

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 024**

51 Int. Cl.:

<b>A61M 5/172</b>	(2006.01)
<b>G21G 4/08</b>	(2006.01)
<b>A61B 6/00</b>	(2006.01)
<b>A61J 1/20</b>	(2006.01)
<b>G21F 5/002</b>	(2006.01)
<b>A61M 5/142</b>	(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2007 PCT/US2007/089101**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.07.2008 WO08083313**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2007 E 07870072 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2139541**

54 Título: **Sistemas para generación, preparación, transporte y administración de productos radiofarmacéuticos integrados**

30 Prioridad:

**01.01.2007 US 878334 P**  
**01.01.2007 US 878333 P**  
**09.04.2007 US 910810 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.07.2018**

73 Titular/es:

**BAYER HEALTHCARE LLC (100.0%)**  
**100 Bayer Boulevard**  
**Whippany, NJ 07981, US**

72 Inventor/es:

**HIRSCHMAN, ALAN, D.;**  
**UBER, ARTHUR, E., III;**  
**COWAN, KEVIN, P.;**  
**REILLY, DAVID, M.;**  
**RHINEHART, EDWARD, J.;**  
**KALAFUT, JOHN, F.;**  
**UBER, BRONWYN;**  
**TROMBLEY, FREDERICK, W., III;**  
**REMIS, STEVEN, J.;**  
**LEVIN, PAUL;**  
**GRIFFITH, SCOTT;**  
**DESCALZI, DOUGLAS y**  
**DEWIT, RICHARD**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 677 024 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

Sistemas para generación, preparación, transporte y administración de productos radiofarmacéuticos integrados

### Antecedentes de la invención

#### Campo de la invención

5 La invención que se describe en el presente documento se refiere a la generación, preparación y administración de sustancias farmacéuticas, sustancias farmacéuticas normalmente dañinas o tóxicas intrínsecamente tales como sustancias farmacéuticas radiactivas, conocidas generalmente como productos radiofarmacéuticos para sujetos humanos y animales y, más específicamente, a procedimientos y sistemas y componentes asociados para la generación, preparación, transporte y administración de sustancias radiofarmacéuticas fluidas para sujetos humanos  
10 y animales. Los aspectos de no protección frente a radiación de los diversos ejemplos que se presentan en el presente documento son aplicables a todas las aplicaciones de fluidos médicos que implican la preparación y suministro / administración de fluidos médicos no radiactivos de este tipo.

#### Descripción de la técnica relacionada

15 La administración de sustancias farmacéuticas radiactivas o fármacos, generalmente denominadas productos radiofarmacéuticos, se usa con frecuencia en el campo médico para proporcionar información o imágenes de estructuras y / o funciones corporales internas que incluyen, pero no se limitan a, hueso, vasculatura, órganos y sistemas orgánicos, y otro tejido. Adicionalmente, los productos radiofarmacéuticos de este tipo pueden usarse como agentes terapéuticos para destruir o inhibir el crecimiento de células o tejido seleccionados como diana, tales como las células cancerosas. Sin embargo, los agentes radiofarmacéuticos que se usan en procedimientos de  
20 obtención de imágenes y procedimientos terapéuticos incluyen normalmente núclidos altamente radiactivos de semividas cortas y son peligrosos para el personal médico encargado. Estos agentes son tóxicos y pueden tener efectos físicos y / o químicos para el personal médico encargado tal como médicos, técnicos de imágenes, enfermeros y farmacéuticos. La exposición excesiva a radiación es perjudicial para el personal médico encargado debido a su exposición repetida ocupacional a los productos radiofarmacéuticos. Sin embargo, debido a la corta  
25 semivida de los agentes radiofarmacéuticos típicos y las pequeñas dosificaciones aplicadas, la relación de riesgo de exposición a radiación con respecto a beneficio para los pacientes individuales es aceptable. La exposición constante y repetida del personal médico a los productos radiofarmacéuticos durante un periodo de tiempo prolongado es un problema significativo en el campo de la medicina nuclear.

30 En el campo médico se usan varias técnicas para reducir la exposición a radiación del personal médico encargado asociada con la creación, manipulación, transporte, preparación de dosis y administración de productos radiofarmacéuticos a los pacientes. Estas técnicas engloban uno o más de minimizar el tiempo de exposición de personal médico, mantener distancia entre el personal médico y la fuente de radiación, y / o proteger al personal médico de la fuente de radiación. Debido a que una cierta cantidad de interrelación en contacto íntimo entre el personal médico y los agentes radiofarmacéuticos (incluyendo pacientes que han o van a recibir agentes radiofarmacéuticos) es en cierto modo inevitable durante la práctica actual de generar, preparar y administrar  
35 agentes radiofarmacéuticos a pacientes y cuidar a estos pacientes, la protección frente a la radiación tiene una importancia considerable en el campo de la medicina nuclear. Una protección frente a la radiación de un solo paciente se describe en la patente de los Estados Unidos con n.º 3.984.695 a nombre de Collica y col. como un ejemplo. Es bien conocido, por ejemplo, usar contenedores protegidos conocidos como "contenedores para productos radiactivos" para la manipulación general y el transporte de contenedores radiofarmacéuticos (frascos, viales, etc.) y usar jeringuillas protegidas para retirar el producto radiofarmacéutico de los contenedores radiofarmacéuticos y administrar el mismo a los pacientes individuales. Los contenedores para productos radiactivos de transporte de productos radiofarmacéuticos están también configurados para transportar jeringuillas. Ejemplos de contenedores para productos radiofarmacéuticos de transporte protegidos se describen en la patente de los Estados  
40 Unidos con n.º 5.274.239 a nombre de Lane y col. y patente de los Estados Unidos con n.º 6.425.174 a nombre de Reich. Un ejemplo de una jeringuilla protegida se describe en la patente de los Estados Unidos con n.º 4.307.713 a nombre de Galkin y col. Otras jeringuillas protegidas se conocen de la patente de los Estados Unidos con n.º 6.589.158 a nombre de Winkler; publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos con n.º 2004 / 0015038 a nombre de Lemer; y patente de los Estados Unidos con n.º 6.162.198 a nombre de Coffey y col.

50 Tal como es conocido en general en el campo de la medicina nuclear, la radiación emana en todas las direcciones desde las sustancias radiactivas y, en consecuencia, emana en todas las direcciones desde un contenedor no protegido que contiene una sustancia radiactiva. A pesar de que la radiación puede dispersarse o desviarse, este efecto es en general suficientemente pequeño, de modo que es suficiente para proteger al personal frente al "brillo" directo de la radiación y no estar demasiado preocupado por la radiación dispersada, a menos que los niveles de actividad en el contenedor sean muy altos. Los contenedores para productos radiactivos de transporte se presentan  
55 en diversas configuraciones para contener contenedores radiofarmacéuticos (frascos, viales, jeringuillas, etc.). Una forma incluye con frecuencia una cubierta retirable que permite el acceso al contenedor radiofarmacéutico contenido, tal como se devela en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos con n.º 2005 / 0107698 a nombre de Powers y col. Tales contenedores pueden estar en forma de un vial con un tapón o septo elastomérico, por

ejemplo, de caucho, que retiene el agente radiofarmacéutico en el vial. Cuando la cubierta del contenedor para producto radiactivo está en su lugar, la exposición a radiación es aceptable. Cuando la cubierta se abre o se retira, un "brillo" de radiación emana de la abertura. Un procedimiento de transferencia estéril común para retirar el agente radiofarmacéutico de su contenedor es perforar el tapón o septo elastomérico con una aguja estéril en una jeringuilla. Comúnmente, la superficie expuesta del tapón o septo se esteriliza con un paño con alcohol antes de perforar el tapón o septo con la aguja de transferencia en la jeringuilla.

Las jeringuillas, durante la carga, y una vez están cargadas con agentes radiofarmacéuticos, se manipulan comúnmente a través de protecciones de jeringuilla y cabina de bioseguridad con guantes protegidas o contenedores, pero también pueden transportarse en un contenedor para productos radiactivos de transporte configurado de manera adecuada, tal como se ha indicado en lo que antecede. Las protecciones de jeringuilla son comúnmente estructuras cilíndricas huecas que albergan el cuerpo cilíndrico de la jeringuilla y están construidas de plomo o wolframio con una ventana de vidrio plomado que permite que el manipulador vea el émbolo de la jeringuilla y el volumen de líquido dentro de la jeringuilla. Debido a su configuración cilíndrica, las protecciones de jeringuilla protegen frente a emisiones de radiación en una dirección generalmente radial a lo largo de la longitud del cuerpo de la jeringuilla, pero los dos extremos abiertos de la protección de jeringuilla no proporcionan protección alguna al manipulador, debido a que hay "brillo" de radiación que emana de los dos extremos de la protección de jeringuilla. Se conocen además dispositivos para extraer agentes radiofarmacéuticos al interior de jeringuillas. Por ejemplo, la patente de los Estados Unidos con n.º 5.927.351 a nombre de Zhu y col. describe una estación de extracción para manipular productos radiofarmacéuticos para su uso en jeringuillas. En aplicaciones de suministro de productos radiofarmacéuticos, se conocen dispositivos para administrar de forma remota sustancias radiactivas a partir de jeringuillas para minimizar las exposiciones a radiación del personal médico encargado tal como se describe en la patente de los Estados Unidos con n.º 5.514.071 a nombre de Sielaff hijo y col. o 3.718.138 a nombre de Alexandrov y col. Un dispositivo automatizado para la administración controlada de sustancias radiactivas se describe en la patente de los Estados Unidos con n.º 5.472.403 a nombre de Cornacchia y col. Un enfoque de sistema para controlar inyectores que se usan para inyectar material radiactivo en un paciente se describe en el documento alemán publicado con n.º DE 10 2005 010152. El documento US 2005 / 0277833 A1 describe un sistema de manipulación de fluidos peligrosos que comprende una estación de acoplamiento, una bomba, una interfaz de usuario, un dispositivo de control electrónicamente unido a la bomba y la interfaz de usuario y un dispositivo de transporte de fluidos peligrosos adaptado para acoplarse de forma separable con la estación de acoplamiento y en el que el dispositivo de control de estación de acoplamiento está electrónicamente unido al dispositivo de transporte de fluidos peligrosos y la bomba está en comunicación de fluidos con el dispositivo de transporte de fluidos peligrosos para cargar y dosificar fluido en y a partir del dispositivo de transporte de fluidos peligrosos cuando está acoplado con la estación de acoplamiento. El documento US5274239 describe un aparato de calibración de la dosis protegido que incluye una o más unidades de protección portátiles de mano que contienen un recipiente con una muestra radiactiva en una cámara protegida y una estación de calibración para calibrar la muestra en el recipiente sin retirar el recipiente de las protecciones de la cámara protegida. Las unidades de protección incluyen detectores incorporados para medir la radiactividad procedente de la muestra. La estación de calibración puede incluir una unidad de controlador separada y una o más unidades de base. Para calibrar una muestra, la unidad de protección portátil se coloca en una unidad de base, que detecta la presencia de la unidad de protección. La unidad de protección comunica entonces una señal de identificación y los datos medidos por los detectores incorporados a la unidad de controlador a través de la unidad de base. Puede transmitirse potencia a la unidad de protección a través de la unidad de base, evitando la necesidad de una fuente de alimentación incorporada.

Además de las dificultades introducidas por la naturaleza peligrosa de los productos radiofarmacéuticos, las semividas cortas de los productos radiofarmacéuticos de este tipo complican adicionalmente la administración de una dosificación apropiada a un paciente. Los niveles de radiactividad de los agentes radiofarmacéuticos que se usan como marcadores en, por ejemplo, procedimientos de obtención de imágenes de tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT, *single-photon emission computerized tomography*) y tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) se miden por el personal médico, tal como radiofarmacéuticos o técnicos de medicina nuclear, para determinar la dosis de radiación que se administrará al individuo durante el transcurso de un procedimiento de diagnóstico. La dosis de radiación recibida depende de varios factores incluyendo la semivida del agente radiofarmacéutico y el nivel de radiactividad inicial del agente radiofarmacéutico en el momento en que se inyecta al individuo. Una solución conocida es medir o calibrar la radiactividad inicial del producto radiofarmacéutico y el instante de inyección de modo que se suministra una dosis del nivel de radiactividad deseado (tal como se calcula a partir de la semivida del producto radiofarmacéutico). Con frecuencia, los niveles de radiación se determinan como parte del proceso de dosificación o de llenado del contenedor tal como se describe en general en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos con n.º 2006 / 0151048 a nombre de Tochon-Ganguy y col. o se miden mediante un dispositivo independiente adaptado para alojar el contenedor de productos radiofarmacéuticos tal como se describe en las patentes de los Estados Unidos con n.º 7.151.267 a nombre de Lemer o 7.105.846 a nombre de Eguchi. Se han colocado también detectores de radiación sobre protecciones de jeringuilla y en línea con el sistema de suministro de productos radiofarmacéuticos. Por ejemplo, la patente de los Estados Unidos con n.º 4.401.108 a nombre de Galkin y col. describe una protección de jeringuilla para su uso durante la extracción, calibración e inyección de productos radiofarmacéuticos. Esta protección de jeringuilla incluye un detector de radiación para detectar y calibrar la dosificación radiactiva del producto radiofarmacéutico extraído al interior de la jeringuilla. Una disposición similar a la que se describe por Galkin y col.

pero en relación con un contenedor para productos radiactivos de transporte se describe en la publicación japonesa con n.º JP2005-283431, cedida a Sumitomo Heavy Industries. Las patentes de los Estados Unidos con n.º 4.562.829 y 4.585.009 a nombre de Bergner y Barker y col., respectivamente, describen sistemas de infusión de estroncio-rubidio y un sistema de dosimetría para su uso en los mismos. El sistema de infusión incluye un generador del producto radiofarmacéutico de estroncio-rubidio en conexión de fluidos con una jeringuilla que se usa para suministrar solución salina presurizada. La solución salina bombeada a través del generador de estroncio-rubidio sale del generador o bien hacia el paciente o bien a la recogida de desechos. Un tubo en línea entre el generador y el paciente pasa por delante de la sonda de dosimetría para contar el número de desintegraciones que tienen lugar. Ya que se conoce la eficiencia geométrica (o calibración) del detector, el caudal a través del tubo, y el volumen del tubo, es posible medir la actividad total suministrada al paciente (por ejemplo, en milicuries). Igualmente, se han realizado mediciones de radiación sobre la sangre con fluye a través del paciente. Por ejemplo, la patente de los Estados Unidos con n.º 4.409.966 a nombre de Lambrecht y col. describe derivar el flujo sanguíneo de un paciente a través de un detector de radiación. Una cantidad significativa de información sobre dispositivos y procedimientos de obtención de imágenes de medicina nuclear puede encontrarse en los documentos WO 2006 / 651531 A2 y WO 2007/010534 A2 de Spectrum Dynamics LLC. Una unidad de suministro de fluido portátil se conoce de la patente de los Estados Unidos con n.º 6.773.673 a nombre de Layfield y col.

Tal como se ha indicado en lo que antecede, los ejemplos del uso de agentes radiofarmacéuticos en procedimientos de obtención de imágenes de diagnóstico incluyen tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) que son procedimientos de obtención de imágenes no invasivos, tridimensionales que proporcionan información referente a procesos fisiológicos y bioquímicos en los pacientes. En efecto, el agente radiofarmacéutico actúa como marcador para interactuar con el área seleccionada como diana. Una etapa inicial en la producción de imágenes de PET o imágenes de SPECT de, por ejemplo, vasculatura, órganos y sistemas orgánicos, y / u otro tejido seleccionado como diana es inyectar al paciente una dosis del agente radiofarmacéutico. El agente radiofarmacéutico se absorbe sobre o por determinadas células en la estructura del organismo de interés y se concentra en esta área. Como ejemplo, fluorodesoxiglucosa (FDG) es una ligera modificación de la molécula normal de glucosa, el combustible energético básico de las células, que acepta fácilmente un radionúclido como sustitución para uno de los átomos de la molécula. El "marcador" radiofarmacéutico emite un positrón que crea fotones que pueden detectarse cuando el tejido se escanea a diversos ángulos y los fotones pasan a través de una fila de detectores. Un ordenador se usa para reconstruir una imagen de marcador en color tridimensional de la estructura de tejido seleccionado.

Con los antecedentes anteriores en su lugar, se describirá a continuación la práctica actual a modo de ejemplo de generar, preparar y administrar productos radiofarmacéuticos. La práctica de tratamiento con productos radiofarmacéuticos típica en los Estados Unidos incluye generar el agente radiofarmacéutico inicialmente en un emplazamiento fuera de una ubicación de tratamiento, normalmente un hospital, por una instalación de medicina nuclear externa y luego suministrarlo a la ubicación de tratamiento para su preparación adicional, por ejemplo, dosificación y administración individual. La ubicación de tratamiento, por ejemplo, un hospital, encarga que sustancias radiactivas específicas estén listas en un momento específico para pacientes específicos. Estas sustancias se preparan por la instalación de medicina nuclear externa y con radiactividad suficiente, de modo que tendrán el nivel de radiactividad deseado en el momento seleccionado. Por ejemplo, el proveedor de medicina nuclear externo puede tener una instalación equipada con un ciclotrón o generador de radioisótopos en, por ejemplo, un cerramiento protegido con plomo en el que el agente radiofarmacéutico, en concreto, se genera o crea un isótopo radiactivo. Etapas de refinado o de preparación de dosis adicionales, en concreto, poner el radioisótopo en forma inyectable, pueden tener lugar en el sitio de tratamiento externo. Por lo tanto, el proveedor externo puede proporcionar una sustancia radiofarmacéutica al sitio de tratamiento que tiene un nivel de radiactividad deseado en el momento seleccionado. La preparación de dosis "individuales" del agente radiofarmacéutico puede tener lugar en el sitio de tratamiento. De forma alternativa, el proveedor externo puede proporcionar un agente radiofarmacéutico "acabado" listo para inyectarse a un paciente especificado en un momento especificado de modo que el personal del sitio de tratamiento solo se requiera para confirmar que en el agente radiofarmacéutico está presente la dosificación radiactiva correcta, por ejemplo, en un dispositivo de dosimetría de radiación independiente tal como se ha descrito en lo que antecede. Durante el procedimiento anterior, existe un contacto de estrecha proximidad frecuente con materiales radiactivos por el personal y, tal como se ha descrito en lo que antecede, son necesarios dispositivos de protección de manipulación y transporte para la protección de este personal.

Los contenedores para productos radiactivos de transporte se emplean comúnmente para transportar los agentes radiofarmacéuticos, que son dosis individuales preparadas para pacientes individuales, a la instalación de tratamiento. En la instalación de tratamiento, se introducen datos sobre cada dosis unitaria en un ordenador de la instalación o bien de forma manual o bien a través de la lectura de un código de barras, disco flexible u otro formato de datos similar, que pueden acompañar al o estar en el contenedor para productos radiactivos de transporte o el contenedor de agentes radiofarmacéuticos. Cuando es el momento de suministrar una dosis unitaria especificada a un paciente especificado, el personal de la instalación de tratamiento debe retirar, por ejemplo, una jeringuilla que contiene el agente radiofarmacéutico del contenedor para productos radiactivos de transporte y confirmar que la dosis en la jeringuilla está dentro del intervalo prescrito para ese paciente. De forma alternativa, el personal encargado debe transferir el agente radiofarmacéutico a una jeringuilla protegida tal como se identificó previamente y confirmar la dosificación. Si la dosis es demasiado alta, se desecha parte a un contenedor de desechos protegido.

Si la dosis es demasiado baja, o bien se usa una jeringuilla diferente y / o se carga agente adicional en la jeringuilla si se encuentra disponible. A pesar de que es posible que el personal encargado del sitio de tratamiento participe en la preparación de la dosificación, la práctica típica en los Estados Unidos es hacer que el agente radiofarmacéutico se suministre al sitio de tratamiento que tendrá el nivel de radiactividad deseado en el momento seleccionado. La manipulación manual del agente radiofarmacéutico en el sitio de tratamiento está limitada al sitio de tratamiento debido a este procedimiento. No obstante, se requieren diversas comprobaciones manuales para confirmar que una dosis correcta de producto radiofarmacéutico está lista para su inyección en un paciente específico. Estas comprobaciones manuales incluyen inspecciones visuales y mediciones de radiactividad tal como se ha indicado en lo que antecede.

Como ejemplo de lo anterior, en la obtención de imágenes de PET, se fabrica un agente radiofarmacéutico inyectable tal como, por ejemplo, FDG (fluorodesoxiglucosa) en un dispositivo de ciclotrón en una instalación de medicina nuclear externa. A continuación de lo anterior, la FDG se procesa para estar en forma de producto radiofarmacéutico y se transfiere a un contenedor de dosis individuales (es decir, vial, frasco, jeringuilla, etc.) y el contenedor se carga en un contenedor para productos radiactivos de transporte para prevenir la exposición a radiación innecesaria del personal, tal como el radiofarmacéutico, técnico y conductor responsable de la creación, manipulación y transporte de la FDG desde el sitio del ciclotrón hasta el sitio de obtención de imágenes de PET. Puesto que la semivida de FDG es corta, aproximadamente 110 minutos, es necesario transportar rápidamente la FDG hasta el sitio de obtención de imágenes de PET. Dependiendo del tiempo de transporte transcurrido y el nivel de radiactividad inicial de la FDG en el momento de la fabricación, puede ser necesario volver a medir el nivel de radiactividad de la FDG en el sitio de obtención de imágenes de PET. Como un ejemplo, si el nivel de radiactividad es demasiado alto, puede requerirse el transporte de un radiofarmacéutico en el sitio de obtención de imágenes de PET para diluir la FDG con un diluyente tal como, por ejemplo, solución salina, y retirar parte del volumen o extraer fluido para reducir la radiactividad antes de inyectarse al paciente. Durante este procedimiento completo, la manipulación de FDG desde la creación hasta la inyección en el paciente puede ser completamente manual. Dentro de este procedimiento, se usan productos de protección, tal como se ha descrito en lo que antecede (es decir, contenedores para productos radiactivos de transporte, protecciones de jeringuilla, bloques en L, etc.) se usan para proteger a los individuos frente a FDG. A pesar de que la protección puede reducir la exposición a radiación del radiofarmacéutico, el radiofarmacéutico puede aún estar expuesto a emisiones procedentes del agente radiofarmacéutico durante el procedimiento manual de mezclado, reducción de volumen y / o dilución necesario para obtener la dosis requerida. Después de la inyección y, con frecuencia, después de un retraso adicional para permitir que el producto radiofarmacéutico alcance y sea absorbido por las regiones deseadas de interés en el organismo, el paciente se sitúa normalmente en una cama móvil que se desliza por control remoto en una abertura circular de un escáner de obtención de imágenes denominado pórtico. Situados alrededor de la abertura circular y en el interior del pórtico se encuentran varios anillos de detectores de radiación. En un tipo de detector de radiación, cada detector emite un breve pulso de luz cada vez que es golpeado con un rayo gamma procedente del radionúclido dentro del cuerpo del paciente. El pulso de luz se amplifica mediante un fotomultiplicador convertido en una señal electrónica y la información se envía al ordenador que controla el aparato y registra los datos de imagen.

Por razones de compleción, debe observarse que en los Estados Unidos también es conocido hacer que los agentes radiofarmacéuticos se suministren en un formato de múltiples dosis al sitio de tratamiento. Como resultado, este formato de múltiples dosis se debe dividir en dosis individuales para pacientes individuales en el sitio de tratamiento. A pesar de que es posible que esta división pueda tener lugar en el punto de inyección o administración, es más típico que un radiofarmacéutico o técnico de medicina nuclear realice el procedimiento de división en un "laboratorio radiactivo" en la instalación de tratamiento. Las dosis de producto radiofarmacéutico individuales se transportan entonces a la ubicación de administración dentro de la instalación de tratamiento donde las dosis se administran a los pacientes específicos.

En Europa, la práctica de la creación y la preparación de dosis de productos radiofarmacéuticos difiere de la práctica de los Estados Unidos en que todas estas acciones tienen lugar normalmente dentro de un "laboratorio radiactivo" en la instalación de tratamiento de nuevo, normalmente, un hospital. Como un ejemplo, el propio hospital tiene normalmente ciclotrón o generadores de isótopos (tales como generadores de tecnecio fabricados por Mallinckrodt Inc., San Luis, MO; Amersham Healthcare, 2636 South Clearbrook Drive, Arlington Heights, Illinois 60005; o GE Healthcare Limited, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire, Reino Unido) en una ubicación protegida en el laboratorio radiactivo. Dos fabricantes de cabinas de bioseguridad con guantes protegidas son Comecer en Italia y Lemer Pax en Francia. El personal hospitalario crea o extrae el isótopo radiactivo, realiza etapas químicas adicionales necesarias para formular el fármaco radiactivo (es decir, producto radiofarmacéutico) a primeras horas del día, y luego prepara dosis unitarias para los pacientes individuales, generalmente cerca del momento en el que va a inyectarse el producto radiofarmacéutico al paciente. A pesar de que un "laboratorio radiactivo" interno tiene ventajas a la hora de minimizar el transporte de material peligroso y mejorar la transferencia de información interna, se imponen cargas de tiempo y radiación sobre el personal hospitalario ya que la medición de niveles de radiactividad en las diversas etapas depende todavía de la inserción manual de un contenedor (es decir, un vial, un frasco o una jeringuilla) en un calibrador de dosis y luego ajustes repetidos de la radiactividad hasta que se consigue el nivel deseado. El nivel de radiación de la dosis unitaria comúnmente se registra de forma manual o mediante una impresora.

Dentro de la técnica anterior son conocidos sistemas para suministrar fluidos peligrosos tal como se describen, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos con n.º 6.767.319 a nombre de Reilly y col. y la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos con n.º 2004 / 0254525 a nombre de Uber, III y col. Otro sistema adaptado para inyectar un líquido radiactivo en un paciente se describe en la publicación japonesa con n.º JP2000-350783 (véase también la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos con n.º 2005 / 0085682 a nombre de Sasaki y col.), cedida a Sumitomo Heavy Industries. Esta solicitud de patente publicada describe un sistema que dosifica un volumen de fluido radiactivo en un “contenedor médico” en espiral, situado en una unidad de medición de radiación. Cuando la dosis de radiación prescrita se acumula en el contenedor en espiral, otra jeringuilla empuja solución salina a través del contenedor en espiral y hacia un paciente. Un dispositivo y procedimiento similar se describe en la publicación japonesa con n.º JP2002-306609, también cedida a Sumitomo Heavy Industries.

La publicación de solicitud PCT con n.º WO2004 / 004787, cedida a Universite Libre De Bruxelles - Hospital Erasme, describe un procedimiento mediante el que se elimina la medición continua de radiactividad mediante dosimetría. El procedimiento descrito requiere una etapa de calibración inicial pero después se calcula la dosis de radiación basándose en la desintegración predecible de la radiactividad en función del tiempo. La publicación japonesa con n.º JP2004-290455, cedida a Nemoto Kyorindo KK, describe un sistema de inyector protegido frente a la radiación que extrae FDG de jeringuillas precargadas y permite que se administren otros fluidos tales como solución salina. La publicación de solicitud europea con n.º EP 1616587, cedida a la Universidad de Zurich describe un dispositivo de dosificación de fluido radiactivo que empuja FDG hacia un tubo dentro de un calibrador de dosis de radiación antes de una inyección de solución salina que administra la FDG al paciente. Las publicaciones de solicitud de patente de los Estados Unidos con n.º 2005 / 0203329 y 2005 / 0203330 a nombre de Muto y col. describen un sistema automatizado, robótico, para extraer fluidos radiactivos de un vial o contenedor a granel al interior de varias jeringuillas de dosis unitarias. Este sistema puede tener aplicación en un entorno de farmacia hospitalaria. La publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos con n.º 2005 / 0277833, cedida a E-Z-EM, Inc. describe un sistema de inyección para manipular, mezclar, dosificar y / o inyectar mezclas de agentes farmacéuticos. La dosis de radiación se monitoriza mediante detectores diferenciados en varias ubicaciones en el aparato.

### **Sumario de la invención**

Tal como demuestra lo anterior, existe la necesidad de sistemas integrados y procedimientos que puedan realizar la generación, preparación y administración de sustancias farmacéuticas y, normalmente, sustancias farmacéuticas dañinas o tóxicas tales como sustancias farmacéuticas radiactivas o fármacos, para sujetos humanos y animales y, además, procedimientos y sistemas y componentes asociados para la generación, preparación y administración de sustancias radiofarmacéuticas fluidas para sujetos humanos y animales.

Los objetivos anteriores se consiguen mediante un sistema de manipulación de fluidos peligrosos de acuerdo con la reivindicación independiente 1 adjunta. Las formas de realización preferidas del sistema de suministro de fluido son materia objeto de las reivindicaciones dependientes 2 a 6. En general, ejemplos y manifestaciones físicas de un sistema integrado y procedimiento para la generación, preparación de dosis, transporte y administración de productos radiofarmacéuticos se proporcionan con un foco en mejorar la seguridad para el personal encargado, la eficacia, facilidad de uso, y los costes implicados en la creación, manipulación y transporte de fluidos radiactivos, tales como FDG, para su inyección en un paciente. En un ejemplo, se usa un cerramiento, carcasa o contenedor protegido frente a radiación para contenedores individuales (viales, frascos, jeringuillas, etc.) de FDG en el momento de la generación de radioisótopos para contener por completo y, además, medir una dosis radiactiva. Como un ejemplo, tal medición se consigue mediante un dosímetro de radiación alojado dentro del cerramiento, carcasa o contenedor protegido frente a radiación. Este dosímetro puede calibrarse para la geometría específica implicada y para isótopos específicos, por ejemplo, fotones gamma de 511 keV, eliminando de ese modo la necesidad de dosímetros grandes, voluminosos y caros. Además, los dosímetro(s) económicos de diseño similar pueden fabricarse con una configuración para sujetarse sobre los tubos entre el cerramiento, carcasa o contenedor protegido frente a radiación y un paciente. En el uso, el cerramiento, carcasa o contenedor protegido frente a radiación se transporta hasta el punto de uso, normalmente un escáner de PET o SPECT en un hospital, y se configura mecánicamente para acoplarse con un sistema de suministro de fluidos para suministrar fluido radiactivo y solución salina en la vasculatura de un paciente. En otro ejemplo, se reduce el residuo radiactivo permitiendo extraer dosis precisas de un contenedor protegido al interior de una jeringuilla de diámetro pequeño.

En otro ejemplo, el agente radiofarmacéutico puede hacerse circular continuamente dentro de un sistema cerrado en el sistema de suministro de fluido y mezclarse con solución salina a demanda, tal como accionando un controlador de mano, para controlar la dosis de radiación suministrada a un paciente. En un sistema de suministro de fluidos integrado de este tipo, se proporcionan también procedimientos para preparar, monitorizar y explorar de manera óptima los pacientes en un entorno clínico. Los elementos del sistema de suministro de fluidos integrado incluyen estimar la actividad metabólica de un paciente tras la inyección del agente radiofarmacéutico, la integración inteligente de la información de monitorización en un servidor centralizado para programar y organizar la cola de trabajos de manera análoga a la tecnología que se usa actualmente en unidades de telemetría cardiaca, y controlar el entorno externo en el que se prepara el paciente después de la inyección. Esta zona de preparación puede incluir sensores inteligentes integrados con el servidor de programación e instrumentación para permitir niveles de iluminación individualizados, control de temperatura, y ventilación configurable, protección frente a radiación y colocación del paciente. Un sistema de suministro de fluidos integrado que puede hacer circular continuamente

agente radiofarmacéutico para preparar una dosis de radiación medida disponible “a demanda” es otra mejora para el campo de la medicina nuclear. Este sistema puede optimizar una inyección de producto radiofarmacéutico basándose en modelos matemáticos de la fisiología del paciente, proporcionar procedimientos alternativos de detección de radiación, y / o procedimientos mejorados para aislar al personal encargado de la radiación emitida por un paciente después de la inyección de productos radiofarmacéuticos.

Una aplicación a modo de ejemplo del sistema de suministro de fluidos integrado anterior se refiere al suministro inteligente y monitorización de agentes radiofarmacéuticos para maximizar la captación del agente en sitios de tumor y minimización de derivación a músculos, parénquima circundante, hígado y vejiga. El suministro específico de sitio (intratumoral) y la monitorización usando detección de permitividad se anticipa ya que es parte del procedimiento de implementación. Es deseable la incorporación explícita a un paradigma de control de niveles fisiológicos de glucosa libre, análogos metabólicos, función renal, permeabilidad tumoral y dinámica de sitios de unión a tumor. La incorporación de los parámetros mencionados a un controlador robusto, adaptativo o de modelo predictivo, dará como resultado unas trayectorias de inyección individualizadas para el sistema de suministro o manipulación de fluido, que incluye opcionalmente dosificar producto radiofarmacéutico de mantenimiento durante la estancia del paciente en la zona de preparación. El conocimiento de la permeabilidad, vascularidad y otras propiedades del tumor puede usarse en la estimación de una señal de control para el producto radiofarmacéutico. Se prevé que el médico u operario interactúe con una estación de trabajo que puede procesar una pila de IRM CE (potenciada con contraste) CT (perfusión), y / o DCE (potenciada con contraste dinámico) cuando se realiza el régimen de suministro de fluido. Muchos procedimientos radiofarmacéuticos (tanto de diagnóstico como terapéuticos) dan como resultado desenlaces subóptimos tales como, por ejemplo, hacer que la FDG se derive a la vejiga de un paciente. Los conceptos que se describen en el presente documento pueden mejorar el desenlace de diagnóstico o terapéutico, minimizar la carga de agente radiofarmacéutico necesaria para realizar el procedimiento, optimizar la captación del agente radiofarmacéutico en las zonas cancerosas, y proporcionar una sincronización y preparación óptima del procedimiento.

