

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 788**

51 Int. Cl.:

B01J 19/00 (2006.01)

G21F 5/015 (2006.01)

G21G 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2012 E 12791588 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2761622**

54 Título: **Simulador diagnóstico en casete para sintetizador**

30 Prioridad:

30.09.2011 US 201161541209 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.11.2015

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE UK LIMITED (100.0%)
Amersham Place
Little Chalfont Buckinghamshire HP7 9NA, GB**

72 Inventor/es:

CHISHOLM, ROBERT F.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 549 788 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

Simulador diagnóstico en casete para sintetizador

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de los dispositivos de síntesis automatizados, como los empleados para producir radiofármacos utilizados en tomografía de emisión positrónica (TEP o PET, por sus siglas en inglés) y tomografía computarizada de emisión monofotónica (TCEM o SPECT, por sus siglas en inglés). Más particularmente, la presente invención está dirigida a un dispositivo diagnóstico para medir el funcionamiento de componentes en un dispositivo de síntesis automatizado.

Antecedentes de la invención

10 Los sistemas de síntesis automatizados adquieren cada vez más importancia para la producción de radiofármacos. Los sistemas de síntesis, como el sistema FASTLab[®] comercializado por GE Healthcare de Lieja, Bélgica, permiten la producción a pequeña escala de dosis para aplicaciones clínicas. El sintetizador FASTLab admite que se le acople un casete, y trabaja con el mismo, para producir un radiofármaco tal como ¹⁸F-FLT ([¹⁸F]fluorotimidina), ¹⁸F-FDDNP (2-(1-{6-[(2-¹⁸F]fluoroetil)(metil)amino]-2-naftiljetiliden)malonitrilo), ¹⁸F-FHBG (9-[4-¹⁸F]fluoro-3-(hidroximetil)butil]-
15 guanina o [¹⁸F-penciclovir]), ¹⁸F-FESP ([¹⁸F]-fluoroetilespiperona), ¹⁸F-p-MPPF (4-(2-metoxifenil)-1-[2-(N-2-piridinil)-p-[18p]fluorobenzamido]etilpiperazina) y ¹⁸F-FDG ([¹⁸F]-2-desoxi-2-fluoro-D-glucosa) y similares.

20 El casete incluye típicamente un recipiente de reacción, un recipiente de destilación, viales de reactivo, cartuchos, filtros, jeringas, tubos y conectores para sintetizar un radiotrazador particular. Se preparan distintos radiofármacos empleando casetes personalizados para ese radiofármaco. El dispositivo de síntesis, sobre el que se monta el casete, está configurado para engranar cooperativamente con el casete, de manera que pueda accionar cada una de las llaves de paso y jeringas para conducir un fluido de fuente con un radioisótopo a través del casete para llevar a cabo un proceso de síntesis química. Además, el dispositivo de síntesis incluye una cavidad calefactora que recibe dentro de sí el primer recipiente de reacción del casete, a fin de proporcionar el calor requerido para las reacciones químicas que se producen en el mismo.

25 El sintetizador está programado para hacer funcionar bombas, jeringas, válvulas y el elemento calefactor, así como para controlar el suministro de un gas motor (por ejemplo, nitrógeno) y la aplicación de vacío al casete con el fin de dirigir el fluido de fuente a mezclarse con los reactivos, llevar a cabo las reacciones químicas, atravesar los cartuchos de purificación apropiados, y bombear selectivamente el trazador de salida y los fluidos de desecho a los recipientes de vial adecuados, que están fuera del casete. Aunque el fluido recogido en el vial de salida se introduce típicamente en otro sistema, ya sea para purificación y/o dispensación, también se pueden conectar el sintetizador y el casete a un sistema de purificación separado, que devuelva al casete un compuesto purificado, para tratamiento
30 ulterior.

En el documento WO 2007/042781 A2 se describe un sintetizador automatizado semejante de la técnica anterior.

35 Aunque los ensayos de control de calidad pueden determinar si un producto de radiotrazador sintetizado es adecuado para su uso, el que un producto no logre superar su examen de calidad puede ser indicativo de un problema, sea en el casete o sea en el sintetizador. A medida que los sintetizadores, como el FASTLab, se utilizan más comúnmente para producir productos de radiotrazadores, existe la necesidad en la técnica de un dispositivo diagnóstico que pueda supervisar el funcionamiento del sintetizador a fin de detectar cualquier componente del sintetizador que no esté funcionando conforme a las especificaciones o estándares establecidos.

40 Compendio de la invención

En vista de las necesidades de la técnica anterior, la presente invención proporciona un simulador diagnóstico en casete para acoplarse a un dispositivo de síntesis. Para el sintetizador, el casete del simulador de la presente invención aparenta ser un casete normal utilizado para la síntesis de radiofármacos, como se ha descrito más arriba, pero en lugar de ello está configurado para proporcionar la capacidad de medir el funcionamiento de cada uno de los componentes del sintetizador que engranan con el casete o actúan sobre el mismo. Se puede comparar después el funcionamiento de cada uno de los componentes con una especificación o referencia o estándar previamente establecidos, para determinar si los componentes están en correcto estado de trabajo y funcionan según lo que se necesita y/o se desea. Por tanto, la presente invención permitirá la evaluación diagnóstica del sintetizador en condiciones de trabajo normales, sin utilizar el casete de producción real.

50 En una realización, el simulador de la presente invención proporciona elementos diagnósticos tales como llaves de paso giratorias, vástagos de émbolo de jeringa con movimiento lineal de vaivén y al menos un dispositivo de medida de presión, para conectarse a un sintetizador y ser hechos funcionar por el mismo. Se medirá cada uno de los movimientos o presiones respectivos para compararlo con una especificación de referencia. Las mediciones pueden incluir el grado de movimiento y/o presurización, así como el momento en que se producen el movimiento y presurización, y la duración de los mismos. El simulador puede proporcionar comunicación externa de uno o más de
55 sus elementos diagnósticos a un registrador externo, tal como un ordenador, o bien puede registrar en el propio

simulador el funcionamiento de uno o más componentes. Este registro puede emitirse en un momento posterior (por ejemplo, después de una ejecución de simulación diagnóstica).

5 La presente invención puede emplearse para diagnosticar el funcionamiento del sintetizador conforme a cualquier protocolo para el que se haya programado el sintetizador. Se contempla que el sintetizador ejecute un protocolo de producción normal basado en el tipo de casete o radiotrazador que se espera sintetice, y se ejecute el programa respectivo. Con todo, la presente invención también contempla que se pueda configurar el sintetizador para ejecutar un protocolo diseñado simplemente para probar cada uno de los componentes que actúan sobre el casete (por ejemplo, un "modo de prueba").

Breve descripción de los dibujos

10 La Figura 1 representa un sintetizador con un casete para unir al mismo, según realizaciones ilustrativas.

La Figura 2 representa un casete de la Figura 1 según realizaciones ilustrativas.

