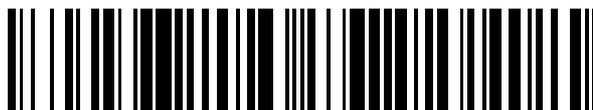


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 365**

51 Int. Cl.:

G21G 1/00 (2006.01)

A61K 51/00 (2006.01)

A61M 36/00 (2006.01)

A61K 51/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2012 PCT/CA2012/001000**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14036627**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2012 E 12884208 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2893540**

54 Título: **Control del sistema de elución de rubidio**

30 Prioridad:

05.09.2012 US 201261697244 P

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

06.04.2018

73 Titular/es:

**JUBILANT DRAXIMAGE, INC. (50.0%)
16751 Trans-Canada Highway
Kirkland, Québec H9H 4J4, CA y
OTTAWA HEART INSTITUTE RESEARCH
CORPORATION (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LEFORT, ÉTIENNE;
TEOLI, VINCENZO;
DEKEMP, ROBERT A. y
KLEIN, RAN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 662 365 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).

Control del sistema de elución de rubidio**Descripción****5 REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS**

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la Sol. Provisional de EE.UU. Nº. 61/697,244, presentada el 5 de septiembre de 2012.

10 CAMPO TÉCNICO

[0002] La presente solicitud se refiere en general a medicina nuclear y, en particular, a sistemas de control de elución de rubidio.

15 ANTECEDENTES

[0003] Como es bien conocido en la técnica, rubidio (^{82}Rb) se utiliza como un trazador de tomografía por emisión de positrones (PET) para la medición no invasiva de la perfusión miocárdica (flujo sanguíneo).

[0004] Las recientes mejoras en la tecnología de PET han introducido la tomografía por emisión de positrones de 3 dimensiones (3D PET). Aunque la tecnología 3D PET puede permitir diagnósticos y pronósticos más eficientes en pacientes con enfermedad arterial coronaria sospechada, la sensibilidad de la PET 3D requiere un control muy preciso de la administración de la actividad de ^{82}Rb a un paciente evaluado.

[0005] Las Figs. 1 y 2 ilustran un sistema de elución de rubidio convencional usado para la formación de imágenes de perfusión miocárdica. Como se puede ver en la FIG. 1, el sistema de elución comprende un depósito 4 de solución salina estéril (por ejemplo, inyección de cloruro de sodio al 0,9%), una bomba 6 y un generador 8 de estroncio-rubidio ($^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$). En funcionamiento, la bomba produce la solución salina para fluir desde el depósito 4 y a través del generador 8 para eluir los ^{82}Rb . La salida de la solución activa del generador 8 se suministra luego a un paciente (no mostrado) a través de una salida de paciente 10.

[0006] Cuando el sistema 2 no está en uso, la cantidad de ^{82}Rb dentro del generador 8 se acumula hasta que se alcanza un equilibrio entre la tasa de producción de ^{82}Rb (es decir, decaimiento de ^{82}Sr) y la tasa de decaimiento de ^{82}Rb . Como resultado, el nivel de actividad de ^{82}Rb en la solución salina activa que emerge del generador 8 tiende a seguir un perfil de "bolo" 12 mostrado por la línea continua en la FIG. 2a. En particular, al comienzo de una "ejecución" de elución de ^{82}Rb , el nivel de actividad aumenta rápidamente y alcanza su punto máximo, a medida que ^{82}Rb acumulados se eliminan del generador 8. Posteriormente, el nivel de actividad vuelve a ser un valor sustancialmente constante. El máximo nivel de actividad A_{max} (pico de bolo) obtenido durante la ejecución depende de la cantidad acumulada de ^{82}Rb en el generador 8, y por lo tanto es generalmente una función del historial de uso reciente del sistema, principalmente: la tasa actual de producción de ^{82}Rb ; la cantidad de ^{82}Rb acumulado (si corresponde) que queda al final de la ejecución de elución anterior; y el tiempo de inactividad desde la ejecución anterior. El nivel generalmente constante de la cola del bolo depende de la velocidad de producción de ^{82}Rb y del caudal de solución salina producida por la bomba 6.

[0007] Como es bien sabido en la técnica, se genera ^{82}Rb por desintegración radiactiva de ^{82}Sr , y por lo tanto, la tasa de producción de ^{82}Rb en cualquier momento particular es una función de la masa de la ^{82}Sr restante. Como se apreciará, este valor disminuirá (exponencialmente) a través de la vida útil del generador 8. El resultado es una familia de curvas de bolo, ilustradas por las líneas discontinuas de la FIG. 2a, mapeando el cambio en el rendimiento del sistema de elución durante la vida útil del generador 8.

[0008] Debido al alto nivel de actividad de ^{82}Rb posible en el generador 8, es deseable limitar la dosis actividad total suministrada al paciente durante cualquier ejecución de elución determinada. El tiempo de elución total requerido para alcanzar esta dosis máxima permisible (para cualquier caudal dado) variará por lo tanto durante la vida útil de la carga de ^{82}Sr en el generador 8, como puede verse en la FIG. 2b, donde la actividad total, representada por el área bajo cada curva, es igual en ambos casos.

[0009] Una limitación de este enfoque, en particular para formación de imágenes 3D PET, es que la administración de una alta tasa de actividad durante un corto período de tiempo tiende a degradar la calidad de la imagen. Se prefieren las bajas tasas de actividad suministradas durante un período relativamente prolongado. Como resultado, se requiere que el usuario calcule el caudal de solución salina que obtendrá la mejor calidad de imagen posible, dada la edad del generador y su historial de uso reciente, los cuales afectarán el pico del bolo y los niveles de cola. Esta estimación debe ajustarse continuamente a lo largo de la vida del generador 8, ya que el ^{82}Sr se descompone.

[0010] Hay muchos problemas con el control de un sistema de elución de ^{82}Rb que permiten un nivel de actividad deseado que debe suministrarse durante un periodo de tiempo deseado, independientemente de un estado del generador de $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$, algunos de los cuales son bien conocidos.

RESUMEN

[0011] En consecuencia, un objeto de la presente invención es proporcionar técnicas para controlar un sistema de elución de ^{82}Rb .

[0012] Las realizaciones de la presente invención proporcionan la evaluación del estado de un sistema de elución de ^{82}Rb . En una realización, un sistema comienza una evaluación que incluye una elución de fluido a través de un generador de radioisótopos. A medida que comienza la evaluación, se puede medir una métrica. Esta métrica puede ser una concentración de ^{82}Rb , ^{82}Sr o ^{85}Sr en un fluido que se eluye del generador, el volumen del fluido que se eluye del generador o la presión del fluido que fluye a través de al menos una porción del sistema. Si se completa la evaluación, se pueden tomar varios pasos. Se puede generar un resultado en una interfaz de usuario que recomiende un curso de acción, o ningún curso de acción, en función del resultado de la evaluación. Una indicación del resultado de la evaluación se puede almacenar en una ubicación de memoria. Además, una indicación del resultado de la evaluación puede cargarse en otra computadora a través de una red de comunicaciones. Si la evaluación no se completa con éxito porque se interrumpe, se detiene un generador $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ del sistema para expulsar a un usuario de la realización de una elución de estos mecanismos de control de calidad del sistema de elución ^{82}Rb .

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0013] Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, tomada en combinación con los dibujos adjuntos, en los cuales:

FIG. 1 es un diagrama de bloques que ilustra esquemáticamente los elementos principales de un sistema de elución de Rubidio convencional;

FIGS. 2a y 2b son gráficos que ilustran el rendimiento representativo del sistema de elución de la FIG. 1;

FIG. 3 es un diagrama de bloques que ilustra esquemáticamente los elementos principales de un sistema de elución de Rubidio de acuerdo con una realización de la presente invención;

FIG. 4 ilustra dos disposiciones de válvula de tipo de pellizco utilizables en el sistema de elución de la FIG. 3;

FIG. 5 ilustra esquemáticamente un detector de positrones utilizable en el sistema de elución de la FIG. 3;

Figs. 6a-6d ilustran esquemáticamente los respectivos estados operativos del sistema de elución de Rubidio de la FIG. 3;

Figs. 7a-7c ilustran esquemáticamente un primer algoritmo para controlar el sistema de elución de Rubidio de la FIG. 3; y

Figs. 8a-8c ilustran esquemáticamente un segundo algoritmo para controlar el sistema de elución de Rubidio de la FIG. 3.

FIG. 9 es un diagrama de bloques que ilustra esquemáticamente los elementos principales de un sistema de elución de Rubidio de acuerdo con otra realización de la presente invención.

Las FIGS. 9A, 9B y 9C son diagramas que ilustran las realizaciones de un sistema de elución de Rubidio de acuerdo con otra realización de la presente invención.

FIG. 10 es un diagrama de flujo que ilustra operaciones a modo de ejemplo para evaluar el flujo volumétrico a través de una columna de generador de un sistema de elución de Rubidio.

FIG. 11 es un diagrama de flujo que ilustra operaciones ejemplares para una evaluación de control de calidad periódica de un sistema de elución de Rubidio.

FIG. 12 es un diagrama de flujo que ilustra operaciones a modo de ejemplo para la detección de disfunciones del dispositivo en un sistema de elución Rubidio.

FIG. 13 es un diagrama de flujo que ilustra operaciones ejemplares para la monitorización de la actividad de un sistema de elución de Rubidio.

FIG. 14 es un diagrama de bloques que ilustra esquemáticamente los principales elementos utilizados en el cierre de una bomba de un sistema de elución de Rubidio.

Se notará que a lo largo de los dibujos adjuntos, las características similares se identifican por números de referencia similares.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS IMÁGENES ILUSTRATIVAS

[0014] La presente invención proporciona una elución de Rubidio (^{82}Rb) y sistema de control en el que la tasa de actividad de ^{82}Rb administrada a un paciente puede ser controlada sustancialmente independientemente de la condición del generador de $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$. Las realizaciones representativas se describen a continuación con referencia a las FIGS. 3-8.

[0015] En la realización de la FIG. 3, el sistema de elución comprende el depósito 4 de solución salina estéril (por ejemplo, inyección de cloruro de sodio al 0,9%); una bomba 6 para extraer solución salina del depósito 4 a través de la línea del generador en 5 a un caudal deseado; una válvula de generador 16 para dosificar el flujo de solución salina entre un generador de estroncio-rubidio ($^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$) 8 y una línea de derivación 18 que evita el generador 8; un detector de positrones 20 situado aguas abajo del punto de fusión 22 en el que se fusionan el generador y los flujos de derivación; y una válvula de paciente 24 para controlar el suministro de solución salina activa a una salida de

paciente 10 y un depósito de desechos 26. Un controlador 28 está conectado a la bomba 6, detector de positrones 20 y válvulas 16 y 24 para controlar el sistema de elución 14 de acuerdo con el algoritmo de control deseado, como se describirá con mayor detalle a continuación.

5 **[0016]** Si se desea, el generador 8 de estroncio-rubidio ($^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$) puede estar construido de acuerdo con la Patente de Estados Unidos N° 8.071.959. En tales casos, la bomba 6 puede ser una bomba de baja presión tal como una bomba peristáltica. Sin embargo, se pueden usar otros tipos de generadores. De forma similar, se pueden usar otros tipos de bombas, siempre que la bomba seleccionada sea apropiada para aplicaciones médicas y sea capaz de mantener un caudal de solución salina deseado a través del generador.

10 **[0017]** El generador y las válvulas de paciente 16, 24 se pueden construir en una variedad de maneras. En principio, la válvula generadora puede proporcionarse como cualquier disposición de válvula 16 adecuada capaz de dosificar el flujo de solución salina entre el generador 8 y la línea de derivación 18. Si se desea, la válvula del generador puede estar integrada con el punto de derivación 30 al cual el flujo salino está dividido. Alternativamente, la válvula de generador 16 puede estar situada aguas abajo del punto de ramificación 30, como se muestra en la FIG. 3. En realizaciones en las que se usa un tubo flexible (por ejemplo, silicio) para transportar el flujo de solución salina, la válvula del generador 16 se puede proporcionar como una o más válvulas de "pellizco" convencionales del tipo ilustrado en la FIG. 4. El uso de válvulas de pellizco es beneficioso ya que permite controlar el flujo de solución salina de manera fácilmente repetible y sin contacto directo entre la solución salina y los componentes de la válvula. Los factores asociados con el diseño de la válvula de paciente 24 son sustancialmente los mismos que los discutidos anteriormente para la válvula de generador 16, con la excepción de que el flujo de solución salina a través de la válvula de paciente 24 lleva (o debe suponerse que lleva) ^{82}Rb radiactivos. En consecuencia, aunque puede seleccionarse cualquier diseño de válvula adecuado para la válvula 24 de paciente, es particularmente beneficioso evitar el contacto directo entre la solución salina activa y los componentes de válvula. Por esta razón, se prefieren las válvulas de pellizco para la válvula del paciente 24.

15 **[0018]** Como puede verse en la FIG. 5, el detector de positrones 20 puede proporcionarse convenientemente como un centelleador 32 situado inmediatamente adyacente a una línea de alimentación 33 que lleva la solución salina activa; un contador 34 de fotones ópticamente acoplado al centelleador 32; y un escudo de radiación 36 que rodea el centelleador 32 y el contador de fotones 34. El centelleador 32 puede estar provisto de una longitud de fibra óptica fluorescente, que absorbe la radiación Beta (e^-) generada por la desintegración de ^{82}Rb para producir un fotón. El contador de fotones 34 (que puede ser, por ejemplo, un detector H7155 fabricado por Hamamatsu) detecta fotones incidentes y genera una señal de detección 38 correspondiente a cada fotón detectado. El blindaje 36, que puede estar constituido por plomo (Pb), sirve para proteger el centelleador 32 y el contador de fotones 34 de la radiación gamma y beta ambiental. En algunas realizaciones, el escudo de radiación 36 tiene aproximadamente 1/2 pulgada de espesor en las proximidades de la fibra de rascado 32, y puede extenderse (en ambas direcciones) al menos 5 veces el diámetro externo de la línea de alimentación 33 de la fibra de centelleo 32. Esta disposición suprime efectivamente la entrada de radiación Gamma y Beta ambiental a lo largo del canal a través del cual pasa la línea de alimentación 33. Como resultado, se suprimen los fotones espurios, y la velocidad a la que los contadores de fotones se cuentan por el contador de fotones 34 será proporcional a la concentración de actividad de ^{82}Rb de la solución salina activa adyacente al centelleador 32. En las realizaciones ilustradas, el número de los fotones detectados dentro de un período de tiempo predeterminado se cuentan (por ejemplo, por el controlador 28), y el valor de recuento C_{det} se usa como un parámetro de actividad que es proporcional a la concentración de actividad de ^{82}Rb . Si se desea, una constante de proporcionalidad K entre el parámetro de actividad C_{det} y la concentración de actividad de ^{82}Rb se puede determinar empíricamente.