Volviendo a los ejemplos específicos que se describen en detalle en el presente documento, un ejemplo se refiere a un sistema de tratamiento de pacientes con productos radiofarmacéuticos integrado, que comprende una plataforma de soporte de paciente con un aparato de estímulo de pacientes asociado, un generador de imágenes próximo a la plataforma de soporte de paciente, un sistema de suministro de fluido radiofarmacéutico para infundir un fluido radiofarmacéutico en un paciente, un monitor de paciente que va a estar asociado con un paciente, y un controlador de sistema integrado asociado operativamente con el aparato de estímulo de pacientes, generador de imágenes, sistema de suministro de fluido radiofarmacéutico, y monitor de paciente para controlar y coordinar sus operaciones.

La plataforma de soporte de paciente puede soportar el paciente en una orientación no de decúbito prono. La plataforma de soporte de paciente puede estar integrada con el generador de imágenes. El controlador de sistema integrado puede interconectar con un controlador de generador de imágenes que controla la operación del generador de imágenes. El dispositivo de estímulo de pacientes puede adaptarse para inducir esfuerzo cardiaco en un paciente mediante uno o más de ejercicio físico, estimulación por electrodos, estimulación sensorial, y estimulación por fármacos. Las estimulaciones pueden usarse también para fines distintos del esfuerzo cardiaco. El controlador de sistema integrado puede estar electrónicamente unido a una red de información asociada con una instalación de tratamiento de pacientes. El sistema de suministro de fluido radiofarmacéutico puede comprender una pluralidad de inyectores de fluido controlado cada uno de forma individual por el controlador de sistema integrado.

Otro ejemplo que se describe en el presente documento se refiere a un sistema de suministro de fluido radiofarmacéutico que comprende un módulo de suministro de radionúclido, un módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos en comunicación de fluidos con el módulo de suministro de radionúclido, un módulo de control de calidad en comunicación de fluidos con el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos, un módulo de inyección de pacientes en comunicación de fluidos con el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos, y un controlador unido al módulo de suministro de radionúclido, el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos, el módulo de control de calidad, y el módulo de inyección de pacientes para controlar y coordinar sus operaciones.

El módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos, el módulo de control de calidad, y el módulo de inyección de pacientes puede estar soportados dentro de una plataforma móvil protegida frente a radiación. Un contenedor de fluido de desechos radiofarmacéuticos puede disponerse dentro de la plataforma móvil protegida frente a radiación y estar en comunicación de fluidos con al menos el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos. El módulo de inyección de pacientes puede comprender uno o más inyectores de fluido. El módulo de suministro de radionúclido puede comprender un dispositivo de generación de radionúclido.

Otro ejemplo que se describe en el presente documento se refiere a un sistema de manipulación de fluidos peligrosos, que comprende al menos una bomba de suministro de fluido asociada con una fuente de fluido, al menos una bomba de extracción de fluido, y una trayectoria de fluido que conecta la al menos una bomba de suministro de fluido y la al menos una bomba de extracción de fluido a un punto de suministro para suministrar fluido a un receptor. Un controlador está deseablemente asociado operativamente con la al menos una bomba de suministro de fluido y la al menos una bomba de extracción de fluido para permitir la operación síncrona de la al menos una bomba de suministro de fluido y la al menos una bomba de extracción de fluido de tal manera que la al menos una bomba de suministro de fluido suministra positivamente fluido desde la fuente de fluido a la trayectoria de fluido mientras la al

menos una bomba de extracción de fluido extrae fluido de la trayectoria de fluido.

La al menos una bomba de suministro de fluido puede comprender una pluralidad de bombas de suministro de fluido conectadas con fuentes de fluido respectivas, al menos una de las cuales comprende un fluido peligroso. Un dosímetro de radiación en línea puede estar asociado con la trayectoria de fluido para detectar la radiación emitida por un fluido radiactivo en la trayectoria de fluido. La al menos una bomba de extracción de fluido puede comprender una pluralidad de bombas de extracción de fluido al menos una de las cuales está adaptada para suministrar positivamente fluido desde una fuente de fluido asociada a la trayectoria de fluido tras el accionamiento por el controlador. Una unión de fluidos que conecta porciones respectivas de la trayectoria de fluido puede asociarse con la al menos una bomba de suministro de fluido y al menos bomba de extracción de fluido. El punto de suministro de trayectoria de fluido puede comprender una cánula de aguja integrada con la unión de fluidos.

Un ejemplo adicional que se describe en el presente documento se refiere a un dispositivo de suministro de fluido peligroso, que comprende una carcasa protegida que define una cámara interna para alojar un contenedor de fluidos peligrosos y un orificio de acceso conectado con la cámara interna para conectar con la cámara interna a una trayectoria de fluido, un pistón dispuesto en el contenedor de fluidos peligrosos, y un mecanismo de accionamiento. El mecanismo de accionamiento comprende un accionador de pistón adaptado para interconectar con el pistón a través de una abertura en la carcasa protegida y mover de forma recíproca el pistón dentro del contenedor de fluidos peligrosos. El mecanismo de accionamiento puede asociarse de manera separable con la carcasa protegida.

El mecanismo de accionamiento puede comprender un inyector de potencia controlada que comprende un accionador de pistón recíprocamente móvil adaptado para interconectar con el pistón. El inyector de potencia controlada puede comprender una estructura de cuna para soportar la carcasa protegida. El mecanismo de accionamiento puede comprender un motor que funciona como el accionador de pistón y acoplado de manera separable con el pistón. Una válvula de control puede estar asociada con el orificio de acceso para regular el flujo de fluido hacia y desde el contenedor de fluidos peligrosos. Un dosímetro de radiación puede proporcionarse próximo a la cámara interna para medir el nivel de radiación de un fluido radiactivo que comprende el fluido peligroso contenido en el contenedor de fluidos peligrosos.

En un ejemplo adicional, un sistema de manipulación de fluidos peligrosos comprende una estación de acoplamiento y un dispositivo de transporte de fluidos peligrosos adaptado para acoplarse de forma separable con la estación de acoplamiento. La estación de acoplamiento puede comprender una bomba, una interfaz de usuario y un dispositivo de control electrónicamente unido a la bomba y la interfaz de usuario. El dispositivo de control de estación de acoplamiento puede estar electrónicamente unido al dispositivo de transporte de fluidos peligrosos y la bomba puede estar en comunicación de fluidos con el dispositivo de transporte de fluidos peligrosos para cargar y dosificar fluido en y a partir del dispositivo de transporte de fluidos peligrosos cuando está acoplado con la estación de acoplamiento.

El dispositivo de transporte de fluidos peligrosos puede comprender una carcasa que comprende una cámara interna protegida frente a radiación formada para contener un contenedor que contiene un fluido radiactivo, al menos un detector de dosímetro de radiación dispuesto dentro de la carcasa próximo a la cámara interna protegida para detectar radiación emitida por el fluido radiactivo, y un dispositivo de control de dosímetro electrónicamente acoplado al dosímetro de radiación, proporcionando el al menos un dosímetro de radiación una señal representativa del nivel de radiación detectado al dispositivo de control de dosímetro.

El dispositivo de control de dosímetro puede estar electrónicamente unido al dispositivo de control de estación de acoplamiento de tal manera que la señal representativa del nivel de radiación detectado se puede representar visualmente en la interfaz de usuario. La interfaz de usuario puede proporcionarse sobre la carcasa del dispositivo de transporte de fluidos peligrosos. Un dispositivo de registro de datos puede estar electrónicamente unido al dispositivo de control de dosímetro para registrar datos únicos para el contenido de un contenedor de fluido radiactivo alojado en la cámara interna protegida frente a radiación en la carcasa. Una interfaz de comunicación asociada con el dispositivo de control de estación de acoplamiento para la unión con una red de información electrónica externa puede también incluirse. Una trayectoria de fluido hacia una fuente externa de fluido peligroso y en comunicación de fluidos con la bomba y el dispositivo de transporte de fluidos peligrosos cuando está acoplado con la estación de acoplamiento puede usarse para permitir a la bomba cargar el dispositivo de transporte de fluidos peligrosos con fluido peligroso desde la fuente de fluido peligroso externa. La fuente de fluido peligroso externa puede comprender una fuente de fluido radiofarmacéutico. La bomba puede también dosificar fluido desde el dispositivo de transporte de fluidos peligrosos hacia la ubicación externa. En otros ejemplos, pueden proporcionarse múltiples dosímetros con control asociado y coordinación de señales de salida de los dosímetros respectivos.

Detalles y ventajas adicionales se describen en el presente documento en relación con varios ejemplos de procedimientos, sistemas, y aparato para la generación, preparación, transporte y administración de sustancias farmacéuticas, normalmente sustancias farmacéuticas intrínsecamente dañinas o tóxicas tales como sustancias farmacéuticas radiactivas, para sujetos humanos y animales. Partes iguales están designadas con números de referencia iguales en todo el documento y, cuando sea aplicable, designaciones alfabéticas se asocian con los números de referencia por claridad a la hora de describir los conceptos de las invenciones que se describen en el presente documento.

**Breve descripción de los dibujos**

La **figura 1** es un diagrama de flujo de un procedimiento a modo de ejemplo para la generación de productos radiofarmacéuticos, preparación de dosis, y administración a un paciente.

La **figura 2A** es una representación esquemática de un sistema integrado para la generación, preparación de dosis y administración de agentes radiofarmacéuticos y posterior obtención de imágenes de un paciente y que incluye también características para estimular y monitorizar el paciente y que integra los diversos componentes del sistema.

La **figura 2B** es una representación esquemática similar a la **figura 2A** que ilustra otro ejemplo del sistema integrado.

La **figura 2C** es una representación esquemática de una implementación física representativa de los sistemas integrados de las **figuras 2A - 2B**.

La **figura 2D** es una representación esquemática de otra implementación física representativa de los sistemas integrados de las **figuras 2A - 2B**.

La **figura 3** es una representación esquemática de un sistema radiofarmacéutico que incluye características para la creación de radionúclidos y el procesamiento "químico" del radionúclido para dar un producto radiofarmacéutico y el suministro del mismo a un paciente.

La **figura 4A** es una representación esquemática de una implementación posible del sistema radiofarmacéutico de la **figura 3**.

La **figura 4B** es una representación esquemática de otra implementación posible del sistema radiofarmacéutico de la **figura 3**.

La **figura 5** es una representación esquemática un dispositivo radiofarmacéutico de dosis individuales para cargar agente radiofarmacéutico en una jeringuilla o contenedor similar o transferir el agente radiofarmacéutico entre jeringuillas o contenedores similares.

La **figura 6** es una representación esquemática de un dispositivo de transporte retráctil que puede usarse para transferir contenedores de agente radiofarmacéutico a, por ejemplo, un dosímetro.

La **figura 7** es una representación esquemática de un sistema de manipulación de fluidos de múltiples fluidos y multidireccional que incorpora una unión de fluidos en estrecha proximidad a un receptor para suministrar fluidos al receptor.

La **figura 8** es un ejemplo alternativo de la unión de fluidos que se muestra en la **figura 7**.

La **figura 9** es un segundo ejemplo alternativo de la unión de fluidos que se muestra en la **figura 7**.

La **figura 10** es un tercer ejemplo alternativo de la unión de fluidos que se muestra en la **figura 7**.

La **figura 11** es un cuarto ejemplo alternativo de la unión de fluidos que se muestra en la **figura 7**.

La **figura 12** es una vista desde arriba de una parte de la unión de fluidos que se muestra en la **figura 11**.

La **figura 13** es una vista en perspectiva de un ejemplo de un sistema de protección de pacientes.

La **figura 14A** es una representación esquemática de un sistema para la generación, preparación, transporte y administración de sustancias radiofarmacéuticas fluidas que incorpora un dispositivo de transferencia protegido frente a radiación modular y transportable para contenedores radiofarmacéuticos de acuerdo con la presente invención.

La **figura 14B** es una representación esquemática del dispositivo de transferencia protegido frente a radiación que se muestra en la **figura 14A** en tránsito a otra ubicación de acuerdo con la presente invención.

La **figura 14C** es una representación esquemática que muestra el dispositivo de transferencia protegido frente a radiación que se muestra en la **figura 14A** asociado con un componente o sistema de suministro de fluido en la ubicación de alojamiento de acuerdo con la presente invención.

La **figura 15** es una representación esquemática que ilustra una posible implementación del sistema que se muestra en las **figuras 14A - 14C**.

La **figura 16** es una representación esquemática de otro ejemplo del sistema para la generación, preparación, transporte y administración de sustancias radiofarmacéuticas fluidas que se muestra en las **figuras 14A - 14C**.

La **figura 17** es una representación esquemática de otro ejemplo del dispositivo de transferencia protegido frente a radiación que se muestra en las **figuras 14A - 14C**.

La **figura 18** es una representación esquemática que muestra un ejemplo del dispositivo de transferencia protegido frente a radiación adaptado para interconectar con un inyector de potencia controlada.

La **figura 19** es una representación esquemática que muestra otro ejemplo del dispositivo de transferencia protegido frente a radiación con un dosímetro "acoplable" asociado.

Las **figuras 20 - 21** son representaciones esquemáticas que muestran una disposición en la que el agente radiofarmacéutico puede moverse entre dos dispositivos de transferencia protegidos frente a radiación o dos contenedores dispuestos dentro de un único dispositivo de este tipo.

Las **figuras 22A - 22B** son representaciones esquemáticas de aun otro ejemplo del dispositivo de transferencia protegido frente a radiación.

La **figura 23** es una representación esquemática que muestra el dispositivo de transferencia protegido frente a radiación de la **figura 19** asociado con una cámara de ionización convencional.

La **figura 24** es una representación esquemática que muestra un contenedor de múltiples dosis suministrado en un contenedor de transporte o contenedor para productos radiactivos con un orificio de acceso especializado y carcasa protegida.

La **figura 25** es una representación esquemática de un sistema de bucle cerrado que hace circular continuamente agente radiofarmacéutico y al que puede accederse a demanda por un operario del sistema.

La **figura 26** es una representación esquemática de un sistema de inyector de recuento de “tapones” para dosificar una dosis de fluido calibrada de producto radiofarmacéutico u otro agente a un paciente.

La **figura 27** es una representación esquemática de una protección de jeringuilla manual de la técnica anterior.

La **figura 28** es una representación esquemática de una protección de jeringuilla manual de acuerdo con un ejemplo que comprende un mecanismo de bloqueo.

La **figura 29** es una representación esquemática de la protección de jeringuilla manual de la **figura 28** que comprende además una varilla de soporte operable.

La **figura 30** es una representación esquemática de la protección de jeringuilla manual de la **figura 29** en la que la varilla de soporte está opcionalmente estriada o acanalada y se proporciona estructura para operar la varilla de soporte.

Las **figuras 31 - 32** son representaciones esquemáticas de un sistema de protección de jeringuilla que opera a modo de envase de envase de cierre bivalvo.

Las **figuras 33 - 34** son representaciones esquemáticas de un ejemplo alternativo del sistema de protección de jeringuilla de las **figuras 31 - 32**.

La **figura 35A** es una representación esquemática de un ajustador de dosis

Las **figuras 35B - 35C** son vistas representativas esquemáticas del ajustador de dosis de la **figura 35A** de acuerdo con varias implementaciones posibles.

La **figura 36A** es una representación esquemática de un sistema de suministro de fluido que utiliza una plataforma de inyector de potencia.

La **figura 36B** es vistas exteriores o representativas de una implementación portátil del sistema de suministro de fluido de la **figura 36A**.

La **figura 37** es una representación esquemática de un aparato de suministro de fluido al que puede estar asociado o acoplado el ejemplo de protección de jeringuilla de la **figura 30** con un aparato de inyección de potencia automático o aparato similar.

La **figura 38** es una representación esquemática de un contenedor con varios dosímetros asociados distanciados en ubicaciones a lo largo de la longitud del contenedor.

Las **figuras 39A - 39C** ilustran principios básicos para la sensibilidad calculada para un contenedor de volumen pequeño tal como en la **figura 38** que comprende tres posiciones de detector.

#### Ejemplo de descripción detallada

Para fines de la descripción en adelante en el presente documento, los términos de orientación espacial, si se usan, se referirán al ejemplo al que se hace referencia tal como está orientado en las figuras de los dibujos adjuntos o descrito de otro modo en la siguiente descripción detallada. Sin embargo, ha de entenderse que los ejemplos que se describen en adelante en el presente documento pueden adoptar muchas variaciones y configuraciones alternativas. Ha de entenderse también que los dispositivos específicos ilustrados en las figuras de dibujos adjuntas y que se describen en el presente documento son simplemente a modo de ejemplo y no se considerarán limitantes.

La **figura 1** es un diagrama de flujo a modo de ejemplo que muestra un procedimiento para la generación de productos radiofarmacéuticos, preparación de dosis y administración a un paciente. En esta descripción, la **figura 1** se comentará en relación con dos agentes radiofarmacéuticos específicos, en concreto, FDG (fluorodesoxiglucosa) que se usa para la obtención de imágenes de cáncer que usa el emisor de positrones  $^{18}\text{F}$  (flúor con una masa atómica de 18) y Cardiolite® que se usa en procedimientos de diagnóstico de obtención de imágenes coronarias que usa  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (un isótopo metaestable de tecnecio de masa atómica 99). No obstante, la **figura 1** ilustra el procedimiento global para la creación, refinamiento y administración de materiales radiactivos inyectables para aplicaciones de diagnóstico y / o y normalmente aquellos en forma fluida (es decir, gas o líquido).

En la **figura 1**, la etapa **10** se refiere a la creación de un isótopo que es el material precursor para el agente radiofarmacéutico. Por ejemplo,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  se crea o genera en un generador de tecnecio comercialmente disponible mediante desintegración radiactiva natural del isótopo de vida más larga molibdeno-99. Una vez creado, el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  se retira del generador mediante lavado con agua o solución salina a través del generador en un contenedor (vial, frasco, jeringuilla, etc.). El generador de tecnecio normalmente tiene dos orificios con agujas. La primera aguja se usa para perforar un vial de solución salina estéril y la segunda aguja se asocia con una fuente de vacío, por ejemplo, un contenedor evacuado (vial, frasco, etc.). La fuente de vacío extrae solución salina del vial de solución salina a través del generador al interior del contenedor evacuado. Este procedimiento se realiza generalmente de forma manual por un radiofarmacéutico. Como un ejemplo, la patente de los Estados Unidos con n.º 4.837.110 describe eluir con mezcla de solución salina-cloruro de cobre.

La etapa **20** en la **figura 1** se refiere a crear, sintetizar o colocar el isótopo radiactivo en una forma o molécula inyectable o suministrable. En algunos casos, el isótopo radiactivo en su forma bruta está previsto para su inyección en un paciente pero no de forma habitual. Un ejemplo más típico es combinar el radioisótopo creado en la etapa **10** con un polvo estéril. Por ejemplo, en la fabricación de Cardiolite®, se añaden aproximadamente de 1 a 3 ml de una solución que contiene el tecnecio creado (de 925 a 5550 MBq, (25 a 150 mCi)) a un polvo estéril en un contenedor a granel, normalmente un vial. Siguiendo las instrucciones del fabricante, el vial se sacude y se calienta, normalmente en agua hirviendo, durante un periodo de tiempo predeterminado para promover la incorporación química del tecnecio en la molécula de Cardiolite®. Después de enfriar, el vial (o posiblemente una jeringuilla o un frasco) que contiene material se inspecciona visualmente para determinar la claridad y la ausencia de materiales particulados.

La solución es ahora un agente radiofarmacéutico que es adecuado para su inyección en un paciente, humano o animal. El agente radiofarmacéutico Cardiolite® puede almacenarse durante hasta aproximadamente seis horas a una temperatura de 15 a 25 °C. Los detalles de la química y la preparación de Cardiolite® se encuentran disponibles por parte del fabricante, Bristol-Meyers Squibb, 331 Treble Cove Road, N. Billerica, Massachusetts 01862. Los contenedores (es decir, viales, frascos, jeringuillas, etc.) de Cardiolite® se almacenan comúnmente en un contenedor protegido para proteger frente a la exposición a radiación.

A continuación, en la etapa **30**, el radiofarmacéutico, o cualquier personal médico que está encargado de preparar y posiblemente administrar el producto radiofarmacéutico, extrae de forma manual una cantidad de solución del contenedor a granel, con frecuencia un vial, usando una jeringuilla protegida perforando el septo del vial con la aguja de la jeringuilla. La aguja está dotada de una tapa y la jeringuilla se retira de su protección y se coloca en un calibrador de dosis de radiación. Después se mide la dosis de radiación y, dependiendo de si hay demasiado poca o demasiada radiación presente, el radiofarmacéutico estima el volumen que necesita añadirse desde o devolverse al contenedor a granel (es decir, vial) a partir de la radiactividad medida y el volumen de solución en la jeringuilla. Esto implica retirar la jeringuilla del calibrador de dosis, reinsertarla en una protección de jeringuilla, y perforar el septo del contenedor a granel para extraer solución adicional o devolver parte de la solución al contenedor a granel o, de forma alternativa, a un contenedor de desechos. El radiofarmacéutico repite entonces de nuevo la etapa de la calibración de dosis. Si el nivel de radiactividad es correcto, puede tener lugar una preparación de producto radiofarmacéutico adicional. Sin embargo, con frecuencia se requiere una tercera iteración de lo anterior y, con cada iteración, el radiofarmacéutico u otro personal médico se expone a la radiación que emana del contenedor a granel y / o la jeringuilla de dosificación individual. En general, todas estas manipulaciones se realizan en una cabina de bioseguridad con guantes protegida o detrás de la protección superior un mostrador de tal modo que la dosis de radiación para el núcleo del cuerpo del radiofarmacéutico es significativamente menor que la dosis para su mano. Sin embargo, un cierto nivel de exposición para el núcleo del cuerpo también es un tanto inevitable. Cuando finalmente se obtiene la dosificación "correcta", el radiofarmacéutico registra la dosificación en trozo de cinta que está fijado a la jeringuilla o la protección de jeringuilla que rodea la jeringuilla. De forma alternativa, se produce una etiqueta por el calibrador de dosis que se fija a la jeringuilla o la protección de jeringuilla. Con frecuencia, la dosificación está solo dentro de +/- 10 % de la dosificación correcta o deseada para el paciente individual, ya que el éxito del procedimiento anterior está ligado a la pericia del radiofarmacéutico individual. Los calibradores de dosis son bien conocidos en el campo de la medicina nuclear.

El paciente individual se prepara para la administración de la dosis de producto radiofarmacéutico en la etapa **40** estableciendo el acceso al sistema vascular del paciente a través de una cánula de aguja o catéter. Algunos agentes radiofarmacéuticos pueden estar en forma gaseosa o se nebulizan y por lo tanto se inhalan. Se sabe que la etapa **40** tiene lugar después de la etapa de preparación de dosis **30** pero quedará claro que no se requiere estrictamente seguir secuencialmente el diagrama de flujo de la **figura 1** y, por ejemplo, la etapa de preparación de paciente **40** puede tener lugar en paralelo con cualquiera de las etapas precedentes **10 - 30**. En consecuencia, un paciente puede prepararse en paralelo con o incluso antes de la etapa **30**, la preparación de la dosis individual. Los productos radiofarmacéuticos se suministran de forma alternativa por vía oral, por vía tópica, o se inyectan en tejido, cavidades corporales, u otros volúmenes. Una aplicación de agentes radiofarmacéuticos es como parte de una prueba de esfuerzo cardíaco en la que la frecuencia cardíaca del paciente se aumenta para medir el rendimiento cardiovascular y obtener información referente a posibles oclusiones vasculares. En consecuencia, una vez que se ha establecido un conducto para proporcionar el agente radiofarmacéutico al paciente, puede tener lugar la preparación adicional del paciente, tal como unir electrodos de ECG al paciente y monitorizar el ECG a medida que la frecuencia cardíaca del paciente se aumenta a través de ejercicio sobre una cinta sin fin, bicicleta estática, o máquina similar, o se introduce un agente de esfuerzo farmacológico en el paciente. Esta aplicación específica de agentes radiofarmacéuticos se describe en detalle en el presente documento. Para fines de brevedad, es suficiente afirmar con respecto a esta aplicación específica que cuando la frecuencia cardíaca del paciente es suficientemente alta, se suministra la dosis correcta de agente radiofarmacéutico al paciente por vía intravenosa en la etapa **50** y la información de dosificación se registra en la historia clínica del paciente. Después de que transcurre un periodo de tiempo preestablecido para una captación de dosis tal como en la etapa **60**, el paciente puede desplazarse a una unidad de obtención de imágenes para la obtención de imágenes de PET o SPECT como ejemplos. El retardo temporal puede ser cero ya que, por ejemplo, el suministro puede tener lugar mientras el paciente está en la unidad de obtención de imágenes y la obtención de imágenes puede comenzar inmediatamente después o incluso antes de la inyección del agente radiofarmacéutico. Generalmente para un estudio cardíaco, el esfuerzo se continúa durante un minuto a medida que el músculo cardíaco absorbe el producto radiofarmacéutico. La obtención de imágenes puede tener lugar un cierto tiempo después de ese acontecimiento, comúnmente en el plazo de treinta minutos.

En la unidad de obtención de imágenes, se adquieren datos de imágenes en el presente ejemplo en la etapa **70**. Puede competir al operador de la unidad de obtención de imágenes introducir información específica de paciente sobre el paciente en el controlador de unidad de obtención de imágenes y seleccionar el estudio apropiado. Tal como se indica, la unidad de obtención de imágenes adquiere datos en la etapa **70** con poca interacción o intervención adicional por parte del operador. Después de adquirirse los datos en la etapa **70**, pueden reconstruirse y analizarse en la etapa **80** tal como se conoce en el campo de la medicina nuclear y, más específicamente en este ejemplo, el campo de la cardiología nuclear. En la etapa **80**, el controlador de unidad de obtención de imágenes puede corregir automáticamente o a través de la introducción por parte del operador para determinadas variables

tales como la atenuación por el paciente, y el operador opcionalmente reformatea y ajusta la información a las preferencias del facultativo individual normalmente, un médico. Además, en la etapa **80** el médico lee el caso de estudio y da una opinión que puede variar desde concluir que el estudio muestra una ausencia de perfusión, fracción de eyección u otras anomalías que permiten dar de alta al paciente o concluir que están presentes anomalías y recetar un estudio en reposo. Si ha de llevarse a cabo un estudio en reposo, el paciente se saca de la unidad de obtención de imágenes y se deja descansar más. Entonces, normalmente se inyecta una segunda dosis más grande de Cardiolite®. Después de otro periodo de tiempo preestablecido, por ejemplo varios minutos, se lleva a cabo la obtención de imágenes y esta concluye normalmente el procedimiento de "prueba de esfuerzo". En algunos casos, el estudio en reposo se realiza antes del estudio de esfuerzo.

En una alternativa al ejemplo anterior, la FDG, que se ha descrito en lo que antecede, puede administrarse a un paciente de una manera un tanto similar al ejemplo anterior de tecnecio (Cardiolite®). Sin embargo, FDG se crea y prepara para su dosificación al paciente de una manera ligeramente diferente del Cardiolite®. En esta secuencia alternativa, el emisor de positrones 18F, que se usa en la preparación de FDG, (en la etapa **10**), se crea en un ciclotrón o acelerador que es una pieza muy cara del equipo de capital. En el ciclotrón, 180 se bombardea agua con protones y parte de 180 cambia a 18F. Un lote de agua con el 18F, generalmente de uno a dos ml de volumen, es suficiente para usarse en varios procedimientos de obtención de imágenes. La química para incorporar el 18F en FDG se realiza comúnmente en un laboratorio "caliente" en estrecha proximidad al ciclotrón (en la etapa **20**). En general, las unidades químicas automatizadas, tales como el sistema TRACERLab MX<sub>FDG</sub> disponible de GE Medical Systems, se usan para crear las múltiples dosis de FDG en un único lote. Una instalación transportable para lograr estas etapas se describe en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos con n.º 2004 / 0086437 a nombre de Jackson.

En el laboratorio radiactivo, líquido suficiente para múltiples dosis de FDG se coloca en un contenedor a granel protegido (vial, frasco, jeringuilla, etc.), o se separa en dosis individuales o dosis unitarias que se colocan en jeringuillas protegidas, con la radiactividad determinada por la prescripción y el tiempo de obtención de imágenes para cada paciente y produciendo de este modo una dosis preparada para cada paciente como en la etapa **30** en la **figura 1**. Esta etapa se realiza habitualmente de manera automática debido a que la radiación procedente de 18F es de energía mucho mayor que el tecnecio y, por lo tanto, es preferible mantener al radiofarmacéutico distanciado del material. Comecer de Italia fabrica un sistema robótico grande, de varias toneladas, para lograr esta tarea. La FDG (dosis a granel o individuales) se transporta hasta el sitio de tratamiento de pacientes. Si el ciclotrón no está en el sitio de tratamiento, la FDG (dosis a granel o individuales) se transporta hasta la ubicación para la preparación de la dosis final y el suministro de la dosis. Si la FDG llega en forma a granel, el radiofarmacéutico prepara de forma manual dosis para el paciente individual usando los procedimientos manuales que se han bosquejado en lo que antecede en relación con tecnecio. Si la FDG llega en forma de dosis unitarias, se requiere que el radiofarmacéutico o técnico nuclear confirme de forma manual la dosificación con un calibrador de dosis y realice ajustes si es necesario.

La FDG, normalmente en una jeringuilla protegida, se transporta entonces al sitio de inyección en, normalmente, un contenedor de transporte protegido (es decir, un contenedor para productos radiactivos de transporte). De forma alternativa, algunos contenedores protegidos son similares a las fiambreras de metales pesados. En la sala de inyección, un facultativo, por ejemplo, un médico, enfermero, o técnico suministra la FDG al paciente, normalmente por vía intravenosa a través de una cánula de aguja o catéter insertado en el paciente, como en la etapa **40** de la **figura 1**. Por ejemplo, puede conectarse una bolsa de goteo de solución salina al paciente a través de una aguja IV. El facultativo o técnico retira entonces la jeringuilla protegida del contenedor para productos radiactivos de transporte e inserta la aguja de la jeringuilla en un orificio en la línea IV para inyectar el producto radiofarmacéutico en el paciente como en la etapa **50** en la que se produce el suministro de dosificación. Opcionalmente, puede realizarse un lavado con solución salina para empujar rápidamente toda la FDG en el cuerpo del paciente. La jeringuilla se devuelve normalmente entonces al contenedor de transporte protegido (es decir, contenedor para productos radiactivos) y se mide cualquier dosis residual en el calibrador de dosis del laboratorio radiactivo. Como un ejemplo, para la obtención de imágenes de cáncer normal en lugar de obtención de imágenes de prueba de esfuerzo cardiaco, el paciente espera normalmente sin actividad física en una sala oscura durante treinta a sesenta minutos, como en la etapa **60**. El paciente se transporta entonces a una unidad de obtención de imágenes, (PET o SPECT), y se adquieren datos de obtención de imágenes para crear una imagen como en la etapa **70** en la **figura 1**.

En la descripción anterior asociada con la **figura 1**, se revelan procedimientos a modo de ejemplo para la generación de productos radiofarmacéuticos, preparación de dosis, y administración a un paciente. Es evidente que hay muchas etapas manuales que exponen uno o más del personal médico a exposición a radiación. Algunas de las etapas descritas implican la creación de material radiactivo, transporte físico de material radiactivo, transferencia de ese material entre contenedores, y el ajuste iterativo de las dosis de radiación para los pacientes. Es evidente que existen oportunidades para mejorar los procesos anteriores para el beneficio de los pacientes y personal médico y / o de transporte, a los que esta descripción pasa a continuación para una explicación adicional.

Haciendo referencia a la **figura 2A**, se ilustra un sistema total o integrado **100** para la generación, preparación de dosis, y administración de agentes radiofarmacéuticos. El sistema total o integrado **100** incluye varios subsistemas, módulos, dispositivos o componentes que se describirán de forma individual en el presente documento. La discusión inmediatamente posterior describe ampliamente las unidades individuales o constituyentes y su disposición física en

el sistema total o integrado **100** (en lo sucesivo en el presente documento "sistema integrado **100**"). La integración del sistema integrado **100** se proporciona mediante una o más de: una disposición física o proximidad de subsistemas, módulos o componentes que facilitan la ejecución por parte de un operador de un procedimiento de obtención de imágenes o terapéutico mediante la interoperabilidad funcional de partes del sistema que permiten una transferencia segura, efectiva de material, información, o control, y / o mediante una coordinación de acción que, de forma deseable, es facilitada por un controlador de sistema integrado **110**, normalmente computarizado o electrónico, que controla, coordina y / o automatiza diversos subsistemas, módulos, dispositivos o componentes a través de las etapas en el procedimiento deseado.

Un primer subsistema es un soporte de paciente **120** que soporta un paciente **P** en una posición deseada, constante y controlable con respecto a un sistema de obtención de imágenes o, genéricamente, un generador de imágenes **130**. En la **figura 2A**, el soporte de paciente **120** es una silla en la que el paciente **P** se mantiene en un estado semirreclinado. En la **figura 2B**, el soporte de paciente **120a** es una mesa de exploración sobre la que el paciente está totalmente reclinado. Otras opciones son posibles, por ejemplo, el paciente **P** podría estar en posición vertical o erecta. Se conocen unidades de obtención de imágenes de IRM que permiten la obtención de imágenes de pacientes en posición vertical como las fabricadas por FONAR Corp., 110 Marcus Drive, Melville, N. Y. 11747. Otro ejemplo se describe en la patente de los Estados Unidos con n.º 5.967.983 a nombre de Ashburn. Las **figuras 2C - 2D** son representaciones esquemáticas y ergonómicas de ejemplos físicos representativos de los sistemas integrados de las **figuras 2A - 2B**.