La Figura 3 representa las conexiones del casete de la Figura 2 a un sintetizador, según realizaciones ilustrativas.

La Figura 4 representa un simulador diagnóstico en casete para sintetizador, según realizaciones ilustrativas.

15 Estas y otras realizaciones y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada que sigue, tomada junto con los dibujos adjuntos, que ilustran a modo de ejemplo los principios de las diversas realizaciones ilustrativas de la invención.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

20 Las personas expertas en la técnica entenderán fácilmente que las realizaciones de la invención descritas en la presente memoria ofrecen la posibilidad de una amplia utilidad y aplicación. En consecuencia, aunque en la presente memoria se describe la invención en detalle con relación a las realizaciones ilustrativas, se entenderá que esta descripción lo es a modo de ejemplo e ilustrativa de realizaciones, y se hace para proporcionar una descripción habilitante de las realizaciones ilustrativas. No se debe interpretar la descripción como limitante de las realizaciones de la invención ni excluyente en modo alguno de cualquier otra de tales realizaciones, adaptaciones, variaciones, modificaciones y disposiciones equivalentes. Las reivindicaciones adjuntas definen el alcance de la invención.

25 El simulador se acopla a un sintetizador como un casete operativo normal con el cual el sintetizador podría acoplarse. Se realizan para el simulador de la presente invención todas las conexiones entre casete y sintetizador. Es decir, se puede acoplar el casete del simulador con un sintetizador como si fuera un casete operativo que se estuviera utilizando para producir un radiofármaco real. Por ejemplo, se puede configurar el simulador para acoplarse con un sintetizador FASTlab. Se apreciará que, aunque pueda emplearse FASTlab en los ejemplos que se describen en la presente memoria, se pretende que dichos ejemplos lo sean a modo de ejemplo de realizaciones ilustrativas y no sean limitantes.

30 El simulador detecta y mide la cantidad y tiempos de lo siguiente:

- Rotación de cada brazo giratorio del sintetizador;
- 35 ○ Aplicación de gases motores desde el sintetizador al casete (tanto vacío como presión positiva). Aunque se conecte al casete simulador agua para inyección al objeto de proporcionar un fluido motor, esto no necesita ser probado por el simulador. Simplemente, el simulador proporcionará medidores de presión conectados en cada conexión para gas procedente del sintetizador de manera que se puedan detectar, y convenientemente medir y registrar, las presiones positivas y negativas requeridas;
- 40 ○ Movimiento de vaivén de brazos utilizados para engranar con bombas de jeringa. El simulador provee un miembro de vástago de émbolo de jeringa al cual se engrana el sintetizador y lo mueve. Se detectará, y convenientemente se medirá y se registrará, el movimiento de los vástagos de émbolo del simulador;
- 45 ○ Movimiento de brazos del sintetizador para ensartar cada recipiente de reactivo en su punzón subyacente de manera que se pueda dirigir al colector el contenido del recipiente de reactivo (éste es un movimiento de una sola vez, en un único sentido). Convenientemente se mide y se registra este movimiento, aunque puede ser suficiente una única traslación de un elemento diagnóstico (suponiendo que el dispositivo no es capaz de volver atrás o moverse más por sí mismo); y
- Funcionamiento del pocillo calefactor (para comprobar que el recipiente de reacción se calentaría a la temperatura correcta, durante el tiempo correcto y en el momento correcto).

50 El simulador permite determinar si el sintetizador está funcionando dentro de la especificación; es decir, funciona correctamente y como se espera. Convenientemente, en el simulador se incluye toda la circuitería necesaria para detectar el funcionamiento del sintetizador conforme a las especificaciones requeridas. Además, el simulador puede requerir circuitería para comparar el funcionamiento de síntesis con la especificación requerida. Por ejemplo, la

circuitería necesaria puede incluir una memoria para recibir y almacenar informes de funcionamiento esperado de cada componente del simulador y un programa para comparar los informes recibidos con el funcionamiento esperado, así como una señal indicadora para indicar si el funcionamiento ha estado dentro o fuera de los límites especificados. Pueden estar presentes más de un indicador para indicar el rendimiento de distintos componentes.

5 El o los indicadores pueden ser una serie de luces o una visualización textual o gráfica con los resultados. Es deseable registrar el funcionamiento del sintetizador durante la prueba. En consecuencia, el simulador puede proporcionar datos a un dispositivo de cálculo externo para comparar el funcionamiento real del sintetizador con las especificaciones requeridas o deseadas. Tal suministro de datos puede proporcionarse de varias maneras diferentes, entre ellas, pero sin limitación: una conexión por cable, una conexión inalámbrica y/o una conexión remota (es decir, a través de Internet a una estación central de control). Se puede utilizar una combinación de conexiones. El dispositivo informático externo puede ser un ordenador o un servidor.

10 El simulador puede captar señales de uno o más elementos diagnósticos o sensores (por ejemplo, relativas a una o más de las llaves de paso), siendo las señales indicativas del funcionamiento del componente al que corresponde el elemento. Los elementos diagnósticos pueden incluir, a modo de ejemplos no limitantes, elementos tales como
15 sensores mecánicos, sensores eléctricos, sensores electromecánicos, sensores electrónicos, transductores, sensores resistivos, sensores capacitivos, sensores electromagnéticos, conmutadores, sensores ópticos, sensores magnéticos y/o sensores inductivos. Se pueden configurar estos elementos, a modo de ejemplo no limitante, para detectar movimiento, distancia, temperatura, presión y/o flujo. Se pueden configurar los elementos diagnósticos para detectar, registrar y transmitir la cantidad medida. Se pueden configurar los elementos diagnósticos para realizar una
20 comparación entre la cantidad medida y un estándar de referencia o punto de consigna, y para emitir el resultado de esta comparación.

También contempla la presente invención que se puedan inspeccionar visualmente algunos de los elementos diagnósticos para asegurar que el sintetizador funciona como es requerido. Por ejemplo, la punción de los viales de reactivo en su respectiva cánula subyacente puede simularse moviendo un émbolo deslizable cierta distancia
25 mínima dentro del simulador. Se contempla que el sintetizador ejecute un protocolo de producción normal basado en el tipo de casete o radiotrazador que espera sintetizar y el respectivo programa que va a ejecutar. Con todo, la presente invención también contempla que el sintetizador pueda ser configurado para ejecutar un protocolo diseñado simplemente para probar cada uno de los componentes que actúan sobre el casete (un "modo de prueba"). Por ejemplo, el sintetizador puede hacer trabajar al simulador como si estuviera produciendo un radiofármaco, tal como ^{18}F -FDG. Las señales proporcionadas por los elementos diagnósticos corresponden al movimiento de los respectivos componentes del sintetizador. Se pueden comparar estas señales con lo que un casete para ^{18}F -FDG "esperaría ver", basándose en una especificación o protocolo para el programa de sintetizador. Como alternativa, en lugar de hacer que el sintetizador ejecute un protocolo de producción completo, se puede programar el sintetizador para ejecutar un "modo de prueba" durante un período de tiempo más corto, pero de una manera que siga
30 permitiendo la evaluación de los componentes del sintetizador.