20 **[0019]** En funcionamiento, la bomba 6 y las válvulas 16, 24 se pueden controlar para solución salina de ruta a través del sistema 14 de acuerdo con diversos modos de funcionamiento, como puede verse en las FIGS. 6a-6d. Por lo tanto, por ejemplo, en un modo de "derivación a desecho" del sistema ilustrado en la FIG. 6a, las válvulas de generador y paciente 16, 24 están posicionadas para dirigir todo el flujo salino a través de la línea de derivación 18, y hacia el depósito de desechos 26. Este modo de operación es adecuado para inicializar el sistema 14 inmediatamente antes de comenzar una ejecución de elución.

25 **[0020]** La FIG. 6b ilustra un modo de "lavado de línea de paciente" del sistema 14, en el que las válvulas de generador y paciente 16, 24 están posicionadas para dirigir el flujo salino a través de la línea de derivación 18 y hacia fuera a través de la salida del paciente 10. Este modo de operación puede ser usado antes de una ejecución de elución para cebar (es decir, expulsar el aire de) la línea del paciente 40 en preparación para la inserción de la salida del paciente en, por ejemplo, una vena de un paciente. Al final de una ejecución de elución, este modo también puede usarse para eliminar cualquier actividad de ^{82}Rb que permanezca dentro de la línea de paciente 40 en el paciente, garantizando así que el paciente reciba la dosis de actividad completa requerida para la formación de imágenes de PET.

30 **[0021]** La FIG. 6c ilustra un modo de "espera de umbral" del sistema 14, en el que las válvulas 16, 24 del generador y del paciente están posicionadas para dirigir el flujo salino a través del generador 8, y al depósito 26 de residuos. Este modo de operación es adecuado durante el comienzo de una ejecución de elución, mientras que la concentración de ^{82}Rb se está aumentando desde cero, pero aún no ha alcanzado los niveles deseados. El lavado

de esta porción delantera del bolo ^{82}Rb 12 al depósito de residuos 26 evita exponer al paciente a una actividad innecesaria de ^{82}Rb y permite controlar de cerca la dosificación total de la actividad administrada al paciente.

La FIG. 6d ilustra un modo de "elución" del sistema 14, en el que la válvula del generador 16 se controla activamente mediante un circuito de control 42 desde el detector de positrones 20 para proporcionar un flujo salino a través del generador 8 y la línea de derivación 18. El generador 8 y los flujos de línea de derivación se recombinan (en 22) aguas abajo del generador 8 para producir una solución salina activa que tiene una concentración de actividad de ^{82}Rb deseada. La válvula 24 del paciente está posicionada para dirigir la solución salina activa a la salida del paciente 10.

[0023] En la descripción anterior, cada modo de funcionamiento se describe en términos de los pasos asociados en la realización de una carrera de elución para apoyar de formación de imágenes PET de un paciente. Sin embargo, se apreciará que este contexto no es esencial. Así, por ejemplo, uno o más de los modos operativos anteriores pueden usarse para facilitar la calibración del sistema, en cuyo caso la salida del paciente 10 estaría conectada a un vial de recogida dentro de un calibrador de dosis convencional (no mostrado), en lugar de un paciente.

[0024] Como se apreciará a partir de la discusión anterior, cada uno de los modos de funcionamiento del sistema de elución está controlado por la unidad de control 28 que opera bajo control de software. Como resultado, es posible implementar una amplia variedad de procesos automatizados, según sea necesario. Por lo tanto, por ejemplo, las ejecuciones de elución pueden ser totalmente automáticas, en base a los parámetros del objetivo ingresados por el usuario, lo que permite al usuario evitar la exposición innecesaria a la radiación. De manera similar, es posible automatizar la calibración del sistema deseada y los protocolos de detección de paso a nivel ^{82}Sr , lo que garantiza la consistencia y limita la exposición a la radiación de los usuarios. Un beneficio adicional del control del sistema de elución basado en software es que los registros de datos de cada ejecución de elución se pueden mantener fácilmente, lo que ayuda no solo a los diagnósticos del sistema, sino que también puede usarse para asegurar que se hayan satisfecho los parámetros de elución (por ejemplo, concentración de elución duración) especificada para la obtención de imágenes PET.

[0025] Como se describió anteriormente, en el modo "elución" de la operación (FIG. 6d), la válvula del generador 16 se controla activamente a través de un bucle de control 42 desde el detector de positrones 20 para proporcionar flujo de solución salina a través de tanto del generador 8 como por la línea 18. La recombinación del generador correspondiente y la derivación de los flujos salinos corriente abajo del generador 8 produce una solución salina activa que tiene una concentración de actividad de ^{82}Rb deseada. Preferiblemente, el bucle de control 42 se implementa utilizando un software adecuado que se ejecuta en el controlador 28. Los algoritmos representativos para implementar el bucle de control 42 se describen a continuación con referencia a las Figs. 7 y 8.

[0026] En la realización de la FIG. 7, el controlador 28 implementa un algoritmo de control basado en el umbral, en el que la válvula del generador 16 se controla mediante la comparación de la concentración de actividad medida con una concentración de actividad deseada. Si la concentración medida es mayor que la concentración deseada, la válvula 16 del generador dirige el flujo salino a la línea 18 de derivación en lugar de al generador 8, y viceversa.

[0027] En general, la carrera de elución está diseñada para generar una concentración de actividad diana ^{82}Rb que sigue una función deseada en el tiempo $C_M(t)$. En la realización de la FIG. 7, $C_M(t)$ es una función de onda cuadrada que tiene una concentración de actividad constante predeterminada C_M y duración (t_2-t_1) , como puede verse por la línea de puntos de la FIG. 7b. Estos parámetros pueden proporcionarse mediante la entrada explícita del usuario utilizando la interfaz de usuario 44 (FIG. 3), o calculados a partir de otros parámetros de entrada del usuario, tales como una dosis de actividad total y caudal de solución salina. Como se apreciará, el perfil de actividad diana $C_M(t)$ no necesita ser una función de onda cuadrada, se pueden usar otros perfiles, tal como una función de rampa, si se desea.

[0028] En algunas realizaciones, el perfil de actividad de destino $C_M(t)$ puede definir la concentración de actividad ^{82}Rb deseada en la salida de paciente 10. En tales casos, un perfil de destino ajustado $C'_M(t)$ se puede calcular en base a la velocidad de flujo seleccionada y longitud de línea de suministro del paciente, para tener en cuenta el deterioro de ^{82}Rb esperado (y por lo tanto la pérdida de actividad) en la línea de suministro del paciente 40 entre el detector de positrones 20 y la salida del paciente 10. Esta disposición es ventajosa porque permite que un usuario especifique una cantidad de actividad (ya sea concentración de actividad o dosis total) administrada al paciente, y el circuito de control 42 operará para coincidir con esta especificación, teniendo en cuenta la desintegración de ^{82}Rb dentro del sistema 14.

[0029] La FIG. 7a es un diagrama de flujo que ilustra un algoritmo de control de válvula basado en un umbral representativo que puede usarse en la realización de la FIG. 7. Para facilitar la ilustración, el diagrama de flujo de la FIG. 7a solo ilustra el lazo de control. No se muestran los pasos y el umbral del proceso, relacionados con la transición entre varios modos de operación.

[0030] En la preparación para una carrera de elución, un usuario introduce parámetros de destino para la elución. Estos parámetros pueden incluir tres cualquiera de: dosis de actividad total, concentración de actividad diana, duración de elución y velocidad de flujo salino. A partir de los parámetros introducidos, se puede calcular el

parámetro restante y, si se desea, obtener un perfil diana ajustado $C'_M(t)$ (paso S2).

[0031] Al inicio de la carrera de elución, un paso de "desviación para residuos" se utiliza opcionalmente para eliminar líneas y cebar la línea del paciente 40. A continuación, el controlador 28 abre la válvula de generador 16 (en el tiempo t_0 en la FIG. 7b) para colocar el sistema de elución 14 en el modo "en espera de umbral". Durante este período, el nivel de actividad detectado por el detector de positrones comenzará a incrementarse siguiendo el borde anterior de la curva 12 de bolo "natural" (FIG. 2a). Durante este período, la válvula del paciente 24 permanece cerrada, de modo que cualquier actividad eluida del generador 8 se pasa al depósito de residuos 26. Cuando la concentración de actividad detectada C_{det} supera el valor objetivo C_M , el controlador 28 abre la válvula del paciente 24 (en el tiempo t_1 en la FIG. 7b), y se desplaza a la modalidad "de elución" de funcionamiento.

[0032] Durante el modo de elución, el controlador 28 iterativamente obtiene un parámetro de concentración actualizado C_{det} (a S4), que indica la concentración de actividad instantánea en el detector de positrones. El parámetro de concentración C_{det} se compara luego con la concentración deseada C_{Mi} si C_{det} está por debajo de la concentración deseada C_M (en S6), la válvula del generador 16 se abre (en S8) para que la solución salina fluya a través del generador 8 para eluir la actividad de ^{82}Rb . Si C_{det} está por encima de la concentración C_M deseada (en S10), la válvula de generador 16 está cerrada (en S12) de modo que la solución salina fluya a través de la línea de derivación 18. Como puede verse en la FIG. 7b, debido al retraso en la respuesta, el resultado de esta operación es un perfil de concentración de actividad de diente de sierra 46 centrado en la concentración diana C_M (o C'_M). Al final del recorrido de elución (tiempo t_2 en la FIG. 7b), el controlador 28 cierra la válvula del generador 16 y coloca el sistema de elución 14 en el modo "lavado de línea de paciente", que finaliza la elución de la actividad de ^{82}Rb desde el generador 8 y vacía cualquier actividad restante de ^{82}Rb dentro de la línea de paciente 40 en el paciente.

[0033] La FIG. 7c ilustra el perfil de concentración de actividad administrado al paciente como resultado del proceso descrito anteriormente. Como se puede ver en la FIG. 7c, ninguna actividad ^{82}Rb se administra al paciente durante el modo "en espera de umbral" (t_0-t_1). Durante el modo de "elución" (t_1-t_2), la concentración de actividad 46 sigue un patrón de diente de sierra centrado en la concentración diana C_M (o C'_M). Finalmente, en el modo "Enjuague de línea de paciente" (siguiendo t_2) la concentración de actividad cae rápidamente cuando se termina la elución ^{82}Rb y se añade la actividad residual desde la línea de suministro del paciente 40.

[0034] como se apreciará, la precisión con la que la concentración de actividad administrada sigue el perfil de diana $C_M(t)$ depende en gran medida del volumen de línea entre el punto de fusión 22 y el detector de positrones 20. En algunos casos, son aceptables excursiones relativamente grandes del perfil diana $C_M(t)$. Sin embargo, la respuesta del bucle de control es tal que la diferencia no puede ser reducida después de un cierto límite. Como resultado, el "error" entre el perfil diana $C_M(t)$ y el perfil de concentración administrado 46 (FIG. 7c) no puede eliminarse en la realización de la FIG. 7. Una técnica de modulación pulso-anchura que supera esta limitación se describe a continuación con referencia a la FIG. 8.

[0035] La forma de realización de la FIG. 8 difiere de la de la FIG. 7 principalmente en la forma en que se controla la válvula 16 del generador. En la realización de la FIG. 7, la válvula de generador 16 se abre o se cierra en base a una comparación entre la concentración de actividad detectada C_{det} y la concentración de actividad deseada. Por el contrario, en la realización de la FIG. 8, la válvula del generador se abre y cierra continuamente a una frecuencia predeterminada. Se puede usar cualquier frecuencia deseada, dependiendo principalmente de las propiedades físicas de la válvula generadora 16. En algunas realizaciones, se puede usar una frecuencia de entre 1 y 10 Hz (por ejemplo, 5 Hz). Para controlar la dosificación del flujo salino entre el generador 8 y la línea de derivación 18, el ciclo de trabajo de la válvula 16 es variado. Así, por ejemplo, un ciclo de trabajo de "0" puede tener el efecto de dirigir todo el flujo salino a través de la línea de derivación 18, y un ciclo de trabajo de "100" dirige todo el flujo salino a través del generador 8. Un ciclo de deber entre estos límites divide el flujo salino entre el generador 8 y la línea de derivación 18 de acuerdo con el valor del ciclo de trabajo. La precisión con la que se puede dividir el flujo salino entre el generador 8 y la línea de derivación 18 estará determinada por un tamaño de paso de ajuste mínimo, que puede ser un valor programable.

[0036] Como se describió anteriormente, la cantidad de ^{82}Rb eluido del generador 8, para cualquier tasa de flujo dada, dependerá de la historia reciente de uso del sistema de elución 14, y la velocidad de producción instantánea de ^{82}Rb dentro del generador 8. Por consiguiente, es posible mejorar la precisión del sistema de elución 14 implementando un algoritmo de control predictivo, en el que los modelos de la válvula 16 y el rendimiento del generador se usan para predecir la cantidad de actividad de ^{82}Rb que se eluirá del generador 8 para una configuración de ciclo de trabajo dada.

[0037] En particular, el rendimiento del generador se puede modelar para predecir la cantidad de actividad ^{82}Rb que se eluyó desde el generador para una tasa de flujo dada, como se describirá en mayor detalle a continuación. En algunas realizaciones, se usa un calibrador de dosis (no mostrado) para medir el rendimiento del generador en términos, por ejemplo, de la concentración de actividad de ^{82}Rb frente al volumen eluido. Estos datos pueden usarse para predecir la concentración de actividad de ^{82}Rb eluida para cualquier tasa de flujo de solución salina dada.

[0038] Además, la respuesta de la válvula generadora puede ser modelada para permitir una predicción de la tasa

de flujo a través del generador para cualquier caudal de solución salina total dada (como se determinó por el ajuste de control de la bomba) y el ciclo de trabajo de válvula. En algunas realizaciones, la respuesta de la válvula se puede modelar en términos de parámetros respectivos que definen límites de ciclo de trabajo superior e inferior. PI_{max} y PI_{min} , y una relación de flujo vs. pendiente de ciclo de trabajo L entre los límites superior e inferior. Con esta disposición, el límite superior del ciclo de trabajo PI_{max} representa el valor más allá del cual se considera que todo el flujo se dirige al generador 8. Por el contrario, el límite inferior del ciclo de trabajo PI_{min} representa el valor por debajo del cual se considera que todo el flujo se dirige a la línea de derivación 18. La relación de flujo vs. pendiente C del ciclo de trabajo define el cambio en la relación entre los flujos respectivos a través del generador 8 y la línea de derivación 18 para valores de ciclo de trabajo que se encuentran entre los límites superior e inferior.

[0039] En los casos en que la respuesta de la válvula no es lineal, puede ser ventajoso sustituir la relación de flujo vs. parámetro de pendiente de ciclo de trabajo L con uno o más parámetros que definen una curva de respuesta de la válvula matemática.

[0040] Al inicio de la carrera de elución, el controlador 28 abre la válvula del generador 16 (en el tiempo t_0 en la FIG. 8b) para colocar el sistema de elución en el modo de "en espera de umbral". Durante este período, el nivel de actividad detectado por el detector de positrones 20 comenzará a aumentar gradualmente siguiendo el borde anterior de la curva de bolo 12 natural (FIG. 2a). Durante este período, la válvula 24 del paciente permanece cerrada, de modo que cualquier actividad eluida del generador pasa al depósito de residuos 26. Cuando la concentración de actividad detectada alcanza la concentración diana C_M (o el objetivo ajustado C'_M , según el caso), el controlador 28 abre la válvula del paciente 24 (en el tiempo t_1 en la FIG. 8b), y se desplaza a la modalidad "de elución" de funcionamiento.