El generador de imágenes **130** se usa para detectar energía o medir características del paciente **P** y crear un conjunto de datos, que se visualiza con frecuencia por el operador o médico como una imagen o conjunto de imágenes. Algunos dispositivos de ejemplos a modo de ejemplo para el generador de imágenes **130** incluyen generadores de imágenes de medicina nuclear (cámaras gamma tradicionales, SPECT - tomografía computarizada por emisión monofotónica y PET - tomografía por emisión de positrones) en la que se emite energía desde el paciente **P** y se detecta por el generador de imágenes **130**, CT (tomografía computarizada), en la que se genera energía de rayos X por el generador de imágenes **130** y se detecta por el generador de imágenes **130** después de pasar a través del paciente **P**, IRM (obtención de imágenes por resonancia magnética) que usa campos magnéticos y energía de RF para medir información sobre el paciente **P**, obtención de imágenes por ultrasonidos, y diversos procedimientos de obtención de imágenes de luz o luminiscentes. El generador de imágenes **130** y el soporte de paciente **120** interactúan de tal modo que el operador en una consola **145**, por ejemplo, asociada con el controlador de generador de imágenes **140**, puede seleccionar regiones del paciente **P** que van a estudiarse, y el estudio puede entonces llevarse a cabo bajo el control del controlador de generador de imágenes **140**. Con frecuencia, el soporte de paciente **120** se considera una parte del generador de imágenes **130**. El controlador de generador de imágenes **140** puede estar incrustado o integrado de otro modo para ser parte del generador de imágenes **130** para coordinar y ejecutar las tareas significativas de adquisición, análisis, visualización de datos y control de las diversas partes del generador de imágenes **130**. El generador de imágenes **130a** puede estar compuesto por dos o más componentes, como en la **figura 2B**, por ejemplo, una cámara de SPECT o generador de imágenes **132b** y un generador de imágenes CT **132a**. El controlador de generador de imágenes **140** puede interconectarse con el soporte de paciente **120** para colocar secuencialmente la región que va a estudiarse en las áreas apropiadas de los dos subsistemas de generador de imágenes, en concreto, la cámara de SPECT **132b** y / o generador de imágenes CT **132a**. Las imágenes pueden tomarse y combinarse en una única imagen para su presentación al operador o médico para el diagnóstico. En ejemplos, tales como los representados en la **figura 2B**, en los que hay dos o más dispositivos de obtención de imágenes diferentes combinados en un único generador de imágenes o están en estrecha proximidad entre sí de tal modo que se pueden usar sucesivamente en un único paciente, es preferible que el sistema de manipulación de fluidos **150a**, que se describe en el presente documento, incluyen fluidos de contraste de obtención de imágenes o fluidos apropiados para cada una de las modalidades de obtención de imágenes.

Otro aspecto del sistema integrado **100** incluye un subsistema o módulo **150** para la manipulación y suministro o administración de fluidos al paciente **P** en el sistema integrado **100**. Dentro del sistema de manipulación de fluidos **150**, se proporcionan uno o más dispositivos de manipulación de fluidos **152**. Los dispositivos o bombas de suministro de este tipo se denominan comúnmente como inyectores de fluido y cada "inyector" **152** se identifica por separado en la **figura 1** mediante un identificador numérico. Un ejemplo posible para el sistema de manipulación de fluidos **150** se describe en el presente documento en relación con las **figuras 3 - 4**. Algunos dispositivos a modo de ejemplo para inyectores de fluido **152** también se describen en el presente documento. Sin embargo, será evidente a partir de la **figura 2A** que uno o más de los inyectores de fluido **152** pueden encontrarse en conexión de fluidos con el paciente **P** a través de una línea de fluido intravenosa ("IV") **153** que termina en cánula de aguja o un catéter (que no se muestra) e insertada apropiadamente en el paciente **P** por el personal médico con antelación a la realización del procedimiento previsto. De forma deseable, los inyectores de fluido **152** son controlados de forma individual por el controlador de sistema integrado **110** para suministrar uno o más fluidos, secuencialmente o simultáneamente, a volúmenes y caudales variables en el tiempo de acuerdo con secuencias o protocolos introducidos o seleccionados del controlador de sistema integrado **110**. En consecuencia, el sistema integrado **100** proporciona la capacidad de coordinar inyectores de fluido individuales o múltiples **152** que pueden ser útiles para procedimientos médicos más sofisticados tales como tratamientos diana contra el cáncer o estudios de función fisiológica. El número de inyectores de fluido **152** y, en consecuencia, el número de fluidos individuales que van a suministrarse al paciente **P**

está solamente limitado por las necesidades del procedimiento médico. El sistema de manipulación de fluidos de múltiples fluidos **150** podría incorporarse al sistema integrado **100** como el único componente de suministro de fluidos del sistema o podría aumentarse mediante otros vehículos de suministro de fluidos, según se desee. Aspectos de un sistema de inyección útiles para facilitar la dosificación segura de múltiples pacientes a partir de un contenedor a granel o de múltiples pacientes se describen en las Patentes de los Estados Unidos con n.º 5.569.181; 5.806.519; 5.843.037; 5.739.508; y 5.840.026; y su progenie. El sistema de manipulación de fluidos de múltiples fluidos **150** puede montarse de diversas formas que se usan comúnmente en el campo médico para unidades de suministro de fluidos asociadas con dispositivos de obtención de imágenes o escáneres. El montaje en un pedestal sobre ruedas o desde un contrapeso suspendido son opciones a modo de ejemplo. El montaje en pared es una tercera opción. Y, a pesar de que el sistema de manipulación de fluidos de múltiples fluidos **150** se ilustra por separado del generador de imágenes **130**, este dispositivo puede incorporarse en el cuerpo del generador de imágenes **130** conforme a la descripción de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos con n.º 60 / 807.532, presentada el 17 de julio de 2006, y que se titula "Integrated Medical Imaging Systems", ahora la Solicitud PCT con n.º PCT / US07 / 073673 presentada el 17 de julio de 2007 con el mismo título.

Otro aspecto del sistema integrado **100** incluye opcionalmente un monitor de paciente o subsistema de medición **160**, módulo, o componente que es además de, en combinación con, o posiblemente sustituto de las funciones de monitorización y medición del paciente realizadas por el generador de imágenes **130**. Una enumeración a modo de ejemplo y no limitante de tales mediciones incluyen frecuencia cardíaca, ECG (electrocardiograma), presión sanguínea, EEG (electroencefalograma - medición de la actividad cerebral), EMG (electromiograma - medición relacionada con la actividad muscular), nivel de oxigenación sanguínea, nivel de glucosa en sangre, nivel de insulina, etc.

En el caso de los procedimientos de prueba de esfuerzo cardíaco, puede ser deseable añadir o integrar una unidad o aparato de estímulo de pacientes **170** en el sistema integrado **100**. Un ejemplo de unidad o aparato de estímulo de pacientes **170** es un aparato o dispositivo sobre el que el paciente **P** puede hacer ejercicio físico para aumentar el esfuerzo en el corazón, tal como una bicicleta, cinta sin fin, escaladora, elíptica, o alguna otra máquina de ejercicio. Un dispositivo de estímulo de pacientes de esfuerzo de tipo bicicleta **172** se indica de forma esquemática en la **figura 2A** para fines a modo de ejemplo. Dentro de procedimientos de prueba de esfuerzo cardíaco, puede ser deseable regular la velocidad, resistencia u otro parámetro operacional de la bicicleta a través de controlador de sistema integrado **110** y mostrar visualmente estos valores en el controlador de sistema integrado **110**. Este es un estímulo físico del paciente. Un estímulo sensorial del paciente podría efectuarse a través de la entrada en uno o más de los sentidos, por ejemplo, una pantalla de visualización **174**, entradas de audio, mediante estimulación directa con electrodos de músculos, o mediante otros procesos fisiológicos. El estímulo sensorial del paciente podría acoplarse con el estímulo físico del paciente o podría suplantar por completo el estímulo físico del paciente en el sistema integrado **100**. Además, el estímulo farmacéutico del paciente podría conseguirse mediante inyección de un fármaco apropiado o fluidos fisiológicamente activos siendo el objetivo estimular o someter a esfuerzo el cuerpo del paciente, tal como el músculo cardíaco, para registrar imágenes de la respuesta. De nuevo, esto podría aumentar uno o ambos de los estímulos físicos y sensoriales del paciente. Otros estímulos del paciente son opcionales, tales como a través de electrodos, temperatura u otros fenómenos. Se encuentra dentro del ámbito de esta descripción proporcionar un sistema que permite a un médico o investigador usar uno cualquiera de o cualquier combinación de estímulos, siendo los estímulos físicos, sensoriales e inducidos por fármacos del paciente ejemplos para conseguir el efecto estimulante deseado sobre el paciente **P** en el sistema integrado **100**.

Dado el estado de la técnica con respecto a la electrónica, ordenadores, software, y sistemas de control, el controlador de sistema integrado **110** se puede materializar en una única unidad física tal como se muestra en la **figura 2A** o dispersarse, posiblemente de manera preferente, en dos o más ordenadores separados o subunidades de control (que no se muestran pero fácilmente dentro de la pericia de un experto en la materia) y que están coordinados operacionalmente de una forma suficiente para lograr el mismo control operacional proporcionado por el controlador de sistema integrado **110**. El control integrado del sistema integrado **100** permite que se consigan los objetivos del procedimiento con una entrada minimizada por parte del operador, lo que reduce la posibilidad de sobrecarga del operador y, por lo tanto, reduce las probabilidades de error humano. El control integrado también permite la secuenciación automática, sincronización, y coordinación de diversos aspectos tales como la colocación, estímulo, suministro de fluidos y adquisición de imágenes del paciente que se encuentran más allá de la capacidad de coordinar de un ser humano solo. Un aspecto adicional que tiende a promover la segmentación o distribución del controlador de sistema integrado **110** es que diferentes subsistemas, componentes, o dispositivos pueden fabricarse por diferentes fabricantes y pueden opcionalmente ser capaces de operar sin incorporación o integración en este sistema total. Por lo tanto, necesitarán tener suficiente control, comunicaciones, y la capacidad de la interfaz de usuario de operar por sí misma. Mediante el uso de protocolos de comunicación, por ejemplo, aquellos que se describen para comunicaciones entre un inyector y generador de imágenes en la patente de los Estados Unidos con n.º 6.970.735 a nombre de Uber, III y col. los subsistemas de generador de imágenes y subsistemas de inyector con operación totalmente independiente pueden hacerse actuar como una única unidad desde el punto de vista del operador. Cualquiera de las muchas normas publicadas de comunicaciones tales como Ethernet o CAN se puede usar asimismo. El controlador de sistema integrado **110** incluye una o más interfaces de usuario **115** a través de las que el operador puede configurar o programar la operación del sistema integrado **100**, introducir información del paciente, y monitorizar la operación del sistema integrado **100**. Parte del beneficio de la integración es que el

operador solo necesita introducir un fragmento de información una vez y se encuentra disponible a lo largo de todo el sistema. Como con el controlador de sistema integrado **110**, una interfaz de usuario **115** puede servir para controlar todo el sistema integrado **100**, varios subsistemas, o un único subsistema. De forma alternativa, puede haber varias interfaces que proporcionan funciones de control similares o redundantes ubicadas en diferentes lugares, por ejemplo, al lado del paciente, en el generador de imágenes **130**, en una ubicación remota de acceso y de análisis de datos **180** tal como una sala de lectura de radiología o en una sala de control protegida para permitir al operador controlar o monitorizar el sistema integrado **100** desde la ubicación más conveniente.

Además, el controlador de sistema integrado **110** también puede comunicar información a y desde otras fuentes o redes de información externas a través de la conexión o interfaz de comunicación **190**. Un ejemplo es la capacidad de enviar datos o imágenes a un sistema de PACS (archivado y almacenamiento de imágenes) para el acceso posterior, "lectura", y diagnóstico por un médico. La recuperación de datos o imágenes desde un sistema de PACS para la comparación con el estudio actual es también ventajosa. Una segunda conexión de comunicación de un beneficio significativo es con un sistema de información de hospital (HIS, *hospital information system*). Esta conexión o interfaz de comunicación **190** permite que datos sobre la programación y el paciente **P** se lleven hasta el controlador de sistema integrado **110** para informar al operador del procedimiento y las condiciones del paciente. Esta conexión o interfaz de comunicación **190** permite que los resultados y notas del procedimiento se comuniquen posteriormente a médicos, registro del paciente, y otros sistemas apropiados. Ejemplos que indican los beneficios de las comunicaciones entre los inyectores y generadores de imágenes se describen en las Patentes de los Estados Unidos con n.º 5.840.026 y 6.970.735.

Un uso a modo de ejemplo del sistema integrado **100**, tal como se ha indicado en lo que antecede, es en la realización de pruebas de esfuerzo cardiaco. Esta prueba se prescribe normalmente cuando se sospecha que un paciente **P** tiene un problema cardiaco grave, específicamente perfusión o flujo sanguíneo reducidos a una región del corazón cuando se encuentra bajo esfuerzo. Una prueba de esfuerzo de tecnecio se receta con frecuencia por un cardiólogo para confirmar o eliminar el diagnóstico. Para realizar esta prueba, el paciente **P** llega a un centro de obtención de imágenes y se completa la documentación necesaria. El procedimiento se explica la paciente **P** y se recibe el consentimiento informado. Se coloca una línea intravenosa en el brazo del paciente y se unen electrodos de ECG a sus extremidades y / o su pecho y / o espalda. Esto puede realizarse o bien antes o bien después de colocarse el paciente **P** sobre el soporte de paciente **120**. La información o datos sobre el paciente **P** se introduce en el controlador de sistema integrado **110** o bien por el operador y / o a través de la conexión o interfaz de comunicación **190**. Una recomendación sobre la dosificación del paciente puede derivarse de datos tales como el estudio que va a realizarse, el peso y constitución del paciente (BMI - índice de masa corporal), y masa del corazón, si se conocen. Si este es un estudio repetido para este paciente **P**, puede accederse a la información sobre la dosificación previa, y opcionalmente se hace que la dosificación actual concuerde con el estudio previo para una comparación cuantitativa y análisis de tendencia. Después de la confirmación por parte del operador, un agente de obtención de imágenes, por ejemplo, una dosis de Cardiolite® o Myoview® se prepara mediante el subsistema de manipulación de fluidos (es decir, inyector) **150**.

Con el paciente **P** sobre el soporte de paciente **120**, un monitor de la presión sanguínea se une, habitualmente al brazo opuesto a la línea intravenosa. El sistema de manipulación de fluidos **150** se interconecta con la línea de fluido IV **153** del paciente. Opcionalmente en este momento, el generador de imágenes **130** se coloca de forma apropiada en relación al paciente **P**. El paciente **P** se estimula entonces para aumentar su frecuencia cardiaca. Por ejemplo, la estimulación física puede iniciarse por el pedaleo del paciente **P** en el dispositivo de estímulo de pacientes de tipo bicicleta **172**. La frecuencia cardiaca se monitoriza y, cuando el paciente **P** alcanza la frecuencia cardiaca objetivo, por ejemplo, el 80 % de su frecuencia cardiaca máxima ajustada a la edad, el controlador de sistema integrado **110** reconoce esta condición y automáticamente, o tras la confirmación por el operador, inyecta al paciente **P** el agente radiofarmacéutico. El paciente **P** continúa pedaleando durante aproximadamente un minuto. Durante ese minuto el agente radiofarmacéutico se capta en el interior del músculo cardiaco en proporción a la perfusión o circulación que recibe el músculo. Después de ese minuto, se dice al paciente **P** que deje de pedalear y descanse. Cuando la frecuencia cardiaca del paciente vuelve a ser prácticamente normal, o al menos a una frecuencia suficientemente lenta, se inicia el generador de imágenes **130**. Las imágenes se adquieren en sincronía con el ECG de tal modo que las imágenes pueden reconstruirse retrospectivamente para mostrar la forma del corazón y su perfusión en diferentes fases del latido del corazón. Los defectos de perfusión pueden verse en las imágenes y opcionalmente medirse de forma cuantitativa. La consistencia y precisión en la dosificación, sincronización, y obtención de imágenes proporcionadas por los conceptos de esta descripción aumentará la utilidad de las evaluaciones cuantitativas, lo que se realiza raramente en la práctica actual en el campo de la medicina nuclear. El movimiento de las paredes y la fracción de eyección también se evalúan comúnmente.

Si el paciente **P** es incapaz de hacer funcionar un dispositivo de estímulo de pacientes de tipo bicicleta u otro dispositivo de estímulo de pacientes de esfuerzo físico **172**, por ejemplo, debido a problemas de articulaciones o la edad, se pueden usar estresantes farmacológicos, tales como dobutamina. En este caso, el inyector de fluidos **152(2)**, como un ejemplo, en el sistema de manipulación de fluidos **150** se usa para suministrar dobutamina en cantidades gradualmente crecientes hasta que se logra una frecuencia cardiaca objetivo. Una consideración importante es disponer conexiones de tubos en el inyector de fluidos **152(2)** de tal modo que no se inyecta una dosis grande de dobutamina en el paciente **P** cuando el inyector de fluidos **152(1)**, por ejemplo, suministra el agente radiofarmacéutico de obtención de imágenes. Un modo sencillo de conseguir este resultado es tener tubos de

pequeño diámetro, separados, o múltiples luces en un único tubo desde el inyector de dobutamina **152(2)** y el inyector de agente radiofarmacéutico **152(1)** conectados muy próximos a la ubicación en la que la línea de fluido IV **153** entra en el brazo del paciente.

5 Si la prueba de esfuerzo es normal, es decir, si el músculo cardíaco parece estar bien perfundido, entonces no hay necesidad de una prueba en reposo posterior. Si una parte del músculo cardíaco es anómala, es decir, que es subperfundida, y entonces se realiza normalmente una prueba en reposo. Una dosis significativamente más alta del mismo agente radiofarmacéutico de obtención de imágenes se recibe, se calcula y se inyecta pero sin ningún ejercicio o fármaco estresante para aumentar la frecuencia cardíaca. Después de aproximadamente un minuto, puede adquirirse otra imagen. Como una evaluación general, las áreas que están normalmente perfundidas en  
10 ambas imágenes se consideran sanas. Las áreas que están subperfundidas en la prueba de esfuerzo pero son normales en la prueba en reposo corren el riesgo de infarto de miocardio. Las áreas que se están subperfundidas en ambas imágenes representan tejido dañado por un infarto de miocardio previo.

En el ejemplo de prueba de esfuerzo de tecnecio anterior, el generador de imágenes **130** comúnmente puede tomar una imagen durante el tiempo que el paciente **P** está siendo colocado y durante el intervalo de ejercicio que se usa para aumentar la frecuencia cardíaca. Asimismo, es una práctica normal no observar el tecnecio en el corazón del paciente hasta varios minutos después de la inyección, comúnmente 15 - 30 minutos. Una disposición alternativa en este sistema integrado **100** es colocar un cabezal de generador de imágenes o detector en asociación con el generador de imágenes **130** en un soporte mecánico, pista, brazo, o incluso un sistema de colocación motorizado o brazo robótico para permitir que un único generador de imágenes **130** se comparta con dos “estaciones” de soporte de paciente y aparato de estímulo **120**, **170**. Por lo tanto, el generador de imágenes **130**, que puede ser el componente más caro del sistema integrado **100**, puede utilizarse de la manera más eficiente en el sistema integrado **100**. Por lo tanto, el sistema integrado **100** no se limita solo a uno de cada uno de los subsistemas, dispositivos o componentes que se discuten en lo que antecede en el presente documento. Algunos beneficios a modo de ejemplo del sistema integrado **100** ilustrados en este ejemplo incluyen la capacidad de adquirir automáticamente información sobre el paciente **P** y el estudio, determinan la dosis que van a proporcionarse basándose en los parámetros del paciente y del estudio, garantizan la precisión y consistencia de la dosis mejor de lo que puede hacerse de forma manual, y automáticamente inyectan la dosis cuando la frecuencia cardíaca u otros parámetros del paciente son apropiados.

Un segundo uso a modo de ejemplo del sistema integrado **100a (figura 2B)** en un procedimiento clínico que se beneficiaría de los aspectos “integrados” del sistema integrado **100a** es una exploración dinámica de PET o PET/CT. Los estudios dinámicos implican observar o medir la diferente captación, farmacodinámica y farmacocinética, de un agente radiofarmacéutico de obtención de imágenes en diferentes tejidos. Las curvas de concentración / tiempo se puede usar para diferenciar tejido y enfermedad que no se pueden diferenciar lo suficiente usando una imagen estática en un único punto específico en el tiempo. Ejemplos específicos se proporcionan en lo sucesivo en el presente documento. Un escáner de PET / CT es más próximo al de **la figura 2B** en el que un paciente reposa sobre un soporte de paciente horizontal **120a** que lo mueve entre una sección de PET y CT del generador de imágenes **130a**.

Para realizar una exploración de PET / CT dinámica usando el sistema integrado **100a** tal como se ilustra en **la figura 2B**, el paciente **P** llega al centro de obtención de imágenes y se completa la documentación necesaria. El procedimiento se explica y se recibe el consentimiento informado. La línea de fluido intravenosa **153** se asocia con el brazo del paciente. Generalmente no hay necesidad de monitorizar el ECG del paciente, a pesar de que, si la región de interés incluye el corazón, este puede realizarse para permitir una sincronización retrospectiva para la reconstrucción de imagen. La información o datos sobre el paciente **P** se introduce en el controlador de sistema integrado **110a**, o bien por el operador y / o bien a través de la conexión o interfaz de comunicación **190a**. A partir de datos tales como el estudio que va a realizarse, el peso, la constitución del paciente (BMI - índice de masa corporal), y / o masa corporal magra, puede derivarse una recomendación sobre la dosificación que ha de darse. Si este es un estudio repetido para este paciente **P**, puede accederse a la información sobre dosis previas y opcionalmente se hace que la dosis actual concuerde con el estudio previo para una comparación cuantitativa a menos que se anulen por el operador o médico encargado. Después de la confirmación del operador de la cantidad recomendada por el sistema, el agente radiofarmacéutico de obtención de imágenes, una dosis de agente de PET, normalmente FDG se prepara opcionalmente y suministra por el sistema de manipulación de fluidos **150a**. Una vez que el paciente **P** se ha colocado apropiadamente sobre el soporte de paciente **120a**, el inyector de fluidos **152a(1)**, como un ejemplo, se conecta a la línea de fluido IV **153**, la FDG se prepara, se inicia el generador de imágenes **130a**, y se inyecta la FDG. Para un estudio dinámico típico, la dosis completa de algunos milímetros se inyecta tan rápidamente como sea posible, por ejemplo, en uno o dos segundos, y seguido de un lavado con solución salina para garantizar el suministro completo al paciente. El generador de imágenes **130a** adquiere entonces imágenes de la captación inicial. Un protocolo común implica imágenes de un minuto de duración durante los primeros cinco minutos, entonces duraciones de dos minutos durante los siguientes diez minutos, y entonces duraciones de cinco minutos durante los siguientes cuarenta y cinco minutos.

60 Un grupo de investigación de Heidelberg (Strauss y col., “Shortened PET Data Acquisition Protocolo for the Quantification of F18-FDG Kinetics”, *J Nuc Med* (2003) 44: 12, 1933 - 1939) ha descubierto que adquirir imágenes durante los primeros diez minutos y entonces adquirir una imagen desde los cincuenta y cinco a sesenta minutos

después de la inyección proporciona información que es suficiente para una exploración dinámica. Si se sigue este protocolo de Heidelberg, el generador de imágenes PET puede usarse de manera mucho más eficiente, siendo escaneados cuatro pacientes en la hora en la que anteriormente se podría hacer uno. Un factor para permitir este protocolo de Heidelberg es hacer que el sistema integrado **100a** inyecte con precisión una dosis adaptada de agente radiofarmacéutico de obtención de imágenes, directamente en el generador de imágenes **130a** para el estudio dinámico. Un segundo factor para permitir el protocolo de Heidelberg es el registro de la imagen final con el conjunto inicial de imágenes. Esto se realiza preferentemente usando un generador de imágenes PET / CT y usando puntos de referencia óseos para el registro de imágenes. En más detalle, se realiza una imagen de CT de baja resolución para la identificación de puntos de referencia y corrección de atenuación. El agente radiofarmacéutico de obtención de imágenes se inyecta y se adquiere la serie dinámica inicial de imágenes de PET. El paciente **P** se retira del soporte de paciente **120a** y va a una sala tranquila a esperar. En un momento opcionalmente aproximadamente cuarenta y cinco minutos después de la inyección, el controlador de sistema integrado **110a** alerta al operador de que el paciente necesita traerse de vuelta en diez minutos. Esto puede realizarse de muchos modos, incluyendo a través de un buscaperonas o teléfono móvil. De ese modo, aproximadamente cincuenta y cinco minutos después de la inyección, el paciente **P** se devuelve al soporte de paciente **120a** y se coloca en aproximadamente la misma posición. Se realiza una CT de baja resolución para seleccionar el área de obtención de imágenes de PET y corregir para la atenuación. Entonces, se adquiere la imagen de PET del minuto cinco. El operador selecciona la región o regiones de interés para las que ha de calcularse la dinámica. Las imágenes de CT de baja resolución de las dos sesiones de obtención de imágenes se usan para sincronizar o alinear en las tres dimensiones las regiones de interés entre las dos sesiones. Los algoritmos en el controlador de sistema integrado **110a** ajustan curvas a la información de píxeles o vóxeles y extraen las constantes de captación, tal como se describe en el artículo y protocolo de Heidelberg que se ha mencionado en lo que antecede. Se prefiere también que el controlador de sistema integrado **110a** alerte al operador de si habrá un conflicto para los recursos de generador de imágenes, por ejemplo, si el operador está configurado para explorar un paciente, y la exploración de ese paciente solapa con la ranura de tiempo necesaria para completar la exploración final de 55 - 60 minutos de un paciente previo. De forma similar, con el controlador de sistema integrado **110a** que tiene información sobre los pacientes que van a explorarse durante el día, puede recomendarse la secuenciación de exploraciones dinámicas o no dinámicas para maximizar la utilización del generador de imágenes **130a**.

Tal como se describe en lo anterior, la práctica actual en la medicina nuclear consiste normalmente en imágenes estáticas tomadas bastante después de que un marcador radiofarmacéutico ha circulado a través de la sangre del paciente y se ha absorbido por el tejido seleccionado como objetivo. Las imágenes de PET con FDG se toman normalmente al menos una hora después de la inyección. Las imágenes de SPECT de perfusión cardiaca con tecnecio-99m sestamibi, o talio-201, por ejemplo, se adquieren a lo largo de un periodo de 20 - 30 minutos después de que el paciente ha hecho ejercicio o ha recibido una infusión de fármacos de esfuerzo cardiaco tales como adenosina o dobutamina. Un motivo citado con frecuencia para basarse en las imágenes de equilibrio en medicina nuclear es la necesidad de integrar el número, relativamente bajo, de acontecimientos de desintegración a lo largo del tiempo con el fin de mejorar las estadísticas de la señal frente al ruido.

Otras modalidades de obtención de imágenes tales como CT y MR están haciendo uso de la información en imágenes tomadas de manera más frecuente en el tiempo. Este enfoque de "obtención de imágenes dinámica", que se ha descrito en lo anterior en relación con **la figura 2B**, proporciona información fisiológica adicional tal como perfusión cuantitativa y flujo sanguíneo, utilización de metabolitos en el tejido, y vascularización tumoral. Con las modalidades de CT e IRM, pueden adquirirse imágenes con buena estadística rápidamente a partir de grandes conjuntos de moléculas. Sin embargo, a medida que mejora la sensibilidad de los detectores para la medicina nuclear, será posible extraer más señal y, por lo tanto, crear menos información cuantitativa de ruido a partir de múltiples imágenes de PET y SPECT tomadas en el tiempo. Algunas aplicaciones representativas se describen en lo sucesivo en el presente documento.

En la obtención de imágenes dinámica, imágenes de PET de FDG se usan para distinguir la inflamación de los procesos malignos en el tejido. (Zhuang, y col., "Dual Time Point F18-FDG PET Imaging for Differentiating Malignant from Inflammatory Processes", *J Nuc Med* (2001) 42: 9, 1412 - 1417). En general, las imágenes dinámicas con radioisótopos pueden combinarse con modelos compartimentales dinámicos (cinéticos) para estimar los parámetros fisiológicos subyacentes que diferencian entre estados clínicos. (Coxson, y col., "Consequences of Using a Simplified Kinetic Model for Dynamic Pet Datos", *J Nuc Med* (1997) 30: 4, 660 - 667; y Sugawara, y col., "Germ Cell Tumor: Differentiation of Viable Tumor, Mature Teratoma, and Necrotic Tissue with FDG PET and Kinetic Modeling", *Radiology*, abril de 1999, 249 - 256). El metabolismo tumoral también puede caracterizarse a partir de imágenes de PET de FDG, y el flujo sanguíneo puede mapearse con 0 - 15 imágenes de agua tomadas con separaciones de varios minutos. (Zasadny, y col., "FDG Metabolism and Uptake Versus Blood Flow in Women with Untreated Primary Breast Cancers", *Eur J Nuc Med* (2003) 30: 2, 274 - 280). Desarrollos recientes en SPECT dinámica ("d-SPECT", *dynamic SPECT*) usando Teboroxima Tc-99m han mostrado un valor en la identificación y cuantificación de los defectos de flujo cardiaco a la vez que eliminan el problema de solapamiento de las distribuciones hepática y cardiaca debido a las diferencias en las tasas de captación para estos tejidos. (Celler, y col., "Investigation of the Dynamic SPECT (dSPECT) Method for Teboroxime Using a 4-D Kinetic Thorax Model dMCAT", *Sixth International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine*, 2001).

Hay también una clase de estudios con marcador que se beneficiarán de la obtención de imágenes dinámica. Estos

son “estudios del bloqueo de receptores”. En estos estudios, se inyectan varios fluidos en la vasculatura de un paciente, normalmente una versión radiactiva y no radiactiva del mismo agente químico. Estos agentes compiten por dianas de receptor específicas en el tejido o en las superficies de células, afectando de ese modo a la captación de los componentes radiactivos de los que pueden obtenerse imágenes mediante SPECT o PET. El sistema integrado **100, 100a** que se describe en esta descripción permitirá la administración secuenciada en el tiempo de agentes radiactivos y no radiactivos con el fin de saturar los receptores sin superar los límites de dosis de radiación o límites de masa recetados para un paciente individual. En general, esta administración dinámica de fármacos o agentes requerirá un fluido adicional (tal como solución salina normal) para lavar las líneas de infusión de cualquier material residual. En otros casos, será necesario usar un fluido adicional para diluir los fármacos o agentes activos para que sean isotónicos con respecto a la sangre, plasma, o fluido extracelular. Un ejemplo específico de tales estudios de receptores dinámicos se describe por Morris, y col. (“*Comparison of Two Compartmental Models for Describing Receptor Ligand Kinetics and Receptor Availability in Multiple Injection PET Studies*”, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, (1996) 16: 5, 841 - 853). Un radiomarcador con alta actividad específica (“caliente”) se inyecta en el plazo de treinta minutos, por ejemplo mediante un inyector de fluidos **152(1)** en el sistema integrado **100** seguido de una infusión de la versión no radiactiva (“fría”) del marcador, por ejemplo, mediante el inyector de fluidos **152(2)**. Un tercer inyector de fluidos **152(3)** podría suministrar solución salina para lavar rápidamente cada dosis en el paciente y también administrar lentamente solución salina para prevenir que el catéter venoso coagule o se ocluya. La molécula radiactiva se desplaza de los sitios de receptor por la molécula no radiactiva. Este procedimiento se repite y se obtienen imágenes a lo largo de un periodo de dos a tres horas con diferentes concentraciones de los agentes frío y caliente. Las imágenes permiten calcular parámetros de velocidad y utilizarlos en un modelo compartimental para cuantificar la salud del tejido diana. Debido a una obtención de imágenes nuclear dinámica depende de forma crítica del conocimiento del tiempo, existe la necesidad de un “temporizador” de paciente individual para alertar a un operador o a un sistema informático para que realice ciertas acciones o recoja datos. El temporizador puede variar en su forma de sofisticación desde un simple reloj, que se inicia cuando se inyecta al paciente uno de varios fluidos médicos, y que se configura para disparar una alarma o una acción automática o manualmente en un tiempo especificado. Un dispositivo de temporización más sofisticado podría almacenar información tal como: momento de la inyección, nivel de radiación en el momento de la inyección, radiación actual calculada, nombre del paciente, motivo de la exploración, etc. El dispositivo de temporización podría tener un canal de comunicación con un inyector, monitor fisiológico, sistema de obtención de imágenes, o sistema de gestión de información externo, o bien directamente con dicho dispositivo o bien con el controlador de sistema integrado **110** y desde allí con los otros dispositivos. Además, el dispositivo temporizador podría usarse también para almacenar información fisiológica específica de paciente sobre el metabolismo y otras funciones para determinar con más precisión la inyección óptima de fármacos, toma de muestras de sangre, o disparar los sistemas de obtención de imágenes. El dispositivo temporizador puede asociarse con el paciente, incluso hasta el punto de ser portado por el paciente, sujeto a su ropa, o atado a su cuerpo. De forma alternativa, el dispositivo temporizador puede existir como una función integrada en el controlador de sistema integrado **110** o uno de los subsistemas o dispositivos, por ejemplo, el generador de imágenes **130**, y el paciente puede distinguirse por una pulsera hospitalaria con texto, código de barras, RF, o un dispositivo similar.

