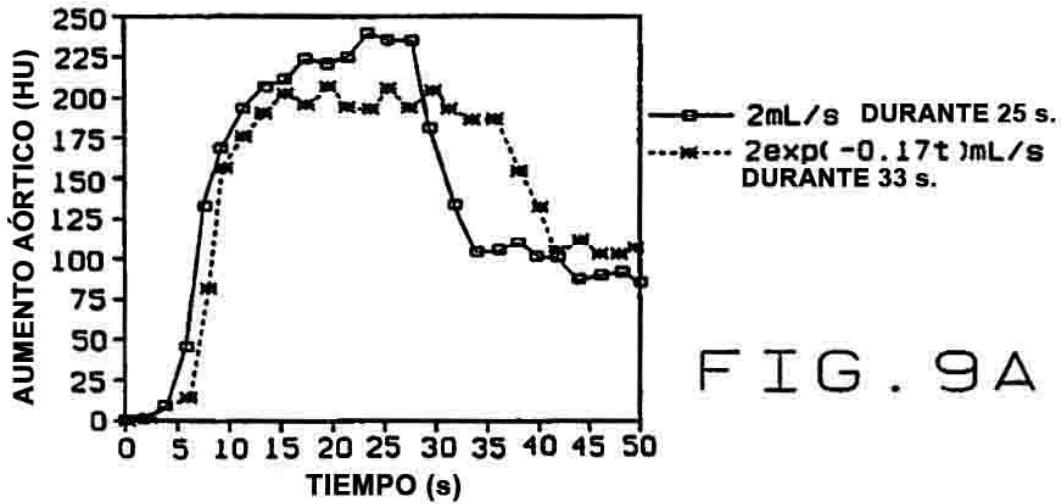
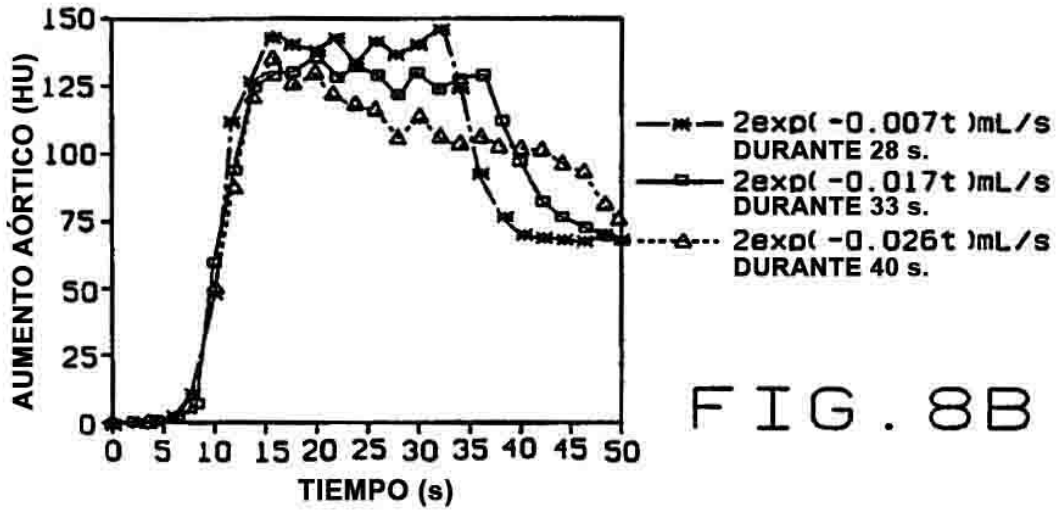