[0041] Durante el modo de elución, el controlador 28 implementa un algoritmo de control predictivo en el que se utiliza datos de rendimiento del generador previamente almacenados (en S14) para estimar una relación de flujo que producirá la actividad de concentración diana C_M (o C'_M) en el detector de positrones 20, para la velocidad de flujo seleccionada de la ejecución de elución. Esta relación de flujo estimada (predicha) se usa entonces para controlar el ciclo de trabajo de la válvula generadora 16. El controlador 28 obtiene luego un parámetro de concentración actualizado C_{det} (en S16), que indica la concentración de actividad instantánea en el detector de positividad 20. El parámetro de concentración C_{det} se compara entonces con la concentración diana C_M (o C'_M) para obtener una función de error ΔC (en S18). En función del valor de la función de error ΔC , se ajusta el ciclo de trabajo de la válvula de generador 16. Si $\Delta C < 0$ (paso S20), el ciclo de trabajo se incrementa (en S22) de modo que proporcionalmente más solución salina fluye a través del generador 8 para eluir más actividad de ^{82}Rb . Si $\Delta C > 0$ (paso S24), el ciclo de trabajo se reduce (en S26) de modo que proporcionalmente más salinidad fluye a través de la línea de derivación 18. Si no se cumple ninguna condición, el ciclo de trabajo se mantiene en su estado actual (S28). Como se puede ver en la FIG. 8b, el resultado de esta operación es un perfil de concentración de bajo error 48 que coincide estrechamente con la concentración diana C_M (o C'_M). Al final del recorrido de elución (tiempo t_2 en la FIG. 8b), el controlador 28 cierra la válvula del generador 16 (es decir, reduce el ciclo de trabajo a "0") y coloca el sistema de elución 14 en el modo "nivel de línea del paciente", que termina la elución de ^{82}Rb de actividad del generador 8 y vacía cualquier actividad ^{82}Rb restante dentro de la línea de paciente 40 en el paciente.

[0042] La FIG. 8c ilustra el perfil de concentración de actividad 48 administrado al paciente como resultado del proceso descrito anteriormente. Como se puede ver en la FIG. 8c, ninguna actividad de ^{82}Rb se administra al paciente durante el modo "Espera de umbral" (t_0 - t_1). Durante el modo "elución" (t_1 - t_2), la concentración de actividad sigue de cerca la concentración diana C_M (o C'_M). Finalmente, en el modo "Enjuague de línea de paciente" (después de t_2) la concentración de actividad cae rápidamente a medida que finaliza la elución de ^{82}Rb y se descarga la actividad residual desde la línea de suministro del paciente 40.

[0043] En la práctica, se ha encontrado que el algoritmo de control predictivo descrito anteriormente produce una concentración de actividad ^{82}Rb que coincide estrechamente con el perfil diana deseado $C_M(t)$, excepto durante los primeros segundos de la elución, donde pueden ocurrir errores de predicción significativos. En los casos en los que toda la actividad del generador debe eluirse para alcanzar la dosis total solicitada, este error debe ser tolerado. Sin embargo, en otros casos, es posible eliminar el error al retrasar el inicio del modo de operación de "elución". Así, por ejemplo, durante el modo "en espera de umbral", el nivel de actividad detectado C_{det} puede ser monitoreado y comparado con un umbral (por ejemplo, 90% de la concentración diana C_M). Cuando se alcanza el nivel umbral, el bucle de control 42 de la válvula del generador comienza a funcionar como se describió anteriormente con referencia a las FIGS. 8a y 8b, pero la válvula 24 del paciente permanece cerrada de modo que la solución activa continúa siendo dirigida al depósito de residuos 26. Después de un retraso predeterminado, la válvula 24 del paciente se abre para comenzar a suministrar solución salina activa a la salida del paciente 10. La duración del retraso puede calcularse en función de la actividad relativa de la elución. Por ejemplo, en las eluciones en las que la concentración de actividad diana C_M es inferior al 10% de la concentración máxima que puede producir el generador 8, se puede usar un retraso de aproximadamente 10 segundos. Por el contrario, para las eluciones en las que la concentración de actividad diana C_M es más de aproximadamente el 70% de la concentración máxima que puede producir el generador 8, no se requiere ninguna demora. Para las eluciones en las que la concentración de actividad diana se encuentra entre estos dos límites, se puede calcular un retraso intermedio.

[0044] Como se describió anteriormente, el algoritmo de control predictivo utiliza datos de rendimiento del generador almacenados para modelar el rendimiento del generador y así permitir la predicción de una relación de flujo de válvula (o, equivalentemente, ciclo de trabajo) que producirá la concentración de actividad diana C_M (o C'_M) en el detector de positrones 20. Una forma de obtener los datos de rendimiento del generador es calibrar el sistema de elución 14 realizando una ejecución de elución predefinida con la salida del paciente 10 conectada a un calibrador de dosis convencional (p. ej., un Capintec CRC-15). Dicha ejecución de elución de calibración permite que el calibrador de dosis se use para medir el rendimiento del generador en términos de, por ejemplo, concentración de actividad de ^{82}Rb frente al volumen eluido. Esta información puede usarse para predecir concentración de actividad ^{82}Rb eluida, para cualquier caudal de solución salina dado, con una precisión que disminuirá gradualmente con el tiempo transcurrido desde la ejecución de la calibración. Repetir la ejecución de calibración a intervalos regulares (por ejemplo, una vez por día) permite actualizar los datos de rendimiento del generador para rastrear los cambios en el rendimiento del generador a medida que el generador 8 envejece, y así poder predecir la relación de flujo precisa entre sucesivas ejecuciones de calibración. Si se desea, las eluciones de calibración se pueden programar para que se ejecuten automáticamente, por ejemplo, como parte de un protocolo diario, lo que garantiza la precisión del sistema y al mismo tiempo limita el potencial de error humano.

[0045] Preferiblemente, ejecuciones de elución de calibración se realizan a la misma velocidad de flujo (por ejemplo, 15 ml/min), y durante el mismo tiempo (por ejemplo, 1 minuto). Esto permite utilizar la semivida conocida de los ^{82}Rb (76 segundos) para predecir el tiempo de disminución de actividad detectado por el calibrador de dosis. Una diferencia entre el tiempo de decaimiento predicho y real indica un avance de ^{82}Sr . En consecuencia, el avance de ^{82}Sr puede detectarse automáticamente como parte de un protocolo de calibración del sistema programado, muestreando el nivel de actividad en el calibrador de dosis a intervalos regulares durante la duración de cada ejecución de elución de calibración, y durante un período predeterminado después de la finalización de la ejecución de calibración. Los datos de calibración resultantes registran el nivel de actividad dentro del calibrador de dosis, como tanto una función del tiempo como de volumen de la solución salina activa. Los datos de calibración recopilados durante la elución permiten la predicción de la curva de decaimiento de ^{82}Rb una vez que se ha detenido la elución. La comparación entre esta curva de disminución pronosticada y los datos de calibración recogidos después de la elución permite la detección de ^{82}Sr .

[0046] Los datos de calibración recogidas durante la elución se pueden utilizar también para calcular la constante de proporcionalidad K entre el parámetro de actividad C_{det} y la concentración de actividad de ^{82}Rb . En particular, la actividad instantánea detectada por el calibrador de dosis durante la elución de calibración es la convolución de la concentración de actividad y la curva de decaimiento de ^{82}Rb bien conocida. Ya que se conoce la velocidad de flujo volumétrico salino, los datos de calibración recogidos durante la elución se pueden usar para calcular la concentración de actividad real de la solución salina activa que entra en el calibrador de dosis y, por lo tanto, la constante de proporcionalidad K .

[0047] En la descripción anterior, el algoritmo de control predictivo utiliza datos de rendimiento del generador almacenados para predecir un ciclo de trabajo de la válvula que producirá la concentración de actividad diana C_M (o C'_M) en el detector de positrones, y esta estimación se usa para controlar la válvula del generador 16. A continuación se calcula un error ΔC entre el parámetro de concentración detectado C_{det} y la concentración de actividad diana C_M y se usa para ajustar la relación de flujo (ciclo de trabajo) de la válvula del generador 16. Este error también se puede utilizar como entrada de datos para un algoritmo de autoajuste para actualizar los parámetros de respuesta de la válvula del generador. Esta funcionalidad es útil para garantizar la precisión del algoritmo de control predictivo, así como para compensar los cambios en el rendimiento de la válvula debido, por ejemplo, al envejecimiento y desgaste de los componentes.

[0048] En algunas realizaciones, el algoritmo de autoajuste utiliza datos de error acumulado durante un número de carreras de elución. Así, por ejemplo, durante cada ejecución de elución, pueden calcularse relaciones de flujo deseadas (por ejemplo, basadas en la velocidad de flujo salino, concentración de actividad diana C_M y datos de rendimiento del generador almacenados) y valores de función ΔC almacenados en función de relación de flujo deseada. La acumulación del valor de error en función de la relación de flujo sobre un número de ejecuciones de elución puede procesarse para obtener un error de pendiente ΔL . Este error puede usarse para ajustar incrementalmente la relación de flujo vs. el parámetro de pendiente de ciclo de trabajo L del valor para conducir el error de pendiente ΔL hacia cero.

[0049] El límite de ciclo de trabajo superior PI_{max} puede ajustarse en base a datos de error acumulados durante eluciones en las que la concentración de actividad predicha del generador no puede satisfacer el valor diana deseado C_M . Esta situación puede ocurrir durante las ejecuciones de elución realizadas hacia el final de la vida útil del generador 8, cuando las tasas de producción de ^{82}Rb son las más bajas. Cuando la concentración de actividad predicha del generador 8 es menor que el valor objetivo deseado C_M , el algoritmo de control predictivo operará para establecer el ciclo de trabajo en su valor límite superior PI_{max} . En esta condición, si el parámetro de concentración medido C_{det} es menor que el valor diana C_M , el valor de la función de error ΔC será un valor distinto de cero, y el bucle correctivo (FIG. 8a) intentará aumentar el ciclo de trabajo. Si no se produce un aumento adicional en el parámetro de concentración C_{det} (como se indica por un cambio en el valor de función ΔC), entonces el valor límite superior PI_{max} puede reducirse en un tamaño de paso predeterminado (por ejemplo, 10^{-5}). Por otra parte, si la

operación del bucle correctivo produce un aumento en la concentración detectada C_{det} , la pendiente de los datos de error puede usarse para aumentar el valor límite superior. PI_{max} .

5 [0050] Si se desea, un enfoque similar se puede utilizar para corregir la histéresis de la válvula 16. La histéresis se refiere a un sistema de comportarse de manera diferente dependiendo de la dirección de cambio de un parámetro de entrada, por lo general implica una respuesta retardada. En el caso de una válvula de pinza de dos estados del tipo ilustrado en la FIG. 4, las latencias de apertura y cierre pueden diferir. Esta histéresis de válvula se manifiesta en el algoritmo de control de elución basado en el umbral descrito anteriormente con referencia a la FIG. 7, y aparece como una diferencia entre una duración de elución predicha (requerida para alcanzar una dosis de actividad eluida deseada) y la duración real de elución requerida para obtener esa dosis. En consecuencia, controlando el tiempo de elución real para las pruebas de elución del tipo "dosis de actividad total", es posible calcular un factor de histéresis H , que se puede aplicar al punto de ajuste de umbral (es decir, la concentración de actividad diana C_M) para compensar la histéresis de la válvula.

15 [0051] En las realizaciones anteriores, la válvula de generador se controla como una válvula de dos estados, que es está "encendida" para dirigir todo el flujo de solución salina en el generador 8; o "apagada" para dirigir todo el flujo de solución salina a la línea de derivación 18. En la realización de la FIG. 7, la válvula de generador 16 se controla precisamente de esta manera, en respuesta a una comparación de umbral. La FIG. 8 muestra que la válvula 16 se activa de forma continua a una frecuencia predeterminada (por ejemplo, 5 Hz) y el ciclo de trabajo se ajusta para emular una válvula distribuidora variable continua (o escalonada). Los controles son particularmente adecuados para realizaciones en las que la válvula de la FIG. 4, por ejemplo, está controlada por un solenoide y un resorte. Sin embargo, se apreciará que se podría usar una válvula continuamente variable, si se desea. Por ejemplo, la posición de la válvula de la FIG. 4 podría controlarse mediante un servomotor, en cuyo caso podría obtenerse una dosificación precisa del flujo de solución salina entre el generador y las líneas de derivación sin ciclar la válvula entre los estados "encendido" y "apagado". de diferentes técnicas de control de válvulas generadoras implicaría las diferencias correspondientes en la señal de control de la válvula y los parámetros de respuesta. Sin embargo, en base a las enseñanzas proporcionadas en este documento, se considera que todas estas modificaciones estarán dentro del alcance de los expertos en la materia y, por lo tanto, se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

30 [0052] Las FIGS. 9-14 representan realizaciones adicionales de la invención.

35 [0053] La FIG. 9 es un diagrama de bloques que ilustra esquemáticamente los principales elementos de un sistema de elución de Rubidio de acuerdo con otra realización de la presente invención. El sistema de elución de Rubidio de la FIG. 9 puede tener elementos similares al sistema de elución de Rubidio de la FIG. 1. El sistema de elución de Rubidio de la FIG. 9 también puede tener elementos adicionales. Estos elementos adicionales pueden incluir uno o más de una impresora 50 y un puerto USB 52 (bus universal en serie u otro puerto de comunicaciones), un detector de presión 62, un calibrador de dosis 56, un regulador de flujo 66 y un UPS (fuente de alimentación ininterrumpida.) 54.

40 [0054] El sistema de elución de Rubidio de la FIG. 9 puede usarse para evaluar diversos aspectos del sistema, como una concentración de ^{82}Rb , ^{82}Sr o ^{85}Sr en un fluido que se eluye del generador, el volumen del fluido que se eluye del generador o la presión del fluido que fluye a través de al menos una porción del sistema. La información sobre estos aspectos del sistema puede ser reunida por varios elementos del sistema y enviada al controlador. El controlador y/o la computadora de la interfaz de usuario (que puede comprender un procesador y memoria) pueden analizar estos datos recopilados para evaluar el estado del sistema.

45 [0055] Como se muestra, el detector de presión 62 está configurado para detectar la presión en línea de la línea de derivación, y para transmitir información acerca de esta presión al controlador. El detector de presión puede configurarse para detectar la presión en línea en cualquier otro lugar dentro del sistema, tal como la línea de alimentación (línea de suministro de solución salina).

50 [0056] La computadora de interfaz de usuario se representa como conectada a una impresora 50 y que tiene un puerto USB. La interfaz de usuario de la computadora de interfaz de usuario se puede usar para generar una salida en la interfaz de usuario que recomiende un curso de acción o no se tome ninguna medida, basada en el resultado de la evaluación. La impresora 50 se puede usar para imprimir información sobre la estado del sistema, como una concentración de ^{82}Rb , ^{82}Sr o ^{85}Sr en un fluido que se eluye del generador, el volumen del fluido que se eluye del generador o la presión del fluido que fluye a través de al menos una parte del sistema. El puerto USB se puede usar para almacenar una indicación del resultado de la evaluación en una ubicación de memoria, como una unidad flash.