La práctica actual usa dosis alternas de agentes calientes (radiactivos) y fríos (no radiactivos o ya desintegrados) o productos farmacéuticos separados en el tiempo para observar la “competición” por sitios de receptor tal como se ha mencionado en lo que antecede. Sin embargo, debido a las limitaciones del procedimiento químico y la desintegración radiactiva, siempre hay algo de material de receptor frío en la dosis caliente, y la relación de material de receptor caliente con respecto a material de receptor frío cambia a lo largo del tiempo. Para proporcionar funciones de entrada más constantes y por lo tanto permitir una mejor evaluación de la respuesta y estado fisiológico del paciente, es deseable inyectar dosis o relaciones constantes de agentes tanto caliente como frío. Esta titulación puede conseguirse mediante sistemas y dispositivos de esta invención en los que el agente caliente se suministra a través de un primer inyector de fluidos o bomba **152(1)** y un agente frío se suministra a través de un segundo inyector de fluidos o bomba **152(2)**. Se anticipa que un tercer inyector de fluidos o bomba **152(3)** estará cargado con solución salina para lavar rápidamente los fluidos de la línea de fluido IV **153** conectada al paciente **P** y para una infusión lenta para mantener el acceso vascular abierto durante el procedimiento. Para conseguir esto, es necesario en primer lugar medir o conocer (basándose en las propiedades y reproducibilidad de la síntesis química realizada) la relación de partida de agente caliente con respecto a agente frío y la actividad del agente caliente en el inyector de fluidos “caliente” o bomba de dosis **152(1)**. Posteriormente, conociendo la semivida del isótopo que se está usando, la relación de agente caliente con respecto a agente frío puede calcularse en el momento de cualquier inyección. Esta relación se usa para calcular entonces la cantidad de agente frío que deberá inyectarse con el agente caliente para mantener una relación constante de agente caliente con respecto a agente frío en la dosis. Inyectar el agente caliente “con” el agente frío puede conseguirse de muchas formas, por ejemplo, inyectando simultáneamente los dos agentes durante la misma duración, inyectando directamente uno tras otro a un caudal constante, alternando inyecciones parciales de uno y luego el otro, o cualquiera de un número casi infinito de protocolos de inyección que consiga, en un marco temporal fisiológicamente apropiado, la condición de presentar la concentración deseada de agente caliente con respecto al receptor con la relación deseada de agente caliente con respecto a agente frío a lo largo del tiempo del estudio.

Un ejemplo se ilustra a través de la Tabla 1 (a continuación), usando un agente caliente con una semivida arbitraria de 40 minutos, una concentración de partida inicial del 90 % de agente caliente, y una actividad de agente caliente

de 9 mCi/ml. Por ejemplo,

	Tiempo	Agente Caliente		Agente Frío	Volumen de Agente Caliente	Agente Frío en Volumen Caliente	Volumen de Agente Frío	Volumen total
	minutos	mCi/ml	"mCi/ml"	"mCi/ml"	ml	mCi	ml	ml
1	0	9,000	1,000	10				
2	20	caliente	6,364	3,636	10	0,157	0,571	1,000
3	40	frío	4,500	5,500	10		1,000	1,000
4	60	caliente	3,182	6,818	10	0,314	2,143	1,000
5	80	frío	2,250	7,750	10		1,000	1,000
6	100		1,591	8,409	10	0,629	5,285	1,000
7	120		1,125	8,875	10	0,889	7,889	1,000
8	140		0,795	9,205	11	1,257	-0,234	1,023
	A	B	C	D	E	F	G	H

- este agente caliente va a suministrarse mediante un primer inyector de fluidos o bomba **152(1)**. Un segundo inyector de fluidos o bomba **152(2)** contiene solo agente frío en la misma concentración molecular total, por ejemplo, 10 mCi/ml. A pesar de que el segundo agente no es caliente y por lo tanto no tiene desintegración radiactiva alguna, tal como es conocido por los expertos en el campo de la física de la salud, 1 Curie es  $3,7 \times 10^{10}$  desintegraciones por segundo y dada la semivida, la concentración se especifica de ese modo y puede calcularse. Para simplificar este ejemplo, todas las concentraciones en la Tabla 1 se expresan en mCi/ml como si todas esas moléculas fueran calientes.
- En el tiempo 0 (columna A, fila 1 de la Tabla 1), el fármaco se prepara con una actividad caliente de 9 mCi/ml (columna B) y una concentración del agente caliente al 90 %. Por lo tanto, el inyector de fluidos de agente "caliente" o bomba **152(1)** contiene 1 mCi/ml de agente frío en el tiempo 0 (columna C). El segundo inyector de fluidos o bomba **152(2)** contiene agente frío a una concentración de 10 mCi/ml (columna D). Esta concentración no varía.
- En este ejemplo, para cuando se prepara el receptor (paciente **P**), han transcurrido 20 minutos (fila 2). En este momento, la concentración del agente caliente en el inyector de fluidos o bomba **152(1)** es 6,364 mCi/ml (columna B). El médico o investigador configurará el sistema para suministrar su dosis deseada de agente caliente y la relación deseada de agente caliente con respecto a agente frío al receptor, para este ejemplo 1 mCi a una relación constante de caliente a frío de 1 : 9, o lo que es equivalente, a un total (caliente + frío) de 10 mCi. Después de introducir esta información en el sistema, el sistema calcula de manera continua o periódica el volumen desde el inyector de fluidos de agente "caliente" o bomba **152(1)** y el inyector de fluidos de agente "frío" o bomba **152(2)** que va a suministrarse al receptor. En este ejemplo, en el punto de 20 minutos, se suministran 0,157 ml (columna E) desde el inyector de fluidos de agente "caliente" o bomba **152(1)** y se suministran 0,843 ml (columna G) desde el inyector de fluidos de agente "frío" o bomba **152(2)**. En el inyector de fluidos de agente "caliente" o bomba **152(1)** es 0,571 mCi de agente frío (columna F).
- En este ejemplo, se obtienen imágenes del receptor durante aproximadamente 20 minutos para permitir un tiempo suficiente para que se determine la cinética de la fisiología. A los 40 minutos (fila 3), se suministra una dosis de todo el agente frío. El operador ha seleccionado la misma dosis total de 10 mCi para esta inyección, por lo tanto se suministra 1 ml de fluido desde el inyector de fluidos de agente "frío" o bomba **152(2)** y no se suministra nada desde el inyector de fluidos de agente "caliente" bomba **152(1)**. De nuevo, se obtienen imágenes del receptor durante 20 minutos para recoger los datos sobre la dinámica del desplazamiento fisiológico del agente caliente por el agente frío. Después de ese tiempo, ahora en 60 minutos desde la creación del compuesto, ha de administrarse una dosis caliente. A pesar de que el médico, técnico, investigador u otro usuario puede seleccionar cualquiera de las dosis deseadas alcanzables físicamente de agente caliente y la relación de agente caliente con respecto a agente frío, este ejemplo supone que se usarán la misma dosis de 1 mCi de agente caliente y una relación de 1 : 9. Esto se puede usar, por ejemplo, cuando algún estímulo exterior está estimulando el receptor. Este estímulo puede ser cualquier cosa pero puede ser, por ejemplo, otra molécula, agente, o fármaco que también compita con el agente caliente y frío, o que se une de forma selectiva con o que incapacite al agente caliente o frío. En este ejemplo, en el tiempo de 60 minutos (fila 4) la concentración de agente caliente se ha reducido hasta 3,182 mCi/ml (columna B). Para alcanzar la dosificación programada del usuario, el sistema inyecta 0,314 ml (columna E) desde el inyector de fluidos de agente "caliente" o bomba **152(1)** y 0,686 ml (columna G) desde el inyector de fluidos de agente "frío" o bomba **152(2)**. La dosis desde el inyector de fluidos de agente "caliente" o bomba **152(1)** contiene 2,142 mCi de agente frío (columna F). A los 80 segundos, se inyecta una dosis fría de 1 ml.
- A los 100 minutos e incluso a los 120 minutos, es posible alcanzar una inyección de 1 mCi de agente caliente y 9 mCi de agente frío. El sistema puede calcular una inyección que alcance los deseos del operador. Sin embargo, a los 140 minutos (fila 8), no es posible inyectar 1 mCi de agente caliente con una relación de caliente a frío de 1 : 9.

El cálculo mecánico muestra un número negativo -0,234 ml de agente frío que va a inyectarse. Por supuesto, esto es físicamente imposible, extraer un volumen del receptor (es decir, paciente **P**) no es deseable y no retirará solo agente frío, por lo tanto el sistema necesita tomar o acciones alternativas recomendadas. Una alternativa es informar al operador mientras se está realizando la configuración inicial del momento en el que dejará de ser posible cumplir sus objetivos de dosis de agente caliente y frío. Entonces, el operador puede adoptar acciones apropiadas, por ejemplo, cambiar (es decir, acortar) los segmentos de protocolo de prueba de tal modo que pueda alcanzarse la relación deseada a lo largo del tiempo de la prueba. Una segunda alternativa es solicitar que el operador seleccione una relación diferente, y opcionalmente sugerir una relación de este tipo. Una tercera opción, dependiendo de las moléculas específicas que se estén usando como los agentes caliente y frío, es usar un cuarto inyector de fluidos o bomba **152(4)** con un producto farmacéutico que se una de forma selectiva al agente frío y lo elimine de la interacción en el procedimiento fisiológico bajo estudio. Si los agentes caliente y frío son molecularmente idénticos, como puede ocurrir con los estudios de <sup>99m</sup>Tc, esto será imposible de alcanzar. Sin embargo, en el caso de muchos otros isótopos, tales como emisores de positrones, por ejemplo, FDG, el agente caliente FDG es ligeramente diferente químicamente de la glucosa a la que regresa. Por lo tanto, es posible seleccionar e inyectar una entidad que se una con la glucosa y no con la FDG. Esta propiedad es parte del motivo por el que la FDG es tan útil en la obtención de imágenes médicas. La FDG se incorpora en las células de una forma similar a la glucosa para el metabolismo pero, cuando esta atraviesa la ruta enzimática, no puede ser metabolizada por una de las enzimas de las células. Una molécula con propiedades similares a esta enzima se podría usar para unirse de forma selectiva a la glucosa y no a la FDG.

En este ejemplo, debido a que los agentes caliente y frío tienen las mismas concentraciones totales de partida, el total volumen es idéntico para todas las inyecciones. Esto no es una limitación del sistema pero se ha elegido solamente para la simplicidad de este ejemplo. Si las concentraciones totales fueran diferentes, cambiaría asimismo el volumen total suministrado.

Los sistemas integrados anteriores **100, 100a** puede adaptarse para planificaciones de dosis basadas en paciente para el diagnóstico y terapia. La obtención de imágenes de diagnóstico con productos radiofarmacéuticos se realiza actualmente mediante administración intravenosa de un único bolo de fármaco con una jeringuilla manual. Los productos radiofarmacéuticos terapéuticos, tales como Bexxar® o Zevalin®, se infunden normalmente a una velocidad relativamente lenta y constante a lo largo de algunos minutos. La dosis de radiación recetada habitualmente tiene en cuenta el peso del paciente pero normalmente se le da poca consideración a las características del tejido del que van a obtenerse imágenes o que va a tratarse. Los sistemas integrados descritos **100, 100a** proporcionan la optimización de la inyección de radioisótopos para fines diagnósticos y terapéuticos, adaptada para pacientes individuales. Esta descripción ha descrito previamente un software informático que implementa un modelo compartimental cinético. Las constantes de velocidad y coeficientes de transferencia entre los compartimentos se derivan de las imágenes y mediciones fisiológicas. Una clave para el éxito de tales modelos dinámicos es el conocimiento exacto de la concentración de radiactividad en el tejido y en la sangre. Este conocimiento es incluso más importante para radioisótopos con semividas cortas, tales como Cu-64, Tc-94, C-11, y Rubidio-82, debido a que estos se desintegran en una escala temporal comparable a los procesos fisiológicos. Para la rápida desintegración de los isótopos, puede obtenerse un modelo cinético monitorizando tres parámetros: (1) dosis de radiación total inyectada; (2) velocidad de dosis de radiación instantánea; y (3) proporción relativa de reactivo "caliente" y "frío", que se usa con frecuencia en los estudios de bloqueo con receptores. Los sistemas integrados **100, 100a** que se han descrito en lo anterior pueden medir y controlar todos estos parámetros. Estos parámetros son análogos a los parámetros de importancia en la obtención de imágenes potenciada por contraste de CT o MR con agentes de contraste de rayos X inyectados, en concreto, volumen total inyectado, caudal, y dilución del contraste. Los sistemas integrados descritos **100, 100a** miden la dosis radiactiva en la sangre extrayendo muestras de sangre automática o manualmente a intervalos de tiempo específicos, tal como se describe en el sucesivo en el presente documento. Además, es necesario conocer la "función de entrada" de dosis, que es la tasa de radiactividad instantánea del radioisótopo inyectado. La tasa de desintegración radiactiva instantánea puede determinarse de la forma más precisa en el sitio de inyección del paciente. Un dosímetro o detector de radiación ubicado tan próximo como sea posible al sitio de inyección proporciona los datos necesarios, tal como se describe adicionalmente en el presente documento. Adicionalmente, un detector de radiación de este tipo en estrecha proximidad al sitio de inyección podría monitorizar extravasaciones o infiltraciones, cuando el producto radiofarmacéutico inyectado se escapa de la vena y se acumula o recoge en tejido cercano.

Imágenes secuenciales (PET o SPECT) proporcionan datos adicionales para estimar el aclaramiento de los fármacos radiactivos de la sangre y el tejido por los riñones y el hígado. Se pueden usar imágenes para calcular la tasa de captación y aclaramiento del fármaco radiactivo de los receptores químicos en el tejido diana tal como un tumor. El software también tiene en cuenta la tasa de desintegración radiactiva. El conocimiento de la función de entrada de dosis, radiactividad en la sangre, y otros parámetros extraídos de las imágenes y sensores fisiológicos permiten a un sistema informático, por ejemplo, el controlador de sistema integrados **110, 110a**, calcular un perfil de inyección óptimo, adaptado, para cada paciente. Este perfil puede diferir de forma significativa del bolo simple o la infusión constante de radioisótopos actualmente en práctica y para la simplicidad de comprensión en el ejemplo anterior. Información adicional sobre el flujo sanguíneo y la perfusión de tejido enfermo, obtenida a partir de las imágenes de CT o MR también puede mejorar el rendimiento del modelo informático. En última instancia, los sistemas y procedimientos que se describen en el presente documento pueden aplicarse para la optimización tanto

de la obtención de imágenes nucleares de diagnóstico como del suministro de fármacos terapéuticos al tejido seleccionado como diana.

Tal como se ha descrito en lo que antecede en relación con **la figura 1**, la preparación de un agente radiofarmacéutico para su administración a un paciente implica varias etapas incluyendo crear u obtener un radionúclido, procesar el radionúclido para crear un producto radiofarmacéutico inyectable, y envasar una dosis, o dosis múltiples, para su posterior administración al paciente. En el procedimiento actual para la preparación de un agente radiofarmacéutico para su administración al paciente, durante y entre las etapas anteriores hay un transporte frecuente de materiales y suministros debido a varios factores tales como equipo inmóvil, productos químicos y / o procesos peligrosos, economías de escala que hacen que sea ventajoso llevar a cabo un procedimiento dado en una ubicación determinada, u otras restricciones sobre los procedimientos tales como semividas cortas de determinados radionúclidos. Además, durante el procedimiento convencional para la preparación de un agente radiofarmacéutico para su administración al paciente, deben realizarse pruebas de control de calidad en determinados casos para garantizar que el agente radiofarmacéutico es apropiado para administrarse a un paciente. Entre estas pruebas se encuentran inspecciones visuales, cromatografía, y mediciones de radiactividad.

Después de que se haya creado el agente radiofarmacéutico (en lo sucesivo en el presente documento “producto radiofarmacéutico”), este se almacena normalmente para su futura administración al paciente. Los productos radiofarmacéuticos fluidos se almacenan con frecuencia en jeringuillas de dosis individual, viales de dosis individual o viales de dosis múltiples tal como se ha indicado en lo que antecede. Un desafío para crear paquetes de dosis individuales de este tipo es que la desintegración radiactiva inherente a estos productos radiofarmacéuticos provocará que, en un volumen dado de producto radiofarmacéutico, se reduzca su actividad a lo largo del tiempo. Para aquellos productos radiofarmacéuticos con una semivida corta, el cambio en la actividad a lo largo de algunas horas puede significar la diferencia entre tener un procedimiento de obtención de imágenes con buena o mala calidad de diagnóstico. La misma sensibilidad de semivida puede ser cierta para viales de dosis múltiples de producto radiofarmacéutico a menos que o bien se conozcan por adelantado los tiempos de administración y las dosis, o bien se añada suficiente producto radiofarmacéutico al vial para garantizar un nivel de actividad mínimo para la variedad de los posibles tiempos de administración de producto radiofarmacéutico al paciente a partir de ese vial.

En la situación en la que el producto radiofarmacéutico se prepara en un formato de dosis múltiples, el volumen de dosis múltiples de producto radiofarmacéutico se debe dividir en dosis individuales que se administran a pacientes individuales. Esta división de las dosis se puede producir en el momento de la administración si un dispositivo de administración puede controlar la cantidad de actividad administrada al paciente. Más normalmente, sin embargo, el contenido de los viales de dosis múltiples es dividido en dosis individuales por un farmacéutico o técnico de medicina nuclear en un laboratorio radiactivo, tal como se ha indicado en lo que antecede. La dosis de producto radiofarmacéutico individual se transporta entonces hasta la ubicación del paciente, momento en el que se administra el contenido completo del contenedor de una única dosis al paciente.

A la vista de lo anterior, sería ventajoso realizar una o más de las etapas de **la figura 1**, tal como crear un isótopo (la etapa **10**), crear un fármaco inyectable (la etapa **20**) y la preparación de dosis (la etapa **30**) en un único sistema. Un sistema de creación de radionúclidos y de procesamiento “químico” **200** de este tipo se muestra en **las figuras 3 - 4**, que se describen en lo sucesivo en el presente documento. Un sistema de creación y de procesamiento **200** de este tipo está generalmente adaptado para realizar las funciones de uno o ambos de obtener o crear un radionúclido y el procesamiento químico del mismo para conseguir dosis múltiples o dosis de producto radiofarmacéutico individual. Las funciones de monitorización de la radiactividad y de control de calidad también se pueden incrustar en el sistema de creación y de procesamiento integrado **200**, por ejemplo, en una unidad de dosificación o componente de la misma. De forma deseable, las funciones de eliminación de desechos, protección frente a radiación y administración / inyección al paciente también son realizadas por el sistema “integrado” o universal **200**. **Las figuras 4A - 4B** muestran vistas de posibles implementaciones de un sistema independiente (es decir, no móvil) o un sistema móvil o portátil **200**, respectivamente, de acuerdo con los conceptos que se describen en el presente documento. La siguiente discusión se refiere a un ejemplo de sistema móvil **200** que, si se desea, se puede usar como parte de los sistemas integrados **100**, **100a** que se describen en lo anterior o simplemente como un sistema de creación y de procesamiento **200** para crear un radionúclido y procedimiento del mismo en una forma adecuada para su inyección en un paciente o pacientes. En consecuencia, el sistema **200** que se describe en el presente documento se puede usar simplemente para cargar contenedores individuales (es decir, viales, frascos, jeringuillas, etc.) con unas dosis de producto radiofarmacéutico que se pueden usar para pacientes individuales y pueden comprender, si se desea, la capacidad de suministrar tales dosis a los pacientes. En consecuencia, no se tiene por objeto que el sistema **200** esté limitado a su uso en los sistemas integrados **100**, **100a** que se han descrito en lo que antecede en el presente documento sino que tiene amplias aplicaciones en el campo de la medicina nuclear en general.

Un ejemplo de un sistema portátil o móvil **200**, tal como se muestra en **la figura 3**, es como un sistema portátil o móvil compuesto por diversos subsistemas, módulos o componentes que son seleccionables para proporcionar una variedad de configuraciones y diseños para cumplir los requisitos de una instalación de tratamiento de pacientes. Por ejemplo, una sala de obtención de imágenes en un hospital que recibe dosis individuales de productos radiofarmacéuticos desde una radiofarmacia puede elegir integrar solo integración de HIS, administración al paciente, eliminación de desechos y módulos de protección frente a radiación, mientras que una sala de obtención

de imágenes que produce sus propios radionúclidos puede elegir integrar todos los módulos en su sistema. Se reconoce que cada subsistema que se va a comentar en lo sucesivo en el presente documento puede contener sus propios sensores, controladores, subsistema de comunicación y dispositivos de generación / almacenamiento de energía incrustados. En el campo médico es bien conocido desplazar una funcionalidad entre recursos compartidos, tales como un subsistema de energía por todo el sistema, o dejar esa funcionalidad como incrustada dentro del subsistema, tal como baterías para subsistemas móviles. La capacidad para o bien incrustar o bien mover a una plataforma compartida se puede aplicar a una funcionalidad basada en microprocesador, interfaces gráficas de usuario (GUI, *graphical user interface*), comunicaciones, energía y gestión térmica, tal como ventiladores.

En el ejemplo representado, una pluralidad de subsistemas o módulos se proporcionan en el sistema **200** e incluyen, a modo de ejemplo no limitante: un ordenador de control **210**; un módulo de generación de radionúclidos **220**; una "unidad química" o módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230**; un módulo de control de calidad **240**; un módulo de extracción de dosis **250**; un área de suministro o módulo de administración / inyección de pacientes **260**; un módulo de eliminación de desechos **270**; y un componente o módulo de soporte y de protección frente a radiación **280**. A continuación se describirá cada uno de los subsistemas, módulos o componentes anteriores. A modo de referencia general, las abreviaturas que se usan en **la figura 3** son tal como sigue: **SW** - ventana protegida; **SF** - filtro estéril; **DD** - empapador; **QC** - control de calidad; **TG** - generador de tecnecio; y **P** - paciente representado.

El ordenador de control **210** se muestra en este ejemplo representado como un único ordenador, a pesar de que ejemplos alternativos podrían usar el ordenador de control **210** para coordinar entre diversos controladores incrustados para cada módulo controlado tal como apreciarán los expertos en el campo informático. El ordenador de control **210** incluye opcionalmente una GUI **212** (**figuras 4A- 4B**) para mostrar visualmente datos relevantes e introducir datos y parámetros de control relevantes en el ordenador de control **210**. Como un ejemplo, la GUI **212** incluye un organizador de pacientes que muestra visualmente, por ejemplo, una lista de inyecciones próximas que se muestran en orden cronológico. Esta GUI **212** incluye opcionalmente una tecla programable etiquetada con "preparar esta dosis" junto a la información de procedimiento de cada paciente. Por ejemplo, en una situación de prueba de esfuerzo cardiaco, la GUI **212** enumeraría dos procedimientos para cada paciente, el procedimiento de esfuerzo y el procedimiento de reposo, y "preparar esta dosis" sería seleccionable para cada procedimiento individual. Cuando el usuario selecciona "preparar esta dosis" para un procedimiento dado, el ordenador de control **210** coordina las acciones de los otros subsistemas o módulos para crear, por ejemplo, una jeringuilla etiquetada de forma individual u otro contenedor con la dosis requerida para ese procedimiento. La GUI **212** también muestra visualmente, de forma opcional, un calendario gráfico de todos los pacientes activos en la sala de obtención de imágenes. Esto facilita el proceso de trabajo de la sala mostrando visualmente, en un lugar, las etapas de procedimiento que están activas, su duración esperada y el estado actual de cada paciente. Una unión opcional es integrar un dispositivo de mano inalámbrico, tal como un asistente de datos personales ("PDA", *personal data assistant*), con el ordenador de control **210** para mostrar visualmente una información de GUI similar mientras, al mismo tiempo, se permite al operador encargado la libertad de visualizar esa información por toda la sala de obtención de imágenes, en lugar de únicamente en la GUI **212** del ordenador de control **210**.

Opcionalmente, el ordenador de control **210** tiene unida una impresora de etiquetas (que no se muestra). Tales impresoras de etiquetas son bien conocidas y pueden ser configurables para imprimir texto legible por un ser humano, código de barras o simbología 2D, o una combinación de texto y simbología, según se desee. En varios instantes por la totalidad de la creación de productos radiofarmacéuticos, se prevé que se imprimirían etiquetas para contenedores, incluyendo viales, frascos o jeringuillas que contienen, por ejemplo, radionúclidos a granel, radionúclido de una única dosis, productos radiofarmacéuticos a granel o productos radiofarmacéuticos de una única dosis según se desee y sea proporcionado por la "modularidad" flexible del sistema **200**. La información impresa sobre las etiquetas puede incluir, por ejemplo: la cantidad de radiactividad, el volumen de fluido, el nombre del producto radiofarmacéutico, el nombre del paciente o el número de identificación y el instante de inyección esperado. El sistema **200** es configurable, a través de selecciones de GUI, para incluir otra información útil acerca de las etiquetas según sea deseado por la sala de obtención de imágenes. La impresora de etiquetas también es configurable para crear etiquetas para registros de paciente incluyendo, entre otra información, nombre del paciente, identificación del paciente, dosis prescrita, dosis suministrada, instante del suministro de la dosis, médico / enfermera / técnico tratante, etc. La impresora de etiquetas también es configurable para crear etiquetas de porte para los contenedores aprobados por el Departamento de Transporte (DOT, *Department of Transportation*) que se usarán para transportar contenedores de vuelta a radiofarmacias remotas o sitios de generación de radionúclidos. Un subsistema opcional ha de incluir un subsistema de lectura / escritura de RFID (que no se muestra) en lugar de, o además de, la impresora de etiquetas. Usando este subsistema opcional, se pueden acoplar etiquetas de RFID a los diversos contenedores que se usan por la totalidad de los procedimientos, y una información similar a la que se escribiría en las etiquetas se graba en su lugar en la etiqueta de RFID. Otra alternativa es colocar una etiquetadora de RFID y de papel de combinación en el sistema **200** (véase la impresora / codificador Zebra R2844-Z de Zebra Technologies, Inc., Vernon Hills, IL), que proporciona al personal médico encargado la opción de producir tanto etiquetas de papel como etiquetas de RFID a través de ajustes de configuración.

El ordenador de control **210** también es opcionalmente configurable para comunicar con el sistema de información de una sala de obtención de imágenes, por ejemplo, un sistema HIS. El uso de esta capacidad posibilita rellenar, de forma automática, información de paciente, tiempos esperados de inyección al paciente y programas de producción

de productos radiofarmacéuticos para la sala en, por ejemplo, la GUI **212**. Esta comunicación también se puede usar para actualizar la información en el sistema HIS con instantes de inyección, volúmenes y niveles de actividad reales, junto con cualquier observación durante el procedimiento. El beneficio de usar esta característica es que el técnico tratante no tiene que conmutar entre la GUI **212** que está asociada con el ordenador de control **210** y la GUI de sistema HIS, sino que más bien puede poblar el sistema HIS mientras está aún al lado del paciente inmediatamente tras la inyección. Esto crea unas eficiencias de flujo de trabajo así como elimina etapas que podrían conducir de lo contrario a errores de entrada de datos.

El módulo de generación de radionúclidos **220**, en este ejemplo, se identifica como un generador de tecnecio (TG, *technetium generator*) tal como un Generador de Tecnecio Tc99m Mallinckrodt Ultra-TechneKow® DTE. Sin embargo, esta identificación solo es para fines a modo de ejemplo. El módulo de generación de radionúclidos **220** puede seleccionarse para cumplir las necesidades pretendidas de aquellos que emplean el sistema **200**. El módulo de generación de radionúclidos **220** produce una solución isotónica estéril, libre de pirógenos, de un radioisótopo adecuado, en el presente ejemplo Pertecnetato de Sodio Tc99m, extrayendo periódicamente solución salina a través de una columna protegida con plomo que contiene molibdeno Mo99. De forma deseable, el módulo de generación de radionúclidos **220** está contenido dentro de un compartimento protegido del módulo de protección frente a radiación **280** (que se describe en el presente documento) con el fin de prevenir que exceso de radiación abandone el sistema **200**. Se apreciará que se encuentran disponibles otros procedimientos para producir radioisótopos incluyendo la fisión nuclear (cría de reactor), procesos de activación de neutrones, reacciones inducidas por partículas cargadas (aceleradores / ciclotrones), así como el ejemplo anterior de un generador de radionúclidos. El módulo de generación de radionúclidos **220** también puede proporcionarse dentro de un compartimento protegido individualizado proporcionado como parte del componente o módulo de soporte y de protección frente a radiación **280**.

En un ejemplo, el módulo de generación de radionúclidos **220** puede producir dosis a granel de un radionúclido adecuado para la creación de múltiples dosis individuales de productos radiofarmacéuticos. En otro ejemplo, el generador de radionúclidos se “ordeña a demanda”, produciendo solo la cantidad de radionúclido necesaria para una única dosis de un producto radiofarmacéutico. El sistema **200** es configurable para cualquier tipo de operación a través del ordenador de control **210**. En cualquier caso, puede incorporarse un modo de “autolavado” que podría iniciarse por el ordenador de control **210** durante periodos prolongados sin uso, tal como por la noche. Este autolavado elimina el exceso de material de radionúclido inactivo que se ha convertido en el radionúclido de interés, por ejemplo, tecnecio, pero se ha desintegrado ya en su estado no radiactivo y no utilizable. Cuando se usa autolavado, el módulo de generación de radionúclidos **220** se ordeña para extraer el radionúclido durante el periodo sin uso un tiempo suficientemente antes de la operación normal, por ejemplo, seis horas antes de la preparación de la primera dosis y el fluido que contiene el material de radionúclido es deriva directamente a un contenedor de desechos **272** del módulo de eliminación de desechos **270**. Otro ejemplo alternativo incluye dos (o más) módulos de generación de radionúclidos **220** diferentes en el mismo sistema **200**. Esto permite que el sistema **200** se use para crear diferentes productos radiofarmacéuticos para diferentes procedimientos de obtención de imágenes, así como para mezclar diferentes radionúclidos que se incorporan en productos farmacéuticos diferentes o idénticos en un compuesto radiofarmacéutico para soportar estudios de obtención de imágenes dinámica.

Para radionúclidos que no se pueden producir en un sistema, tales como radionúclidos producidos en ciclotrón, el módulo de generación de radionúclidos **220** se diseña para sustituirse por un contenedor, tal como un vial, un frasco o una jeringuilla, que contiene el radionúclido producido en una instalación exterior. Este contenedor de radionúclidos puede ser para una única dosis de radionúclido o para una dosis a granel adecuada para inyecciones de múltiples pacientes. Opcionalmente, el contenedor que contiene la cantidad a granel se inclina a un ángulo de tal modo que la punta de una aguja, por ejemplo, (a través de la que se extraen dosis individuales) alcanza el punto más inferior en el contenedor para garantizar que todo el fluido se encuentra disponible para ser suministrado en dosis individuales. Además, también pueden utilizarse múltiples contenedores de radionúclidos (más allá de un único contenedor) en lugar del módulo de generación de radionúclidos **220**. Este diseño modular posibilita que el sistema **200** se use para una variedad de sales de obtención de imágenes moleculares y procedimientos en lugar de un único sitio y un único procedimiento de obtención de imágenes. El sistema **200** está diseñado tanto para intercambio de fluidos como de datos entre el módulo de generación de radionúclidos **220** y la “unidad química” de productos radiofarmacéuticos o módulo **230**. El ordenador de control **210**, u ordenadores incrustados individuales tal como se ha descrito en lo que antecede, se usa para coordinar tanto los datos como los flujos de fluido.

El módulo **230** “químico” de procesamiento de productos radiofarmacéuticos recibe radionúclido(s) y crea productos radiofarmacéuticos a través de una variedad de procedimientos convencionales de radiofarmacia. El módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** está contenido dentro del módulo de protección frente a radiación **280** (que se describe en el presente documento), por ejemplo, dentro de un compartimento individualizado dentro del módulo **280** para prevenir que radiación excesiva abandone el sistema **200**. El módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** incluye, por ejemplo, un subsistema de agitación, múltiples subsistemas de suministro o manipulación de fluidos para mover reactivos hacia un contenedor de salida (es decir, vial, frasco, o jeringuilla), un subsistema de calentamiento, y un subsistema de control para coordinar una variedad de bombas, válvulas, dispositivos de agitación y unidades de calentamiento. En un ejemplo, el sistema / módulo de control de calidad **240** (que se describe en el presente documento) está integrado como un componente del módulo o sistema de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230**. En otro ejemplo, el subsistema de control del módulo de

procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** incluye software en el ordenador de control **210** en lugar de en un controlador incrustado separado de este módulo. En otro ejemplo, el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** incluye un espectrómetro para comparar el espectro del radionúclido producido en el módulo **220** frente a espectros conocidos de radionúclidos y garantizar que el fluido es el radionúclido correcto antes de crear el producto radiofarmacéutico. Los módulos químicos radiofarmacéuticos flexibles tales como el sistema TRACERLab MX<sub>FDG</sub> disponible de GE Medical Systems incorporan muchas de estas capacidades y pueden expandirse asimismo para incorporar capacidades adicionales. En la actualidad se están desarrollando módulos microfluídicos y demostrando, por ejemplo, por Hsian-Rong Tseng en UCLA (*Pharmacology UCLA* - agosto de 2006) que conducirán a unidades pequeñas capaces de producir de forma precisa una única dosis de producto radiofarmacéutico, especialmente a una escala que sería útil para estudios de animales pequeños.

El módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** está en comunicación de fluidos con el módulo de generación de radionúclidos **220** o los contenedores de radionúclidos en el caso en el que el módulo de generación de radionúclidos **220** se sustituye por contenedor(es) de radionúclido(s) suministrado(s), módulo de administración al paciente **260**, y el módulo de eliminación de desechos **270**. Un ejemplo opcional incluye uno o más dosímetros en línea o detectores de radiación **232a** y un detector de claridad óptica **232b** en la trayectoria de salida de fluido del módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** para el control de calidad del nivel de radiactividad. Opcionalmente, se pueden asociar monitores de radiación con jeringuillas (no mostradas en **las figuras 3 - 4**) usadas en el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230**. Se pueden usar monitores de radiación y dosímetros en línea por la totalidad del sistema **200** para medir dosificaciones en jeringuillas y componentes que portan y / o contienen fluido similares para medir los niveles de radiación por la totalidad del sistema **200** y esa información puede comunicarse al ordenador de control **210** y usarse como una base para controlar la operación de los diversos subsistemas o módulos. Otra variación es suministrar fluido radiofarmacéutico a través de un subsistema de dosimetría de estado sólido en jeringuillas de dosis individual o contenedores para productos radiactivos de transporte que pueden etiquetarse para el paciente y procedimiento individual tal como se describe en otra parte en lo que antecede en el presente documento. Estas jeringuillas de dosis individuales (o contenedores similares tales como viales o frascos) podrían montarse en el módulo de administración al paciente **260** para cargarse con producto radiofarmacéutico y entonces transportarse para su uso en otra área usando un dispositivo o sistema de transporte protegido frente a radiación adecuado, ejemplos de lo cual se proporcionan en el presente documento en relación con **las figuras 14 - 20**. Opcionalmente, la salida de fluido desde el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** se suministra, en tiempo real, al subsistema o módulo de administración / inyección al paciente **260** (que se describe en el presente documento) para la inyección directa de fluido al paciente **P**.