La fuente de energía para el simulador puede ser interna (es decir, batería) o bien externa (es decir, una conexión a una fuente de alimentación fija).

Un operario puede proporcionar un fluido inerte para simular la salida (por ejemplo, el fluido con radioisótopos) de un ciclotrón. Por ejemplo, FASTlab acepta un conducto de fluido (que se cambia regularmente) a través del mismo para
40 dirigir fluido desde un depósito o ciclotrón al casete. Con la presente invención, es deseable que este conducto de fuente proporcione un fluido inactivo, o radiactivamente frío, que simplemente puede acumularse en un depósito previsto en el simulador. También se puede configurar el simulador para determinar si el volumen proporcionado de este fluido está dentro de las especificaciones. Por ejemplo, el depósito proporcionado en el simulador podría incluir una ventana transparente que muestre marcas graduadas de volumen a lo largo de la misma, proporcionando una
45 indicación visual del volumen suministrado por el sintetizador. También se podrían proporcionar otros medios para determinar el volumen.

La Figura 1 representa un sintetizador 50 con un casete 110 de síntesis acoplado al mismo según realizaciones ilustrativas. El sintetizador 50 es una plataforma automatizada de sintetizador de radiofármacos. Por ejemplo, el sintetizador 50 puede ser un sistema FASTlab como se ha descrito más arriba. Aunque se representa una unidad FASTlab, se pretende que esto sea un ejemplo no limitante, ya que el sintetizador 50 puede ser un sistema sintetizador distinto, como un experto ordinario en la técnica podrá apreciar. El casete 110 se acopla con el sintetizador 50. El casete 110 es un casete desechable que tiene un conjunto de reactivos y trayecto de fluido de un solo uso. Según realizaciones ilustrativas, el casete 110 puede ser un simulador en casete para su uso como se describe en la presente memoria. Se describe en detalle el casete 110 haciendo referencia a las Figuras 2-4 a
50 continuación. En la Figura 1 se han señalado una parte de los componentes del casete 110, con el fin de proporcionar una referencia con respecto a la orientación del casete 110 cuando está acoplado al sintetizador 50.

El sintetizador 50 está programado para hacer funcionar bombas, jeringas, válvulas y el elemento calefactor, así como para controlar el suministro de un gas motor (por ejemplo, nitrógeno) y la aplicación de vacío al casete con el fin de dirigir el fluido de fuente a mezclarse con los reactivos, llevar a cabo las reacciones químicas, atravesar los cartuchos purificadores apropiados, y bombear de manera selectiva el trazador de salida y los fluidos de desecho a
60 receptáculos de vial adecuados. Aunque el fluido recogido en el vial de salida se introduce típicamente en otro

sistema, ya sea para purificación y/o dispensación, también se pueden conectar el sintetizador y el casete a un sistema de purificación separado, que devuelva al casete un compuesto purificado, para tratamiento ulterior. Se muestran un filtro esterilizante 52 y un vial 139 para recogida de producto. El vial 139 para recogida de producto es un vial de recogida estéril.

5 Se proporcionará ahora una descripción de un casete de simulador ilustrativo, haciendo referencia a la Figura 2. La Figura 2 representa el casete desechable 110 de síntesis y sus componentes, según realizaciones ilustrativas. El casete de simulador según realizaciones ilustrativas puede estar configurado como un casete de síntesis estándar para la producción de radiofármacos. El casete 110 incluye un colector 112 que incluye veinticinco válvulas de llave de paso 1-25, respectivamente, de 3 vías y 3 posiciones. También se denotan las válvulas 1-25 del colector por sus
10 posiciones 1-25, respectivamente, en el colector, como se muestra más claramente en la Figura 2. Las válvulas 1, 4-5, 7-10, 17-23 y 25 del colector tienen conexiones Luer hembra que sobresalen de las mismas hacia arriba. Las válvulas 2, 6 y 12-16 tienen una carcasa de vial abierta alargada situada en posición vertical sobre las mismas, y soportan en ellas una cánula vertical para perforar un vial de reactivo que se introduzca en la respectiva carcasa de vial. El movimiento del vial de reactivo para ser perforado por la respectiva cánula se realiza por accionamiento desde el dispositivo sintetizador. Las válvulas 3, 11 y 24 soportan un cilindro alargado de jeringa abierta situado en posición vertical sobre las mismas. Las válvulas 1-25 incluyen tres bocas abiertas que abren hacia válvulas adyacentes del colector y hacia sus respectivos conectores Luer, cánulas y cilindros de jeringa. Cada válvula incluye una llave de paso giratoria que pone en comunicación fluidica mutua dos cualesquiera de las tres bocas asociadas, mientras aísla fluidicamente la tercera boca. El colector 112 incluye además, en extremos opuestos del mismo,
15 primer y segundo conectores de enchufe 121 y 123, que definen cada uno bocas 121a y 123a, respectivamente. El colector 112 y las llaves de paso de las válvulas 1-25 están fabricados convenientemente de un material polimérico, por ejemplo polipropileno, polietileno, polisulfona, Ultem[®] o Peek[™].

El casete 110 es una variante de una unidad preensamblada diseñada para ser adaptable con el fin de sintetizar lotes clínicos de diferentes radiofármacos, con mínima instalación y conexiones por parte del cliente. El casete 110
25 incluye recipiente de reacción, viales de reactivo, cartuchos, filtros, jeringas, tubos y conectores para sintetizar un radiofármaco según la presente invención. Convenientemente, las conexiones a los viales de reactivos se realizan automáticamente empujando sus septums sobre punzones penetrantes a fin de permitir el acceso del sintetizador a los reactivos.

Se puede unir el casete 110 a un dispositivo de síntesis, como por ejemplo FASTlab, que engrana cooperativamente con el casete para poder accionar cada una de las llaves de paso y jeringas, al objeto de llevar un fluido fuente con un radioisótopo a través del casete para realizar un proceso de síntesis química. Además, el dispositivo de síntesis puede proporcionar calor al recipiente de reacción del casete 110 según se requiera para las reacciones químicas. El sintetizador está programado para hacer funcionar bombas, jeringas, válvulas y elemento calefactor, y controla el suministro de nitrógeno y la aplicación de vacío al casete a fin de dirigir el fluido de fuente a mezclarse con los reactivos, llevar a cabo las reacciones químicas, atravesar los cartuchos purificadores adecuados, y bombear selectivamente el trazador de salida y los líquidos de desecho a receptáculos de vial adecuados fuera del casete. El fluido recogido en el vial de salida es típicamente introducido en otro sistema, para purificación y/o dispensación. Después de la dispensación del producto, típicamente se enjuagan los componentes internos del casete 110 para eliminar la radiactividad latente del casete, aunque quedará algo de actividad. Se puede hacer trabajar así el casete
40 110 para llevar a cabo un proceso de radiosíntesis de dos pasos.