55 [0057] Además, el equipo de interfaz de usuario puede estar configurado para comunicarse con un equipo remoto, tal como un servidor, o un servicio de la nube. La computadora de interfaz de usuario puede cargar una indicación del resultado de la evaluación a una computadora a través de una red de comunicaciones. La computadora remota puede recopilar información de múltiples computadoras y usar esta información recopilada para identificar el estado de un solo sistema de elución o estadísticas agregadas para múltiples sistemas de elución $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$.

[0058] El sistema de elución de la FIG. 9 puede tener adicionalmente un calibrador de dosis 56. El calibrador de dosis puede usarse en lugar de la salida del paciente, o además de la salida del paciente, junto con una válvula que puede configurarse para dirigir el fluido a la salida del paciente o al calibrador de dosis. El calibrador de dosis 56 puede comprender un vial 58 (tal como un vial de 50 mL) que recoge el fluido cuando sale del sistema de elución. El calibrador de dosis 56 puede estar acoplado de forma comunicativa al controlador y configurado para enviar información al controlador, como una concentración de actividad de ^{82}Rb , ^{82}Sr o ^{85}Sr en un fluido que se eluye del generador, o el volumen del fluido que se eluye del generador. El calibrador de dosis 56 puede incluir un material de blindaje de radiactividad.

[0059] En ciertas realizaciones, el sistema se realiza en un carro portátil que alberga algunos o todos del generador, procesador, bomba, memoria, línea del paciente, línea de derivación, detector de positrones, y calibrador de dosis. FIGS. 9A, 9B y 9C representan vistas del sistema incorporado en dicho carro portátil 68. El carro 68 puede comprender un interior 70 que está revestido con un material que absorbe la vibración. Entre otros elementos, la FIG. 9A representa la impresora 50 y un controlador de calibrador de dosis 57. Entre otras características, la FIG. 9B representa un calibrador de dosis 56, una línea de paciente 40 (a veces denominada línea de calibración de dosis), un generador 8 que tiene una solución salina en 35 y una salida 33 para medir actividad de ^{82}Rb en el generador 8, un recipiente de recogida de residuos 26, una línea de desecho 60, un sensor de presión 62 (representado aquí como acoplado a la línea de derivación), una junta en Y 64 en la que puede fluir solución salina, un regulador de flujo 66 en la línea de derivación, una línea de generador en 5, y una bomba peristáltica 6. Entre otras características, la FIG. 9C representa una interfaz de usuario 44 que comprende un monitor de pantalla táctil, y un mango 45 para empujar el carro.

[0060] La FIG. 10 es un diagrama de flujo que ilustra operaciones ejemplares para evaluar el flujo volumétrico de un sistema de elución de Rubidio. Se puede apreciar que hay realizaciones de la invención que no implementan todas las operaciones de la FIG. 10 (y las Figuras 11-13), o implementan las operaciones representadas en un orden diferente al que se representa.

[0061] Las operaciones comienzan con recuperar un "último" valor de volumen más recientemente detectado. Este puede ser el volumen de fluido eluido por el generador desde que el generador fue reemplazado por última vez. A continuación, se inicia el flujo de fluido a través del generador. El volumen de fluido que pasa a través del generador (a veces denominado columna) puede monitorearse y ese volumen puede registrarse periódicamente. En el ejemplo representado, el volumen se registra una vez por segundo. El volumen grabado se puede comparar con un valor umbral, por ejemplo, 30L. Cuando el volumen registrado es menor que un límite de volumen máximo especificado, las operaciones vuelven a monitorear el volumen de fluido que pasa a través del generador. Cuando el volumen registrado alcanza el límite, el controlador puede configurarse para evitar que el sistema realice eluciones adicionales hasta que se reemplace el generador.

[0062] La FIG. 11 es un diagrama de flujo que ilustra operaciones ejemplares para una evaluación de control de calidad periódica de un sistema de elución de Rubidio. Como se representa, las operaciones pueden comenzar verificando opcionalmente la constancia del calibrador de dosis, y luego preparando un vial (tal como un vial de 50 mL) en un calibrador de dosis, tal como el calibrador de dosis representado en la FIG. 9. A continuación, la evaluación del control de calidad puede comenzar. Se puede enviar cierta cantidad de fluido a través del sistema para que se desperdicie. Este líquido puede ser una solución salina inactiva que se utiliza para eliminar cualquier solución salina activa residual que pueda estar presente en el sistema. Por ejemplo, el fluido puede enviarse a través de la línea de derivación, evitando el generador.

[0063] A continuación, más líquido puede ser enviado a través del generador al calibrador de la dosis y una concentración de ^{82}Rb se puede calcular para este fluido. La concentración de ^{82}Rb se puede controlar periódicamente, por ejemplo, una vez por segundo durante 30 minutos. Además, se puede medir una vida media de ^{82}Rb en el fluido para garantizar que nadie manipule el sistema. Donde no se mida una caída continua, puede indicar que se ha producido una alteración o un mal funcionamiento del sistema, y se puede generar un error.

[0064] Donde haya un isótopo del fluido que tiene una vida media de aproximadamente 76 segundos, se pueden determinar las concentraciones respectivas de otros restos radiactivos en el fluido. Por ejemplo, se puede determinar la concentración de ^{82}Sr y ^{85}Sr en el fluido. A continuación, se puede determinar una relación de la concentración de ^{82}Rb a ^{82}Sr , y una relación de la concentración de ^{82}Rb a ^{85}Sr . Estas relaciones pueden luego registrarse en un registro de datos.

[0065] A continuación, se puede tomar una medida de la concentración de un resto radiactivo en relación con el USP aplicable (estándar de la Convención Farmacopea de Estados Unidos), y las acciones tomadas a partir de esta medición. Cuando el valor medido alcanza un umbral máximo (por ejemplo, al menos 50%) del estándar USP aplicable, el sistema puede colocarse en un estado de fallo o error, y no se realizarán más eluciones del paciente hasta que el generador haya sido reemplazado y/o una evaluación muestra que la concentración de un resto radiactivo en relación con el USP está en un nivel aceptable. Cuando el valor medido es menor que un nivel de advertencia del estándar USP aplicable (por ejemplo, 20% del mismo), las eluciones pueden ocurrir normalmente, y los pacientes tratados. Cuando el valor medido se encuentra entre los umbrales de advertencia y límite, se puede

tratar a un número delimitado de pacientes (cuatro ejemplos, de uno a cuatro pacientes) antes de que se requiera una evaluación o calibración adicional. Tal como se muestra, cuando el valor medido es al menos el 20% pero inferior al 50% del estándar de USP aplicable, hasta cuatro pacientes pueden ser tratados por el sistema de elución antes de que se requiera una evaluación adicional.

5 **[0066]** Las operaciones de la FIG. 11 (o las FIGS. 10 o 12-13) pueden realizarse periódicamente, tal como una vez por día. Por ejemplo, cuando se determina que no se ha realizado ninguna evaluación dentro de un período de tiempo predeterminado anterior al momento particular (por ejemplo, en la última hora, dos horas, cuatro horas, seis horas, ocho horas, doce horas, dieciocho horas, 24 horas, 36 horas o 48 horas), el sistema puede requerir que se realice una evaluación antes de realizar una elución adicional. En otras realizaciones, cuando se determina según la evaluación realizada que la concentración de ^{82}Sr o ^{85}Sr está por encima de un umbral, puede realizarse una elución de descarga antes de realizar una elución del paciente. Una elución por descarga se puede considerar como una elución que vacía el sistema, por ejemplo, al ejecutar una solución salina inactiva a través del sistema a través de la línea de derivación. La elución de un paciente puede considerarse una elución que administra solución salina que contiene un resto activo para un paciente con fines de tratamiento médico. Alternativamente, cuando la concentración de ^{82}Sr o ^{85}Sr está por encima de un umbral, las realizaciones de la invención pueden evitar que se realice una elución del paciente hasta que se haya llevado a cabo una elución de enjuague y una elución de calibración exitosa.

20 **[0067]** La FIG. 12 es un diagrama de flujo que ilustra operaciones ejemplares para la detección de cualquier mal funcionamiento en un sistema de elución de Rubidio. Como se muestra, las operaciones comienzan con el inicio de una elución. Entonces, se mide un parámetro, tal como la presión en línea, en este caso por el detector de presión de la FIG. 9, que envía mediciones de presión al controlador de la FIG. 9. El controlador puede evaluar esta presión. Si la presión está fuera de un rango aceptable, la bomba que bombea fluido al generador y la línea de derivación se apaga o se detiene. Donde la presión está dentro de los límites, la elución puede continuar, y la presión puede ser monitoreada adicionalmente. Se puede realizar una verificación similar con respecto al dispositivo de bombeo. Por ejemplo, el controlador puede comparar periódicamente la velocidad actual de la bomba con la velocidad solicitada. Si la diferencia excede de un margen aceptable, se detiene la elución del controlador. Finalmente, el controlador puede verificar continuamente el estado de cada válvula de pinza. Si una válvula de pinza no está sincronizada con el estado esperado, se indica un error y el controlador detiene la elución. Por lo tanto, la memoria de los sistemas actuales puede contener instrucciones ejecutables por el procesador que, cuando se ejecutan en el procesador, hacen que el sistema pare la bomba en respuesta a la determinación de un mal funcionamiento, por ejemplo, de la bomba, del sensor de presión, de una válvula de pinza, o del contador de fotones.

35 **[0068]** La FIG. 13 es un diagrama de flujo que ilustra operaciones de ejemplo para la monitorización de la actividad de un sistema de elución de Rubidio. Las operaciones comienzan con una elución del paciente. Mientras que se produce la elución del paciente, la actividad en tiempo real se monitoriza con un tubo fotomultiplicador (PMT), tal como en el detector e+ de la FIG. 9. Estos datos monitorizados pueden enviarse al controlador de la FIG. 9. Además de enviar datos al controlador, los datos pueden ser grabados. Como se representa, los datos se graban periódicamente (por ejemplo, una vez por segundo) y se guardan en un archivo, tal como un archivo en la computadora de interfaz de usuario de la FIG. 9. La combinación de enviar datos al controlador y registrar los datos puede continuar durante la elución del paciente. Cualquier malfuncionamiento de PMT detectado por el controlador durante el proceso puede desencadenar una interrupción de la elución.

45 **[0069]** La FIG. 14 es un diagrama de bloques que ilustra esquemáticamente los principales elementos utilizados en el cierre de una bomba de un sistema de elución de Rubidio. Se representa una computadora, que puede ser la computadora de interfaz de usuario de la FIG. 9, un controlador, que puede ser el controlador de la FIG. 9, y una bomba, que puede ser la bomba de la FIG. 9. El controlador se representa como acoplado comunicativamente tanto a la computadora como a la bomba. Cuando el controlador pierde la comunicación con la computadora (que puede incluir un procesador), el controlador detecta esto y puede apagar la bomba en respuesta. Esto se puede hacer como una función de seguridad, de modo que el sistema solo funciona cuando se produce una supervisión de seguridad suficiente o para evitar que los usuarios manipulen el sistema y, posiblemente, que el sistema funcione de manera insegura.

55 **[0070]** A través de la implementación de las operaciones de las FIGS. 10-14, se pueden lograr los siguientes aspectos de la verificación de control de calidad totalmente automatizada. Se puede realizar una verificación de la constancia diaria del calibrador de dosis. Se puede desperdiciar un enjuague diario del sistema. La línea del paciente puede cebarse automáticamente. La velocidad de flujo puede calibrarse para cada nuevo generador. El volumen total que pasa a través del generador puede ser monitoreado y registrado en un archivo de datos. Se puede realizar una verificación automática diaria de los niveles de ^{82}Sr y ^{85}Sr , con la disminución controlada para garantizar que el vial no se elimine prematuramente. La verificación de la presión se puede realizar durante cada elución para garantizar la seguridad del paciente y para predecir cualquier problema con el generador (por ej., aumentar la presión puede ser indicativo de bloqueos en la línea o en la columna del generador). Un tubo fotomultiplicador en línea permite una determinación precisa de la cantidad de actividad inyectada: (1) una determinación precisa de la radioactividad recibida por el paciente; (2) una inyección de la cantidad adecuada de actividad en función del tamaño del paciente (por ejemplo, tan bajo como 37 MBq para pacientes pediátricos, y tan alto como 370 MBq para

pacientes obesos); (3) permite la tendencia en uso en cada generador; y (4) permite tres modelos de infusión: caudal constante, volumen constante y velocidad de actividad constante. Los datos no específicos del paciente pueden cargarse diariamente desde cada sistema de elución a un servidor remoto. Los datos pueden ser recuperados por el fabricante del generador, y se puede determinar el rendimiento del generador de uso. Esto permite un control diario del rendimiento del generador y del infusor y de la intervención preventiva antes de que los pacientes se vean afectados. Se pueden enviar comentarios constantes desde la computadora a la bomba peristáltica. Si la interfaz de usuario no funciona, la bomba peristáltica puede cerrarse para evitar riesgos para el paciente.

[0071] Las realizaciones de la invención pueden implementarse en un sistema informático que comprende un procesador, y una memoria acoplada de forma comunicativa al procesador cuando el sistema está en funcionamiento, teniendo la memoria instrucciones ejecutables del procesador, que cuando se ejecuta en el procesador, hace que el sistema realice las realizaciones de la invención. Las realizaciones de la invención también se pueden implementar como un método implementado por computadora. Adicionalmente, las realizaciones de la invención pueden implementarse como instrucciones ejecutables por computadora almacenadas en medios de almacenamiento legibles por computadora. Los medios de almacenamiento legibles por computadora se pueden distinguir de los medios de comunicación legibles por computadora que incluyen señales de transmisión.

[0072] Las realizaciones de la invención anteriormente descritas pretenden ser solamente ejemplares.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Reivindicaciones

1. Un sistema de elución $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ (14), que comprende: un generador $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ (8);

5 un procesador; y

una memoria acoplada comunicativamente al procesador cuando el sistema está operativo, la memoria lleva instrucciones ejecutables por el procesador que, cuando se ejecutan en el procesador, hacen que el sistema al menos:

10 comience a evaluar una concentración de ^{82}Rb , ^{82}Sr , o ^{85}Sr en un fluido que se eluye del generador, el volumen del fluido que se eluye del generador, o la presión del fluido que fluye a través de al menos una porción del sistema; cuando se completa la evaluación,

15 genere un resultado en una interfaz de usuario (44) que recomiende un curso de acción o ningún curso de acción, basado en el resultado de la evaluación, o almacene una indicación del resultado de la evaluación en una ubicación de memoria, y cargue la indicación del resultado de la evaluación a una computadora a través de una red de comunicaciones; y

20 cuando se interrumpe la evaluación, deteniendo el generador para evitar que el usuario eluda el control de calidad,

caracterizado porque la evaluación comprende:

25 la determinación de una relación de la concentración de ^{82}Sr a ^{82}Rb y una relación de la concentración de ^{85}Sr a ^{82}Rb en el fluido, y

en el que la memoria también contiene instrucciones que, cuando se ejecutan en el procesador, hacen que el sistema al menos:

30 en respuesta a la determinación de que una relación de la concentración de ^{82}Sr a ^{82}Rb , o ^{85}Sr a ^{82}Rb es mayor que un umbral máximo de USP, lo que impide la elución.