En un ejemplo, el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** se coordina a través del ordenador de control **210** en el que el operador tratante elige preparar una dosis individual. El ordenador de control **210** coordina entonces las actividades del módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230**, incluyendo etapas tales como verificar el material de radionúclido extraído del módulo de generación de radionúclidos **220**, extraer un volumen específico de fluido de radionúclido, extraer una cantidad específica de uno o más reactivos, calentar y / o agitar un contenedor en diversos puntos por la totalidad del procedimiento, y suministrar un fluido radiofarmacéutico completado en un contenedor para su futura inyección al paciente. Otra opción es usar la GUI **212** que está asociada con el ordenador de control **210** para facilitar la producción de agentes radiofarmacéuticos mostrando visualmente texto o gráficas indicativos de un procedimiento de obtención de imágenes molecular, por ejemplo, procedimiento en reposo cardiaco, procedimiento de perfusión cerebral, o procedimiento de PET de FDG. El usuario puede entonces seleccionar el próximo procedimiento en lugar del producto radiofarmacéutico individual que se va a usar. El producto radiofarmacéutico que se produce después de la selección de un próximo procedimiento es una característica configurable del sistema **200**.

El módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** puede estar contenido dentro de un compartimento o estructura del módulo de protección frente a radiación **280** que incluiría un sistema de gestión del flujo de aire. Este puede tener dos aspectos o funciones. El primero filtra el aire entrante a través de un filtro de HEPA para crear de forma efectiva un entorno de sangre limpia de tal modo que puede operar en cumplimiento de los requisitos de la Farmacopea de los Estados Unidos Capítulo 797 para combinar productos farmacéuticos estériles. El segundo aspecto garantiza que el aire efluente se filtra a través de un filtro de HEPA, filtro de ULPA, y / o filtros de carbón, o aparato de filtración similar antes de que abandone el compartimento para reducir las posibilidades de que se libere un aerosol a la sala. Este filtro podría contener un dosímetro incorporado que envía una señal al ordenador de control **210** que alerta al operador si se da una liberación inesperada al aire, o que cambie el filtro cuando el nivel de actividad se encuentra por encima de un valor umbral ajustable. En otra variación para volúmenes limitados, todo el aire efluente se dirige a un contenedor de fluidos expansible, tal como una bolsa expansible, que puede retirarse fácilmente y desecharse una vez que la radiactividad en el interior de la bolsa se desintegra a un nivel aceptable. En otra variación, el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** se conecta a un sistema de ventilación de la instalación para ventilar al exterior.

Un subsistema de agitación del módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** podría ser una mesa de vibración o, en otro ejemplo, la agitación del fluido puede conseguirse a través de medios de ultrasonidos. Otro ejemplo de agitación de fluidos que se puede usar en el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** es accionadores piezoeléctricos. Otro aparato que induce agitación posible para el subsistema o módulo de

agitación incluye un mecanismo de un solo eje, tal como un motor, motor de engranaje, o mecanismo de cuatro barras, para sacudir automáticamente el contenedor de fluido en un movimiento adelante y atrás relativamente circular. Otro ejemplo usa un mecanismo de un solo eje, tal como una deslizadera lineal, tornillo de bola o mecanismo de cuatro barras, para sacudir el contenedor de fluidos en un movimiento linealmente relativo arriba y abajo.

Como se indica en lo anterior, el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** opcionalmente incluye un subsistema de dosimetría incorporado. Este dosímetro se usa opcionalmente para medir el nivel de radiactividad de los radionúclidos producidos por el módulo de generación de radionúclidos **220** y también se usa opcionalmente para medir el nivel de radiactividad de los productos radiofarmacéuticos suministrados. Otra característica del módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** posibilita que el usuario añada fluidos, tales como hematíes del paciente, en el procedimiento de producto radiofarmacéutico. Un dispositivo a modo de ejemplo para este fin es integrar el uso de características similar a las disponibles en Mallinckrodt UltraTag® RBC en el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230**. Un módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** de ejemplo opcional incluye dirigir la salida de producto radiofarmacéutico del módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** directamente en contenedores para productos radiactivos de transporte o en contenedores de porte modular que interconectan mecánicamente con el sistema **200**, por ejemplo, mediante sujeción en un receptáculo en el módulo de protección frente a radiación **280** o, de forma alternativa, colocando los contenedores para productos radiactivos de transporte o contenedores de porte modular en lugar de módulo de inyección de pacientes **260**.

El subsistema o módulo de control de calidad **240** se usa para garantizar que el fluido radiofarmacéutico correcto se suministra en la cantidad correcta (volumen de fluido y nivel de radiactividad) al paciente correcto. Una comprobación realizada por este subsistema es una comprobación de claridad visual que garantiza que no se mezclan materiales particulados indeseados dentro del fluido. Un posible ejemplo usa un sistema de visión controlado por ordenador **242** para lograr esta comprobación de claridad visual. Este sistema de visión puede incluir una cámara, luz, y software informático para inspeccionar el fluido para detectar materiales particulados. Los subsistemas de visión completa para lograr esta funcionalidad se encuentran disponibles en el mercado, por ejemplo, de Cognex, Inc. Otro ejemplo incluye una cámara y luz pero en lugar de evaluar automáticamente la claridad a través de software, las imágenes de la cámara se visualizan en una GUI (el ordenador de control GUI **212** o una pantalla separada), con un botón para que el operador pulse para aceptar el fluido y un botón separado para pulsar para rechazar el fluido por falta de claridad. Otro ejemplo sustituye la comprobación de claridad visual con una comprobación de dispersión de luz o una comprobación de claridad espectroscópica usando un sensor **232b**. Otro ejemplo es para que el fluido radiofarmacéutico sea visible a través de una ventana protegida de vidrio con plomo **SW** con iluminación apropiada, por lo tanto el operador puede elegir aceptar o rechazar el fluido después de visualizar el fluido a través de la ventana de vidrio con plomo. Opcionalmente, la ventana de vidrio con plomo puede incluir una lente de aumento para facilitar la visualización del fluido. En otro ejemplo, el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** coloca el producto radiofarmacéutico en un vial de vidrio con plomo que está asociado con el módulo de control de calidad **240**, que el operador visualiza para determinar la claridad. Aún otro ejemplo incluye una lente de aumento incorporada en el vial de vidrio con plomo para facilitar la comprobación de claridad visual manual.

Un aspecto adicional del módulo de control de calidad **240** incluye un filtro de material particulado opcional en la trayectoria de fluido entre el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** y un contenedor de fluidos de salida, tal como el filtro estéril **SF**. Este filtro de material particulado impide que cualquier material particulado que pueda haberse generado durante el procedimiento de generación de radionúclidos o durante el procedimiento químico radiofarmacéutico entre en el vial o jeringuilla u otro contenedor desde el que el fluido se inyectará en un paciente. Un aspecto adicional del sistema o módulo de control de calidad **240** es prevenir la contaminación bacteriana de cualquier parte del sistema que esté en contacto físico con el fluido que entrará en un paciente. Hay lugares e instantes en los que deben hacerse conexiones en el sistema **200** y es deseable que se conserve la esterilidad en estas ubicaciones. Por ejemplo, el generador de tecnecio **220** se puede usar durante muchos días, pero los elementos de trayectoria de fluido se intercambiarán probablemente cada 24 horas. En este caso, es deseable esterilizar la conexión con el generador de tecnecio **220** antes de realizar una conexión con el mismo. Esto se hace comúnmente limpiando de forma manual con un paño un septo de caucho con alcohol antes de perforarlo con una aguja estéril. Un ejemplo de prevención de esta contaminación es incluir opcionalmente un subsistema de esterilización de luz ultravioleta para esterilizar las conexiones o aspectos seleccionados opcionalmente del sistema **200**. Este subsistema emite destellos de luz UV durante un tiempo suficiente para garantizar la esterilidad, por ejemplo, diez segundos, antes de que el contenedor de fluido radiofarmacéutico se use para inyectar fluido en el paciente. Un ejemplo diferente consigue la misma esterilización usando un subsistema de generación de ozono. Un aspecto adicional del módulo de control de calidad **240** incluye la aplicación de tratamientos de superficie antimicrobianos en el diseño de los diversos compartimentos y superficies del sistema. Un aspecto adicional del módulo de control de calidad **240** incluye la integración opcional de un hisopo de alcohol en un tapón de vial, o tapón de jeringuilla si se usan jeringuillas, en el instante en que el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** crea la dosis. El operador tiene entonces fácil acceso a un hisopo que se va a usar inmediatamente antes de conectar el vial o jeringuilla con el módulo de administración o inyección al paciente **260**. Otro subsistema de módulo de control de calidad **240** es incluir opcionalmente un fotomultiplicador de cristal,

cromatografía de gases, u otro subsistema para determinar lo(s) radionúclido(s) específico(s) en el sistema **200**. El espectro de energía del fluido en el sistema **200** se compara entonces con espectros conocidos de una variedad de radionúclidos para garantizar que lo(s) isótopo(s) correcto(s) están en el sistema **200**. El módulo de control de calidad **240** comunica su estado y cualquier alarma al operador preferentemente a través del ordenador de control **210**.

En lo anterior, se describió un procedimiento de dosificación de acuerdo con átomos o moléculas tanto “calientes” como “fríos” y puede usarse opcionalmente en la etapa descrita previamente de crear un fármaco inyectable **20** (véase **la figura 1**). Si el isótopo que se está usando es tecnecio y una cantidad de tiempo ha transcurrido se describió desde que se ha eluido u “ordeñado” el generador que forma el módulo de generación de radionúclidos **220**, puede haber una cantidad significativa de tecnecio ya desintegrado en el eluido, que se retiene en el generador. La práctica convencional es eluir tales generadores al menos una vez al día, prefiriéndose múltiples eluciones. Si un eluido con una alta concentración de tecnecio “frío” (ya desintegrado) se añade a un vial o sistema para la reacción con un producto radiofarmacéutico, hay competición entre los átomos “calientes” y “fríos” por los sitios de unión sobre el producto radiofarmacéutico. Si hay exceso de producto radiofarmacéutico, este puede ser un problema menor. Si hay un exceso de tecnecio, puede dar como resultado que una cantidad significativa del producto radiofarmacéutico se una a una molécula “fría”. Tal como se ha mencionado en lo que antecede, las moléculas “frías” reaccionan fisiológicamente como las “calientes”, y en el caso en el que parte del objetivo del procedimiento sea la cuantificación de la respuesta fisiológica, por ejemplo, la progresión o remisión del cáncer, esto puede crear incertidumbre o error en la evaluación y por lo tanto el diagnóstico y posiblemente en acciones clínicas tomadas en el tratamiento del paciente. Por lo tanto, el sistema de **200** podría medir opcionalmente la concentración total de un isótopo en el eluido usando, por ejemplo, absorción, dispersión o transmisión de radiación no ionizante, análisis espectroscópico, o espectrometría de masas. Combinando la concentración total con una medición de la concentración de radiactividad en el eluido a través de una medición de radiactividad, es posible determinar las concentraciones de los isótopos tanto “calientes” como “fríos”. El sistema **200** puede tener opcionalmente una reserva de una concentración conocida de isótopo fría de tal modo que la cantidad apropiada de isótopos tanto “calientes” como “fríos” se puede proporcionar a la etapa de síntesis **20** para permitir una unión de isótopos “calientes” óptima, conocida y / o constante con el producto radiofarmacéutico deseado para su uso en las etapas posteriores. Este procedimiento puede asimismo ser de aplicación a otros isótopos. Por ejemplo, en la creación de <sup>18</sup>F en un ciclotrón, en la solución que abandona el ciclotrón, hay “contaminación” por flúor no radiactiva adicional de diversas fuentes, por lo tanto no hay un 100 % de flúor radiactivo en la FDG que se produce.

En algunas situaciones, solo una única dosis de un producto radiofarmacéutico será necesaria en el equivalente a todo un día de procedimientos. En otros casos, puede ser necesaria una dosis más para un estudio imprevisto. En este caso, sería deseable si el producto farmacéutico que se va a combinar con el radioisótopo viniera sellado en una jeringuilla preparada previamente **262**, tal como puede estar presente en el módulo de administración al paciente **260** tal como se describe en el presente documento. La jeringuilla preparada previamente **262** podría colocarse en una bomba de jeringuilla **264** en el módulo de administración al paciente **260**. El radioisótopo podría suministrarse sin modificar a la jeringuilla **262** desde el generador de tecnecio **220**. La actividad o dosis podría medirse usando los dosímetros en línea **232a**, **232b**. Debido a que solo una única dosis se está preparando para un único paciente relativamente pronto antes de su uso, esto no tiene que tener lugar en los componentes deseablemente con mayor protección y optimizados con respecto a la esterilidad que comprende el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230**, a menos que sea necesaria una capacidad específica que pueda conseguirse únicamente en este módulo **230**, o el módulo de administración al paciente **260** esté ocupado para un paciente y el producto radiofarmacéutico que va a producirse con el vial o jeringuilla de una única dosis sea para un paciente posterior.

El producto radiofarmacéutico que se produce en el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** y verificado como aceptable en el módulo de control de calidad **240** puede estar contenido en un vial o jeringuilla, posiblemente contenido dentro de un contenedor para productos radiactivos de transporte, como una dosis individual para un paciente individual o como una cantidad a granel de un producto radiofarmacéutico que se puede usar para múltiples pacientes o procedimientos. Tal como se ha indicado en lo que antecede, el sistema **200** se puede adaptar para suministrar una dosis individual al paciente **P** produciendo la dosis y cargándola después en la jeringuilla **262** montada en una bomba de jeringuilla de accionamiento **264**, tal como se muestra en **la figura 3**, u otro contenedor en el módulo de administración al paciente **260**. La bomba de jeringuilla **264** puede accionarse bajo el mando del ordenador de control **210** para suministrar la dosis al paciente **P**. Por lo tanto, la jeringuilla **262** y la bomba de jeringuilla **264** pueden formar el módulo de administración al paciente **260** en el ejemplo del sistema **200** tal como se muestra en **la figura 3**. En otra variación, la jeringuilla **262** recibe una cantidad a granel de fluido radiofarmacéutico desde el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230**.

Además, en una variación adicional que muestra la flexibilidad del sistema **200**, el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** puede someter a ensayo el nivel de radiactividad de la dosis y opcionalmente imprimir una etiqueta para el contenedor de dosis (una jeringuilla protegida **262**) que incluye información tal como el tipo de producto radiofarmacéutico, volumen de fluido, nivel de radiactividad, tipo de procedimiento, e información de paciente. La etiqueta puede estar en un texto legible por un ser humano, simbología, o una combinación de ambos. Una opción adicional es colocar las etiquetas en a slide-en, slide-out receptáculo en la parte superior de un vial como el contenedor de dosis o en la parte superior de un émbolo de una jeringuilla como el contenedor de dosis en

lugar de en los lados de estos contenedores para hacer más fácil la lectura de las etiquetas impresas. Otra variación incluye la opción de escribir la información de etiqueta en un dispositivo de RFID que se está incluido en el contenedor de dosis. En un ejemplo, la etiqueta de RFID está ubicada en la jeringuilla de tal modo que se transporta con la dosis a la jeringuilla **262** en el módulo de administración al paciente **260** donde se lee por medio de un componente en el módulo **260** para un control de calidad adicional. Esta jeringuilla **262** puede entonces colocarse en una protección y transportarse y utilizarse en un dispositivo de suministro remoto tal como se comenta en otra parte en el presente documento. Por lo tanto, el módulo de administración al paciente **260** de acuerdo con esta variación del sistema **200** forma una “estación de llenado” para llenar contenedores apropiados con el producto radiofarmacéutico. En consecuencia, debería haber quedado claro a partir de lo anterior que el sistema **200** puede realizar cualquier combinación deseada de producción, refinado, comprobación de calidad, y suministro de fluido radiofarmacéutico a un paciente. Una etapa final puede ser simplemente cargar el producto radiofarmacéutico en una jeringuilla protegida **262**, como un ejemplo, y el transporte la misma a una ubicación remota donde su contenido se inyecta en un paciente.

Un componente opcional del módulo de administración al paciente **260** comprende el uso de un fluido biológicamente inerte, tal como una solución salina en el contenedor **266**, en coordinación con una trayectoria de fluido **268** que conduce al paciente **P**. Una válvula de control **269** se puede asociar con la jeringuilla **262** y la fuente de solución salina **266** para colocar, de forma alternativa, estos elementos de suministro de fluido en comunicación de fluidos con la trayectoria de fluido de paciente **268**. En consecuencia, la solución salina de la fuente de solución salina **266** se puede usar para lavar la trayectoria de fluido **268** de fluido radiactivo. Si se desea, la válvula de control **269** se puede configurar de tal modo que pueda introducirse solución salina desde la fuente de solución salina **266** en el interior de la jeringuilla **262** y la bomba de jeringuilla **264** se puede entonces usar para dirigir un bolo de solución salina hacia la trayectoria de fluido **268** (tras una activación apropiada de la válvula de control **269**) de tal modo que la jeringuilla **262** también se puede lavar de fluido radiactivo residual además de los componentes de trayectoria de fluido **268** (tubos, mangueras, etc.) entre la jeringuilla **262** y el paciente **P**. Una disposición adecuada para lavar la trayectoria de fluido **268** de fluido peligroso residual se puede encontrar en la patente de los Estados Unidos con n.º 6.767.319 a nombre de Reilly y col.

Otra característica de la capacidad de producción de dosis individuales, en la que el módulo de administración al paciente **260** puede ser operable como una “estación de llenado” de contenedor permite a un usuario u operador “marcar”, o de forma alternativa seleccionar a través de la GUI **212**, una cantidad de dosis (nivel de radiactividad) y pulsar un único botón de “llenar”. Después de que se haya pulsado el botón de llenado, el sistema **200** extrae la cantidad seleccionada de fluido radiofarmacéutico en un contenedor de dosis individual (tal como la jeringuilla **262**), opcionalmente imprime una etiqueta para este contenedor, opcionalmente aplica automáticamente la etiqueta en el contenedor, y opcionalmente escribe información relevante en una etiqueta de RFID sobre el contenedor de dosis individual. Una característica opcional es escribir la etiqueta y / o información de RFID relevante sobre un “lápiz de memoria”, tal como una unidad de memoria USB que se usa comúnmente en la actualidad con ordenadores personales y que está asociada con el contenedor de dosis. El lápiz de memoria de dosis individual se transporta con el contenedor de dosis individual y se usa posteriormente para garantizar que se usa la dosis correcta para el procedimiento correcto para el paciente correcto. En cada etapa que sigue a la creación de los datos en un lápiz de memoria individual, dispositivos posteriores o “aguas abajo” pueden actualizar la información en el lápiz de memoria con información relevante, por ejemplo, el instante en el que se inyectó la dosis en el paciente. Opcionalmente, se proporciona un medio fácil de usar para garantizar que el lápiz de memoria correcto permanece con la dosis correcta. Algunos ejemplos son receptáculos en una protección de jeringuilla en la que el lápiz de memoria encaja fácilmente, un dispositivo de tipo llavero que acopla un lápiz de memoria a un contenedor de dosis, y similares. Una opción adicional es etiquetar los lápices de memoria y contenedores de dosis individual con símbolos, tales como números, que son fácilmente visibles por el operador para garantizar que el símbolo que está sobre el lápiz de memoria es igual que el que está sobre el contenedor. Opcionalmente estos símbolos se producen por el subsistema de etiquetado del ordenador de control **210**. Un lápiz de memoria puede reciclarse a través de un procedimiento en el que el lápiz de memoria se inserta en un puerto USB del ordenador de control **210** y similar, y se selecciona un programa para borrar la información del lápiz de memoria. Se prefiere que este programa comunique en primer lugar con un sistema HIS para subir la información de paciente relevante antes de borrar el contenido del lápiz de memoria.

Debería haber quedado claro a partir de esta descripción que se puede usar una variedad de disposiciones de dosimetría para garantizar que se extrae la cantidad correcta de nivel de radiactividad para cada dosis individual. Por ejemplo, un contenedor de fluido a granel, por ejemplo, en lugar del generador de tecnecio **220** puede insertarse por completo en un dosímetro, tal como un sistema de ensayo Capintec, Inc. comercialmente disponible, y la cantidad que disminuye la radiactividad del fluido a granel es representativa de la cantidad de radiactividad que se extrajo para la dosis individual. Un ejemplo diferente es colocar el contenedor de dosis individual, por ejemplo, una jeringuilla cargada **262**, en el interior de un dosímetro y medir la cantidad de radiactividad del fluido suministrado al contenedor de dosis individual directamente. Un fluido no radiactivo se usa normalmente para lavar todo el fluido radiactivo extraído al interior del contenedor de dosis individual antes de medir el nivel de dosis. Un ejemplo opcional de esta característica es usar dosímetros de estado sólido que se incorporan en una protección de jeringuilla o vial. Usando este ejemplo, la protección que contiene el/los dosímetro(s) de estado sólido se conecta con un controlador que incluye una pantalla de visualización. El visualizador muestra la cantidad de radiactividad medida por el/los

dosímetro(s). Este visualizador también puede contener una lista seleccionable por el usuario de radionúclidos que se usa por el controlador de dosímetro para calcular el nivel de radiactividad basándose en las constantes de calibración derivadas para cada radionúclido. Múltiples dosímetros se pueden usar para proporcionar redundancia y confirmación de transporte de fluidos libre de fugas. Cuando la dosis correcta está en una jeringuilla, por ejemplo, la protección de jeringuilla se desconecta del controlador y se transporta con la jeringuilla hasta, por ejemplo, un inyector de fluidos remoto. Opcionalmente, tal módulo de inyección de pacientes **260** opera en el dispositivo de administración a pacientes y puede incluir un controlador de dosímetro similar y visualizador que el operador puede usar para verificar el nivel de actividad del producto radiofarmacéutico justo antes de inyectar el producto radiofarmacéutico en el paciente. Una mejora de lo anterior es incorporar una etiqueta de RFID grabable junto con los dosímetros, en la protección de contenedor. El controlador de dosímetro está autorizado para escribir la información de dosis (nivel de actividad, radionúclido, hora del día) en la etiqueta de RFID. Esta información se usa opcionalmente por el módulo de administración al paciente **260** para garantizar el suministro exacto de la cantidad correcta del producto radiofarmacéutico correcto.

Un ejemplo de dosímetro adicional es colocar el dosímetro (por ejemplo, el dosímetro **232a**) en línea con una línea de suministro de fluido, y controlar la cantidad de fluido extraída en tiempo real basándose en mediciones de dosimetría del fluido que pasa a través del dosímetro o dosímetros en línea. Un ejemplo preferible de esta implementación es usar dosímetros de estado sólido como los dispositivos en línea. Aún un ejemplo adicional es extraer una cantidad pequeña, conocida, por ejemplo inferior a un mililitro, del fluido a granel en un contenedor en un dosímetro en que el fluido a granel se coloca en el módulo de producción de dosis individuales. El dosímetro mide el nivel de actividad de un fluido que tiene la misma velocidad de desintegración radiactiva y densidad de radiactividad inicial. Por lo tanto se hace un cálculo para todas las dosis individuales producidas a partir de esta cantidad a granel de producto radiofarmacéutico. Este cálculo determina el volumen de fluido a extraer de la dosis a granel basándose en el nivel de radiactividad del volumen conocido de fluido muestreado y la cantidad de radiactividad deseada para la dosis individual. La dosis individual se extrae entonces mediante un medio de suministro de fluido que suministra un volumen exacto de fluido en el contenedor de dosis individual sin la necesidad de una dosimetría en línea, o dosimetría de la dosis individual final.

Otra variación del procesamiento de producción de dosis individuales usa información de dosis que se recibe desde el sistema de información de hospital (HIS, *hospital information system*) y automáticamente produce cada dosis individual de producto radiofarmacéutico en el instante programado para su suministro al paciente, por ejemplo, usando el sistema **200** de la **figura 3**. Este ejemplo incluye la opción para un operador de seleccionar “crear esta dosis ahora” en lugar de esperar por el instante programado. Una característica adicional es reprogramar dosis individuales a través de interacciones del operador. Estas características de reprogramación facilitan los cambios en el flujo de trabajo del paciente para aquellas ocasiones en las que los pacientes llegan a la sala de obtención de imágenes o bien temprano o bien tarde, o para cuando el flujo de trabajo del paciente y la disponibilidad del equipo de obtención de imágenes respaldan la oportunidad de reprogramar la inyección de producto radiofarmacéutico en el paciente. Una mejora aún adicional incluye extraer dosis individuales en jeringuillas (tales como la jeringuilla **262**) que tienen características distintivas, tales como diferentes tamaños o colores. Estas características distintivas ayudan al operador a identificar fácilmente el tipo de procedimiento para el que se va a usar esta dosis. Por ejemplo, la dosis puede colocarse en una jeringuilla teñida de rojo para la parte de esfuerzo de una prueba de esfuerzo cardiaco y colocarse la dosis restante en una jeringuilla teñida de azul. Un ejemplo deseable del módulo de producción de dosis individuales incorpora jeringuillas sin goteo que incorporan adicionalmente válvulas de reflujo (es decir, válvulas de Halkey-Roberts) para permitir conexiones sin goteo con agujas o tubos cuando estas jeringuillas se están cargando y cuando se usan para su inyección al paciente.

En aún otra variación, la capacidad de producción de dosis individuales incluye la capacidad de crear una jeringuilla de dosis individual usando una dosis a granel o individual cargada previamente de producto radiofarmacéutico contenida en una jeringuilla diferente **262(2)**, tal como se muestra en la **figura 5**. Este ejemplo incluye el procedimiento de unir la dosis a granel precargada de producto radiofarmacéutico en un dosímetro **300** en el que se ubica una jeringuilla de dosis individual **262(1)**. En el interior del dosímetro **300** está un mecanismo de accionamiento lineal **302** que tira hacia atrás del émbolo de jeringuilla **304** en la dirección de la flecha **A** haciendo que el fluido radiofarmacéutico se introduzca en la jeringuilla de dosis individual **262(1)**. Una opción de este ejemplo es la capacidad de controlar la cantidad de actividad que va a introducirse en la jeringuilla de dosis individual **262(1)** usando una interfaz de operario remoto de mano cableada o inalámbrica **306**.

Otro ejemplo adecuado para su uso en situaciones de producción y de manipulación de dosis de producto radiofarmacéutico individual incluye la capacidad de extraer la dosis individual en un contenedor de almacenamiento expansible, provisional, tal como una bolsa. Esta bolsa se etiqueta entonces incluyendo, opcionalmente, escribir información en una etiqueta de RFID unida a la bolsa. En el instante de la inyección al paciente, se suministra todo el contenido extraíble de esta dosis al paciente en un único bolo apretando el contenedor de bolsa expansible. En otro ejemplo también adecuado para su uso en situaciones de producción y de manipulación de dosis de producto radiofarmacéutico individual, una jeringuilla de dosis individual **262** se extrae en un contenedor para productos radiactivos retráctil **310** tal como se muestra en la **figura 6**. Este contenedor para productos radiactivos retráctil **310** está diseñado para acoplarse con la parte superior de un dosímetro típico **312**. Cuando no se acopla con el dosímetro **312**, la parte que contiene el fluido del contenedor para productos radiactivos **310** se puede retraer en el interior de un área o parte protegida telescópica **314** y un tapón **316** colocado por encima de la abertura para impedir

que el contenedor para productos radiactivos **310** se extienda fuera del área protegida **314**. Cuando el operador necesita someter a ensayo la cantidad de radiactividad en el contenedor para productos radiactivos **310**, el operador retira el tapón **316**, acopla el contenedor para productos radiactivos **310** con el dosímetro **312**, y empuja hacia abajo en la parte superior del contenedor para productos radiactivos **310** para extender la parte que contiene fluido hacia el área activa del dosímetro **312**. Una disposición telescópica adecuada para su uso entre el área protegida **314** y el cuerpo principal del contenedor para productos radiactivos **310** puede adoptarse de la patente de los Estados Unidos con n.º 4.092.546 a nombre de Larrabee.

Tal como se describe en lo que antecede en el presente documento, el módulo de inyección de pacientes **260** es esa parte del sistema **200** que se puede usar para suministrar el producto radiofarmacéutico directamente al paciente **P**. Tal como se indicó adicionalmente en lo anterior, este módulo puede ser una parte integrada del sistema **200** de la figura 3, caso en el cual el sistema **200** también retiene una capacidad de inyección de fluido y, si está realizado en una forma portátil, puede hacerse "rodar" hasta una estrecha proximidad con el paciente **P** antes de que el paciente **P** se haya conectado al módulo **260** a través de la trayectoria de fluido de paciente **268**, normalmente terminando en una cánula de aguja o catéter. Una configuración alternativa, que también se describe en lo anterior, comprende el módulo de inyección de pacientes **260** como "estación de llenado". En esta configuración, la jeringuilla de dosis individual **262** se llena en el módulo de "estación de llenado" **260** del sistema **200**. Una vez que se ha cargado con producto radiofarmacéutico, la jeringuilla de dosis individual **262** puede retirarse del sistema **200** e insertarse en un sistema separado de inyección al paciente (tal como el sistema de inyección de fluido **700** comentado en el presente documento en relación con la figura 36A). Una característica deseable de un sistema remoto de inyección al paciente de este tipo es para un suministro a granel de producto radiofarmacéutico que va a extraerse, procesarse y cargarse en las jeringuillas de dosis individual **262** o contenedores similares en el sistema **200** que, una vez que se han cargado en un sistema de inyección de fluido permite el suministro de un subconjunto medido, conocido, de la cantidad de fluido a granel en uno o más pacientes. Si el módulo de administración al paciente **260** está integrado en un sistema **200**, se usa como una "estación de llenado" o potencialmente opera como una plataforma independiente, separada, usada para inyectar un producto radiofarmacéutico en un paciente, una característica deseable del módulo de inyección de pacientes **260** es su diseño modular propio. Tal modularidad incluye la capacidad de incluir un número de dispositivos de inyección de fluido (tal como múltiples bombas de jeringuilla **264**), que permite la inyección de 1, 2, 3, o  $n$  ( $n > 3$ ) fluidos en un paciente. Por ejemplo, el sistema **200** se puede usar para inyectar un único producto radiofarmacéutico tal como Cardiolite® en un paciente a través de una única bomba de jeringuilla **264** o múltiples bombas de jeringuilla **264** se puede proporcionar para múltiples fluidos. En el ejemplo ilustrado en la figura 3 (es decir, una única bomba de jeringuilla **264** ilustrada), tal como se ha descrito en lo que antecede, el módulo de inyección de pacientes **260** puede incluir una trayectoria de fluido de suministro de solución salina separada que está asociada con la fuente de solución salina **266** que se usa para garantizar que se administra la dosis total de producto radiofarmacéutico al paciente **P** empujando solución salina al interior del paciente **P** después de la administración del producto radiofarmacéutico.

Otra característica del módulo de administración al paciente **260** incluye inyección de adenosina, u otro fluido de estimulación cardíaca, en el paciente **P** antes de que se hay suministrado el producto radiofarmacéutico, por ejemplo, con el uso de una segunda bomba de jeringuilla o un dispositivo semejante como parte del módulo de administración al paciente **260**. Cuando el paciente alcanza una frecuencia cardíaca deseada y mantiene esa frecuencia cardíaca durante un tiempo suficiente tal como se determina por el protocolo del procedimiento, el módulo de administración al paciente **260** se usa para inyectar el producto radiofarmacéutico en el paciente. Esta administración de producto radiofarmacéutico puede incluir un lavado automático de trayectoria de fluido de paciente **268** con solución salina para garantizar que se administra la dosis completa al paciente **P**. Una característica adicional incluye añadir trayectorias de suministro de fluido de una forma modular para inyectar múltiples fluidos incluyendo, por ejemplo, agentes de esfuerzo, dos o más productos radiofarmacéuticos diferentes, solución salina, y fluidos farmacéuticos adicionales. El uso de múltiples dispositivos o plataformas de suministro de fluido facilita el flujo de trabajo de estudios de obtención de imágenes moleculares dinámicas para aquellos estudios en los que se múltiples productos radiofarmacéuticos, y potencialmente una variedad de otros medicamentos se administran al paciente por vía intravenosa.

Si el módulo de administración al paciente **260** se materializa como parte de un sistema **200** o es una plataforma distinta o independiente (similar al sistema de inyección de fluido **700** comentado en detalle en el presente documento), se desea que el procedimiento de inyección real sea tan simple como sea posible para el técnico (u otro miembro del personal clínico) debido a que esto permite que la persona se centre en el paciente y otros aspectos del procedimiento en lugar de dedicar una cantidad significativa de atención al dispositivo o plataforma de inyección en sí. Por lo tanto, se prefiere que el módulo de administración al paciente **260** (o el sistema de inyección de fluido **700**) incluya un procedimiento de configuración que incluya la obtención de una dosis de producto radiofarmacéutico correcta y otros fluidos, cebando todos los tubos para garantizar que no se inyecta aire en exceso, conectando con una trayectoria de fluido de paciente **268**, y preparar de otro modo el sistema **200** para la inyección de fluido. Después de que se haya completado la configuración, se prefiere que el módulo de administración al paciente **260** (o el sistema de inyección de fluido **700**) suministre los fluidos correctos al paciente **P** con un simple disparo, de un solo botón, de la inyección.