FIG. 8A



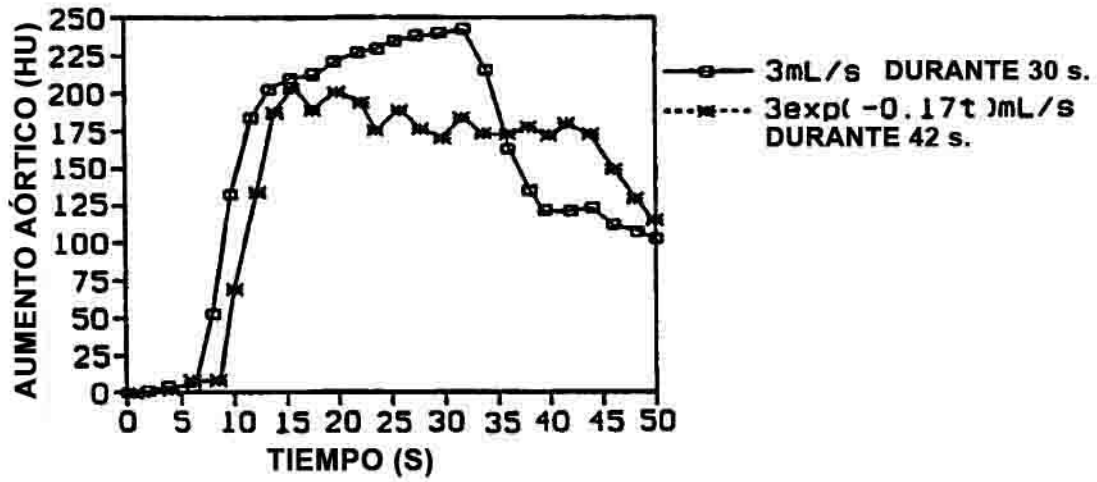


FIG. 10A

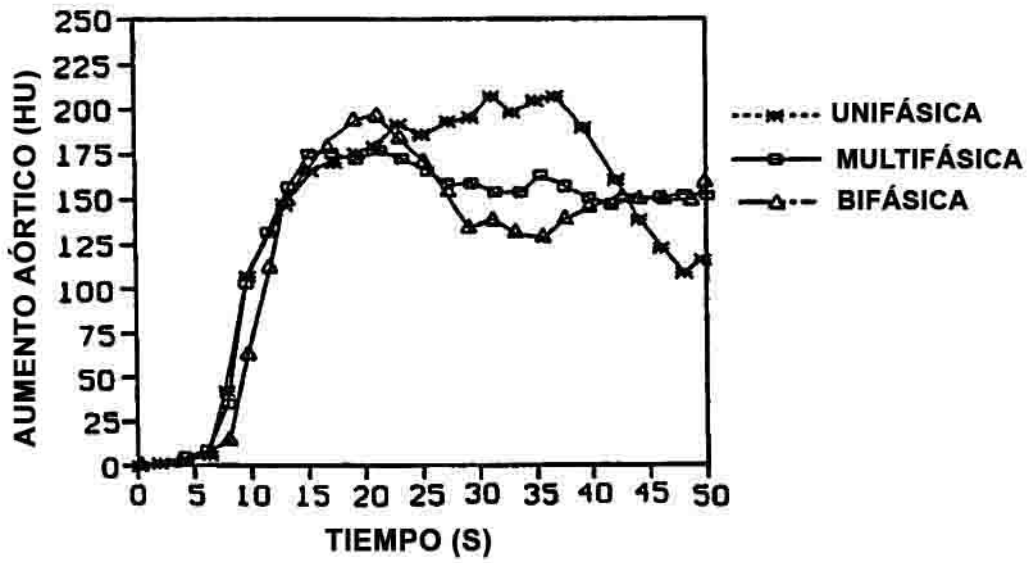