2. El sistema de la reivindicación 1, que además comprende:

35 una bomba (6); y

un controlador (28) acoplado comunicativamente con la bomba y el procesador, el controlador apagando la bomba en respuesta a la determinación de que se ha perdido la comunicación con el procesador.

40 3. El sistema de la reivindicación 1, en el que la memoria contiene además instrucciones que, cuando se ejecutan en el procesador, hacen que el sistema al menos:

en respuesta a la determinación de que un volumen total del fluido eluido excede un umbral límite, evitando la elución.

45 4. El sistema de la reivindicación 1, en el que la memoria contiene además instrucciones que, cuando se ejecutan en el procesador, hacen que el sistema al menos:

50 en respuesta a la determinación de que una relación de la concentración de ^{82}Sr a ^{82}Rb , o de ^{85}Sr a ^{82}Rb es mayor que un umbral de advertencia de USP, realizando una evaluación adicional después de tratar a un número delimitado de pacientes con el sistema desde la determinación de que la relación de la concentración de ^{82}Sr a ^{82}Rb , o ^{85}Sr a ^{82}Rb es mayor que un umbral de advertencia de USP.

5. El sistema de la reivindicación 1, que además comprende:

55 una bomba; y

donde en la memoria también hay instrucciones ejecutables por el procesador que, cuando se ejecutan en el procesador, hacen que el sistema al menos:

60 en respuesta a la determinación de que la presión en línea del fluido está fuera de un rango aceptable, deteniendo la bomba.

6. El sistema de la reivindicación 1, que además comprende:

65 una bomba, un detector de positrones (20) y una válvula generadora (16) o una válvula del paciente (24); y en el que la memoria lleva además instrucciones ejecutables por el procesador que, cuando se ejecutan en el procesador, hacen que el sistema pare la bomba en respuesta a la identificación de un mal funcionamiento de la

bomba, un sensor de presión, la válvula o el detector de positrones.

7. El sistema de la reivindicación 1, en el que la memoria contiene además instrucciones que, cuando se ejecutan en el procesador, hacen que el sistema al menos:

5 en respuesta a la determinación de que la vida media de un isótopo en el líquido eluido no es indicativa de ^{82}Rb , realice una evaluación en la que la elución no se proporciona a un paciente antes de realizar una evaluación en la que se proporciona una elución al paciente.

10 8. El sistema de la reivindicación 1, que además comprende:

un carrito portátil (68) que alberga el generador, el procesador, una bomba, la memoria, una línea de paciente, una línea de derivación, un detector de positrones y un calibrador de dosis.

15 9. El sistema según la reivindicación 8, en el que el carro comprende un interior que está recubierto con un material amortiguador de vibraciones.

10. El sistema de la reivindicación 1, en el que la memoria contiene además instrucciones que, cuando se ejecutan en el procesador en un día determinado, hacen que el sistema al menos:

20 en respuesta a la determinación de que la evaluación no se ha realizado dentro de un período de tiempo predeterminado que precede a la ejecución de dichas instrucciones, realice la verificación de evaluación antes de realizar una elución adicional del paciente.

25 11. El sistema de la reivindicación 10, en el que la memoria también contiene instrucciones que, cuando se ejecutan en el procesador, hacen que el sistema al menos:

30 en respuesta a la determinación a partir de la evaluación realizada el día en que la concentración de ^{82}Sr o ^{85}Sr está por encima de un umbral, realice una elución de enjuague y una elución de calibración antes de realizar una elución del paciente.

12. El sistema según la reivindicación 1, en el que las instrucciones que, cuando se ejecutan en el procesador, hacen que el sistema cargue al menos la indicación del resultado de la evaluación a una computadora a través de una red de comunicaciones, hacen que el sistema al menos:

35 cargue la indicación del resultado de la evaluación a una computadora a través de una red de comunicaciones, la computadora combina el resultado de la evaluación con el resultado de una evaluación de otro sistema de elución $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$.

40

45

50

55

60

65

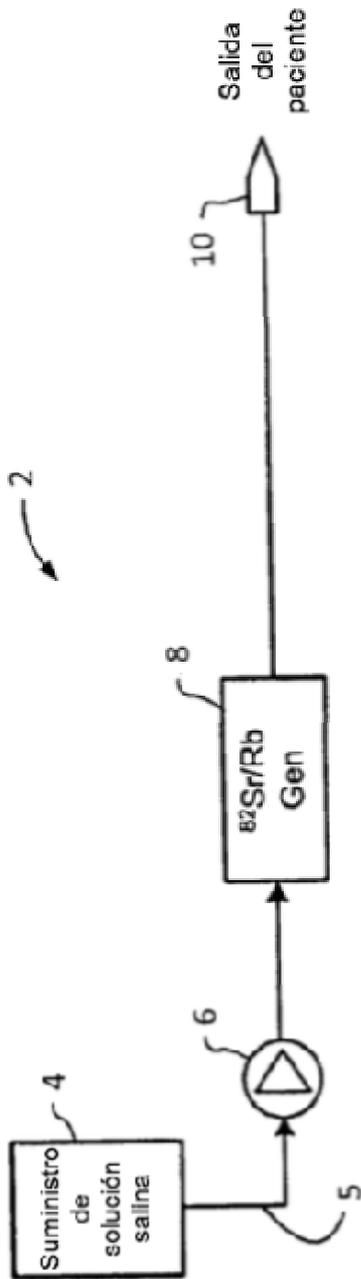


FIG. 1A (Técnica anterior)

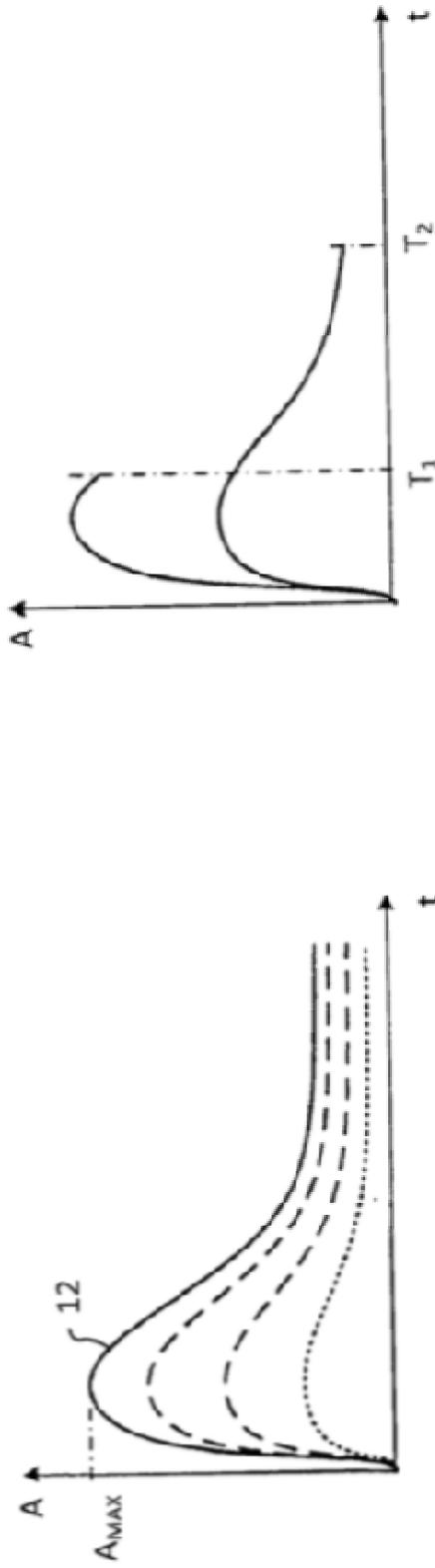


FIG. 2A (Técnica anterior)

FIG. 2B (Técnica anterior)