La Figura 3 representa las conexiones del casete 110 al colector, para la producción de flutemetamol(¹⁸F) para inyección, mostrando todos los tubos y viales de reactivo precargados. Aunque se muestra y se describe el casete para producir flutemetamol(¹⁸F) para inyección, el collar escudo de la presente invención no está limitado a dicho casete o trazador, y se contempla que sea adecuado para cualquier combinación de casete y cartucho de purificación a la cual pueda ser adaptado. El casete 110 incluye una carcasa 111 de polímero que tiene una superficie frontal plana principal 113 y que define una cavidad 115 de carcasa en la que se apoya el colector 112. Como se muestra en la Figura 1, la superficie frontal 113 de la carcasa 111 puede ser transparente.

En la posición 18 del colector está colocado un primer cartucho 114 de SPE en fase inversa, mientras que en la posición 22 está colocado un segundo cartucho 116 de SPE en fase inversa. En la posición 21 del colector está colocado un cartucho 120 de SPE en fase normal (o amino). El primer cartucho 114 de SPE se utiliza para la purificación primaria. El cartucho 120 de amino se utiliza para la purificación secundaria. El segundo cartucho 116 de SPE se utiliza para el intercambio de disolvente. Está conectado un tubo 118 de Tygon[®], de una longitud desde 50 cm hasta más de 2 m, entre la posición 19 del casete y un vial 139 de recogida de producto en donde se recoge la formulación de la sustancia medicamentosa. El vial 139 de recogida de producto puede tener conectado un filtro esterilizante 52 (véase la Figura 1). El tubo 118 se representa con línea parcialmente discontinua (en la Figura 2) para indicar, en la vista, que pasa por detrás de la superficie frontal 113 en la cara más alejada del colector 112. Aunque algunos de los tubos del casete se han identificado, o se identificarán, como fabricados con un material específico, la presente invención contempla que los tubos empleados en el casete 110 pueden estar fabricados a partir de cualquier polímero adecuado y pueden tener cualquier longitud que se precise. La superficie 113 de la carcasa 111 define una abertura 119 a través de la cual discurre el tubo 118 entre la válvula 19 y el vial 139 de recogida de producto. La Figura 3 representa el mismo colector del casete, montado, y muestra las conexiones a un vial que contiene una mezcla de 40% de MeCN y 60% de agua en la posición 9 del colector, un vial con 100% de

MeCN en la posición 10 del colector, un vial con agua conectado al punzón de la posición 14 del colector, y un vial de recogida de producto conectado en la posición 19 del colector. La Figura 3 presenta el colector 112 desde la cara opuesta, de manera que quedan ocultas a la vista las llaves de paso giratorias y las bocas 121a y 123a.

5 Entre el extremo libre del cartucho 114 y el conector Luer de la válvula 17 del colector se extiende un tramo de 14 cm de longitud de un tubo 122. Entre el extremo libre del cartucho 116 y el conector Luer de la válvula 23 del colector se extiende un tramo de 8 cm de longitud de tubo 124. Entre el extremo libre del cartucho 120 y el conector Luer de la válvula 20 del colector se extiende un tramo de 14 cm de longitud de tubo 126. Además, se extiende el tubo 128 desde el conector Luer de la válvula 1 del colector a un recipiente destino 129 de recogida (mostrado en las Figuras 1 y 3), que recoge el agua enriquecida en desechos después de que el fluoruro haya sido eliminado por el
10 cartucho QMA. El extremo libre del tubo 128 soporta un conector 131, por ejemplo una conexión Luer o una aguja alargada y los tubos asociados, para conectar la cavidad al recipiente destino 129 de recogida. En el método de la presente invención, el radioisótopo es [¹⁸F]fluoruro proporcionado en solución con agua diana H₂[¹⁸O], y se introduce en la válvula 6 del colector.

15 Un vial 130 con eluyente de bicarbonato de tetrabutilamonio está colocado dentro de la carcasa de vial en la válvula 2 del colector y ha de ser ensartado en su punzón. Una bomba 132 de jeringa alargada de 1 mL está ubicada en la válvula 3 del colector. La bomba 132 de jeringa incluye un vástago alargado 134 de émbolo que el dispositivo de síntesis puede mover con movimiento de vaivén para extraer y bombear fluido a través del colector 112 y los componentes conectados. El cartucho 136 de QMA está sostenido sobre el conector Luer de la válvula 4 del colector y está conectado al conector Luer de la posición 5 del colector a través de un tramo de 14 cm de longitud de tubo
20 138 de silicona. El cartucho 136 es, convenientemente, un cartucho de carbonato ligero de QMA comercializado por Waters, una división de Millipore. El bicarbonato de tetrabutilamonio en una solución de 80% de acetonitrilo y 20% de agua (vol./vol.) efectúa la elución de [¹⁸F]fluoruro del QMA y catalizador de transferencia de fase. En la válvula 6 del colector está sostenido un depósito 140 de entrada de fluoruro.

25 La válvula 7 del colector sostiene un tubo 142 en su conector Luer que se extiende a una primera boca 144 de un recipiente 146 de reacción. El conector Luer de la válvula 8 del colector está conectado, a través de un tramo de 14 cm de longitud de tubo 148, a una segunda boca 150 del recipiente 146 de reacción. El conector Luer de la válvula 9 del colector está conectado, a través de un tramo de 42 cm de longitud de tubo 152, a un vial 154 que contiene una mezcla de 40% de MeCN y 60% de agua (vol./vol.). La mezcla de acetonitrilo y agua se utiliza para lograr la purificación primaria de flutemetamol en el primer cartucho 114 de SPE. El conector Luer de la válvula 10 del colector está conectado, a través de un tramo de 42 cm de longitud de tubo 156, a un vial 158 que contiene 100% de MeCN, utilizado para el acondicionamiento de los cartuchos y la elución de flutemetamol desde el primer
30 cartucho 114 de SPE. La válvula 11 del colector sostiene una pared de cilindro de una bomba 160 de jeringa de 5 mL. La bomba 160 de jeringa incluye un vástago alargado 162 de émbolo que puede ser desplazado por el dispositivo sintetizador, con un movimiento de vaivén, para extraer y bombear fluido a través del colector 112. La carcasa de vial en la válvula 12 del colector aloja el vial 164 que contiene 6-etoximetoxi-2-(4'-(N-formil-N-metil)amino-3'-nitro)fenilbenzotiazol). La carcasa de vial en la válvula 13 del colector aloja un vial 166 que contiene ácido clorhídrico 4M. El ácido clorhídrico efectúa la desprotección del intermedio radiomarcado. La carcasa de vial en la válvula 14 de colector recibe un vial 168 con una solución metanólica de metóxido de sodio. La carcasa de vial en la válvula 15 del colector aloja una extensión alargada 170 de punzón hueco que se coloca sobre la cánula de la
40 válvula 15 del colector y proporciona en su extremo libre un punzón alargado 170a para bolsa de agua. El punzón 170 perfora un tapón 172 de un frasco de agua 174 que contiene agua, tanto para diluir como para lavar los trayectos de flujo de fluido del casete 110. La carcasa de vial en la válvula 16 del colector aloja un vial 176 que contiene etanol. Se utiliza etanol para la elución de la sustancia medicamentosa desde el segundo cartucho 116 de SPE. El conector Luer de la válvula 17 del colector está conectado a un tramo de 14 cm de longitud de tubo 122 de silicona hasta el cartucho 114 de SPE en la posición 18. La válvula 24 del colector soporta el cilindro alargado de una bomba 180 de jeringa de 5 mL. La bomba 180 de jeringa incluye un vástago alargado 182 de jeringa que el dispositivo de síntesis puede mover con movimiento de vaivén para extraer y bombear fluido a través del colector 112 y los componentes conectados. El conector Luer de la válvula 25 del colector está conectado, a través de un tramo de 42 cm de longitud de un tubo 184, a una tercera boca 186 del recipiente reactor 146.