FIG. 10B

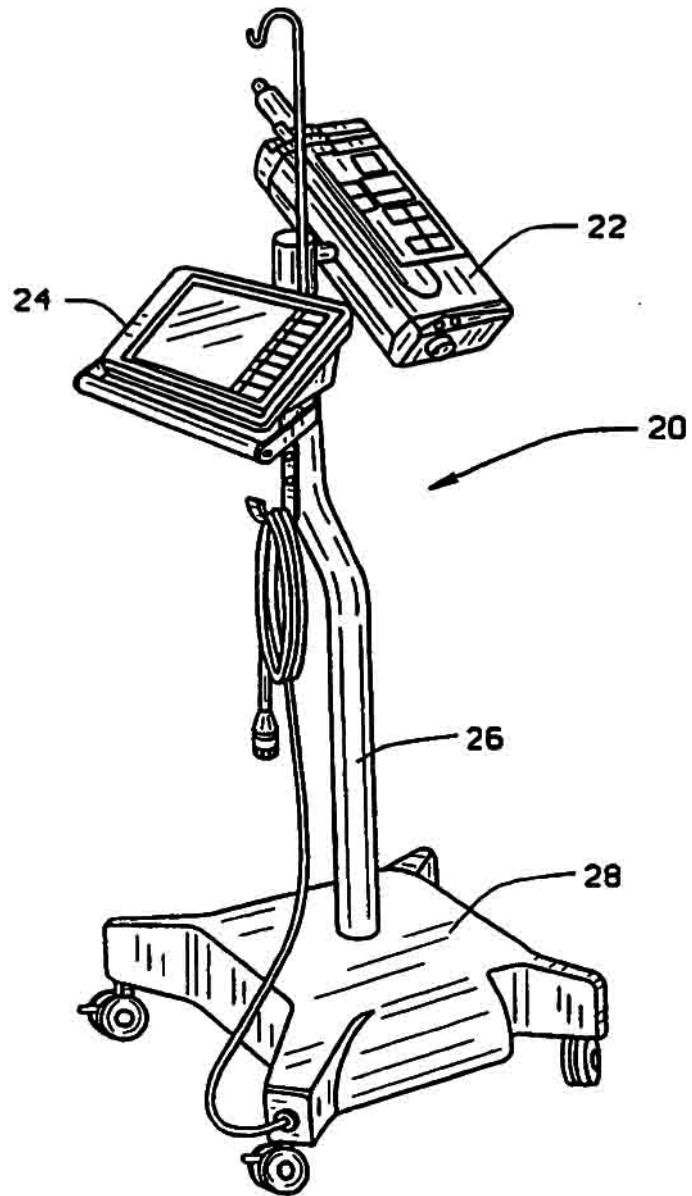


FIG. 11

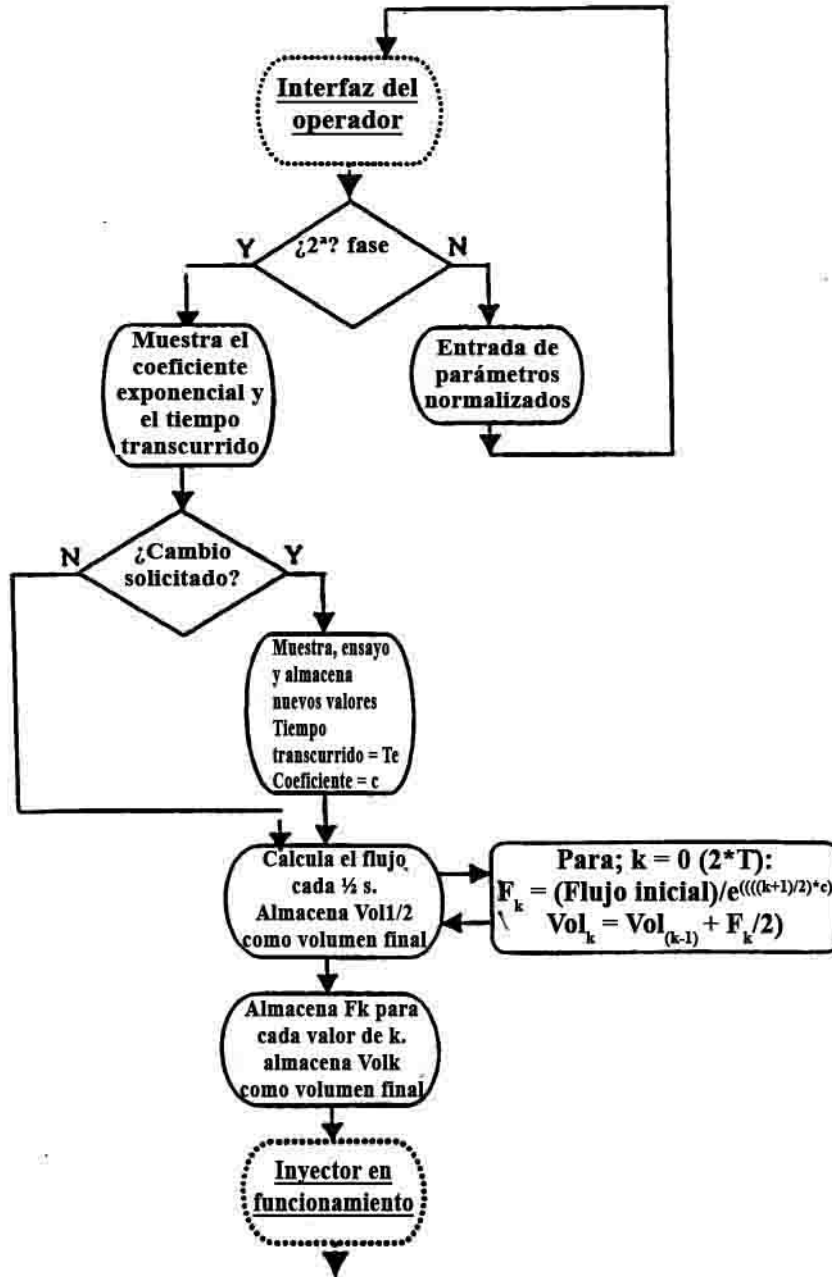