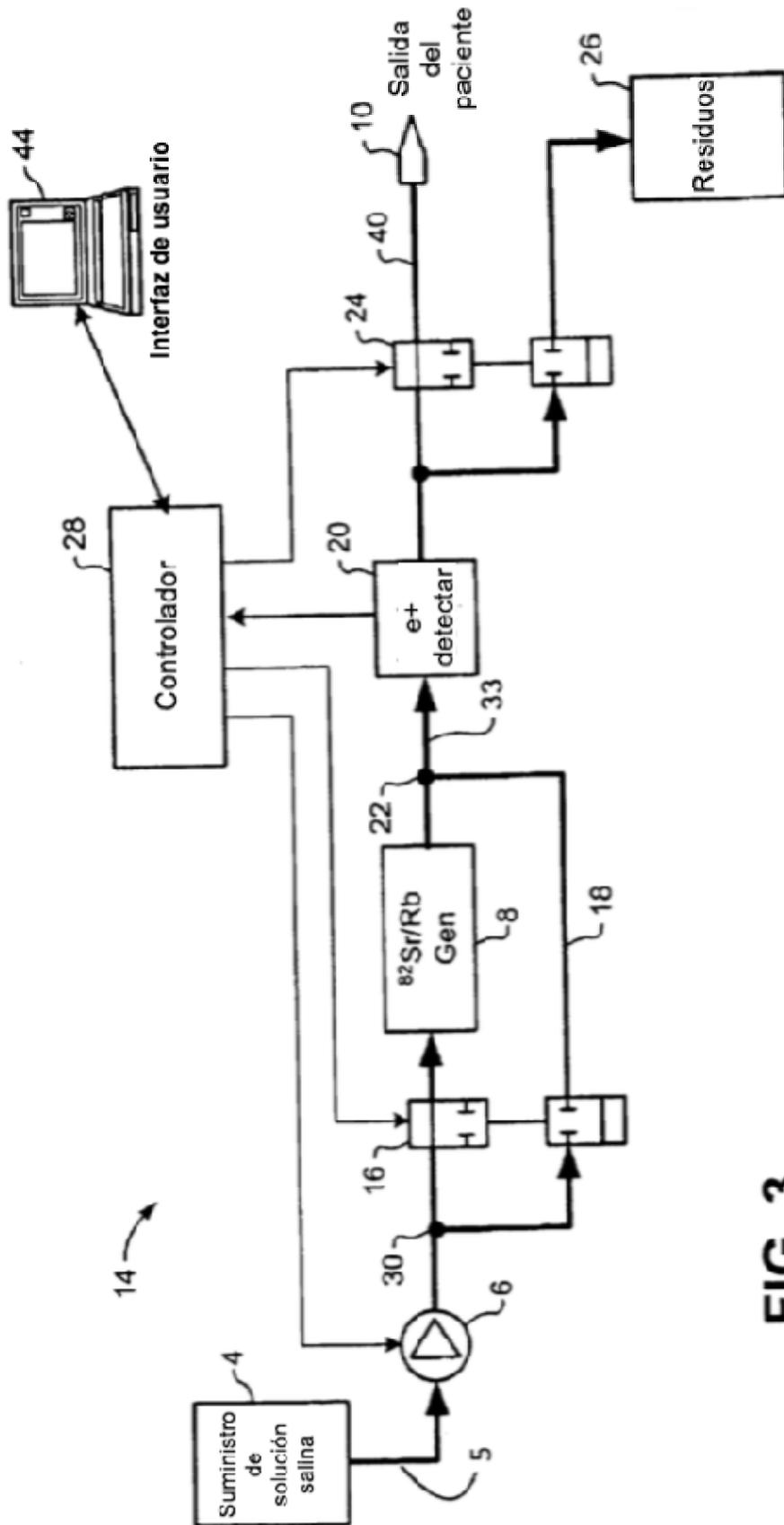


FIG. 3

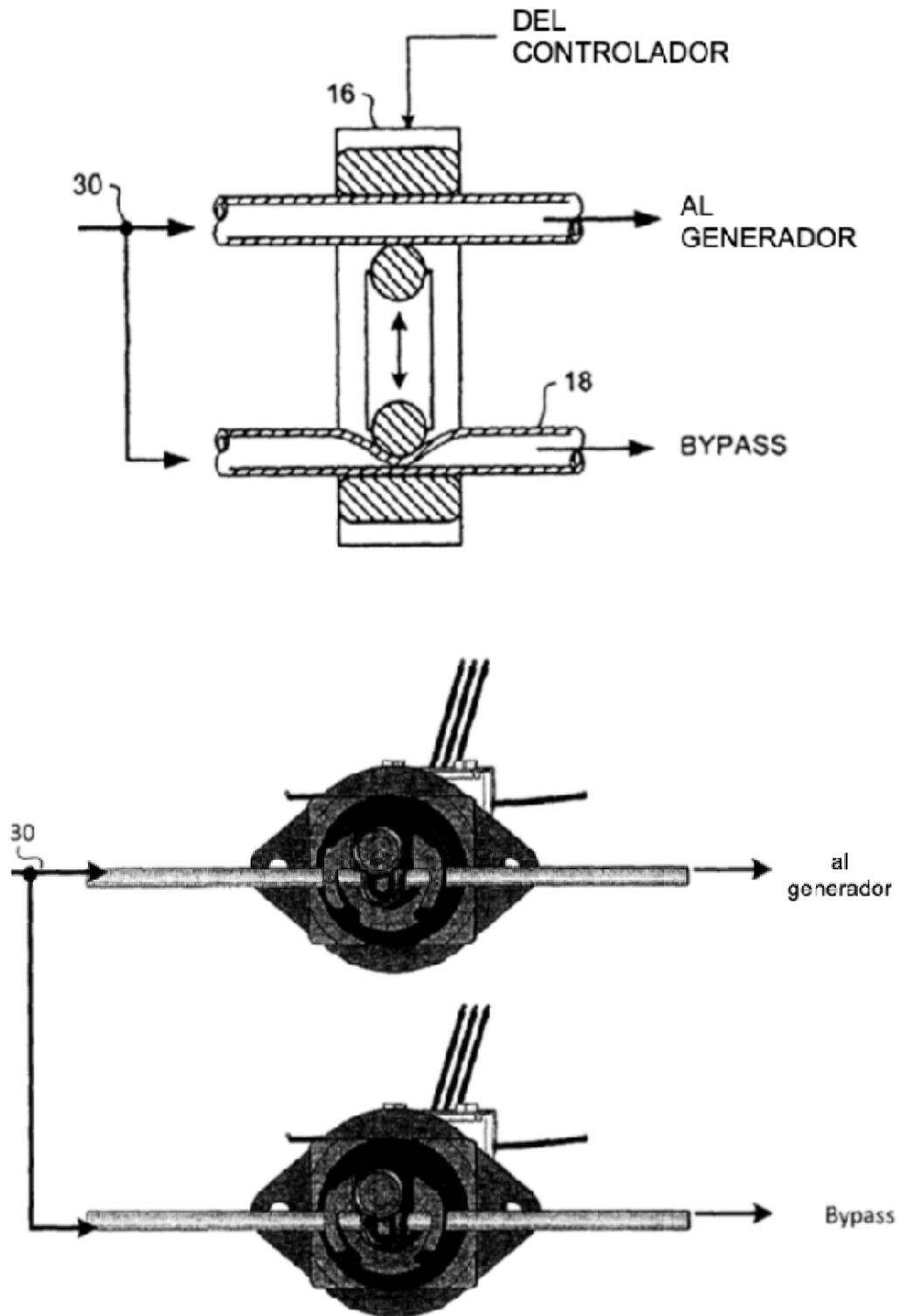


FIG. 4

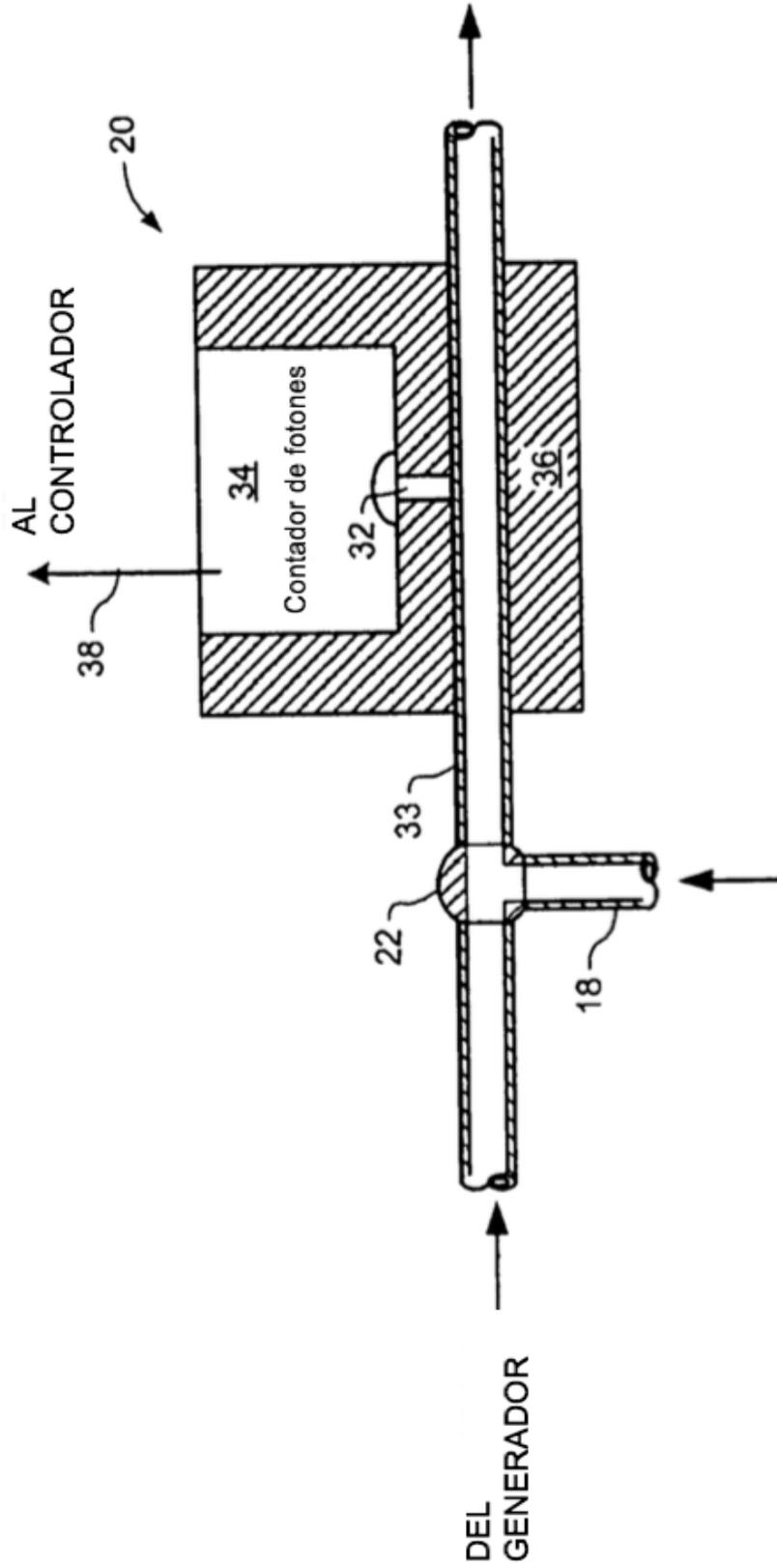
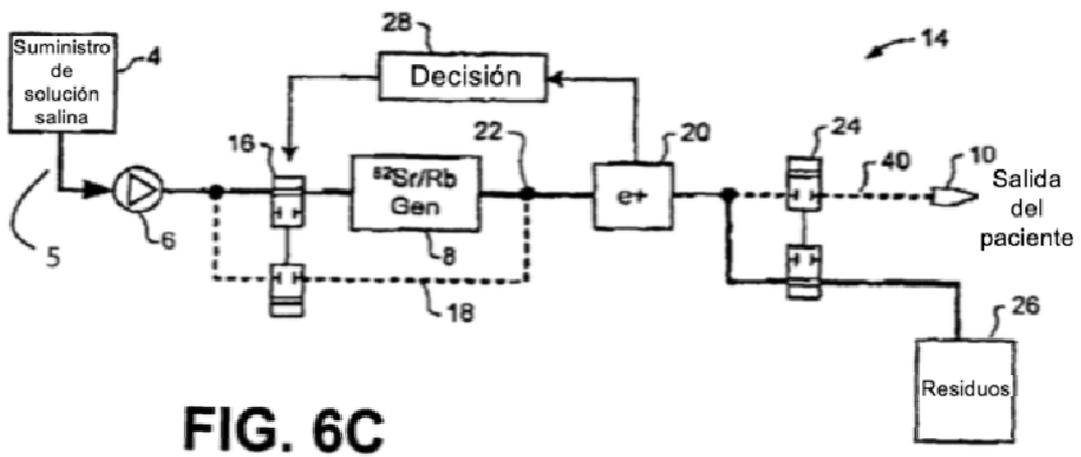
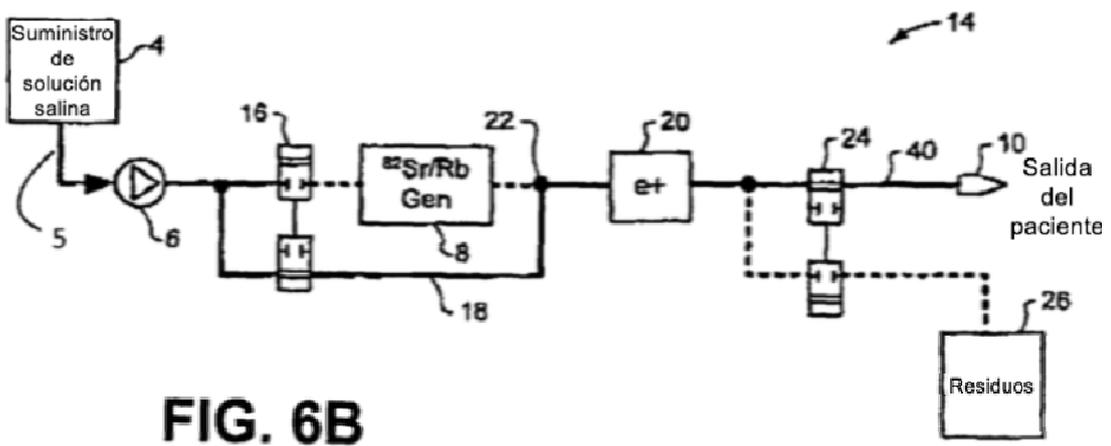
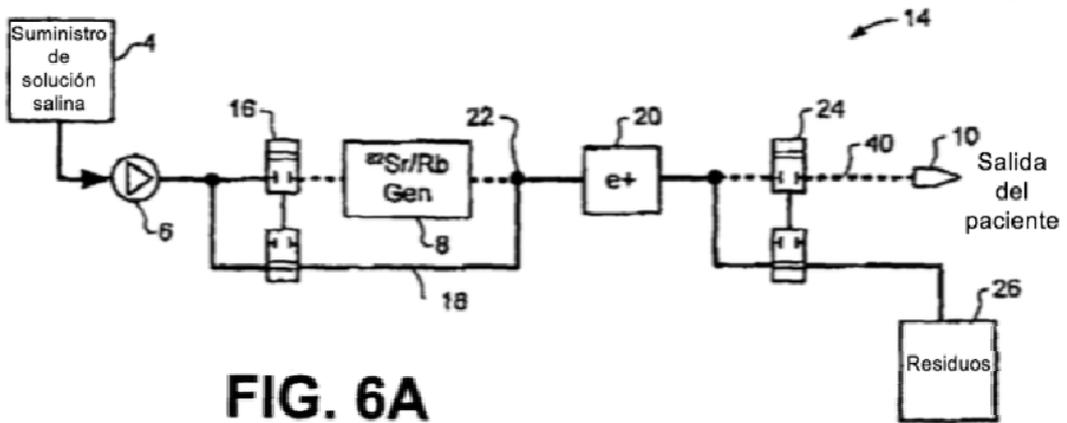