El módulo de administración al paciente **260** se puede controlar para suministrar fluido en una variedad de modos. Por ejemplo, la dosis de producto radiofarmacéutico se puede inyectar lentamente en una corriente continua de

solución salina desde la fuente de solución salina 266 que ha sido ya inyectada o infundida en un paciente. Adicionalmente, la radiactividad en el sitio de inyección del paciente se puede medir para confirmar que el producto radiofarmacéutico está entrando en el paciente **P** y que no se somete a una extravasación en el sitio de inyección. Además, la cantidad de producto radiofarmacéutico a inyectar se puede determinar en el instante de inyección como una función de diversos parámetros de paciente, por ejemplo, el peso.

Otras variaciones del módulo de administración al paciente **260** puede incluir disponer protección que proteja al personal clínico del exceso de exposición a radiación a partir del producto radiofarmacéutico así como a partir del paciente **P** después de que el producto radiofarmacéutico haya sido inyectado en el paciente **P**. Por ejemplo, los componentes del módulo de protección frente a radiación **280** pueden estar fuertemente protegidos para proteger al operador frente a las áreas de generación de radionúclidos, preparación de productos radiofarmacéuticos, y administración al paciente y también frente al paciente **P**. El módulo de protección frente a radiación **280** se puede materializar como una estación de trabajo móvil (como en la **figura 4B**) que incluye cajones **211** y posiblemente estanterías internas para contener productos desechables médicos, tubos médicos, cinta, cargadores de batería, y similares. La **figura 4B** es reveladora de otra manera debido a que esta figura demuestra que es deseable mantener la trayectoria de fluido de paciente **268** tan corta como sea razonablemente posible para reducir la exposición a radiación de personas en el área mientras que el producto radiofarmacéutico se está administrando. Esto puede ser muy importante cuando se está administrando una dosis como una infusión lenta o cuando la dosis de radiación es alta, como en situaciones de radioterapia. Un modo de conseguir este resultado y aún proporcionar la flexibilidad deseada es tener cualquier tubo adicional contenido en un espacio o compartimento protegido en el módulo de protección frente a radiación **280**.

Para aquellos ejemplos comentados en lo anterior en los que la información se escribe como un código de barras, se almacena en una etiqueta de RFID, se graba en un lápiz de memoria USB o se codifica de otro modo y se asocia con un contenedor de producto radiofarmacéutico, módulo de inyección de pacientes 260 (y, de forma deseable, el sistema de inyección de fluido 700) se diseña para leer la información codificada. Esta recuperación de información codificada se realiza para el control de calidad, por ejemplo, para escribir la identificación e información de dosis del paciente en la GUI 212 y hacer que el operador tratante verifique que la dosis correcta está presente. Esta recuperación de información también se realiza para facilitar el flujo de trabajo. Por ejemplo, la cantidad de dosis a inyectar en un paciente puede ser un parámetro grabable y el módulo de inyección de pacientes 260 (y, de forma deseable, el sistema de inyección de fluido 700) tras leer esa información, pueden ajustar su suministro de fluido a través de control por ordenador para inyectar la cantidad correcta, o dosis, del producto radiofarmacéutico y otros fluidos al paciente **P**. Se prefiere que el módulo de inyección de pacientes **260** (y, de forma deseable, el sistema de inyección de fluido 700) también incluya la capacidad de escribir información adicional en la información codificada de tal modo que se registra el instante de inyección real y la información de dosis para futura recuperación y subida a un sistema HIS, como un ejemplo. En un módulo de administración al paciente **260** de ejemplo a modo de ejemplo es una extensión de un inyector automático comercialmente disponible, por ejemplo, el inyector Pulsar de MEDRAD, Inc. Este inyector comercialmente disponible se extiende mediante el uso de nuevos ejemplos de jeringuilla que pueden cooperar con una protección de jeringuilla, tal como un compuesto de plomo, acrílico cargado con plomo, o de wolframio, alrededor del cuerpo de la jeringuilla. La protección protege de la exposición a radiación excesiva mientras que, al mismo tiempo, no afecta a la capacidad del inyector automático para suministrar fluido a sus volúmenes y caudales designados.

Otro ejemplo deseable es la provisión de un inyector remoto pequeño, posiblemente incluso "portátil", que es suficientemente pequeño como para poder atarse al brazo de un paciente cuando se conecta en la trayectoria de fluido de paciente **268**. Por lo tanto, este inyector pequeño, "portátil" puede aceptar una jeringuilla, deseablemente protegida, que se llena mediante los conceptos que se describen en lo que antecede en el presente documento que está asociada con el módulo de administración al paciente **260**. Durante una prueba de esfuerzo cardiaco, en la que un paciente debe hacer ejercicio con el fin de llevar la frecuencia cardiaca hasta un determinado valor, el inyector "portátil" puede permanecer unido al brazo del paciente. Esto simplifica el procedimiento de inyección debido a que el operador no tendrá que conectar a una línea IV móvil mientras que el paciente está haciendo ejercicio; en su lugar, la conexión ya se ha realizado. Las bombas de infusión portátiles, pequeñas, son conocidas en la técnica médica, a pesar de que se llevan habitualmente en la cintura para el suministro de insulina u otro suministro en lugar de en el brazo. Una característica opcional de este ejemplo es la inclusión de un interruptor de arranque remoto atado que el miembro del personal clínico puede usar para iniciar la inyección cuando la frecuencia cardiaca del paciente alcanza el valor deseado sin tener que permanecer al lado del paciente. Otra característica opcional es que el interruptor de arranque remoto sea un interruptor de arranque inalámbrico que permite al operador la capacidad de iniciar la inyección desde cualquier parte de la sala sin que ningún cable o hilo alguno se interponga en la operación eficiente y segura. Otra característica opcional es usar una fuerza hidráulica o neumática como el medio para controlar la inyección. En este ejemplo, la(s) jeringuilla(s) que contiene(n) el producto radiofarmacéutico y otros fluidos están contenidas en un dispositivo protegido que no incluye medios electromecánicos para inyectar el fluido, pero no permite la conectividad con los tubos IV del paciente IV que forman la trayectoria de fluido de paciente **268**. El/los émbolo(s) de la jeringuilla se empujan hacia delante usando presión hidráulica o neumática en una línea de fluido. Este uso de fuerza remota para empujar el/los émbolo(s) de jeringuilla hacia delante permite el inicio y el control del suministro de fluido desde una ubicación remota para proteger adicionalmente al personal clínico frente al exceso de exposición a radiación.

En el ejemplo de módulo de inyección de pacientes **260** que se incorpora en el diseño del sistema portátil **200**, la generación de radionúclidos y la producción de productos radiofarmacéuticos incluyendo todas las etapas de control de calidad se controlan para producir una única dosis de un producto radiofarmacéutico en el instante que se necesita para su inyección al paciente. El módulo de inyección de pacientes **260** inyecta por lo tanto la cantidad completa de la dosis única, asimismo con otros fluidos opcionales, sin la necesidad de una jeringuilla o vial adicional que contenga el fluido radiofarmacéutico entre el instante en que se produce y el instante en que se suministra. Opcionalmente, la producción de productos radiofarmacéuticos se controla para producir una cantidad a granel del producto radiofarmacéutico, y el módulo de inyección de pacientes **260** extrae la cantidad correcta de fluido (de forma alternativa extrae repetidamente fluido hasta que registra que se ha extraído la cantidad correcta de radiactividad) e inyecta el producto radiofarmacéutico directamente en el paciente **P**.

El sistema **200** incluye un módulo de eliminación de desechos **270** tal como se ha indicado en lo que antecede. El módulo de desechos **270** incluye un contenedor de desechos **272** en el que se coloca el exceso de fluidos de desecho, por lo tanto pueden estar contenidos hasta que la desintegración radiactiva los vuelve inocuos desde el punto de vista de la radiactividad. Normalmente, estos fluidos están contenidos en una ubicación segura en el laboratorio radiactivo de una instalación y se desechan como biodesechos después de una desintegración radiactiva suficiente. Se contempla que diferentes ejemplos puedan soportar diferentes flujos de trabajo clínicos. Por ejemplo, un único contenedor se puede usar para tanto para fluidos de desecho como materiales de desecho (tubos, cinta, hisopos, y similares). De forma alternativa, se pueden usar dos o más contenedores de desechos **272** para mantener los fluidos de desecho separados de otros materiales de desecho. En una alternativa, el módulo de eliminación de desechos **270** incluye un único contenedor de desechos **272**, tal como una bolsa o un contenedor de plástico, que está alojado en el interior de un compartimento protegido. A intervalos programados, o cuando el nivel de fluido es alto, esta bolsa o contenedor de plástico se puede retirar del sistema **200** para almacenarse en una ubicación segura para permitir que transcurra el tiempo para la desintegración radiactiva. Una bolsa o contenedor de plástico separado se coloca entonces en el sistema **200** para recoger desechos de fluido entrantes. Otra alternativa o variación es reducir el tamaño del contenedor de desechos **272** y su protección asociada mediante el uso de un contenedor de desechos individual, más pequeño, **272** que está dimensionado para soportar el desecho previsto para un único procedimiento de paciente. Este contenedor de desechos **272** se sustituye entonces al mismo tiempo que se sustituyen los tubos de paciente desechables para el siguiente procedimiento. Adicionalmente, esta descripción contempla el uso de una tela, similar a un empapador desechable, que se coloca debajo de todos los puntos de conexión de fluido. Esta tela se usa recoger cualquier goteo que pueda producirse y se puede desecharse en el contenedor de desechos **272** que contiene material de desecho. De forma alternativa o además, pueden encontrarse disponibles paños protegidos de mano con telas absorbentes desechables y reverso de plástico como parte del sistema **200**. Tales paños protegidos podrían ser también un soporte para el empapador desechable, y se puede retirar opcionalmente, cogerse por el operador, y usarse para limpiar goteos en cualquier otra parte si se producen. Preferentemente, el absorbente en los paños protegidos contiene un agente coloreado de tal manera que el color cambia cuando absorbe cualquier líquido.

Se prefiere que la trayectoria de fluido interna **290** en el sistema **200** se proporcione en forma modular o de kit de tal modo que la configuración sea tan económica y requiera tan poca mano de obra como sea posible. Es también evidente que pueden diseñarse diversas adaptaciones a la trayectoria de fluido interna **290** para conseguir las funciones que se describen en el presente documento. Por ejemplo, la trayectoria de fluido interna **290** comprende normalmente una pluralidad de líneas de fluido individuales **292** para conducir fluidos entre los diversos subsistemas y módulos que forman el sistema **200**. De forma deseable, el control de los flujos de fluido dentro de la trayectoria de fluido interna **290** se proporciona por medio de una pluralidad de válvulas de control individuales **294** que pueden ser controladas de forma individual por el ordenador de control **210** y que son, de forma más deseable, dispositivos electromecánicos. Un ejemplo de válvula de control adecuado para las diversas válvulas de control **294** en la trayectoria de fluido interna **290** son válvulas de llave de paso automatizadas. Dentro de la trayectoria interna **290**, se proporciona también un conducto de desecho principal **296** que conduce al contenedor de desechos **272** y un conducto de suministro de solución salina **298** que conecta una segunda fuente de solución salina **299** al generador de tecnecio formando el módulo de generación de radionúclidos **220** en el ejemplo ilustrado en la figura 3. Una jeringuilla **252** y una bomba de jeringuilla **254** asociada se pueden proporcionar como parte de la trayectoria de fluido interna **290** para formar un módulo de extracción de dosis **250** del sistema **200**. El módulo de extracción de dosis **250** se usa para extraer una dosis o unas dosis de fluido desde el generador de tecnecio o vial a granel que comprende el módulo de generación de radionúclidos **220** y suministra este fluido a través de la trayectoria de fluido interna **290** a una o más de las unidades químicas / de procesamiento que forman el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230**. Adicionalmente, una serie de bombas de fluido incluyendo una primera bomba **256**, tal como una bomba peristáltica, puede formar parte del módulo de extracción de dosis y estar en comunicación de fluidos con la trayectoria de fluido interna **290** para extraer solución salina desde la segunda fuente de solución salina o contenedor **299** y suministra solución salina a una o más una o más de las unidades químicas / de procesamiento del módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** y, si se desea, la jeringuilla **262** en el módulo de administración al paciente **260**. Una segunda bomba de fluido **258** también se puede proporcionar en comunicación de fluidos con la trayectoria de fluido interna **290** y se puede usar para lavar los fluidos de desecho en el contenedor de desechos **272** del módulo de desechos **270**. La segunda bomba **258** se puede usar para extraer fluido desde cualquiera de los módulos y componentes del sistema **200** y depositar fluidos de desecho en el contenedor de desechos **272**.

Dentro de la trayectoria de fluido interna **290**, una trayectoria de fluido de múltiples pacientes **290(MP)** se puede proporcionar y estar compuesta por los elementos de la trayectoria de fluido de trayectoria de fluido interna **290** ubicados “por debajo” módulo o área de administración al paciente **260**. Los elementos de conducción de fluido de la trayectoria de fluido de múltiples pacientes o múltiples usos **290(MP)** se pueden instalar, por ejemplo, una vez por la mañana y usarse o “volver a usarse” todo el día. Una trayectoria de fluido de un solo paciente o un solo uso **290(SP)** está compuesta generalmente por los elementos de trayectoria de fluido de la trayectoria de fluido interna **290** ubicados en y “por encima” del módulo de administración al paciente **260**. Estos componentes se cambian para cada paciente **P**, formando de ese modo una trayectoria de fluido de un solo uso, desechable. Se apreciará que la trayectoria de fluido de un solo paciente o un solo uso **290(SP)** se puede conectar por medio de la válvula de control **269** a la trayectoria de fluido de paciente **268** que se ha analizado previamente. Un “punto de interrupción” adecuado entre la trayectoria de fluido de un solo paciente o un solo uso **290(SP)** y la trayectoria de fluido de múltiples pacientes o múltiples usos **290(MP)** es el filtro estéril SF. El filtro estéril **SF** puede ser opcionalmente parte de la trayectoria de fluido de un solo uso **290(SP)** o la trayectoria de fluido de múltiples pacientes o múltiples usos **290(MP)** según se desee. Opcionalmente, el filtro estéril **SF** puede consistir en dos filtros estériles, uno de los cuales permanece con la trayectoria de fluido de múltiples pacientes o múltiples usos **290(MP)** y el segundo de los cuales se desecha después de cada uso y forma parte de la trayectoria de fluido de un solo paciente o un solo uso **290(SP)**. Opcionalmente, cada una de las trayectorias de fluido para diferentes productos radiofarmacéuticos (u otros fluidos) puede discurrir a través de una línea separada hacia un filtro estéril separado (que no se muestra) en un área o módulo de administración al paciente **260**. Esta variación tiene la ventaja de prevenir con mayor seguridad cualquier contaminación cruzada de un fluido en otro, pero tiene la dificultad de gestionar elementos de trayectoria de fluido adicionales. Al final del día, como un ejemplo, todos los líquidos radiactivos se lavan preferentemente en el contenedor de desechos protegido **272** usando la segunda bomba de fluido **258** de tal modo que la trayectoria de fluido interna **290** tiene poca o nada de radiactividad restante cuando se retira la siguiente mañana. Es deseable incluir un monitor, detector, o dosímetro de radiación en proximidad con el contenedor de desechos **272**, opcionalmente en el interior de la protección del contenedor de desechos **272** de tal modo que el nivel de radiación se pueda monitorizar para informar al operador de que es seguro abrir el contenedor de desechos **272** y desechar los desechos en su interior como basura no radiactiva. Para FDG, esto puede ser generalmente después de una desintegración durante la noche. Para el tecnecio y otros isótopos de vida más larga, es deseable que el contenedor de desechos protegido **272** se retire del sistema **200**, se intercambie por un contenedor de desechos protegido vacío **272** y se almacene por separado durante un tiempo suficiente de modo que el desecho se pueda desechar como desecho no radiactivo.

El módulo final del sistema **200** es el componente o módulo de soporte y de protección frente a radiación **280** que se ha mencionado en lo que antecede. Es obvio que este módulo incluye la protección apropiada para el espectro completo de radionúclidos que se espera usar en el sistema **200** y proporciona la estructura de soporte y transporte físico (por ejemplo, sobre ruedas) para los otros módulos que se han analizado previamente. En general, este módulo comprende un componente o divisor de protección frente a radiación en vertical **281** que divide el sistema **200** en un lado de producto farmacéutico radiactivo y de paciente **282** y un lado de operador **283**. El componente de protección **281** forma una columna de soporte principal del módulo **280**. Cada “lado” del componente de protección **281** puede incluir protección frente a radiación adicional suficiente para la cantidad de radiactividad que va a contenerse. El operador trabajará en el lado de operador **283** tal como es necesario para conectar las partes del sistema **200**. Durante la preparación y administración de una dosis al paciente **P**, el operador estará también generalmente en el lado de operador **283** formado por la protección frente a radiación **281** de tal modo que el operador está tan protegido como sea posible, incluyendo frente a la radiación que emana del paciente. Puertas (que no se muestran) cierran y protegen el lado del paciente **282** del sistema **200** y también pueden contener aerosoles y dirigir aire limpio tal como se describe en el presente documento. En consecuencia, el lado de paciente **282** se puede compartimentar (tal como formarse como un armario) para los diversos componentes de manipulación de fluidos radiactivos proporcionados en el lado del paciente **282** y que se puede proteger frente a la radiación de forma individual para componentes tales como el generador de tecnecio **220** y el contenedor de desechos **272** tal como se ha descrito en lo que antecede.

Una característica del módulo de protección frente a radiación **280** es el uso de la ventaja de vidrio de protección **284 (SW)** e iluminación apropiada para permitir al operador visualizar las actividades y niveles de fluido en el módulo de administración al paciente **260** y, de forma deseable, en cualquier parte en el interior del sistema **200**. De forma alternativa, la ventana de vidrio de protección **284** se sustituye con una videocámara (con iluminación apropiada) en el lado radiactivo o de paciente **282** de la ventana de vidrio de protección **284** con un monitor de visualización en el lado **283** “exterior” protegido frente a la radiación o del operador del sistema **200**. De forma deseable, la dirección hacia la que apunta la cámara está diseñada para ser controlada por medio de un medio electromecánico sencillo, tal como es popular en las cámaras web comercialmente disponibles, que se encuentra accesible en el sistema **200** tal como próximo a la GUI **212**. Los aspectos de soporte vertical de la protección frente a radiación **281** se protegen para proteger al operador frente a la radiación que emana del paciente **P** y frente a los aspectos radioquímicos del sistema **200**. Se espera que el generador de tecnecio y / o contenedores a granel que comprenden el módulo de generación de radionúclidos **220** sigan estando protegidos para proporcionar una protección adicional. Los contenedores a granel pueden permanecer en contenedores para productos radiactivos de transporte retirándose solo las partes superiores de los contenedores para productos radiactivos para el acceso al fluido. Si tales contenedores a granel llegan en “contenedores para productos radiactivos inteligentes” tal como se describe en el

presente documento, se obtiene acceso al fluido sin abrir en absoluto el contenedor para productos radiactivos de transporte inteligente. Se prevé adicionalmente que las unidades químicas / de procesamiento que forman el módulo de procesamiento de productos radiofarmacéuticos **230** tendrán también suficiente protección alrededor y entre ellas de modo que la radiación de una unidad no afectará a la dosimetría de la otra unidad. Asimismo, esta protección protege adicionalmente al operario del sistema. Otra característica del módulo de protección frente a radiación **280** incluye la capacidad de retirar parte de la protección del sistema junto con la dosis que va a inyectarse. Esta protección puede estar en forma de un contenedor portátil o, preferentemente, como una sección de protección portátil más grande que protege al operario del sistema frente a la exposición al contenido del fluido y también protege al operario del sistema frente a la exposición a radiación después de que el producto radiofarmacéutico haya sido inyectado en el paciente **P**. Una mejora adicional es que la protección portátil está diseñada para rodear el brazo del paciente además de encerrar la dosis de producto radiofarmacéutico cuando el producto radiofarmacéutico se lleva al módulo de administración al paciente **260**. Esta protección de tipo manguito puede permanecer en el brazo del paciente durante un procedimiento de prueba de esfuerzo cardiaco y seguir protegiendo la radiactividad incluso aunque el paciente **P** se mueva durante el ejercicio. **Las figuras 4A - 4B** muestran algunas variaciones a modo de ejemplo del componente o módulo de soporte y de protección frente a radiación **280**, en particular construcciones alternativas de la ventana de protección **284**. También se debería hacer notar que hay casos en los que un producto radiofarmacéutico se usa de manera muy poco frecuente. En este caso, la instalación de tratamiento de pacientes puede adquirir una única dosis de paciente, y suministrar esta dosis usando la capacidad de inyección por paciente del módulo de administración al paciente **260**.

Tal como se ha descrito en lo que antecede, los sistemas integrados **100, 100a** son capaces de suministrar uno o más fluidos, normalmente líquidos que contienen fármacos tales como productos radiofarmacéuticos, al paciente **P**. En la mayor parte de los sistemas de suministro de fluido que se conocen en el campo de la medicina, todos los fluidos que abandonan un dispositivo de suministro, normalmente una bomba, se desplazan hacia abajo por un tubo de suministro y en el paciente. Con frecuencia, parte del fluido se desecha o deriva a un contenedor de desechos. Algunos sistemas de suministro de fluido conocidos, tales como el que se ilustra en la patente de los Estados Unidos con n.º 5.806.519 a nombre de Evans, III y col. tienen la capacidad de retirar un pequeño volumen de fluido de tal modo que puede extraerse sangre hacia el interior de un elemento de trayectoria de fluido para confirmar que un dispositivo de acceso vascular está en el vaso objetivo y no está coagulado. Este fluido se inyecta posteriormente en el paciente o se desecha. Los elementos de trayectoria de fluido desde un sistema de suministro de fluido hasta el paciente pueden contener varios mililitros (ml) de fluido. Por ejemplo, un tubo conector de baja presión fabricado por MEDRAD, Inc. de Pittsburgh, PA tiene sesenta pulgadas de longitud y tiene un diámetro interno nominal (DI) de 0,060 pulgadas. Por lo tanto, el volumen en el tubo es de aproximadamente tres ml.

Cuando se realizan suministros de fluido sucesivos a un paciente, se usa con frecuencia solución salina para separar los fluidos o para empujar el volumen de fluido final en el paciente de tal modo que parte de o toda la dosis no permanece en el tubo. Asimismo, el tubo conector entre el dispositivo de suministro de fluido y el paciente se ceba habitualmente con solución salina ya que debe estar generalmente libre de aire o burbujas. Por lo tanto, en transcurso normal del suministro de un fluido médico, se suministran varios mililitros de solución salina y otros fluidos también se suministran al paciente. Cuando el paciente es un humano adulto o un animal más grande, este fluido adicional no tiene consecuencia alguna y, en realidad, puede ayudar a promover una buena hidratación. Si el animal que se está estudiando es un animal pequeño, por ejemplo, un ratón o un bebé prematuro, unos mililitros de fluido adicional pueden ser desventajosos. Generalmente, un ratón tiene un volumen sanguíneo de aproximadamente dos mililitros. En consecuencia, puede haber unos efectos negativos significativos si se administra una dosis de fluido superior al 20 % del volumen sanguíneo total. Con frecuencia, el objetivo es quedar por debajo del 10 % o 200 microlitros (ul) del volumen total. De forma similar, si va a extraerse sangre para examinar el nivel en sangre de un fármaco o compuesto, el objetivo es quedar por debajo de aproximadamente 200 ul o, en algunos casos, un total de 100 ul. Si van a extraerse diez muestras, entonces cada muestra es de solo 10 ul.

Existen varios modos conocidos para reducir el volumen de fluido en la trayectoria de fluido entre el dispositivo de suministro y un ser humano o animal. Una solución es reducir el diámetro interno o interior (DI) del tubo de conexión. Una segunda solución es reducir la longitud del tubo de conexión. Sin embargo, por maniobrabilidad, la longitud del tubo de conexión deberá ser al menos aproximadamente de un pie de longitud. Si el tubo de conexión se llena con un fluido no radiactivo y cualquier fluido radiactivo está bien protegido, entonces colocar el dispositivo de suministro relativamente cerca del sujeto y el operador no significa un riesgo para la salud significativo para el operador. Un tipo de tubo de conexión comúnmente usado en experimentos con animales es el tubo de PE 60 que tiene un diámetro interno de 0,030 pulgadas. Por lo tanto, una longitud de 60 pulgadas del tubo de PE 60 contendría aproximadamente 700 ul, que es mejor que 3 ml pero aún excesivo. Incluso después de reducir la longitud a 18 pulgadas, el volumen contenido solamente en el tubo es de aproximadamente 210 ul. Una solución adicional es cebar el tubo de conexión con el fármaco radiactivo que va a inyectarse, sin embargo, esto provoca que el operador reciba dosis de radiación desde el tubo de conexión no protegido o mínimamente protegido mientras manipula el tubo de conexión para insertar una cánula de aguja en el animal y mientras inyecta al animal. Una alternativa es usar un tubo incluso más fino. Para una longitud de 18 pulgadas, el tubo de PE 20 tiene un DI de 0,015 pulgadas y un volumen de 50 ul, y el tubo de PE 10 tiene un DI de 0,010 pulgadas y un volumen de 30 ul. Aunque esto son mejoras, los volúmenes inyectados no son insignificantes.

Por lo tanto, a continuación se describe, y se muestra en la figura 7, un sistema de manipulación de fluidos de

múltiples fluidos y multidireccional **990** que puede utilizarse como parte de o como el sistema de manipulación de fluidos completo **150**, **150a** en los sistemas integrados **100**, **100a** que se han analizado previamente en relación con **las figuras 2A - 2B**. Tal como se muestra en **la figura 7**, el sistema de manipulación de fluidos **990** proporciona sistemas y procedimientos y componentes de soporte y dispositivos que posibilitan que se use un fluido de cebado relativamente económico, seguro, preferido, tal como solución salina, para cebar o cargar una trayectoria de suministro de fluido y las líneas de suministro de fluido, normalmente tubos, que forman las mismas para permitir la inyección de un fármaco, tal como un producto radiofarmacéutico, con poco o ningún suministro del fluido de cebado a un receptor **R** (humano, animal, célula, o un contenedor). Opcionalmente, después de que se haya inyectado el fármaco, el sistema de manipulación de fluidos **990** se configura para sustituir el fármaco en las líneas de suministro con el fluido de cebado seguro, preferido para estar listo para la siguiente inyección de fármaco. Este resultado se consigue al tener, por ejemplo, dos trayectorias de fluido separadas en un punto próximo al punto de suministro, el receptor **R**, con una trayectoria de fluido conectada a un lado, parte, o subsistema de suministro del sistema de manipulación de fluidos **990** y la otra conectada a un lado, parte, o subsistema de extracción del sistema de manipulación de fluidos **990**.

Haciendo referencia a continuación en detalle a **las figuras 7 - 12**, un lado de suministro o subsistema "**D**" del sistema de manipulación de fluidos **990** tiene, por ejemplo, una bomba de lavado con solución salina **920** opcionalmente conectada con un depósito de fluido asociado de tal modo que puede rellenarse, una bomba de fármaco **930** opcionalmente conectada con un depósito de fluido asociado y opcionalmente protegido de forma apropiada para contener sustancias radiactivas, quimioterápicas u otras sustancias peligrosas. Se muestra también una tercera unidad de bombeo **940** con un depósito de fluido opcional asociado para rellenar. Las unidades de bombeo adicionales pueden añadirse opcionalmente según se desee. La serie de bombas **920**, **930**, **940** podrían ser, por ejemplo, bombas CavroXLP6000 fabricadas por Tecan de San José, CA. Las bombas **920**, **930**, **940** se controlan por microprocesadores u ordenadores que son parte de las bombas **920**, **930**, **940** y un operador interactúa con el sistema de manipulación de fluidos **990** a través de una interfaz, por ejemplo, en un ordenador **991** que comunica con y ordena y coordina las bombas de fluido individuales **920**, **930**, **940**, otros componentes o elementos accionables, y recibe mediciones de sensor o entrada, tales como la frecuencia cardíaca o respiración. Las conexiones entre los diversos componentes o elementos del sistema se muestran como líneas **915**, **916**, **917**, **918**, **919** para ilustración y pueden ser cualquier conexión adecuada conocida en el campo de las comunicaciones informáticas, tal como comunicaciones punto a punto cableadas o diversas disposiciones de conexión en red, comunicaciones inalámbricas, o la transferencia de datos a través de una tarjeta o algún otro objeto físico. La valvulería para permitir el suministro controlado de fluido y el rellenado pueden realizarse en cualquier número de modos equivalentes, por ejemplo, automáticamente a través de válvulas de retención unidireccionales dobles, mediante un control electromecánico efectuado por el ordenador de control **991**, por ejemplo, válvulas de constricción o rotación de llaves de paso, o mediante operación manual. El control electromecánico es particularmente deseable.

Opcionalmente, un dosímetro **980** se proporciona en el sistema de manipulación de fluidos **990** en una ubicación apropiada para medir la dosis radiactiva o química o concentración de fármacos siguiendo a través de la trayectoria de fluido del sistema de manipulación de fluidos **990**. Se pueden usar procedimientos de detección alternativos conocidos por los expertos en la técnica del suministro de fluido médico. El fluido desde el lado, subsistema, o módulo de suministro **D** se conduce al receptor **R** a través de una unión de fluidos **900** conectada con la primera trayectoria de fluido **901**. En una región cercana al receptor **R**, hay comunicación de fluidos entre la unión de fluidos **900** y una segunda trayectoria de fluido **902**. Algunas conexiones de fluido adecuadas y a modo de ejemplo que comprenden la unión de fluidos **900** entre la primera trayectoria de fluido **901** y la segunda trayectoria de fluido **902** se ilustran en **las figuras 8 - 12**. Pueden desarrollarse conexiones de fluido equivalentes por los expertos en la técnica del suministro de fluido médico.

La segunda trayectoria de fluido **902** comunica con un segundo sistema de manipulación de fluidos, generalmente usado como un subsistema o módulo de extracción y que forma el lado de "extracción" "**W**" del sistema de manipulación de fluidos **990**. En este ejemplo, el lado, subsistema, o módulo de extracción tiene dos bombas de fluido, una primera bomba **950** que puede retirar y desechar "desechos" y una segunda bomba **960** que también puede retirar un fluido, por ejemplo, sangre y conducirlo hacia un depósito asociado tal como un contenedor de muestras. De forma alternativa, la segunda bomba **960** se puede usar para suministrar un fluido adicional. Esto es especialmente útil si el fluido no es compatible en algún modo o propiedad con el que se ha suministrado a través del primer lado o subsistema de suministro **D**.

Con los componentes básicos del sistema de manipulación de fluidos **990** expuestos, a continuación se describirá la operación y los beneficios asociados del sistema de manipulación de fluidos **990**. Las siguientes etapas operacionales son meramente a modo de ejemplo en la explicación de la operación del sistema de manipulación de fluidos **990** y no se considerarán como limitantes. En una primera etapa de este ejemplo, la bomba de lavado con solución salina **920**, por ejemplo, una bomba de jeringuilla, se llena con solución salina a partir de un depósito. Igualmente, la bomba de fármaco **930**, otra bomba de jeringuilla, se llena con un fármaco, tal como una versión radiactiva de un fármaco que se une con un receptor de neurotransmisor, y la tercera bomba **940**, una tercera bomba de jeringuilla, se llena con una versión no radiactiva del mismo fármaco. Antes de conectar las trayectorias de fluido **901** y **902** con el receptor **R**, un colector **910** o dispositivo similar se llena con solución salina, y la trayectoria de fluido de suministro **901** de la trayectoria de fluido **901** a través del dosímetro **980** se llena igualmente

con solución salina todo el recorrido hasta un elemento o punto de suministro de receptor **900p** de unión de fluidos **900** bombeando solución salina desde o a través de la bomba de lavado con solución salina **920**. El aire en la línea se expulsa a través de este procedimiento en todo el recorrido hasta el punto o elemento de suministro **900p**. El punto o elemento de suministro **900p** es normalmente una cánula de aguja de pequeño calibre. El volumen para llenar la trayectoria de fluido de suministro **901** o bien se conoce basándose en los elementos específicos usados en la trayectoria de fluido **901** y programados en el ordenador de control **991** o el ordenador de control **991** "aprende" el volumen de llenado procediendo lenta o manualmente bajo la observación del operador, y el operador indica cuándo el aire se ha purgado por completo y la trayectoria de fluido de suministro **901** está llena de líquido. El lado o subsistema de extracción **W** y la trayectoria de fluido **902** asociada con el mismo se ceba o purga de aire cuando la bomba de desechos **950** se activa para atraer fluido hacia esta bomba, normalmente al mismo caudal y en el mismo instante que la bomba de lavado con solución salina **920**. En consecuencia, el fluido fluye hacia abajo por la trayectoria de fluido de suministro **901** y hacia arriba por la trayectoria de fluido de retirada **902** sin que salga un fluido significativo del punto o elemento de suministro **900p**. Esta operación sincrónica se continúa hasta que las trayectorias de fluido **901**, **902** están purgadas de aire y llenas de solución salina.