50 El casete 110 está acoplado a un sintetizador automático que tiene brazos giratorios que engranan en cada una de las llaves de paso de las válvulas 1-25 y pueden colocar a cada una de ellas en una orientación deseada durante todo el funcionamiento del casete. El sintetizador también incluye un par de espitas, cada una de ellas insertada en los bocas 121a y 123a de los conectores 121 y 123 con una conexión estanca al fluido. Las dos espitas proporcionan, respectivamente, una fuente de nitrógeno y una fuente de vacío al colector 112 con el fin de ayudar a la transferencia de fluido a su través y para hacer funcionar el casete 110 según la presente invención. Los extremos
55 libres de los émbolos de jeringa son engranados por miembros cooperantes del sintetizador, que a continuación, aplicará el movimiento de vaivén a los mismos dentro de las jeringas. Se monta en el sintetizador un frasco que contiene agua, y después se presiona sobre el punzón 170 para proporcionar acceso a un fluido con el que impulsar compuestos por la acción de las diversas jeringas incluidas. Se colocará el recipiente de reacción dentro del pocillo de reacción del sintetizador y se conectan el vial de recogida de producto y el vial para residuos. El sintetizador incluye un conducto de suministro de radioisótopo que se extiende desde una fuente del radioisótopo, que típicamente es un vial o bien la línea de salida de un ciclotrón, a un émbolo de suministro. El sintetizador puede mover el émbolo de suministro desde una primera posición alzada que permite unir el casete al sintetizador, a una
60

segunda posición bajada en la cual se inserta el émbolo en la carcasa en la válvula 6 del colector. El émbolo proporciona un engrane sellado con la carcasa en la válvula 6 del colector, de manera que el vacío aplicado por el sintetizador al colector 112 extraerá el radioisótopo a través del conducto de suministro de radioisótopo y hacia el colector 112 para su elaboración. Además, antes de comenzar el proceso de síntesis, los brazos del sintetizador presionarán los viales de reactivo sobre las cánulas del colector 112. Entonces puede comenzar el proceso de síntesis.

La Figura 4 representa un simulador diagnóstico en casete 400 para sintetizador. El casete 400 puede estar configurado como se ha descrito más arriba en relación con las Figuras 1-3. El casete 400 puede tener componentes adicionales, tales como elementos diagnósticos y procesador, contenidos en el mismo para llevar a cabo la simulación diagnóstica como se describe en la presente memoria. Una unidad procesadora 402 sirve como un punto de recogida central para los datos de medición procedentes de diversos sensores situados en el casete 400. La unidad procesadora 402 puede contener uno o más procesadores de ordenador y componentes de almacenamiento. Los componentes de almacenamiento pueden consistir en memoria de ordenador u otro medio de almacenamiento, almacenamiento permanente y/o temporal, como por ejemplo un disco duro y/o una memoria flash. La unidad procesadora 402 puede recibir datos y/o mediciones de diversos elementos diagnósticos. La unidad procesadora 402 puede registrar y analizar estos datos. En algunas realizaciones, los propios elementos diagnósticos pueden realizar una comparación de la cantidad o datos medidos con un punto de referencia o valor de consigna, y facilitar el resultado de esta comparación a la unidad procesadora junto con la cantidad medida. La unidad procesadora 402 puede ser programable y capaz de ejecutar rutinas de software. En algunas realizaciones, la unidad procesadora 402 puede ser un receptor para datos en bruto, sin capacidad de análisis. El casete 400 puede tener una fuente de alimentación, ya sea interna o externa. Por ejemplo, el casete 400 puede tener una batería u otra fuente de alimentación conectada al mismo.

Se muestra la unidad procesadora 402 que tiene un transmisor inalámbrico 404. El transmisor inalámbrico 404 permite que el casete 400 se empareje comunicativamente con un dispositivo externo a fin de transmitir los datos recogidos. La transmisión inalámbrica puede efectuarse a través de una red basada en ordenador. El dispositivo externo (no mostrado) puede ser un dispositivo computador. En realizaciones alternativas, el transmisor inalámbrico puede ser sustituido por un puerto u otro punto de conexión para permitir la conexión física a un dispositivo externo. Por ejemplo, se puede conectar un cable al casete 400 a través de un puerto para establecer un emparejamiento comunicativo entre el casete y un dispositivo informático externo a través de una red basada en ordenador. En tales realizaciones, las señales recibidas desde cada elemento diagnóstico pueden transmitirse a un ordenador externo que realizará la comparación del funcionamiento del sintetizador con la especificación. En otras realizaciones, puede conectarse al puerto una unidad flash u otro medio de almacenamiento, a fin de establecer el punto de recogida de los datos medidos. Después se puede retirar el medio de almacenamiento y conectarlo a un dispositivo informático para transferir y/o analizar los datos.

Según algunas realizaciones, el transmisor inalámbrico 404 puede tener un receptor o bien estar configurado como un tranceptor para permitir la recepción de datos y/o información. Si se ha configurado como puerto, el puerto puede ser un puerto bidireccional, capaz de transmitir y recibir datos. Tal configuración permite la carga de instrucciones hacia la unidad procesadora 402 y/o la programación de la misma.

Las conexiones 406a-i representan el emparejamiento entre la unidad procesadora 402 y diversos elementos diagnósticos 408a-i, que incluyen sensores y otros dispositivos de medición, del casete 400. Las conexiones 406a-i puede ser conexiones por cable o bien inalámbricas. Se puede utilizar una combinación de conexiones de tal manera que una parte de las conexiones 406a-i puede diferir de otra. Por ejemplo, se puede utilizar una mezcla de conexiones inalámbricas y por cable. Se apreciará que los elementos diagnósticos 408a-i representados en la Figura 4 son ilustrativos y no limitantes. Además, las ubicaciones representadas por los números de referencia son ubicaciones generales y no se pretende que representen las ubicaciones o configuraciones exactas de un elemento diagnóstico 408a-i o conexión 406a-i particulares. Un experto ordinario en la técnica apreciará que son posibles una diversidad de tipos y disposiciones de elementos diagnósticos sin apartarse del alcance de la presente invención.