FIG. 5



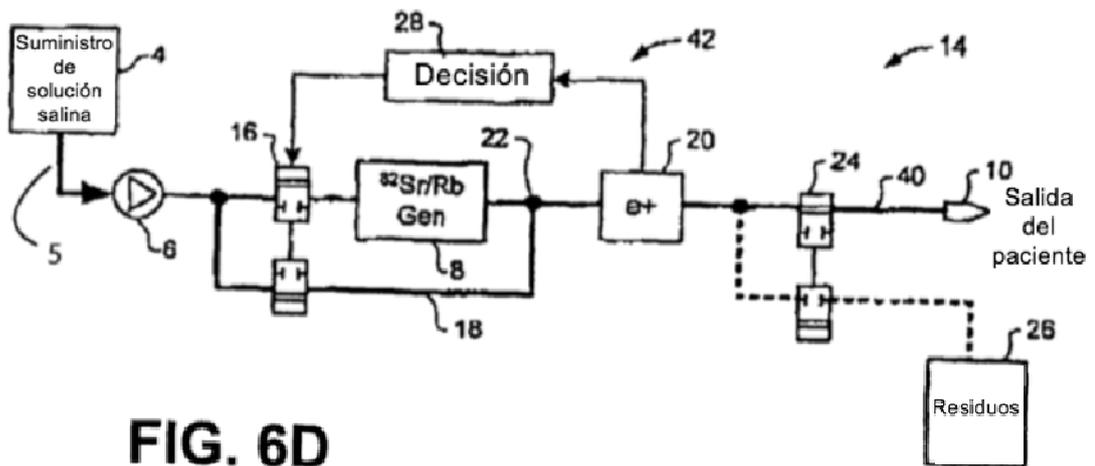


FIG. 6D

FIG. 7A

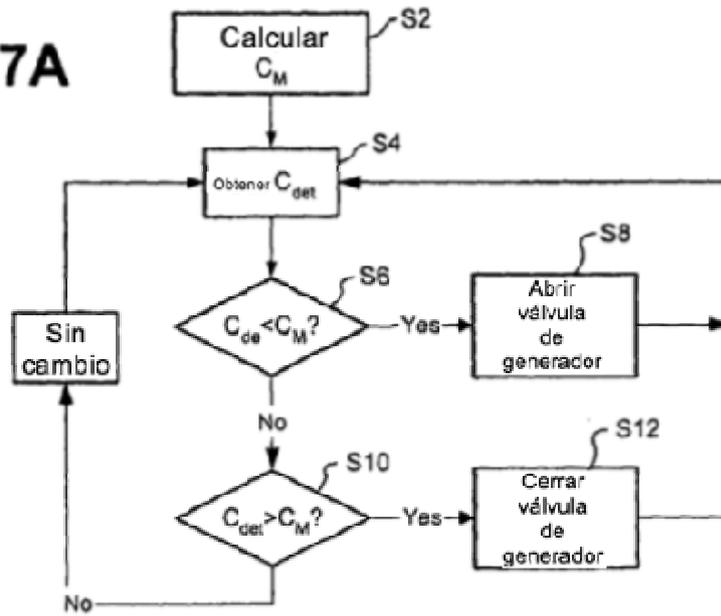


FIG. 7B

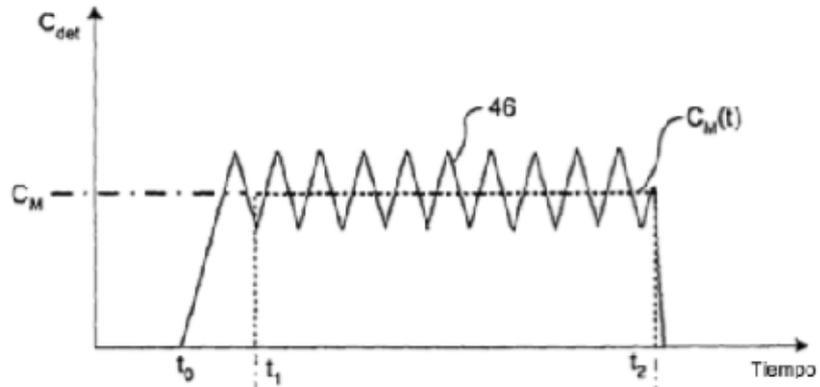


FIG. 7C

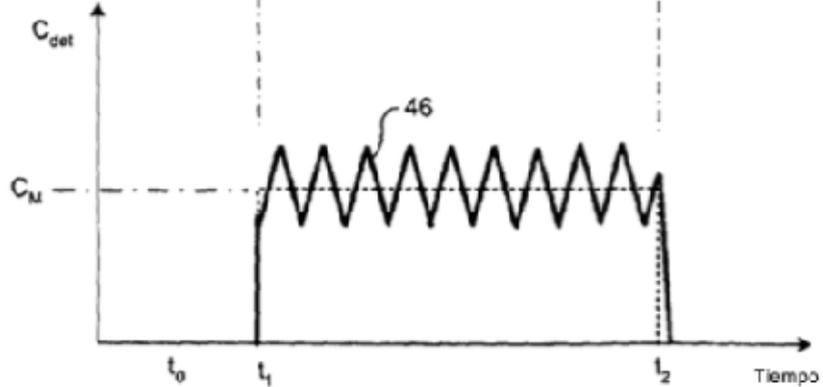


FIG. 8A

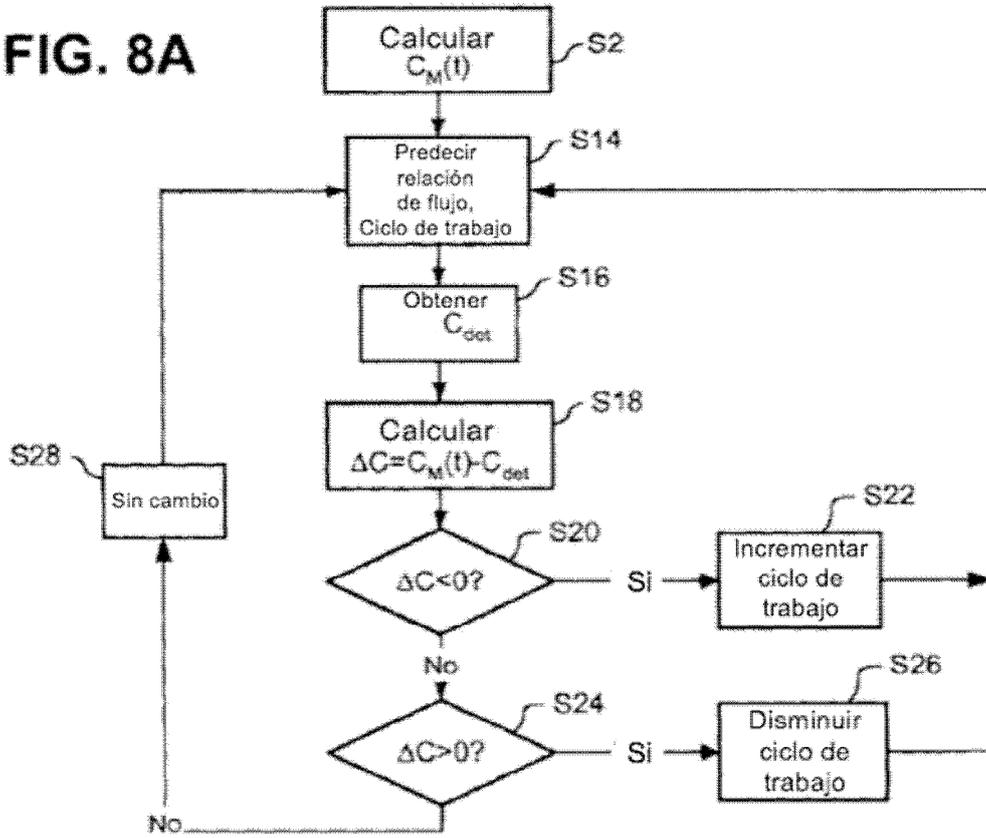


FIG. 8B

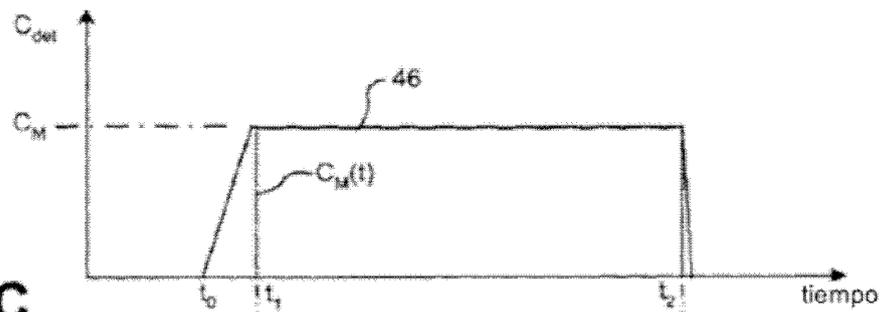
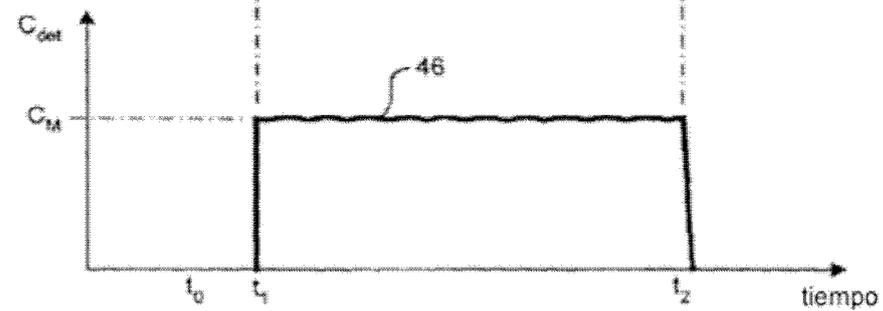