Con las trayectorias de fluido **901**, **902** purgadas de aire y llenas de solución salina, el operador puede insertar el punto o elemento de suministro **900p**, una cánula de aguja en la mayor parte de los casos, en una vena, otro vaso, tejido, u otro objetivo en el receptor **R**. El sistema de manipulación de fluidos **990** está ahora listo para suministrar fármaco a través de la bomba de fármaco **930**. Sin embargo, la trayectoria de fluido de suministro **901** está ahora llena de solución salina. Para evitar suministrar toda la solución salina al receptor **R**, la bomba de desechos **950** opera a aproximadamente el mismo caudal y en el mismo instante que la bomba de fármaco **930** de tal modo que, a medida el fármaco fluye hacia la trayectoria de fluido de suministro **901**, solución salina fluye hacia fuera o a través de la trayectoria de fluido de retirada **902** y no se suministra nada de solución salina al receptor **R**. Cuando se determina, por ejemplo, a través de un sensor, el tiempo o, de forma deseable, el cálculo del volumen que el fármaco ha alcanzado la unión de fluidos **900** que conecta las trayectorias de fluido **901**, **902**, la bomba de desechos **950** se detiene, mientras que la bomba de fármaco **930** continúa y el fármaco previsto se suministra al receptor **R**. Cuando se ha alcanzado el volumen previsto de fármaco que va a suministrarse por la bomba de fármaco **930**, la bomba de fármaco **930** se detiene y la bomba de lavado con solución salina **920** se activa y empuja justo suficiente solución salina hacia la trayectoria de fluido de suministro **901**, incluyendo el colector **910**, y el punto o elemento de suministro **900p**, de tal modo que todo el fármaco se suministra al receptor **R** y la trayectoria de fluido **901** se rellena ahora con solución salina y un ciclo de inyección se considera completo.

De forma alternativa en lo anterior, la bomba de fármaco **930** puede seguir bombeando fármaco hasta que el ordenador de control **991** determina que se ha suministrado una dosis deseada desde la trayectoria de fluido de suministro **901** y hacia el receptor **R**. En este punto, la bomba de fármaco **930** se detiene. Esta determinación es especialmente útil si la determinación de suficiencia de dosis se basa en algún sensor u otra medición, posiblemente en tiempo real, y no únicamente después de que se haya suministrado un volumen predeterminado o de que haya transcurrido una cantidad predeterminada de tiempo. En esta situación, no se puede saber con anticipación cuándo detener el flujo de fármaco e iniciar el lavado con solución salina. La trayectoria de fluido de suministro **901** está ahora llena de fármaco y, si este es un fármaco radiactivo, representa un riesgo de exposición para el operador. Para eliminar este riesgo, la bomba de fármaco **930** se invierte para devolver el fármaco en la trayectoria de fluido de suministro **901** a la bomba de fármaco **930** (si es una bomba de jeringuilla) o el depósito de fármaco, por ejemplo, cuando la bomba de fármaco **930** es una bomba peristáltica. Para evitar atraer sangre u otro material desde el receptor **R**, la bomba de desechos **950** bombea fluido hacia fuera al mismo caudal y durante el mismo tiempo que la bomba de fármaco **930** atrae fluido hacia dentro. Estas dos bombas se detienen cuando el ordenador de control **991** determina que todo el fármaco ha sido devuelto a la bomba de fármaco **930** o el depósito aguas arriba asociado. La bomba de fármaco **930** se detiene entonces, y la bomba de desechos **950** puede continuar opcionalmente durante un pequeño volumen para lavar el fármaco fuera del punto o elemento de suministro de fluido **900p** y hacia el receptor **R**. Cuando el punto o elemento de suministro **900p** se purga de fármaco, la bomba de desechos **950** cesa la operación. Este último acontecimiento completa generalmente un ciclo de inyección de acuerdo con este modo u operación alternativo y la línea ha sido lavada de nuevo del fármaco o producto radiofarmacéutico peligroso. De forma alternativa, una vez que la bomba de fármaco **930** se ha detenido y la trayectoria de fluido de suministro **901** está ahora llena de fármaco, el fármaco en la trayectoria de fluido **901** puede enviarse a la bomba de desechos **950** bombeando fluido fuera de la bomba de solución salina **920** y hacia el interior de la bomba de desechos **950** hasta que la trayectoria de fluido **901** está libre de fármaco. Esto reduce la radiactividad en la trayectoria de fluido **901**.

Es importante que las velocidades de suministro y velocidades de extracción sean suficientemente lentas, de modo que no se produzca cavitación. La cavitación se produce si la presión de entrada a la bomba de desechos **950** cae por debajo de la presión de vapor de cualquier gas en la solución salina o del agua en sí. Si esto sucede, se puede formar una burbuja temporalmente y algo de líquido se suministrará al receptor **R**. Entonces, cuando el caudal disminuye, se extraerá algo de sangre del receptor **R** cuando la burbuja desaparece. Las caídas de presión en los elementos de trayectoria de fluido de las trayectorias de fluido **901**, **902** pueden calcularse con una aproximación razonable y entonces confirmarse a través de medición experimental para permitir a los diseñadores seleccionar los elementos de trayectoria de fluido y caudales suficientemente bajos para evitar este problema y aún suficientemente altos como para proporcionar las inyecciones necesarias.

Después de obtener imágenes del receptor **R**, si se desea, se suministra fármaco "frío" o no radiactivo desde la

bomba **940**, por ejemplo, en los estudios de receptor que se han descrito previamente. Para evitar verter solución salina en el receptor **R**, la bomba de desechos **950** se activa de nuevo al mismo caudal para retirar la solución salina. Después de que se haya suministrado el volumen apropiado, la bomba de desechos **950** se detiene y el fármaco no radiactivo se suministra al receptor **R**. Cualquiera de los procedimientos de acabado que se han analizado previamente se puede usar para garantizar que la trayectoria de fluido de suministro **901** está purgada de fármaco y llena de solución salina. Después de obtener imágenes del receptor **R**, si se desea, se administra otra dosis de fármaco “caliente” o radiactivo a una dosis similar o diferente usando el protocolo que se describe previamente para suministrar solo el fluido deseado al receptor **R**. Pueden administrarse dosis adicionales de fármaco “frío” o “caliente” para completar el estudio de cinética del receptor. Solo los volúmenes del fármaco “caliente” o “frío” se suministran al receptor **R**.

Las bombas de fluido **920**, **930**, **940**, **950**, **960**, y **970** pueden ser cualquier bomba de desplazamiento generalmente positivo u otra bomba con un medidor de flujo o volumen suficientemente preciso de tal modo que los flujos de fluido se pueden hacer coincidir tal como se describe anteriormente. Las bombas de jeringuilla se muestran de forma esquemática para fines a modo de ejemplo y tienen el beneficio de incorporar potencialmente el volumen de depósito necesario total para el suministro al receptor **R**. Las bombas peristálticas, tal como se ha indicado en lo que antecede, son alternativas adecuadas y tienen la ventaja de ser relativamente fáciles de cebar. Una bomba de engranaje desechable, tal como se comenta en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos con n.º 11/403.119, presentada el 12 de abril de 2006, y que se titula “*Fluid Delivery System with Pump Cassette*” es otro posible dispositivo de bomba para las bombas de fluido **920**, **930**, **940**, **950**, **960**, y **970**.

De forma similar, la unión de fluidos **900** puede tener muchos ejemplos tal como se ilustra en **las figuras 7 - 12**, con diversas características que satisfacen las necesidades generales. **La figura 8** muestra una unión de fluidos **900** que se logran al hacer que la unión de fluidos **900** termine en una cánula de aguja que forma el elemento o punto de suministro **900p** de un diámetro exterior (DE) más pequeño que el DI de la trayectoria de fluido de suministro **901**. El elemento o punto de suministro **900p** se inserta simplemente en el tubo flexible que forma la trayectoria de fluido de suministro **901**. Esta disposición funciona especialmente bien si el tubo que forma la trayectoria de fluido de suministro **901** es un tubo blando tal como un tubo de silicona. La unión que se forma mediante la inserción de una cánula de aguja en el tubo de trayectoria de fluido de suministro **901** se puede sujetar en su lugar con una pizca de adhesivo de calidad médica o incluso “pegamento rápido” para uso animal. **La figura 9** muestra un procedimiento similar que se usa para la adición de una tercera línea **903** que se puede usar para muestrear sangre o fluidos o suministrar fluidos adicionales. **La figura 10** muestra un conector de pieza en **T 905** separado en el que hay unos elementos de tubo encajados a presión que forman la trayectoria de fluido de suministro **901**, la trayectoria de fluido de retirada **902** y el elemento o punto de suministro **900p** (la cánula de aguja). Los componentes de tubo se pueden unir con disolvente en el conector de pieza en **T 905** o, de forma alternativa, se puede usar un adhesivo de calidad médica. **La figura 11** ilustra un conector alternativo **905'** que contiene tres conductos de fluido (**901**, **902**, **903**) en una relación de adyacencia, generalmente en paralelo. Esta disposición tiene el beneficio de proporcionar una estructura de mango para manipular el elemento o punto de suministro (la cánula de aguja) **900p** para su inserción en el receptor **R**. De nuevo, la unión con disolvente y el adhesivo de calidad médica son dos procedimientos a modo de ejemplo de afianzar la disposición de **la figura 11**.

También es posible que la unión de fluidos **900** sea una llave de paso que se pueda rotar de forma remota, por ejemplo, por medio de un motor paso a paso electromagnético o un accionador hidráulico tal como se ilustra en **la figura 7**. Un accionador hidráulico tiene el beneficio de que se puede operar en estrecha proximidad a un sistema de IRM. El accionador hidráulico se opera por medio de una bomba hidráulica **970** que está conectada a través de una línea de fluido hidráulica **904** con la unión de fluidos **900**. La bomba hidráulica **970** se controla por medio del ordenador de control **991**. También se pueden usar válvulas de constricción, de accionamiento o bien hidráulico o bien electromagnético.

Tal como se ha hecho notar en lo anterior, el sistema de manipulación de fluidos **990** se puede usar para recoger una muestra de sangre. Un procedimiento de obtención de una muestra de sangre es conectar un sistema de muestreo de sangre convencional con el conducto de fluido **903** (**la figura 9**) y coordinar su operación con la del sistema **990**. Otra disposición de muestreo involucra dos bombas de jeringuilla adicionales y un conjunto de tubos con el volumen suficiente para contener la totalidad de las muestras de sangre para un receptor **R**. Una muestra de sangre se extrae a un conjunto o línea de tubos que contienen muestra mediante la activación de una primera bomba (que no se muestra) para retirar sangre del receptor **R**. Cuando se extrae una muestra de un volumen suficiente, se activa una segunda bomba (que no se muestra) para inyectar un fluido viscoso en la línea de tubos que contiene la muestra y se inyecta a la misma velocidad a la que la primera bomba está extrayendo fluido (es decir, sangre). Por lo tanto, el muestreo de sangre se detiene y un “tapón” o segmento de fluido viscoso se usa para separar las muestras de sangre sucesivas. Un fluido viscoso que se puede usar es contraste de rayos X, por ejemplo, un contraste iso-osmolar tal como Visipaque® fabricado por Electric Healthcare (Amersham, Inc.). Cuando es el momento de otra muestra de sangre, el procedimiento se repite. Después de que se haya tomado la totalidad de las muestras de sangre, la línea tubo de muestras se retira y las muestras de sangre separadas se dosifican en unos contenedores apropiados, tales como tubos de recogida de sangre, para su análisis. Una alternativa a un líquido viscoso es el aire, el dióxido de carbono u otro gas. Las burbujas separan en la práctica las diferentes muestras de sangre. Esta disposición permite que se extraigan unas muestras de unos pocos microlitros. Si así se desea, después de que se haya extraído muestra, se puede administrar un volumen igual de solución salina al

animal para compensar el volumen que se retiró.

Tal como se ha hecho notar en lo anterior, el sistema de manipulación de fluidos **990** se puede usar para recoger una muestra de sangre. Un procedimiento de obtención de una muestra de sangre es conectar un sistema de muestreo de sangre convencional con el conducto de fluido **903** (la figura 9) y coordinar su operación con la del sistema **990**. Otra disposición de muestreo involucra dos bombas de jeringuilla adicionales y un conjunto de tubos con el volumen suficiente para contener la totalidad de las muestras de sangre para un receptor **R**. Una muestra de sangre se extrae a un conjunto o línea de tubos que contienen muestra mediante la activación de una primera bomba (que no se muestra) para retirar sangre del receptor **R**. Cuando se extrae una muestra de un volumen suficiente, se activa una segunda bomba (que no se muestra) para inyectar un fluido viscoso en la línea de tubos que contiene la muestra y se inyecta a la misma velocidad a la que la primera bomba está extrayendo fluido (es decir, sangre). Por lo tanto, el muestreo de sangre se detiene y un “tapón” o segmento de fluido viscoso se usa para separar las muestras de sangre sucesivas. Un fluido viscoso que se puede usar es contraste de rayos X, por ejemplo un contraste iso-osmolar tal como Visipaque® fabricado por Electric Healthcare (Amersham, Inc.). Cuando es el momento de otra muestra de sangre, el procedimiento se repite. Después de que se haya tomado la totalidad de las muestras de sangre, la línea tubo de muestras se retira y las muestras de sangre separadas se dosifican en unos contenedores apropiados, tales como tubos de recogida de sangre, para su análisis. Una alternativa a un líquido viscoso es el aire, el dióxido de carbono u otro gas. Las burbujas separan en la práctica las diferentes muestras de sangre. Esta disposición permite que se extraigan unas muestras de unos pocos microlitros. Si así se desea, después de que se haya extraído muestra, se puede administrar un volumen igual de solución salina al animal para compensar el volumen que se retiró.

Tal como se ha descrito en lo anterior, el sistema de manipulación de fluidos **990** está asociado con un animal receptor **R** durante el periodo que dure un estudio sofisticado. De forma alternativa, una versión ligeramente simplificada del sistema **990** se puede usar para proporcionar dosis a animales sucesivos con únicamente la necesidad de cambiar algunos de los elementos de las trayectorias de fluido **901**, **902** según se desee sobre la base de la esterilidad que se necesite. Puede que, en la mayor parte de los casos, sea suficiente que solo se necesite cambiar la aguja **901p**. El aislamiento de la porción reutilizable con respecto a la porción por receptor se puede mejorar mediante la inclusión de un disco de caucho de silicona partido **906**, **906'** similar a los que se usan en el extremo de los catéteres venosos centrales y las botellas de dosificación invertidas. El uso del septo de silicona dividido también proporciona el beneficio de que no hay flujo de fluido alguno a o desde el paciente hasta que el diferencial de presión es lo suficientemente alto para abrir el septo. Puede ser deseable que la operación detallada del sistema de manipulación de fluidos **990** en lo que respecta a los detalles de reducir o eliminar de forma significativa el suministro de fluido de cebado al receptor **R** sea generalmente transparente a o esté oculta al operador tratante, a pesar de que esto se puede encontrar bajo el control o la influencia del operador según sea necesario, por ejemplo, durante el ajuste inicial del sistema **990**. El operador solo necesita especificar el volumen o la actividad del fluido que se va a suministrar al receptor, las operaciones coordinadas de las bombas de desechos y otras no se seleccionan o se ven afectadas por las elecciones del operador.

Después de la inyección con un agente radiofarmacéutico, un paciente o receptor es una fuente potencial de radiación dañina para el personal tratante. En la práctica normal, tal como se ha mencionado previamente, después de la inyección con un agente radiofarmacéutico, un paciente se mantiene habitualmente en una habitación protegida aislado de otros pacientes y el personal tratante durante aproximadamente una hora hasta que el radiotrazador se ha distribuido lo suficiente para la obtención de imágenes. Una posible alternativa a la práctica actual es la provisión de un sistema de cerramiento de pacientes **980** que está conformado y configurado para encerrar el cuerpo del paciente o porciones grandes del mismo. El cerramiento de pacientes puede ser portátil y eliminaría la necesidad de una habitación protegida separada. El sistema de cerramiento de pacientes **980** se prevé como una cámara protegida que mantiene al paciente relativamente inmóvil y libre de estímulos visuales o auditivos. Adicionalmente, se pueden construir unos dispositivos de monitorización en el cerramiento para monitorizar signos vitales del paciente tales como la frecuencia cardiaca, la temperatura, la respiración y el índice metabólico (mediante la monitorización de los gases de la respiración). Un ejemplo de un sistema de cerramiento de pacientes **980** de acuerdo con el concepto anterior se muestra en la figura 13, en la que unos dispositivos de monitorización **982** o aberturas para permitir que se pasen pistas (de los signos vitales) del paciente al exterior del sistema de cerramiento de pacientes **980** se proporcionan en el cuerpo el sistema de cerramiento de pacientes **980**. Tal como se muestra, se prevé que un dispositivo de ventilación **984**, por ejemplo, que evacua directamente al aire exterior, se puede proporcionar para la comodidad del paciente. El sistema de cerramiento de pacientes **980** se puede asemejar, en cuanto al tamaño y a la apariencia, a una cabina de bronceado convencional.

Tal como se ha hecho notar anteriormente en la presente descripción, la protección frente a la radiación tiene una importancia considerable en el campo de la medicina nuclear. Es bien conocido, por ejemplo, el uso de contenedores protegidos que se conocen como “contenedores para productos radiactivos” para la manipulación y el transporte de contenedores radiofarmacéuticos (frascos, viales, jeringuillas, etc.) y el uso de jeringuillas protegidas para retirar el producto radiofarmacéutico de contenedores y administrar el mismo a pacientes individuales. La presente descripción pasa a continuación a un análisis de ejemplos de un contenedor protegido o contenedor para productos radiactivos para contener y transportar contenedores radiofarmacéuticos pero que, adicionalmente, puede incorporar otras características tales como la capacidad de medir la dosificación radiactiva que emana del contenedor de producto radiofarmacéutico. Este contenedor protegido, carcasa o contenedor para productos

- radiactivos mejorado potencia la seguridad al reducir al mínimo el tiempo de contacto para el personal médico, facilidad de uso en el transporte de productos radiofarmacéuticos y la preparación de los mismos para su administración a un paciente, y, además, reduce el coste que está involucrado en la manipulación de fluidos radiactivos al integrar la medición de dosificación con la función de transporte de un contenedor protegido en un ejemplo. Tal como será evidente a un experto en la materia, los ejemplos de los fluidos radiactivos que se pueden transportar por medio del contenedor protegido “potenciado” que se analiza en el presente documento incluyen FDG, tecnecio, talio, etc. que están previstos para su inyección en los pacientes en su forma almacenada dentro del contenedor protegido “potenciado” o después de que tenga lugar una preparación de dosificación adicional, por ejemplo, en una instalación de tratamiento de pacientes.
- Haciendo referencia a **las figuras 14 - 24**, se ilustran diversos ejemplos de contenedores protegidos frente a la radiación, carcasas, o contenedores para productos radiactivos para contener y transportar contenedores radiofarmacéuticos (viales, frascos, jeringuillas, etc.) y otros fines. Los diversos ejemplos de un contenedor protegido frente a la radiación (en lo sucesivo en el presente documento “dispositivo de RS”) incorporan, por ejemplo, una capacidad de medir la radiactividad del producto radiofarmacéutico que está contenido dentro de un contenedor transportado, que puede comprender, de nuevo, un vial, un frasco, una jeringuilla y un contenedor semejante habitual en el campo de la medicina nuclear. En un ejemplo, la medición se puede lograr por medio de un detector o dosímetro de radiación que está alojado dentro del dispositivo de RS. Este dosímetro se puede calibrar para, por ejemplo, fotones gamma de 511 keV, eliminando de ese modo la necesidad de unos dosímetros grandes, voluminosos y costosos independientes en el “laboratorio radiactivo” de una instalación de tratamiento de pacientes para medir la dosificación radiactiva presente en el contenedor individual que contiene la sustancia o agente radiofarmacéutico (en lo sucesivo en el presente documento “contenedor de RP”). En una disposición alternativa, un dosímetro de radiación se puede adaptar para engancharse sobre un tubo (que no se muestra) que se extiende a partir del dispositivo de RS y a través de una abertura en la protección del dispositivo de RS y que conecta con una línea intravenosa que está asociada con un paciente. Una característica adicional del dispositivo de RS incluye la capacidad de acoplarse o interconectar, por ejemplo, mecánicamente, con el sistema de manipulación de fluidos **150** que se ha descrito previamente y, además, con los inyectores de fluido **152** respectivos que están asociados con el sistema de manipulación de fluidos **150**. Otra característica del dispositivo de RS incluye la capacidad de permitir que se extraigan unas dosis precisas a partir del contenedor de RP que está alojado dentro del dispositivo de RS a una jeringuilla de pequeño diámetro.
- En una situación de suministro de producto radiofarmacéutico de la técnica anterior típica, se requiere que el personal médico y / o de transporte manipule un contenedor de fármaco en varias etapas a lo largo del suministro de un agente radiofarmacéutico a un paciente lo que aumenta el riesgo de exposición a radiación para este personal. La información acerca del fármaco en un contenedor protegido se transmite generalmente sobre una etiqueta de papel, código de barras u, opcionalmente, en un medio magnético o electrónico. La información se introduce o se transfiere de forma manual a un sistema de información de laboratorio. La dosis se confirma de forma manual antes de la inyección. Unas bombas separadas, si es que usan en absoluto, se programan de forma manual sobre la base de la prescripción para el paciente o el protocolo para la investigación para suministrar el fármaco. En **las figuras 14 - 16** se ilustra de forma esquemática un ejemplo de un sistema **1000** para la generación, la preparación y la administración de sustancias radiofarmacéuticas fluidas a sujetos humanos y animales empleando un dispositivo de RS **1002** de acuerdo con un ejemplo. El sistema **1000** proporciona una mejora notable frente a la situación de suministro de producto radiofarmacéutico de la técnica anterior que se acaba de describir al disminuir de forma dramática el tiempo de exposición del personal médico y de otro tipo a los agentes radiofarmacéuticos. Dentro del sistema **1000**, el dispositivo de RS **1002** encierra y aloja un contenedor de RP **1004** para el transporte y otros fines de conformidad con aspectos de la invención que son contemplados por la presente descripción. Tal como se muestra, el dispositivo de RS **1002** es en general una carcasa o contenedor protegido que encierra y aloja el contenedor de RP **1004** para el transporte así como que tiene la capacidad de obtener datos de dosimetría y registrar datos que están asociados con el fármaco (el producto radiofarmacéutico) que está contenido en el contenedor de RP **1004** y, además, datos que están asociados con el dispositivo de RS **1002** en general. La modularidad del dispositivo de RS **1002** minimiza en gran medida o incluso elimina el riesgo de exposición a radiación para el personal tratante, que puede incluir radiofarmacéuticos, personal de transporte, enfermeros clínicos, etc. Algunos detalles específicos del dispositivo de RS **1002** se proporcionan en lo sucesivo en el presente documento. **La figura 15** ilustra una configuración posible a modo de ejemplo del dispositivo de RS **1002** para su uso en el sistema de producto radiofarmacéutico **1000**.
- Tal como es revelado por **las figuras 14A - 14C**, el dispositivo de RS **1002** de acuerdo con este ejemplo está asociado inicialmente con unos componentes capaces de generar un radioisótopo adecuado, tales como un generador de isótopos **1006** y una unidad química **1008** capaz de reducir o transformar la sustancia radiactiva generada en una forma inyectable. Algunos componentes tales como el generador de isótopos **1006** y la unidad química **1008** se han analizado en detalle anteriormente en la presente descripción. Tal como es revelado adicionalmente por **las figuras 14A - 14C**, el dispositivo de RS **1002** está dispuesto en o asociado con un módulo o sistema de llenado **1010** en el que el contenedor de RP **1004** se carga con un producto radiofarmacéutico. De forma deseable, el dispositivo de RS **1002** se acopla o interconecta con el módulo o sistema de llenado **1010** a través de una interconexión mecánica. Tal como será apreciado a partir de lo anterior, se tiene por objeto que el dispositivo de RS **1002**, como un componente modular, coincida de forma desmontable con el sistema de llenado **1010** que, en sí

mismo, es igualmente un componente modular. El sistema de llenado **1010** incluye unos componentes que permiten la transferencia directa de un agente radiofarmacéutico “inyectable” a partir de la unidad química **1008** al contenedor de RP **1004**, en concreto, un dispositivo de bomba **1012**. El dispositivo de bomba **1012** se controla por medio de un control de bomba **1014** que se interconecta con un control de sistema de llenado **1016**. El control de sistema de llenado **1016** generalmente opera como un control de maestro para el control de bomba **1014** subordinado y una interfaz de usuario de sistema de llenado **1018** se usa para programar e introducir datos en el control de sistema de llenado **1016** para la operación del dispositivo de bomba **1012** así como para otros componentes del dispositivo de RS **1002** tal como se describe en el presente documento. Tal como se muestra adicionalmente en **la figura 14A**, tanto el generador de isótopos **1006** como la unidad química **1008** se pueden interconectar con el control de sistema de llenado **1016** a través de una interfaz de comunicación **1020** y, por lo tanto, la operación de estas dos unidades se puede efectuar por medio del control de sistema de llenado **1016** a través de la interfaz de comunicación **1020**.

En general, el contenedor de RP **1004** es una jeringuilla que se usa para contener FDG como un ejemplo pero también puede ser un vial, un frasco o un contenedor similar. En la forma que se ilustra en **las figuras 14 - 16**, un único contenedor de RP **1004** está contenido dentro del dispositivo de RS **1002** pero esto es meramente a modo de ejemplo para explicar algunos aspectos de la invención y el dispositivo de RS **1002** se puede configurar para contener múltiples contenedores de RP **1004**. El dispositivo de RS **1002** incluye una carcasa exterior **1022** y una carcasa o contenedor protegido interno **1023** en el que está físicamente contenido el contenedor de RP **1004**. Un dosímetro **1024** está situado adicionalmente dentro de la carcasa protegida interna **1023** en una proximidad operativa con respecto al contenedor de RP **1004** y, de forma deseable, proporciona una medición en tiempo real continua, periódica o como se solicite de una dosis de radiación a partir del contenedor de RP **1004**. Se contempla que el dosímetro **1024** puede ser un elemento desechable, de un único uso o de unos pocos usos, por ejemplo, un dispositivo de estado sólido económico que se puede realizar de materiales semiconductores (es decir, silicio, germanio) capaz de convertir los fotones gamma que son emitidos por las sustancias radiactivas en una corriente eléctrica en tiempo real de una forma muy predecible. De forma alternativa, el dosímetro **1024** puede ser reutilizable y estar protegido frente a la contaminación por medio de un miembro, manguito o protección desechable. El dosímetro **1024** está conectado con un control de dosímetro **1026** que, de nuevo, se interconecta para fines de control con el control de sistema de llenado **1016**. Un aspecto adicional del dispositivo de RS **1002** es un dispositivo de registro de datos de dispositivo y de fármaco **1028** que permite el registro de datos pertinentes con respecto al producto radiofarmacéutico en el contenedor de RP **1004**, tal como la fecha y la hora de fabricación y el nivel de radiactividad inicial, la curva de calibración de dosímetro, el volumen de contenedor, el tipo de fluido, etc. Este componente también puede incluir unos indicios de identificación (el número de serie) u otros datos en una forma electrónica o física con respecto al dispositivo de RS **1002**. Además, este componente interconecta directamente con el control de dosímetro **1026** de tal modo que se registran unas lecturas de dosímetro continuas y que se pueden presentar visualmente, por ejemplo, en la interfaz de usuario de sistema de llenado **1018** para su inspección por parte del personal tratante tal como el producto radiofarmacéutico que está a cargo de cargar el contenedor de RP **1004** con un agente radiofarmacéutico deseado. Un monitor que puede alertar o dar una alarma se puede asociar con una parte del control de dosímetro **1026** para alertar al operador si hay cualquier cambio con respecto a la desintegración de semivida sostenida que podría indicar un vertido de líquido o un fallo de algún otro componente de sistema.

Tal como muestra **la figura 14A**, la generación, la preparación de dosificación y la transferencia de agente radiofarmacéutico inyectable al dispositivo de RS **1002** se puede lograr con un mínimo (o sin) contacto físico entre un fluido radiactivo y el personal de producción, normalmente un radiofarmacéutico. El producto radiofarmacéutico se suministra directamente de la producción a su contenedor ya precargado en un dispositivo de transporte, en concreto el dispositivo de RS **1002**, sin que tenga lugar contacto físico entre un ser humano y el producto radiofarmacéutico. La provisión del dispositivo de bomba **1012** en el sistema de llenado **1010** y la capacidad de controlar este dispositivo de bomba **1012** a través de una electrónica adecuada permite que una dosificación correcta se cargue en el contenedor de RP **1004** y esta dosificación se puede registrar en el dispositivo de registro de datos de dispositivo y de fármaco **1028**. También se encuentran continuamente disponibles datos de dosimetría en la interfaz de usuario de sistema de llenado **1018** a demanda. En esencia, se puede concebir de acuerdo con la descripción anterior que se retenga una dosis de producto radiofarmacéutico dentro del dispositivo de RS **1002** hasta que la misma se haya inyectado en un paciente.

Tal como ilustra **la figura 14B**, cuando una dosificación de producto radiofarmacéutico correcta se dosifica o se carga en el contenedor de RP **1004** y se confirma la dosimetría, el dispositivo de RS **1002** se puede “desenchufar” en conjunto del sistema de llenado **1010**. Tal como se ha indicado en lo que antecede, se pueden registrar datos adicionales con respecto al producto radiofarmacéutico en el dispositivo de registro de datos de dispositivo y de fármaco **1028**, tal como la fecha y la hora de fabricación, el nivel de radiactividad inicial, la hora de expiración, el fabricante, etc. Este componente también puede incluir datos de identificación con respecto al propio dispositivo de RS **1002**. **La figura 14B** muestra con una flecha **A**, el dispositivo de RS **1002** en transporte a una instalación de tratamiento de pacientes. En la instalación de tratamiento de pacientes, por ejemplo, un hospital, de forma deseable el dispositivo de RS **1002** está acoplado con un sistema o instalación de suministro de fluido **1030**, tal como se muestra en **la figura 14C**. El sistema de suministro de fluido **1030** incluye un dispositivo de suministro de fluido primario en la forma de un dispositivo de bomba **1032** que está adaptado para colocarse en comunicación de fluidos con el contenedor de RP **1004** cuando el dispositivo de RS **1002** está acoplado físicamente con el sistema de

suministro de fluido **1030**. Al igual que con el sistema de llenado **1010**, el dispositivo de bomba **1032** puede ser controlado por un control de bomba **1034**. El control de bomba **1034** se interconecta para fines de control con un control de sistema de suministro de fluido **1036** de una forma similar a la manera en la que el control de bomba **1014** se interconecta con el control de sistema de llenado **1016** que se ha analizado previamente. El control de sistema de suministro de fluido **1036** generalmente opera como un control de maestro para el control de bomba **1034** y una interfaz de usuario de sistema de suministro de fluido **1038** se usa para programar e introducir datos en el control de sistema de suministro de fluido **1036** para la operación del dispositivo de bomba **1032**.

Tal como se muestra adicionalmente en la **figura 14C**, otros componentes se pueden interconectar con el control de sistema de suministro de fluido **1036** incluyendo una interfaz de comunicación **1040** mediante la cual, por ejemplo, se pueda realizar una conexión de comunicaciones con un HIS (*hospital información sistema*, sistema de información hospitalaria). Esto permite que se lleven datos acerca de la programación y el paciente a inyectar con agente radiofarmacéutico al control de sistema de suministro de fluidos integrado **1036** para informar al operador acerca de las condiciones o datos del paciente y el procedimiento. La conexión o interfaz de comunicación **1040** posibilita adicionalmente que los resultados y las notas del procedimiento se comuniquen posteriormente a los médicos, registros de paciente y otros sistemas apropiados. Tal como se muestra por separado en la **figura 14C**, se puede proporcionar unas entradas de control o datos específicos con respecto al paciente a inyectar, incluyendo los datos de paciente **1042** y la dosificación prescrita o la prescripción al paciente **1044**, que se proporciona a la interfaz de usuario de sistema de suministro de fluido **1038** o, potencialmente, al control de sistema de suministro de fluido **1036**. De forma alternativa, los datos específicos del paciente y los datos de dosificación prescrita se pueden proporcionar a través de una conexión de HIS que se proporciona por medio de la interfaz de comunicación **1040**. En cualquiera de las alternativas anteriores, el operador del sistema de suministro de fluido tiene acceso a los datos de paciente y a la dosificación prescrita a través del control de sistema de suministro de fluido **1036** y la interfaz de usuario de sistema de suministro de fluido **1038**.

La **figura 14C** muestra adicionalmente que, con el dispositivo de RS **1002** acoplado con el sistema de suministro de fluido **1030**, el control de sistema de suministro de fluido **1036** está asociado operativamente con la unidad de registro de datos de dispositivo y de fármaco **1028** y el control de dosímetro **1026** y puede preguntar a estos componentes acerca de cualquiera de los elementos de datos que se han identificado previamente pero, en esta fase, probablemente la información de dosimetría con respecto al producto radiofarmacéutico dentro del contenedor de RP **1004** es muy importante. Esta importancia designada es debida a que el operador del sistema de suministro de fluido probablemente tendrá interés en confirmar la dosimetría del producto radiofarmacéutico de tal modo que estos datos se pueden comparar con los introducidos a partir de la entrada de datos de paciente **1042**, la entrada de prescripción al paciente **1044**, o ambas. También pueden ser de valor otros datos tales como la fecha y la hora en la que el contenedor de RP **1004** se llenó con producto radiofarmacéutico, su radiactividad inicial, volumen inicial, etc., si, por ejemplo, se hubo de inyectar una mezcla caliente / fría de una relación específica. Además, de forma deseable el sistema de suministro de fluido **1030** al menos incluye un sistema de suministro de fluido secundario **1046** normalmente para el suministro de solución salina a continuación de o precediendo a la inyección de producto radiofarmacéutico en el paciente **P**. Debido a que el suministro de solución salina es bien conocido en el campo de la medicina, es suficiente hacer notar para la presente descripción que el suministro de solución salina se puede automatizar o controlar a través del control de sistema de suministro de fluido **1036**. Se pueden emplear asimismo fluidos, bombas y controles de bomba adicionales para suministrar fluidos adicionales que se necesitan para los diversos procedimientos para los que se usará el dispositivo. La **figura 15** es una representación esquemática del dispositivo de RS **1002** de conformidad con lo anterior y que muestra cómo el dispositivo de RS **1002** se puede acoplar con el sistema de suministro de fluido **1030** que incluye una representación esquemática de una trayectoria de fluido de paciente **1047** que conduce a un paciente. Será evidente que el dispositivo de RS **1002** también se puede "llenar" usando las características del sistema **200** que se ha descrito previamente, en el que el dispositivo de RS **1002** se puede llenar con una dosis de producto radiofarmacéutico deseada mientras está "acoplado" físicamente en el módulo de administración al paciente **260** (que también puede operar como una "estación de llenado") del sistema **200** tal como se ha descrito en lo que antecede. Opcionalmente, un dispositivo de RS **1002** se puede acoplar con el módulo de inyección de pacientes **260** del sistema **200**.