Los elementos diagnósticos 408a-i pueden incluir, a modo de ejemplos no limitantes, elementos tales como sensores mecánicos, sensores eléctricos, sensores electromecánicos, sensores electrónicos, transductores, sensores resistivos, sensores capacitivos, sensores electromagnéticos, conmutadores, sensores ópticos, sensores magnéticos y/o sensores inductivos. Se pueden configurar estos elementos, a modo de ejemplo no limitante, para medir movimiento, distancia, temperatura, presión y/o flujo. Los elementos diagnósticos pueden estar configurados para simular el movimiento y las acciones reales de un casete de producción. Por tanto, los elementos diagnósticos pueden ofrecer resistencia al movimiento de la misma manera que un casete de producción. Se pueden configurar los elementos diagnósticos para detectar, registrar y transmitir la magnitud medida. Los elementos diagnósticos pueden ser, en algunos casos, simuladores capaces de simular un movimiento, presión y/o temperatura asociados con un elemento particular del casete. El simulador puede estar configurado para accionar un elemento, tal como una bomba de jeringa o válvula de llave de paso, en respuesta a una orden o señal procedente del sintetizador, del mismo modo como se comportaría un casete normal o de producción. El elemento diagnóstico puede entonces grabar la reacción o movimiento del elemento de casete para registro y análisis.

Cada elemento diagnóstico puede ser una unidad autónoma. Los elementos diagnósticos pueden tener estructura

modular para ofrecer facilidad de acceso y de sustitución. Por ejemplo, los elementos diagnósticos pueden ser estructuras de tipo "enchufar y usar". Los elementos diagnósticos pueden estar configurados para realizar una comparación entre la cantidad medida y un estándar de referencia o punto de consigna y para emitir el resultado de esta comparación y/o emitir la cantidad medida. Según algunas realizaciones, cada uno de los elementos diagnósticos puede emitir datos a uno o más dispositivos externos. En esta realización, se puede soslayar la unidad procesadora 402.

A modo de ejemplos no limitantes, el elemento diagnóstico 408a es un sensor de temperatura para detectar la temperatura comunicada al recipiente 146 de reacción. Los elementos diagnósticos 408b, e y f pueden ser conmutadores de límite que miden el desplazamiento de las bombas 134, 162 y 182 de jeringa. Los elementos diagnósticos 408c, d y h son transductores de presión que miden la presión en ciertos trayectos de flujo del casete 400. Por ejemplo, el elemento diagnóstico 408d está situado para medir la presión en el puerto 121a del conector de enchufe 121. Análogamente, el elemento diagnóstico 408h está situado en la boca 123a del conector de enchufe 123. El elemento diagnóstico 408c está situado para medir la presión de un elemento externo, como ocurre en el sintetizador en la fuente del gas motor inerte, tal como N₂. El elemento diagnóstico 408g es un sensor en el vial 130 de eluyente que está configurado para medir la opresión o perforación de un vial de reactivo sobre su cánula perforadora. Por ejemplo, la válvula 2 tiene una carcasa de vial abierta alargada situada en posición vertical sobre la misma, y sostiene en la misma una cánula vertical para perforar un vial de reactivo que se introduzca en la respectiva carcasa de vial. El movimiento del vial de reactivo para ser perforado por la respectiva cánula se realiza por accionamiento desde el dispositivo sintetizador. El elemento diagnóstico 408g es un sensor configurado para medir este desplazamiento del vial de reactivo. El elemento diagnóstico 408g puede detectar también la presión o fuerza aplicada por la cánula al vial. El elemento diagnóstico 408g puede estar situado en el vial 130 de eluyente, y puede detectar que la punta de la cánula entra en el vial hasta un cierto nivel. Para ello, el vial 130 de eluyente del casete 400 puede ser un vial vacío con un septum similar o idéntico al vial 130 de eluyente que contiene reactivo en un casete de producción con el sensor situado en el mismo. El casete 400 puede tener elementos diagnósticos adicionales similares a estos, que se representan por los elementos diagnósticos 408g' situados en otros viales como parte del casete 400. Los elementos diagnósticos 408g' pueden acoplarse de forma individual (no mostrada) a la unidad procesadora 402. El elemento diagnóstico 408i consiste en elementos dirigidos a detectar la rotación de la llave de paso. Debe apreciarse que, aunque en el casete 400 está etiquetado un elemento diagnóstico 408i, convenientemente existe un elemento diagnóstico individual para cada una de las llaves de paso del casete 400, como se muestra en la Figura 4. Como se ha descrito más arriba, el casete tiene veinticinco válvulas 1-25 de llave de paso de 3 vías y 3 posiciones, como se muestra más claramente en la Figura 2 y se ha descrito más arriba. Cada uno de los elementos diagnósticos 408i puede ser idéntico. El elemento 408i de diagnóstico puede ser un conmutador de límite que detecta cuándo la llave de paso gira a una posición determinada. Además, aunque se representa a cada elemento diagnóstico 408i alimentando una conexión común 406i hacia la unidad procesadora 402, según algunas realizaciones cada elemento diagnóstico 408i puede tener una conexión individual con la unidad procesadora 402. A modo de realización ilustrativa, el elemento diagnóstico 408i representado en la Figura 4 puede supervisar la llave de paso 20.

El casete 400 puede tener un depósito 410. El depósito 410 puede estar contenido dentro del casete 400 o bien puede estar situado externamente al mismo y acoplado fluidicamente al trayecto de fluido del casete 400. Este depósito 410 puede ser un depósito de tipo sin salida, para recoger el fluido de trabajo del casete 400. Por lo tanto, el depósito 410 puede ocupar el lugar del vial 139 de recogida de producto, ya que cualquier fluido enviado desde el sintetizador no iría más allá del depósito. Se apreciará que, en algunas realizaciones, se puede utilizar como depósito 410 (en donde se recogería fuera del casete el fluido enviado por el sintetizador al casete 400) un vial colector extraíble 139 o un vial similar. Así, según realizaciones ilustrativas, el casete 400 puede contener un fluido de trabajo para emplearlo como parte del proceso diagnóstico. El fluido de trabajo puede consistir en reactivos y radioisótopos reales utilizados para la producción de un radiofármaco. En otras realizaciones, el fluido de trabajo puede simular los reactivos y material de radioisótopo reales. El fluido de trabajo puede ser un fluido inerte utilizado para simular el flujo de fluido a través del casete 400 del mismo modo que lo harían reactivos y radioisótopo reales utilizados durante la producción de un radiofármaco. El depósito 410 puede servir como punto de recogida para el fluido de trabajo. El depósito 410 puede tener varias conexiones con los diversos elementos del casete 400, o bien puede tener una única conexión de entrada como lo tendría un vial de recogida de producción. El depósito 410 puede ser extraíble y susceptible de ser vaciado después de la recogida de fluido.