Fig. 12A

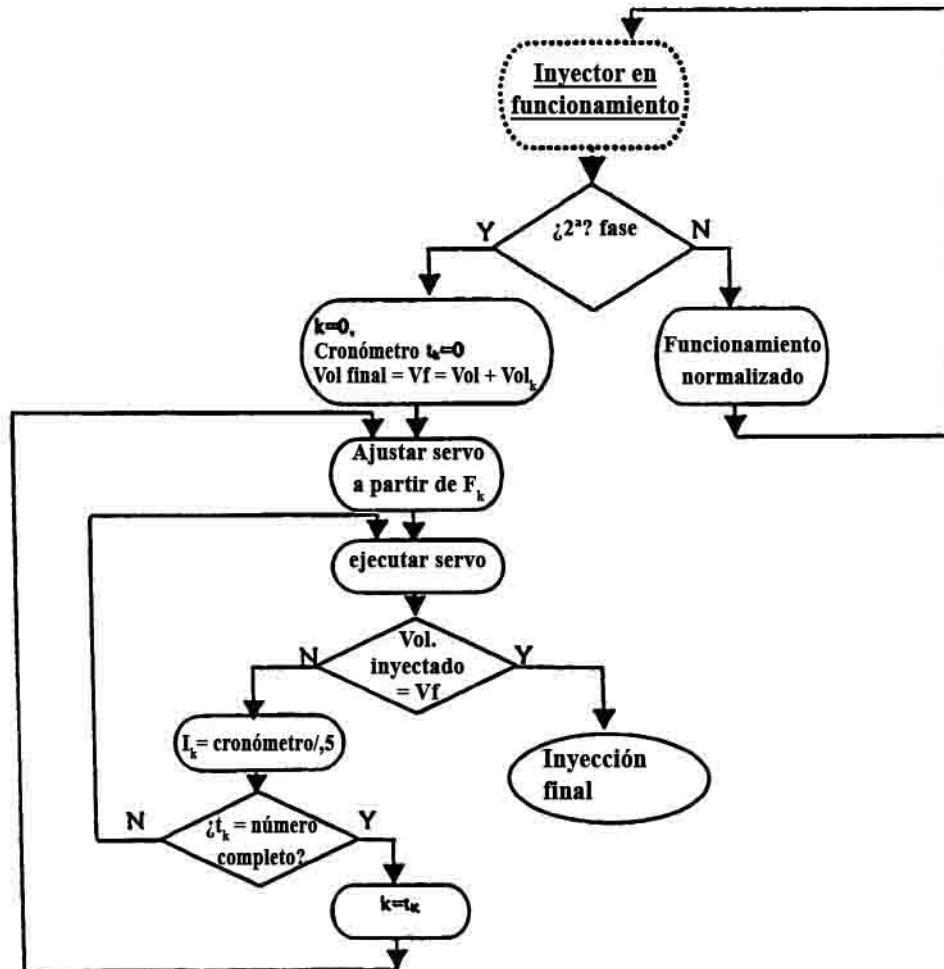


Fig. 12B