FIG. 8C



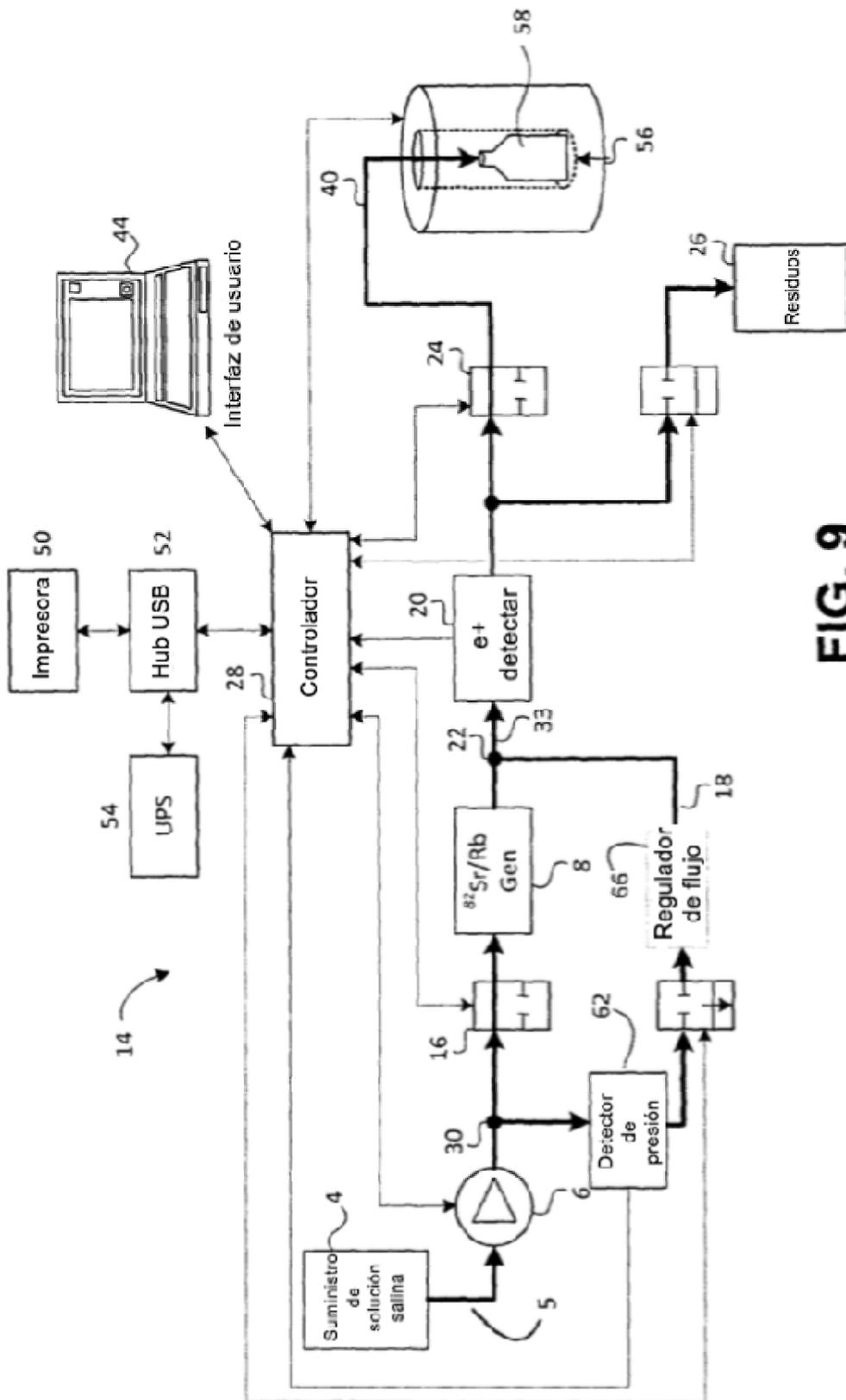


FIG. 9

Avance diario de Sr-82/Sr-85

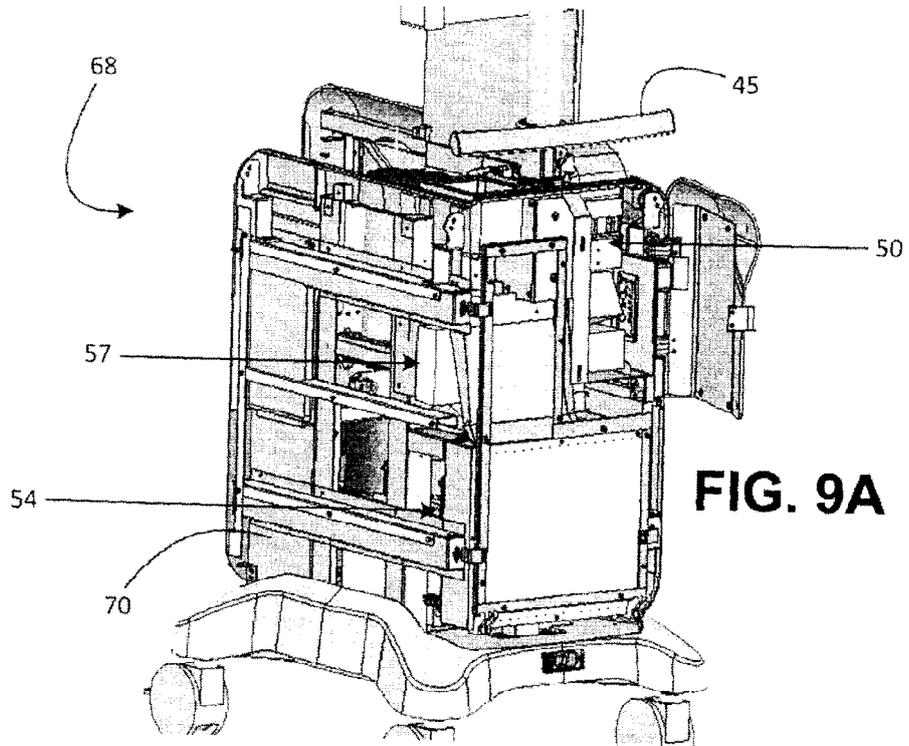


FIG. 9A

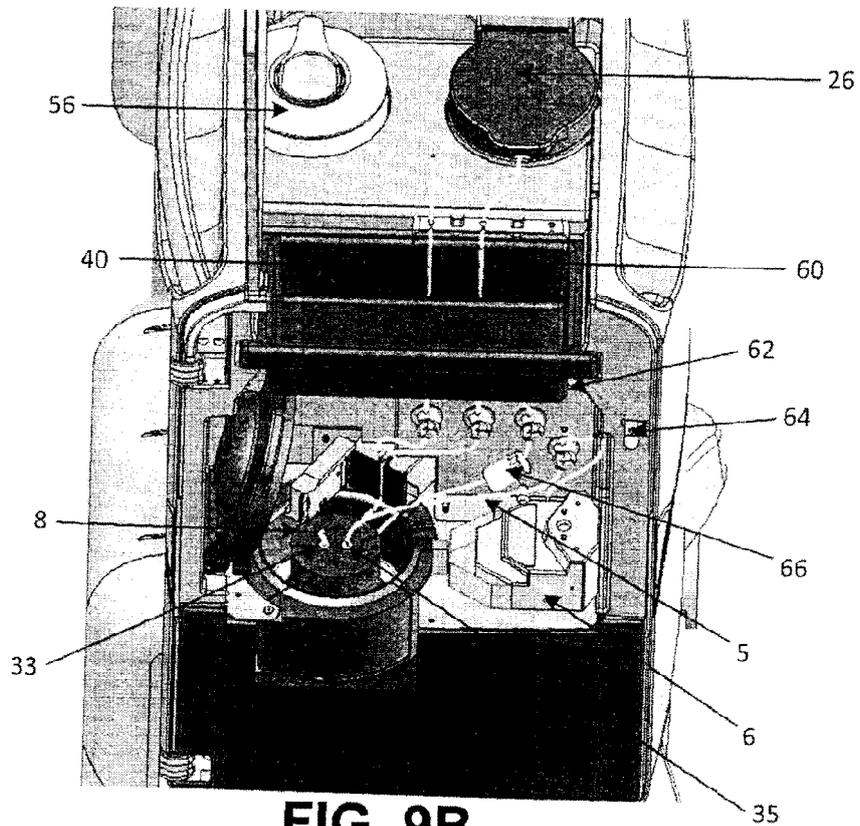


FIG. 9B

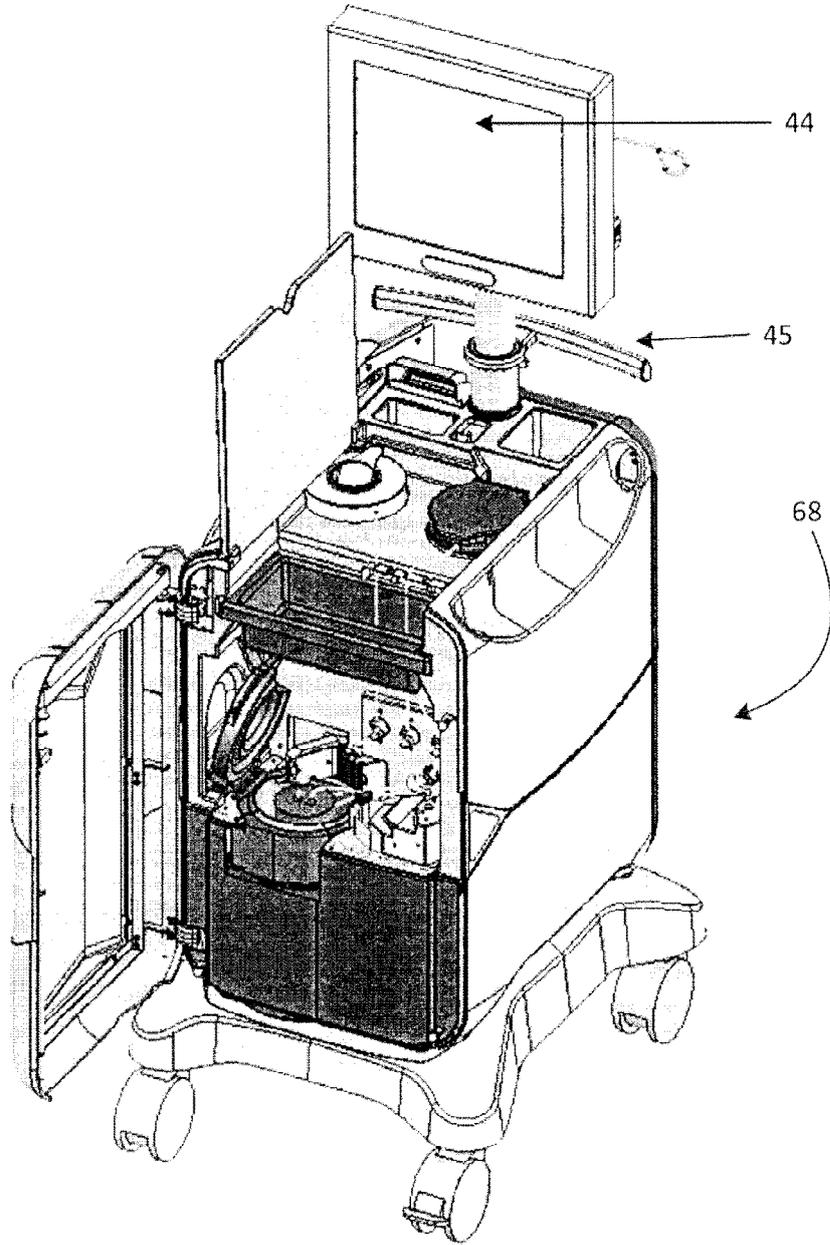


FIG. 9C

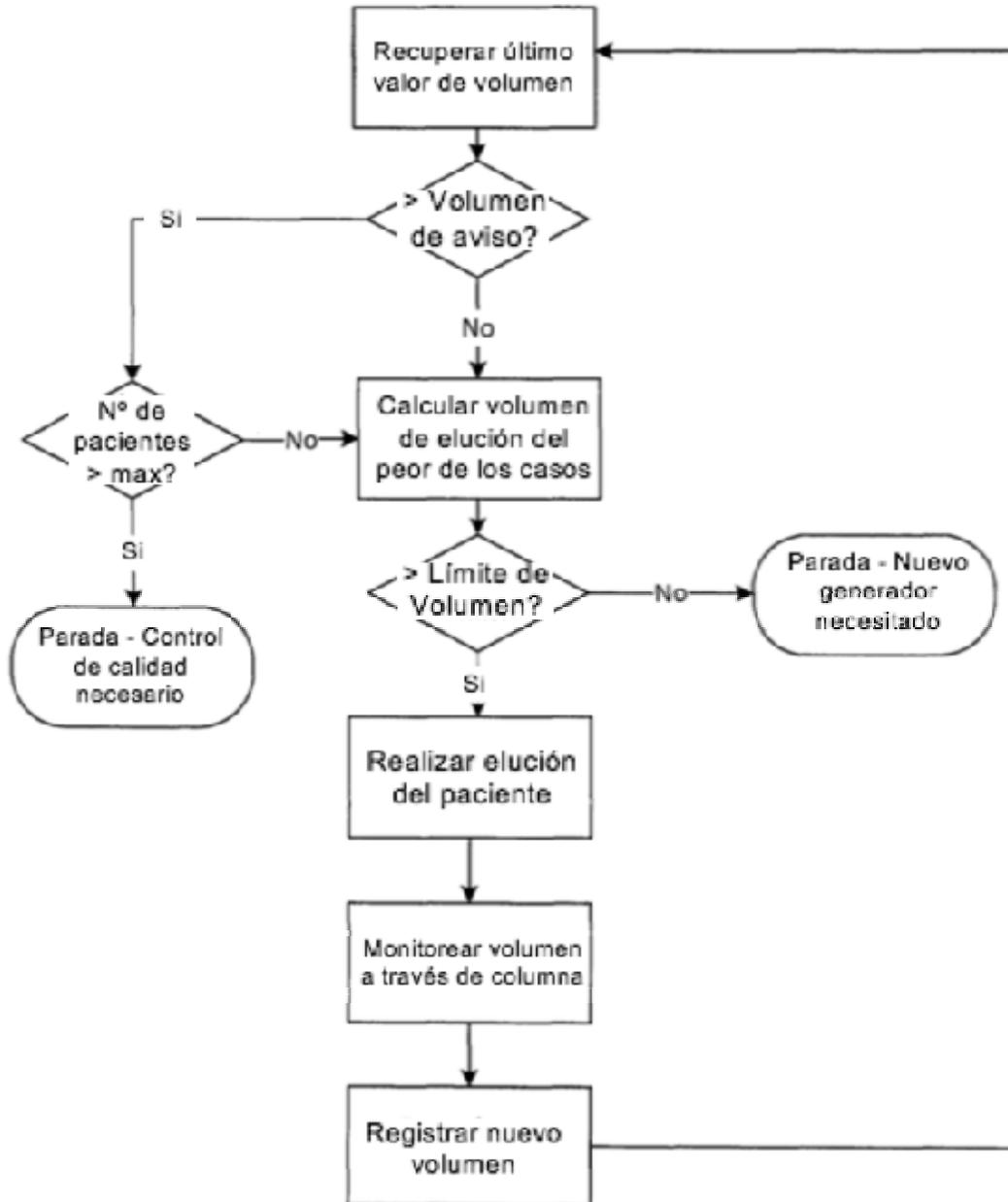


FIG. 10

Control de volumen

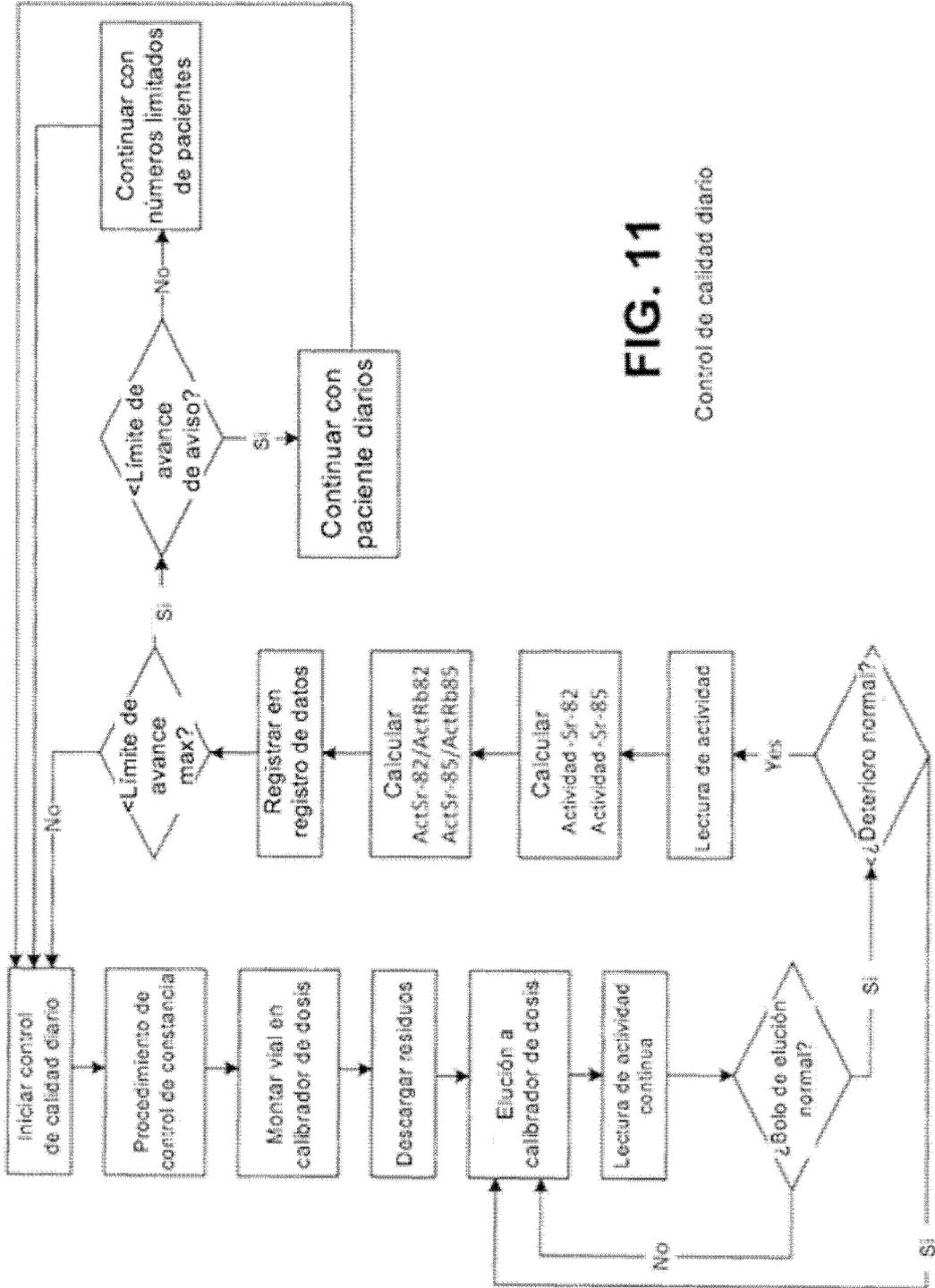


FIG. 11

Control de calidad diario

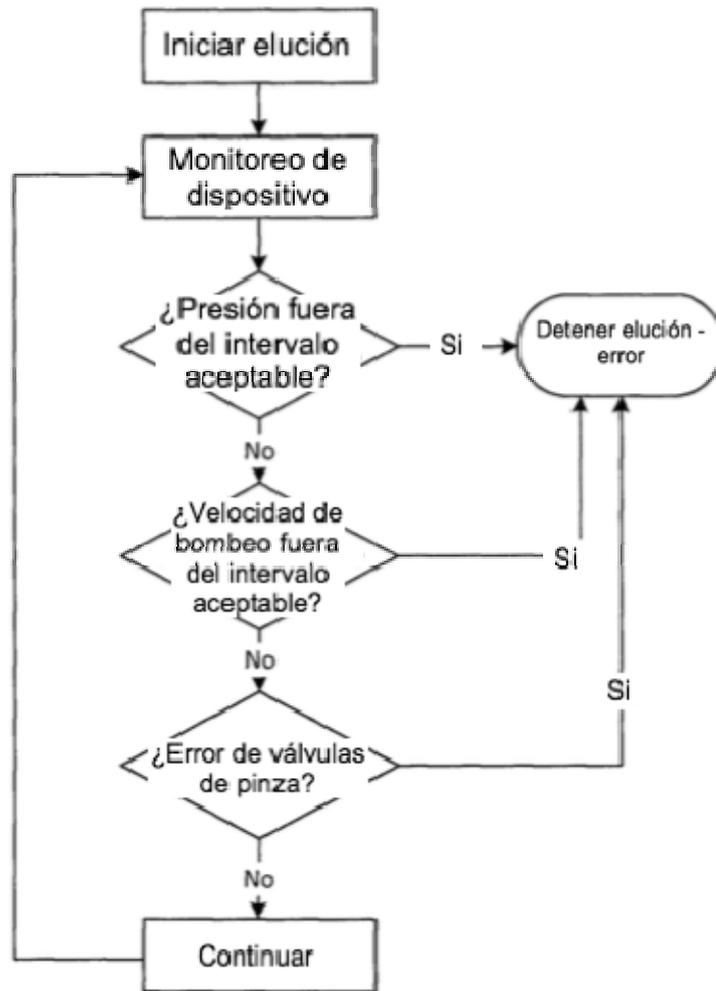


FIG. 12

Monitoreo de dispositivo

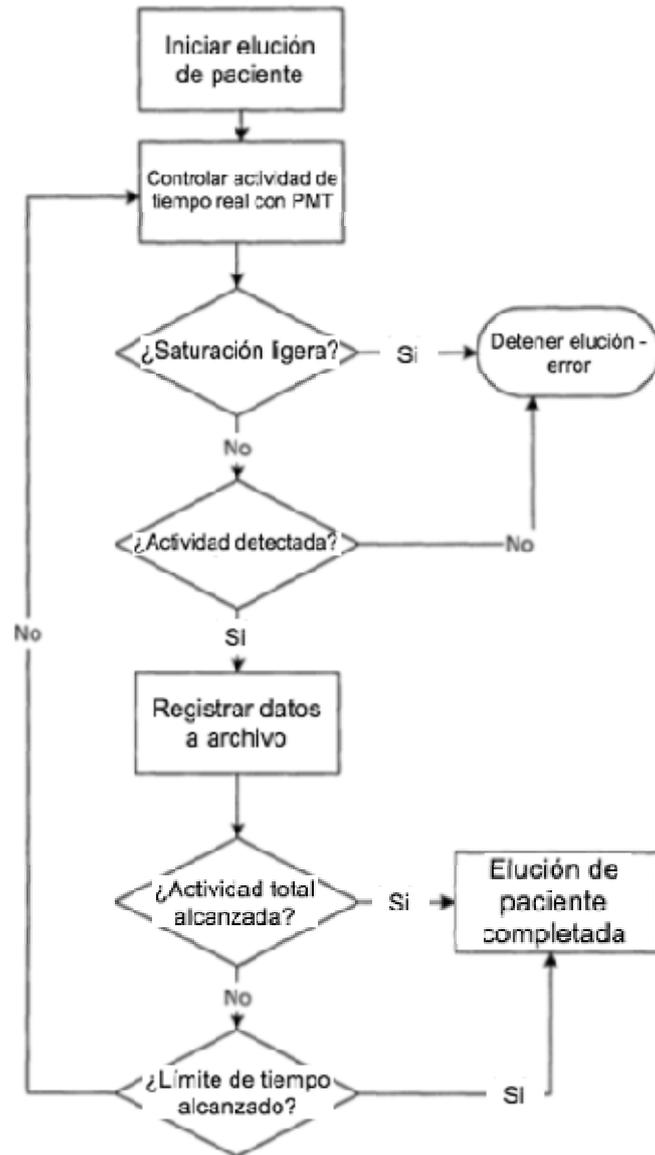


FIG. 13

Monitoreo de actividad

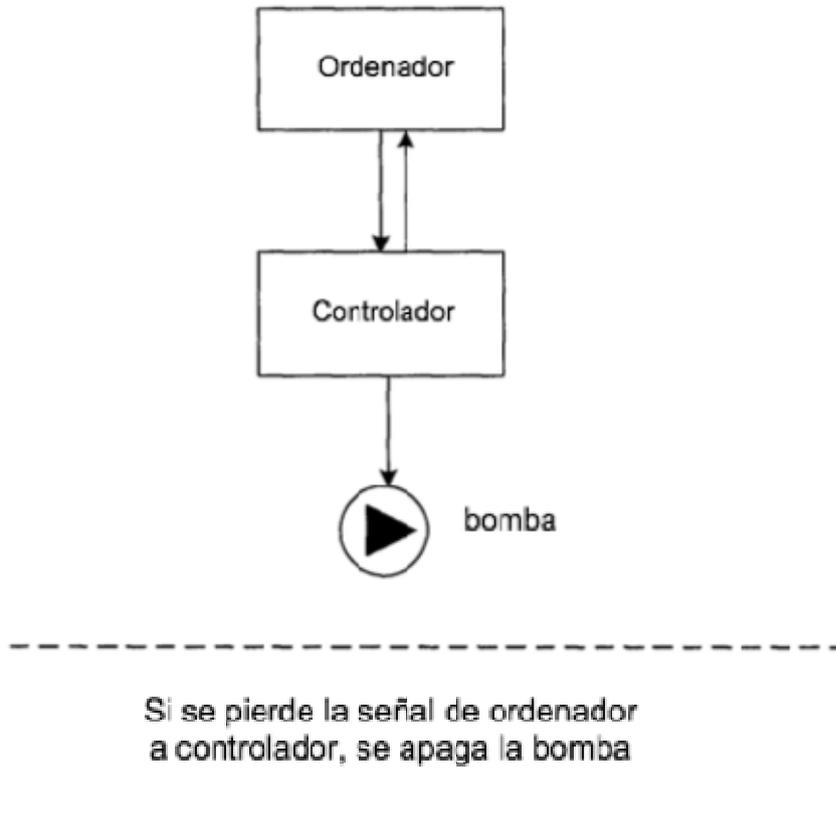


FIG. 14