Se debe apreciar que se pueden incluir en el casete 400 otros elementos diagnósticos para medir parámetros adicionales. Cada uno de los elementos diagnósticos puede ser un transductor para convertir un parámetro mecánico, como posición, presión o temperatura, en una señal que puede ser registrada, analizada y transmitida. Por ejemplo, el casete 400 puede tener simuladores de jeringa y simuladores de llave de paso. Cada uno podría proporcionar una resistencia variable correspondiente a la posición de los actuadores de bomba de jeringa y actuadores de llave de paso. El sintetizador puede accionar la jeringa o llave de paso para hacer que se mueva a una posición. Análogamente, los simuladores de presión están configurados para transducir a una señal eléctrica la presión aplicada. Los elementos diagnósticos pueden ser un dispositivo y/o circuito de resistencia-inductancia-capacitancia (RLC) y/o pueden emplear componentes de estado sólido.

Aunque se ha descrito el casete 110 para la síntesis de flutemetamol radiomarcado, la presente invención contempla que se puedan configurar los simuladores de la presente invención para emular cualquier casete de síntesis para

cualquier otro radiofármaco.

Aunque se han mostrado y descrito realizaciones ilustrativas de la presente invención, será obvio para los expertos en la técnica que se pueden realizar cambios y modificaciones sin apartarse de las enseñanzas de la invención. La materia expuesta en la descripción precedente y los dibujos adjuntos se ofrece sólo a modo de ilustración, y no como una limitación. Se pretende que el alcance real de la invención esté definido en las reivindicaciones siguientes.

5

REIVINDICACIONES

1. Un simulador en casete (400) para diagnosticar un dispositivo automatizado (50) de síntesis, en donde el dispositivo de síntesis incluye una pluralidad de dispositivos de engrane de casete para engranar a un casete (110) de síntesis acoplado al sintetizador (50), comprendiendo dicho simulador:
- 5 un cuerpo de simulador configurado para ser recibido por dicho dispositivo (50) de síntesis; y
- una pluralidad de elementos diagnósticos soportados por dicho cuerpo de simulador, pudiendo ser cada uno de dicha pluralidad de elementos diagnósticos engranado por uno de la pluralidad de dispositivos de engrane de casete del dispositivo (50) de síntesis;
- 10 en donde cada uno de dicha pluralidad de elementos diagnósticos proporciona una señal correspondiente al desplazamiento o efecto realizado por su respectivo dispositivo de engrane de casete.
2. El simulador (400) según la reivindicación 1, que comprende además una fuente de alimentación conectada a al menos uno de la pluralidad de elementos diagnósticos.
3. El simulador (400) según la reivindicación 1, en donde al menos uno de dicha pluralidad de elementos diagnósticos proporciona una señal correspondiente a la rotación de un brazo giratorio del sintetizador (50).
- 15 4. El simulador (400) según la reivindicación 1, en donde al menos uno de dicha pluralidad de elementos diagnósticos proporciona una señal correspondiente a la aplicación al mismo de una de una presión positiva y una presión negativa.
5. El simulador (400) según la reivindicación 1, en donde al menos uno de dicha pluralidad de elementos diagnósticos detecta movimiento lineal y proporciona una señal correspondiente al movimiento lineal de un indicador soportado por dicho cuerpo de simulador.
- 20 6. El simulador (400) según la reivindicación 1, en donde al menos uno de dicha pluralidad de elementos diagnósticos detecta movimiento lineal de vaivén y proporciona una señal correspondiente al movimiento lineal de vaivén de un vástago alargado (134, 162) de émbolo soportado por dicho cuerpo de simulador.
7. El simulador (400) según la reivindicación 1, en donde al menos uno de dicha pluralidad de elementos diagnósticos detecta temperatura y proporciona una señal correspondiente a la temperatura de un elemento calefactor del sintetizador (50).
- 25 8. El simulador (400) según la reivindicación 1, en donde al menos uno de dicha pluralidad de elementos diagnósticos detecta presión y proporciona una señal correspondiente a la presión a lo largo de un trayecto de flujo o en un vial de reacción del sintetizador (50).
9. El simulador (400) según la reivindicación 1, que comprende además medios para comunicar las señales recibidas por cada uno de dicha pluralidad de elementos diagnósticos a un comparador computarizado.
- 30 10. El simulador (400) según la reivindicación 9, en donde dichos medios para comunicar las señales comprenden un dispositivo inalámbrico (404) de comunicación.
11. El simulador (400) según la reivindicación 9, en donde dichos medios para comunicar las señales comprenden al menos uno de cables y una red informática.
- 35 12. El simulador (400) según la reivindicación 1, en donde el cuerpo de simulador comprende además medios indicadores para indicar las señales.
13. El método para diagnosticar el funcionamiento de un dispositivo automatizado (50) de síntesis, que comprende los pasos de:
- 40 acoplar un simulador (400) según la reivindicación 1 al dispositivo (50) de síntesis;
- instruir, mediante al menos un procesador (402) de ordenador, al sintetizador (50) para que realice un protocolo operativo para que funcione en el simulador (400);
- registrar datos resultantes del funcionamiento del dispositivo (50) de síntesis con el simulador (400) acoplado, y
- 45 comparar automáticamente al menos una parte de los datos registrados en dicho paso de registro con un registro de especificación para determinar si el sintetizador (50) está funcionando correctamente.
14. El método según la reivindicación 13, en donde dicho paso de registro comprende además registrar el tiempo y la duración del funcionamiento.
15. Un sistema para diagnosticar el funcionamiento de un dispositivo automatizado (50) de síntesis, que comprende:

un simulador (400) según la reivindicación 1;

un registro de especificación que indica los resultados que un dispositivo (50) de síntesis debe obtener en el simulador (400) cuando se lleve a cabo un protocolo operativo; y

5 un comparador computarizado para comparar señales recibidas desde dicho simulador (400) con dicho registro de especificación.