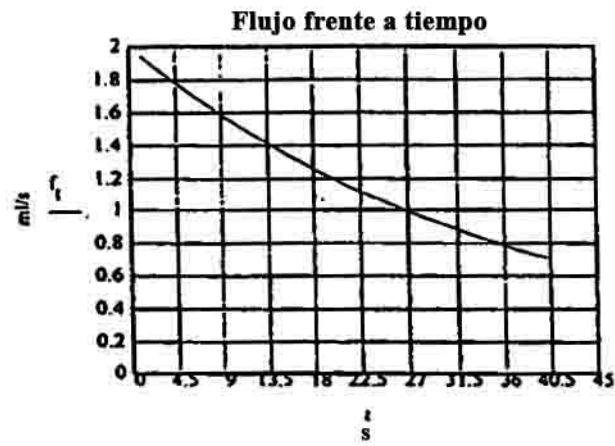


Fig. 13A

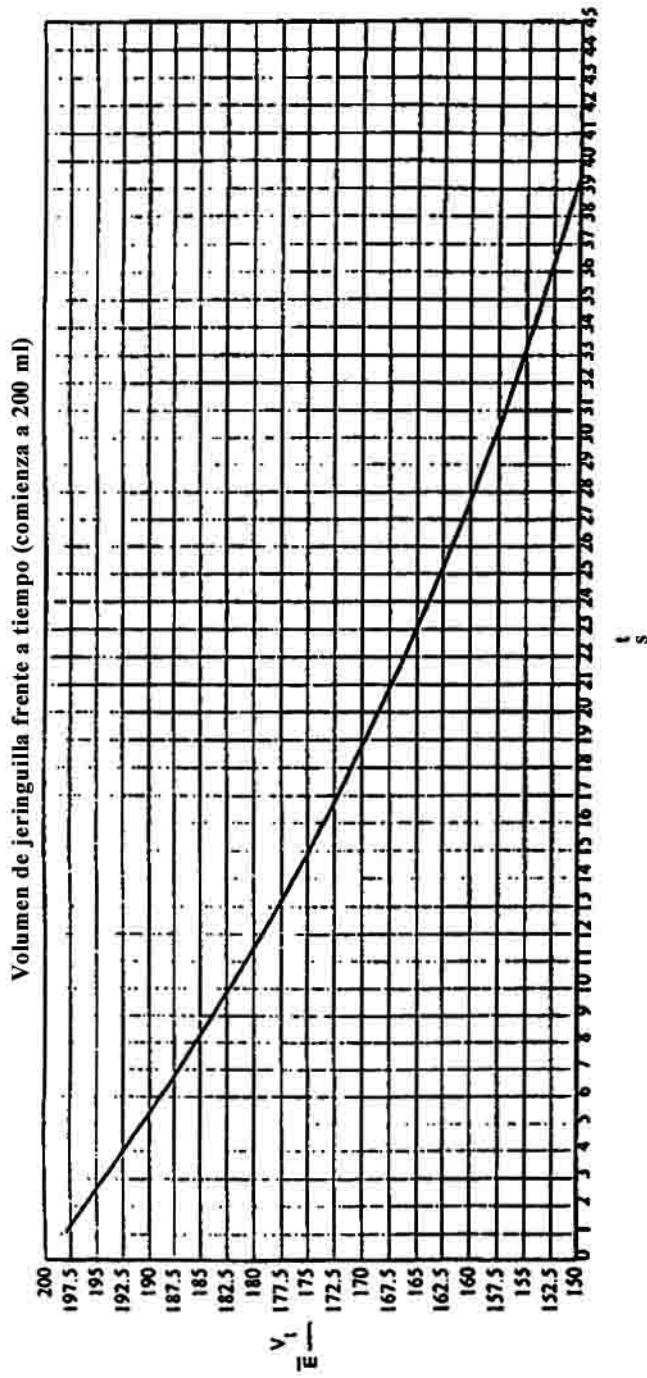


Fig. 13B

Fig. 13C