FIG. 1

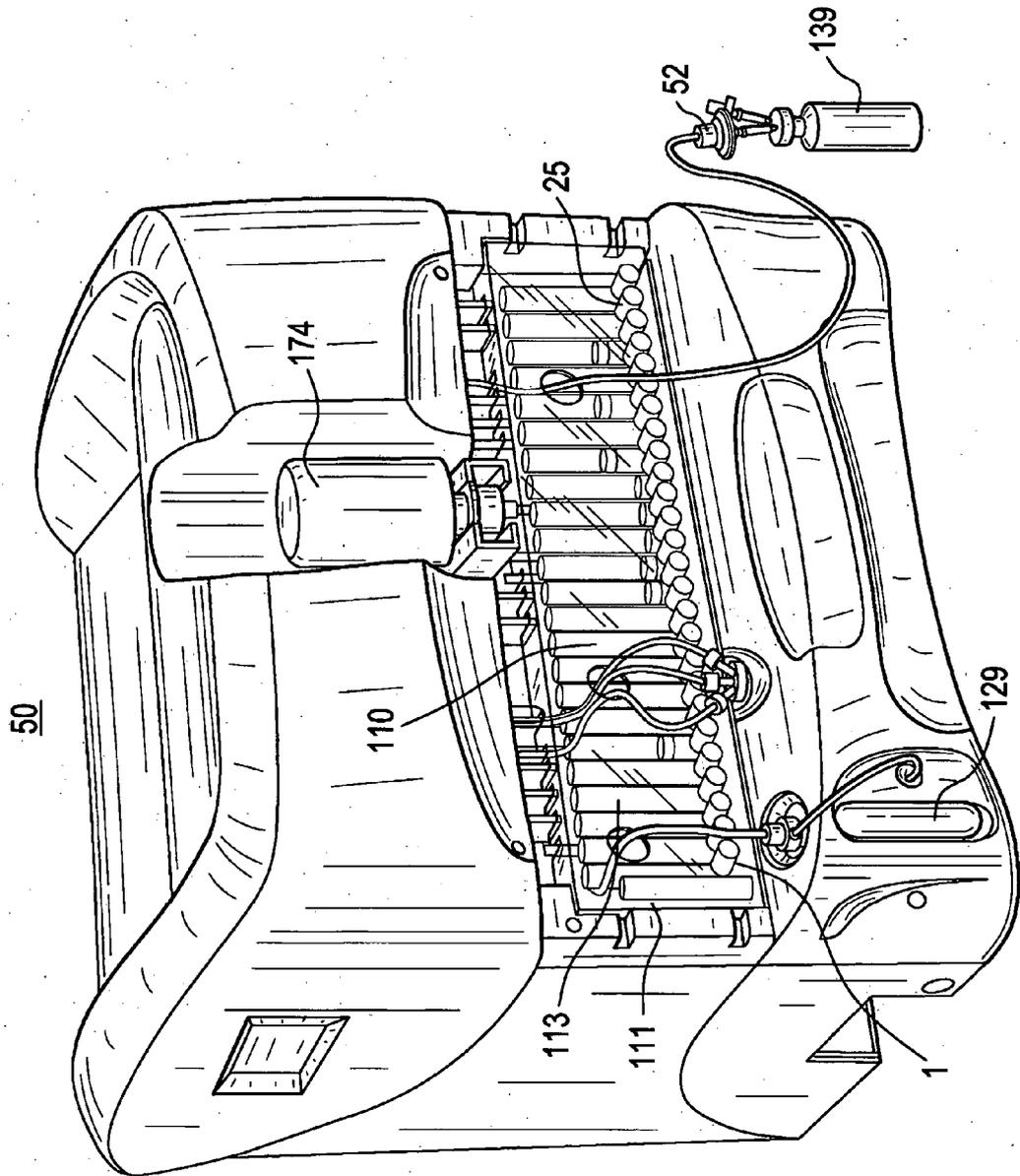


FIG. 2

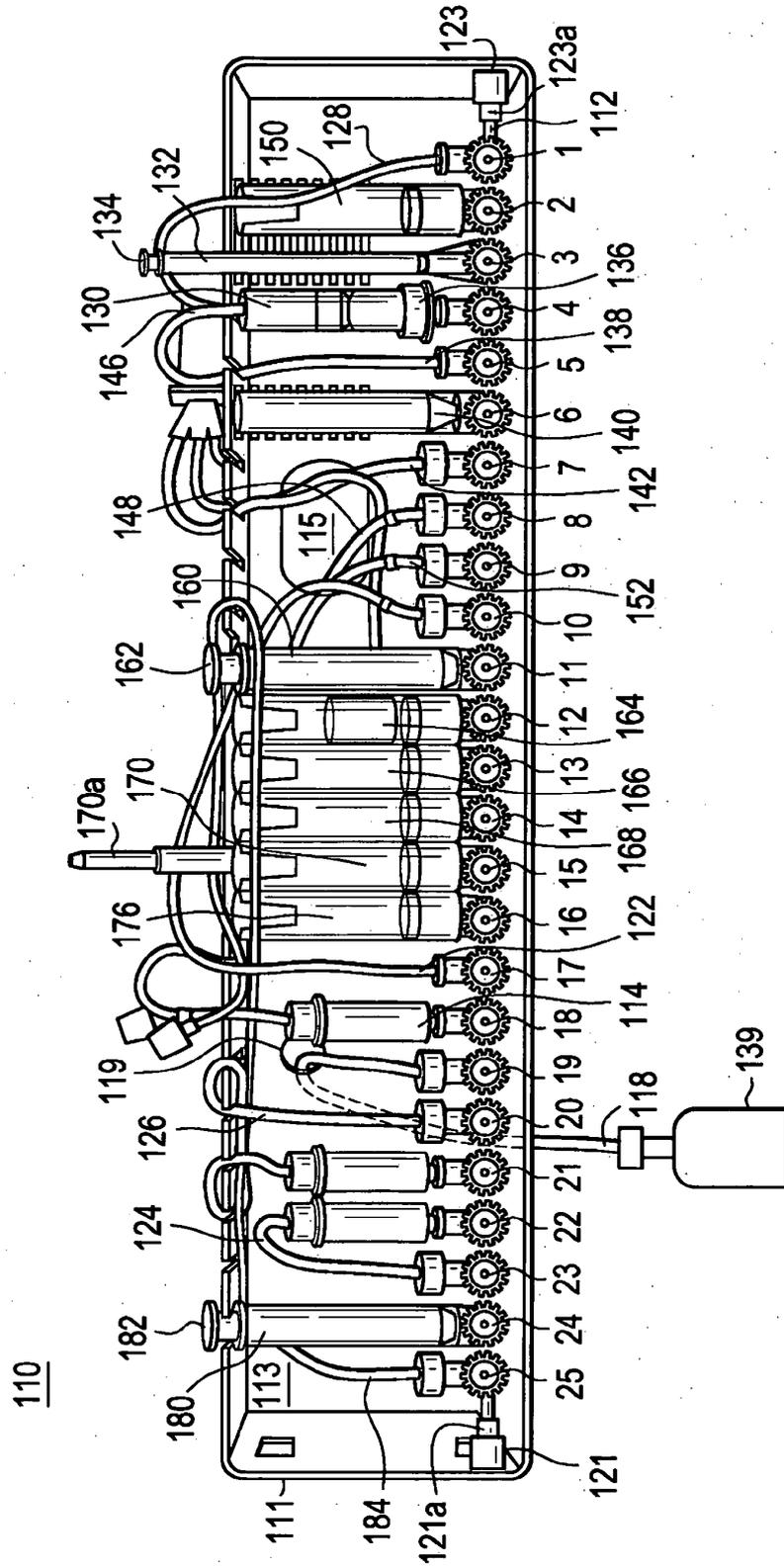


FIG. 4