La **figura 16** muestra otro ejemplo del sistema **1000'** que es similar al que se muestra en las **figuras 14A - 14C** pero con varias modificaciones. En el sistema **1000'**, el generador de isótopos **1006'** y la unidad química **1008'** son similares en cuanto a su configuración a los que se han descrito previamente. En el sistema **1000'**, sin embargo, el sistema de llenado **1010'** comprende un dispositivo de bomba **1012'** separado que se controla por medio del control de bomba **1014'** y se usa para llenar directamente el contenedor de RP **1004'**. El contenedor de RP **1004'** se inserta entonces en un dosímetro separado y autónomo **1024'** que tiene un control de dosímetro **1026'** asociado. En el sistema **1000'**, el control de la estación de llenado **1016'** se elimina o se segmenta con respecto al que se ha descrito en lo que antecede en el presente documento ya que el control de bomba **1014'** y el control de dosímetro **1026'** son dispositivos de control distintos o separados que operan, respectivamente, el dispositivo de bomba **1012'** y el dosímetro **1026'**. Además, la interfaz de usuario de sistema de llenado **1018** que se ha descrito previamente también se elimina o se segmenta en favor de dos interfaces de usuario separadas de usuarios distintos **1018a'**, **1018b'** que están asociadas respectivamente con el control de bomba **1014'** y el control de dosímetro **1026'** para introducir datos para la operación de estos dispositivos. Una vez que se ha tomado una lectura de dosificación con el dosímetro **1026'**, el contenedor de RP **1004'** se inserta en la carcasa protegida **1023'** del dispositivo de RS **1002'** y

se comunica la información de dosimetría al dispositivo de registro de datos de fármaco **1028'**. El dispositivo de RS **1002'** se puede transportar entonces al sistema de suministro de fluido **1030'** tal como se representa por medio de la flecha **A'** en la **figura 16**.

5 En el sistema de suministro de fluido **1030'**, el contenedor de RP **1004'** se retira de la carcasa protegida **1023'** del dispositivo de RS **1002'** y se inserta en un dosímetro **1024'** similar al presente en la estación de llenado **1010'** y que ahora forma parte del sistema de suministro de fluido **1030'**. Se toma una lectura de dosimetría y esta se puede comparar con las lecturas almacenadas en el dispositivo de registro de datos de fármaco **1028'** del dispositivo de RS **1002'** que está interconectado con el control de dosímetro **1026'** a través de la interfaz de usuario de dosímetro **1018b'** en el sistema de suministro de fluido **1030'**. El control de dosímetro **1026'** puede llevar a cabo una comparación de dosimetría para asegurar que el agente radiofarmacéutico de suministro es de una intensidad apropiada y tiene el nivel esperado de desintegración radiactiva para el tiempo que ha transcurrido desde el contenedor de RP **1004'** en la estación de llenado **1010'**. La entrada de datos de paciente **1042'** y, de forma deseable, la entrada de prescripción al paciente también pueden estar vinculadas o proporcionarse como una entrada a la interfaz de usuario de dosímetro **1018b'** en la forma en la que se ha descrito previamente en relación con el sistema **1000** (es decir, a partir de un sistema de información de hospital y similares). El contenedor de RP **1004'** se puede entonces asociar con el dispositivo de bomba de suministro **1032'** del sistema de suministro de fluido **1030'**. De una manera similar a la estación de llenado **1010'**, el dosímetro **1024'** comprende un control de dosímetro **1026'** asociado y una interfaz de usuario dedicada **1018b'** y el dispositivo de bomba **1032'** comprende un control de bomba **1032'** asociado y una interfaz de usuario dedicada **1018a'** de tal modo que el dosímetro **1026'** y el dispositivo de bomba **1032'** se pueden controlar por separado en el sistema de suministro de fluido **1030'**. Un sistema de suministro de fluido secundario **1046'** también puede formar parte del sistema de suministro de fluido **1030'** en la forma en la que se ha descrito previamente, con el dispositivo de bomba **1032'** y el sistema de suministro de fluido secundario **1046'** proporcionando un agente radiofarmacéutico y otro fluido, normalmente solución salina, a la trayectoria de fluido de paciente **1047'** de forma o bien secuencial o bien simultánea. Será evidente con respecto a ambos sistemas **1000**, **1000'** que los dispositivos de control y los dispositivos de interfaz de usuario descritos se pueden proporcionar en estrecha proximidad al dispositivo que es operado por el dispositivo de control y la interfaz de usuario asociada o tales dispositivos de control y las interfaces de usuario asociadas pueden ser remotos con respecto a los dispositivos operados y estar vinculados por medio de hilos o de forma inalámbrica a los dispositivos operados. Los dispositivos de control de mano con elementos de interfaz de usuario asociados también se encuentran dentro del ámbito de la presente descripción.

Otro ejemplo del dispositivo de RS **1002a** que se muestra de forma esquemática asociado con una unidad química **1008a** y el generador de isótopos **1006a** que se ha descrito en lo que antecede en el presente documento se muestra en la **figura 17**. En este ejemplo, el contenedor de RP **1004a** se muestra dispuesto dentro del dispositivo de RS **1002a** y protegido por la carcasa o contenedor protegido **1023a** de una forma similar a lo anterior. El dosímetro **1024a** está dispuesto adicionalmente en el interior del contenedor protegido **1023a**, que forma la estructura de transporte de protección del dispositivo de RS **1002a** en este ejemplo. El dosímetro **1024a** está ubicado en una proximidad adecuada con respecto al cuerpo del contenedor de RP **1004a**, en este caso, una jeringuilla **1048** que comprende un émbolo móvil **1050** y que está dispuesto en una cavidad o cámara interna definida dentro del dispositivo de RS **1002a**. La jeringuilla **1048** se puede llenar dentro del dispositivo de RS **1002a** en la forma en la que se ha descrito previamente, por ejemplo, a través de un dispositivo de bomba que está asociado con la unidad química **1008** o que está dispuesto entre la unidad química **1008** y el dispositivo de RS **1002a** o mediante el movimiento del émbolo **1050** tal como se describe en el presente documento. Como en los ejemplos anteriores, es deseable que el dosímetro **1024a** que está alojado en la carcasa protegida **1023a** realice una medición en tiempo real de la dosis de radiación a partir de la jeringuilla **1048** con los datos que se presentan visualmente, por ejemplo, en una interfaz de usuario que está asociada con el exterior de la carcasa protegida **1023a**, tal como se ilustra generalmente en la **figura 15** que se ha analizado previamente. Es posible usar un dosímetro económico, quizá incluso un dosímetro desechable, debido a que la energía de los rayos gamma a partir de un material de emisión de positrones, tal como FDG, es siempre de 511 KeV y se pueden usar dispositivos de estado sólido económicos para este fin para cualquiera de los dispositivos de dosímetro que se identifican en la presente descripción, si así se desea.

Tal como se muestra adicionalmente en la **figura 17**, el dispositivo de RS **1002a** está configurado de tal modo que el mismo opcionalmente se puede acoplar con un mecanismo de accionamiento reutilizable **1052**. El mecanismo de accionamiento **1052** está adaptado generalmente para acoplarse o interconectar con el émbolo de jeringuilla **1050** a través de un accionador de pistón **1054** para efectuar el movimiento del émbolo de jeringuilla **1050** en la jeringuilla **1048**, por ejemplo, para cargar fluido en y dosificarlo a partir de la jeringuilla **1048**. El émbolo de jeringuilla **1050** puede comprender un sello de disco posterior **1055** que se puede proteger frente a la radiación para evitar que un "brillo" posterior de radiactividad escape del dispositivo de RS **1002a** y de la carcasa protegida **1023a** en particular. Por ejemplo, la entrada a la jeringuilla **1048** se puede conectar con la salida de la unidad química **1008a** a través de una válvula de control **1056**. Tal como se ha descrito en lo que antecede, la unidad química **1008a** normalmente se proporciona como parte del sistema de producto radiofarmacéutico **1000**. La válvula de control **1052**, que puede ser una válvula controlada de forma remota, se puede usar para abrir o cerrar, respectivamente, uno cualquiera o ambos de un orificio de entrada **1058** y un orificio de salida **1060** en el cuerpo del dispositivo de RS **1002a** para colocar la jeringuilla **1048** en comunicación de fluidos con la unidad química **1008** y, por ejemplo, un depósito de desechos **W**.

El mecanismo de accionamiento **1052** está adaptado para acoplarse o cooperar con el cuerpo del dispositivo de RS **1002a** y la carcasa protegida **1023a** del mismo de tal modo que el accionador de pistón **1054** se acopla o interconecta con el émbolo de jeringuilla **1050** para operar y efectuar el movimiento del mismo. Sin embargo, tal como se muestra, generalmente se puede considerar que el mecanismo de accionamiento **1052** es parte del dispositivo de RS **1002** y solo un componente separable con respecto al mismo. En consecuencia, el mecanismo de accionamiento **1052** se puede separar fácilmente del cuerpo del dispositivo de RS **1002a** de tal modo que el mismo se puede usar en múltiples dispositivos de RS **1002a** diferentes.

Durante el funcionamiento, cuando se desea llenar la jeringuilla **1048** con un agente radiofarmacéutico, un motor que está acoplado o unido un accionador de pistón **1054** se puede operar para retirar el émbolo de jeringuilla **1050** en la jeringuilla **1048** arrastrando de ese modo fluido a través del orificio de entrada **1058** que conduce a la válvula de control **1056**, que convenientemente se opera de forma remota a una posición abierta. Cuando la jeringuilla **1048** se ha cargado con una dosis seleccionada de agente, la válvula de control **1056** se opera para cerrar la conexión de fluidos con la unidad química **1008a**. Si una cantidad incorrecta de fluido está contenida dentro de la jeringuilla **1048**, la válvula de control **1056** se puede operar de tal modo que la entrada a la jeringuilla **1048** está en comunicación de fluidos con el depósito de desechos **W**, normalmente un contenedor de desechos protegido bien conocido en el campo de la medicina nuclear, para permitir que el agente radiofarmacéutico en exceso se dosifique a partir de la jeringuilla **1048** a través del accionamiento hacia delante del accionador de pistón **1054** para expulsar una cantidad seleccionada de agente radiofarmacéutico en exceso al interior del depósito de desechos **W**. Opcionalmente, varios dispositivos de RS **1002a** se pueden conectar en serie de tal modo que los mismos se pueden llenar de forma individual con dosis individuales a partir de la unidad química. Opcionalmente, estos se pueden proporcionar como un conjunto previamente conectado de unidades estériles, similares a las de la patente de los Estados Unidos con n.º 5.569.181 para mejorar la esterilidad del llenado. Después del llenado, las unidades se separan y se dotan de una tapa. Una vez que se encuentra presente una cantidad correcta de agente radiofarmacéutico en la jeringuilla **1048**, el dispositivo de RS **1002a** se puede transportar en conjunto a un sitio de tratamiento de pacientes. En el sitio de tratamiento de pacientes, cuando se desea suministrar la dosis de agente radiofarmacéutico a un paciente, el orificio de salida **1060** se conecta por vía intravenosa con el paciente a través de una trayectoria estéril adecuada. En este punto, el mecanismo de accionamiento **1052** se puede accionar de una forma controlada para dar lugar a que el émbolo de jeringuilla **1050** se mueva en sentido distal o hacia delante en la jeringuilla **1048** e inyecte el agente radiofarmacéutico en el paciente. Esto se logra generalmente en la forma en la que se ha descrito previamente, en la que el motor que acciona el accionador de pistón **1054** mueve el accionador de pistón **1054** hacia delante para acoplarse con el émbolo de jeringuilla **1050** y mover el émbolo de jeringuilla **1050** en sentido distal o hacia delante dentro de la jeringuilla **1050**. La interfaz entre el accionador de pistón **1054** puede ser cualquier interfaz conveniente mediante la cual el accionador de pistón **1054** se acopla con el émbolo de jeringuilla **1050** para efectuar el movimiento del mismo. Se proporciona una abertura **1061** en el contenedor protegido **1023a** del dispositivo de RS **1002a** para permitir que el accionador de pistón **1054** se interconecte físicamente con el émbolo de jeringuilla **1050**. Tal como será evidente, de forma deseable se proporciona una trayectoria estéril entre el orificio de salida **1060** y cualquier conexión externa con el ambiente exterior (es decir, el depósito de desechos **W** o el paciente). En otra variación, es posible que el dosímetro **1024a** sea una parte del mecanismo de accionamiento reutilizable **1052**. Dependiendo del coste del dosímetro, esto puede ser preferible en algunas situaciones.

Más normalmente, sin embargo, el dispositivo de RS **1002a** se puede adaptar para acoplarse con un inyector de potencia controlada **1062**, tal como el Inyector Stellant DX de MEDRAD, Inc., o el inyector que se describe en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos con n.º 2004/0254533 (con n.º de serie 10/326.582). En esta configuración, que se muestra en la figura 18, el mecanismo de accionamiento **1052** está retirado del cuerpo del dispositivo de RS **1002a** y el dispositivo de RS **1002a** que está directamente asociado con, por ejemplo mecánicamente acoplado con, el inyector automático **1062**. El inyector automático **1062** incluye un accionador de pistón **1064** que interconecta de forma deseable con el émbolo de jeringuilla **1050** de una forma similar a la del accionador de pistón **1054** que se ha analizado previamente. De forma deseable, el inyector automático **1062** incluye un soporte o estructura de cuna **1066** para soportar el dispositivo de RS **1002a** en el inyector automático **1062** y, además, puede servir como una estructura de enclavamiento para enclavar o acoplar físicamente el dispositivo de RS **1002a** con el inyector **1062**. Se puede proporcionar un mango u otro aparato de transporte **1068** similar para manipular y transportar el dispositivo de RS **1002a**. El mango o aparato de transporte **1068** forma normalmente una sola pieza con el contenedor protegido **1023a** del dispositivo de RS **1002a** y se puede usar como parte de la estructura que se usa para montar y opcionalmente enclavar el dispositivo de RS **1002a** con el inyector automático **1062**. El uso de un inyector de potencia controlada se puede preferir para el procedimiento de dosificación de fluido que se analiza en relación con la figura 17 debido a la capacidad de controlar de forma precisa el suministro de fluido a partir de la jeringuilla **1048** tal como es conocido por los versados en el uso de inyectores automáticos controlados para los procedimientos de suministro de fluido. Una vez que la dosis de producto radiofarmacéutico se ha suministrado al paciente **P** a través del accionamiento del émbolo de jeringuilla **1050** dentro de la jeringuilla **1048** por medio del inyector automático **1062** o, de forma alternativa, por el accionamiento del émbolo de jeringuilla **1050** por medio del mecanismo de accionamiento **1052**, de forma deseable la totalidad del dispositivo de RS **1002a** se devuelve a una radiofarmacia para su procesamiento. Tal como se describe en el presente documento, antes de devolver el dispositivo de RS **1002a** usado o gastado a una radiofarmacia, los componentes internos del dispositivo de RS **1002a** se pueden lavar con solución salina para asegurar una inyección sustancialmente completa de agente radiofarmacéutico en el paciente y, además, para asegurar una retirada máxima de agente radiofarmacéutico.

Normalmente, el dispositivo de RS **1002**, **1002a** devuelto “se deja en un estante” durante un periodo de tiempo calculado para permitir que todo material radiactivo residual o retenido se desintegre hasta un nivel seguro. Los componentes desechables en el dispositivo de RS **1002**, **1002a**, tales como el contenedor de RP **1004** y el dosímetro **1024** en el dispositivo de RS **1002** y la jeringuilla **1048** en el dispositivo de RS **1002a**, como ejemplos, se retiran y se desechan de acuerdo con normas reglamentarias. Se pueden cargar “elementos desechables” de repuesto en los dispositivos de RS **1000**, **1002a** lo que hace este dispositivo adecuado para su recarga y reutilización posterior. De este modo, casi no hay dosis de exposición a radiación para el personal de procesamiento de uso final.

Otro ejemplo de un dispositivo de RS **1002b** autónomo, que elimina la necesidad de un calibrador de dosis interno en el contenedor protegido **1023b**, se muestra en la **figura 19**. Este ejemplo del dispositivo de RS **1002b** está adaptado para su asociación con el inyector automático **1062** que se ha analizado previamente. Se proporciona un tapón de extremo retirable y protegido **1070** en lugar del mecanismo de accionamiento **1052** que se ha analizado previamente que se retira para permitir que el accionador de pistón **1064** que está asociado con el inyector **1062** se acople con el émbolo de jeringuilla **1050b** de la jeringuilla **1048b** en la forma en la que se ha descrito previamente. Un orificio o abertura concéntrica **1061b** en el cuerpo del dispositivo de RS **1002b** y, más en particular, en la carcasa protegida **1023b**, coaxial con el émbolo de jeringuilla **1050b** permite el acoplamiento del accionador de pistón **1064** con el émbolo de jeringuilla **1050b**. También se puede utilizar el mecanismo de accionamiento motorizado **1052** que se ha analizado previamente o incluso un pistón accionado de forma manual para empujar el émbolo de jeringuilla **1050b**, si así se desea. El ejemplo del dispositivo de RS **1002b** que se muestra en la **figura 19** también elimina la necesidad de un dosímetro interno como en los dispositivos de RS **1002**, **1002a** que se han analizado previamente. En este ejemplo, un dosímetro en línea “acoplable” **1024b** se usa para calibrar la dosis de radiación y está acoplado directamente con un tubo de paciente **1072** que conduce a un paciente **P**. De forma deseable, el dosímetro **1024b** proporciona una dosis de radiación en tiempo real a medida que el fluido fluye hacia el paciente **P**. De acuerdo con el ejemplo de la **figura 19**, una dosis de radiación instantánea al paciente **P** se puede medir e integrar preferentemente a lo largo de la duración de una inyección, que continúa hasta que se ha suministrado la dosis prescrita de radiación al paciente **P**. El dosímetro acoplable **1024b** se encuentra normalmente en una comunicación continua con el sistema de control del inyector **1062** o con otro ordenador de control. Tal como se muestra adicionalmente en la **figura 19**, una solución salina **1074** se puede asociar con el tubo de paciente **1072** a través de una bomba de suministro **1076**, tal como una bomba peristáltica o una bomba de jeringuilla, y una válvula de control **1078** para permitir el lavado del tubo de paciente **1072** una vez que la dosis de radiación se ha inyectado en el paciente **P**. Si el dosímetro **1024b** se encuentra en la posición que se muestra en la **figura 19**, este ve de forma alternativa fármaco radiactivo y solución salina. De forma alternativa, el dosímetro **1024b** se puede situar entre el dispositivo de RS **1002b** y la válvula de control **1078**. En este caso, este solo ve el fármaco radiactivo a menos que se invierta la bomba en algún punto en el que se arrastra una solución salina a la jeringuilla **1048**.

Las **figuras 20 - 21** describen una disposición en la que un agente farmacéutico radiactivo se puede mover entre dos jeringuillas **1048c(L)** y **1048c(R)** dentro de, por ejemplo, un único dispositivo de RS **1002c** o entre dos dispositivos de RS **1002c** en una comunicación de fluidos apropiada tal como se ilustra. Por ejemplo, un agente radiofarmacéutico se puede transferir de una primera jeringuilla de transporte **1048c(L)** dentro del primer dispositivo de RS **1002c(L)** a una jeringuilla de RP separada y de una única dosis **1048c(R)** que está situada en el segundo dispositivo de RS **1002c(R)**. De forma deseable, las jeringuillas **1048c(L)** son más grandes que la jeringuilla **1048c(R)** para dar cabida a múltiples dosis de radiofarmacéutico mientras que la jeringuilla **1048c(R)** puede ser una jeringuilla de una única dosis tal como se indica. Las jeringuillas **1048c(L)**, **1048c(R)** se muestran de un tamaño similar en la **figura 20** solo por razones de conveniencia al explicar características de la invención. Tanto el aumento de dosis en una jeringuilla **1048c(R)** como la disminución concomitante en la otra jeringuilla **1048c(L)** se pueden medir a través de los dosímetros integrados **1024c(R)**, **1024c(L)** para confirmar que el sistema está libre de fugas y es plenamente funcional y que el material es lo que se esperaba. Unos mecanismos de accionamiento **1052c** respectivos que están asociados con cada dispositivo de RS **1002c**, o un inyector automático como en la **figura 18**, se pueden usar para proporcionar las fuerzas motrices que son necesarias para transferir fluido. Una vez que se ha cargado con una única dosis de agente radiofarmacéutico, la jeringuilla de una única dosis **1048c(R)** se puede colocar en relación con el paciente **P** y accionarse para inyectar el agente radiofarmacéutico en la forma en la que se ha descrito previamente y, de forma deseable, esto va seguido de un lavado de solución salina.

El fluido radiactivo se mueve tal como se ha descrito en lo anterior de una jeringuilla “más grande” **1048c(L)**, como un ejemplo, a un contenedor de medición de una única dosis, la jeringuilla **1048c(R)**, generalmente por razones de seguridad. Por ejemplo, un volumen que se espera que sea la mitad de una dosis de agente radiofarmacéutico deseada se mueve de la jeringuilla “izquierda” **1048c(L)** a la jeringuilla “derecha” **1048c(R)**. Este aumento de dosis a la derecha y la disminución a la izquierda se mide, tal como se ha indicado previamente, para confirmar que el sistema está libre de fugas y es plenamente funcional y que la concentración de material radiactivo es la que se espera. Entonces, el resto de la dosis se suministra de la jeringuilla derecha a la izquierda **1048c(L)**, **1048c(R)** y se confirma una segunda medición de dosimetría. Por último, la jeringuilla izquierda **1048c(L)** se aísla y se desconecta de la trayectoria de fluido. El agente radiofarmacéutico se suministra entonces desde la jeringuilla derecha **1048c(R)** seguido por un lavado de solución salina a través de la fuente de solución salina **1074c** y la bomba de suministro **1076c**, de nuevo tal como una bomba peristáltica o una bomba de jeringuilla. De forma alternativa, el lavado de solución salina se puede arrastrar directamente a la jeringuilla **1048c(R)** y se suministra entonces a partir de la

misma. Este procedimiento proporciona múltiples comprobaciones sobre la dosis de medición de radiación y asegura que la totalidad del volumen en un sistema de múltiples pacientes nunca se puede suministrar al paciente **P** por un único fallo. En este ejemplo, es importante responder por el fluido radiactivo en el volumen del tubo que forma los orificios o líneas de entrada y de salida **1058c**, **1060c** y las válvulas de control **1056c** entre las dos jeringuillas **1048c(L)**, **1048c(R)**. De forma deseable, este volumen se reduce al mínimo. Idealmente, las válvulas de control **1056c** se podrían hacer en una pieza de plástico casi sin volumen, utiliza válvulas de constricción, o se podrían fusionar en una válvula de control de cuatro entradas debido a que no hay necesidad alguna de conectar directamente la jeringuilla izquierda **1048c(L)** con la línea que conduce al paciente **P**. La valvulería que se muestra en **la figura 21** se muestra con la conexión entre las jeringuillas derecha e izquierda **1048c(L)**, **1048c(R)** para la extracción y la confirmación de dosis. La rotación del miembro interior 90° en el sentido contrario al de las agujas del reloj conecta la jeringuilla derecha **1048c(R)** con el paciente **P** para el suministro. La rotación del miembro interior 90° más en el sentido contrario al de las agujas del reloj conecta el lavado de solución salina **1074c**, **1076c** con el paciente **P** para el lavado de la trayectoria de fluido hacia el paciente **P** incluyendo la valvulería y orificios internos que están asociados con los dispositivos de **RS 1002c**.

**La figura 22A** muestra una disposición de válvulas sin espacio muerto **1080** que está asociada con el dispositivo de **RS 1002d** de acuerdo con otro ejemplo. Generalmente, es preferible que las válvulas se operen automáticamente en relación con los sistemas de suministro de fluido tal como se analiza en la patente de los Estados Unidos con n.º 5.840.026 a nombre de Uber, III. y col. En **la figura 22A**, la disposición de válvulas **1080** se muestra en una posición para llenar o dosificar la jeringuilla **1048d** a partir del orificio **A**. En el caso del suministro de fluido, cuando se ha completado el suministro, la disposición de válvulas **1080** se rota aproximadamente 120° de tal modo que la trayectoria de fluido conecta ahora el orificio **B** con el orificio **A**. Se bombea una solución salina en el orificio **B** para introducir fluido radiactivo a partir del orificio **A** y en el paciente **P**. Las trayectorias de fluido a partir de los orificios **A** y **B** se diseñan de tal modo que las mismas son tortuosas, al menos sin línea de visión directa alguna desde la salida a los volúmenes en los que se almacena el fluido radiactivo. De forma alternativa, al menos dos y preferentemente tres válvulas de constricción normalmente cerradas podrían sustituir la disposición de válvulas **1080** que se muestra en **la figura 22A**. Las válvulas de constricción podrían estar cargadas por resorte hacia la dirección de cierre y se podrían activar a través de dispositivos electromecánicos o mediante fuerzas mecánicas, hidráulicas o de aire comprimido, o de otro tipo, desde el exterior de la carcasa de protección **1023d**. La carcasa de protección **1023d** se puede diseñar para abrirse en un modo bivalvo de tal modo que el tubo se puede sustituir después del uso y o bien el lavado o bien la espera de un tiempo suficiente para hacer que sea seguro para un operador hacer una sustitución de este tipo.

**La figura 22B** muestra una disposición funcionalmente similar a la de **la figura 22A**, con la jeringuilla accionada **1048d** siendo sustituida por una jeringuilla pasiva **1048d'** (una en la que el émbolo se mueve debido a los cambios de presión en el interior del cilindro o cuerpo de la jeringuilla) y dos bombas peristálticas **P<sub>A</sub>** y **P<sub>B</sub>**, que sustituyen a la disposición de válvulas **1080d** específica y el mecanismo de accionamiento para la jeringuilla **1050d** que se ha descrito en lo que antecede en el presente documento en relación con **la figura 22A**. Un beneficio de esta disposición alternativa es la eliminación de la necesidad de un elemento de protección deslizante (**1055d**) para proteger frente a la radiación que, de otro modo, saldría a través de la abertura **1061d** a través de la que se puede acoplar el émbolo de jeringuilla **1050d** tal como se muestra en **la figura 22A**. Asimismo, las bombas peristálticas son más simples en algunos aspectos que las bombas de jeringuilla. La conexión con una fuente de potencia motriz puede ser simplemente por medio de un eje ranurado. Esto es más simple que las estrategias normales de acoplamiento de jeringuillas. Sin embargo, las bombas peristálticas son generalmente menos precisas en un sentido absoluto que las bombas de jeringuilla debido a que su flujo es una función del diámetro interno de tubo extruido que, en general, no se puede controlar tan firmemente. Sin embargo, en esta situación, debido a que la actividad se está midiendo antes o durante el suministro, la precisión de suministro es en general en términos de la actividad y no del volumen. Otra ventaja del ejemplo de **la figura 22B** es que la mitad "de debajo" de la carcasa de protección bivalva **1023d**, **1023d'** puede servir como una bandeja, de tal modo que si hay cualquier líquido derramado este estará contenido y no escapará. No se tiene por objeto que la descripción anterior y la ilustración de las bombas peristálticas en **la figura 22B** excluya otros tipos adecuados de bombas para la aplicación prevista.

Tal como se menciona en otra parte en el presente documento con respecto a los procedimientos de la técnica anterior de la calibración de dosis, para medir la dosis de un producto radiofarmacéutico con un calibrador de dosis normal, tal como el CRC-5R vendido por Capintec, Inc. de Ramsey, N. J., la dosis de fluido radiofarmacéutico en un contenedor se retira de la protección y se baja sobre en el centro de una cámara de iones hueca y generalmente de forma cilíndrica. Esta geometría se usa debido a que su sensibilidad o calibración es relativamente insensible a la forma y al posicionamiento exacto del contenedor de producto radiofarmacéutico. En un número de ejemplos que se describen en la presente descripción, un dosímetro o detector de radiación se incluye de forma explícita bajo la protección, por ejemplo, en **la figura 3**, o en el interior de un contenedor para productos radiactivos de protección para un producto radiofarmacéutico, por ejemplo en **las figuras 14A - 14C** y **las figuras 17 - 18 y 19 - 22**, de tal modo que no se requiere que el operador retire el producto radiofarmacéutico de la protección y, por lo tanto, se exponga a radiación. Asimismo, esta se puede incorporar opcionalmente en diversos otros ejemplos de la presente invención. Si el detector de radiación es una cámara de iones hueca y generalmente cilíndrica, por ejemplo, el dispositivo **1024d** en **las figuras 22A - 22B**, que rodea una jeringuilla, un vial u otro contenedor, entonces la medición de radiación será relativamente independiente de la posición del fluido radiofarmacéutico en el contenedor.

Una cámara de iones de este tipo puede ser convencional en la técnica nuclear como a partir de la patente de los Estados Unidos con n.º 4.804.847.

En general, un detector de radiación simplificado, por ejemplo, una cámara de iones tubular o un detector de estado sólido lineal, que se encuentra a lo largo de un lado de un volumen de fluido, la corriente que se mide aumenta supralinealmente en comparación con el volumen de fluido en el contenedor para una dosis constante de densidad de radiación (Ci/ml). Este resultado es debido a que, a unos volúmenes más altos, más líquido se encuentra cerca de una parte mayor de la cámara de iones. En los ejemplos a modo de ejemplo de la presente descripción, debido a que la geometría interna se conoce y está controlada, es posible corregir esta desviación a través de cálculo y o mediciones. Esto simplifica y reduce considerablemente los costes de dosimetría y ayuda a hacer factible tener un dosímetro que se transporta con un dispositivo de "contenedor para productos radiactivos" de transporte tal como el dispositivo de RS **1002**.

Si el detector de radiación es un único detector de área / volumen pequeño, entonces su respuesta es altamente dependiente de la geometría, y el factor de calibración o de conversión (mCi por corriente o tensión) solo es aplicable para esa geometría específica. Haciendo referencia brevemente a **las figuras 38 y 39A - 39C**, estas figuras muestran una aplicación de los principios básicos para la sensibilidad calculada para un dosímetro de pequeño volumen que comprende tres posiciones de detector **D1, D2, D3**, mostrándose todas en **la figura 38**. En la presente forma de realización a modo de ejemplo, la totalidad de los tres detectores **D1, D2, D3** son de 8 mm en sentido radial con respecto a un eje central **L** del contenedor **C** que tiene una longitud de 30 mm. El primer detector **D1** es de 3 mm bajando desde un extremo de arriba del contenedor **C**. El segundo detector **D2** se encuentra en la parte media, 15 mm a partir del extremo de arriba, y el tercer detector **D3** es de 3 mm subiendo desde el extremo de debajo del contenedor **C**. **La figura 39A** muestra la respuesta de detector relativa (el eje y) para un volumen de 1 mm de grosor de producto radiofarmacéutico en diversas posiciones (el eje x) a partir del extremo de arriba del contenedor **C**. La varianza geométrica de la sensibilidad es evidente. En la situación en la que el contenedor **C** es una jeringuilla, con un conector de punta luer en el extremo de arriba, la "posición 0" en este ejemplo, **la figura 39B** muestra la respuesta de detector a medida que se llena la jeringuilla con unos volúmenes crecientes de un producto radiofarmacéutico de densidad de actividad (mCi/ml) constante. El eje x en **la figura 39B** representa el llenado acumulativo en mililitros. Por claridad de explicación, se excluye el efecto del conector luer, el cuello y cualquier forma de émbolo, y el diámetro de jeringuilla y los detectores se eligen para que sean pequeños, por ejemplo una jeringuilla convencional de 0,5 ml o una de 1 ml. Se puede ver que la respuesta del primer detector **D1** tiende a saturar y a volverse muy no lineal. El comportamiento de los otros dos detectores **D2, D3** también es lento. Por lo tanto, si solo se usara un único detector, además de la medición de dosímetro, es necesario que se conozca información acerca del volumen y la posición del fluido en el contenedor **C** y que se tenga en cuenta en el cálculo para determinar la dosificación de radiación total debido a que la sensibilidad geométrica del detector varía de forma tan significativa con el volumen de llenado. Si las respuestas de los detectores **D1, D2, D3** se suman simplemente, estas se vuelven en la práctica un único detector largo y se logra una respuesta total relativamente lineal tal como se muestra en **la figura 39C**. Sin embargo, añadir simplemente las respuestas desperdicia cierta información que se podría usar para asegurar una operación segura.

En una forma de realización de la presente invención en la que los dosímetros **D1, D2, D3** se encuentran presentes en el dispositivo de RS **1002** de **las figuras 14A - 14C** y comprenden el dosímetro **1024**, las salidas de dos o más dosímetros **D1, D2, D3** se miden de forma individual y se comunican a la unidad de control de dosímetro **1026** usando las características del dispositivo de RS **1002** de **las figuras 14A- 14C**. De acuerdo con la presente invención, la unidad de control de dosímetro **1026** toma las dos o más lecturas de dosímetro, las compara de alguna forma, por ejemplo, mediante el cálculo de las relaciones de cada par de lecturas de dosímetro, y compara las relaciones con la medición del volumen de llenado disponible de los controles de bomba **1014, 1034** (o del inyector automático **1062** en el ejemplo alternativo del dispositivo de RS **1002a** en **la figura 18**) para asegurar que no hay ninguna anomalía, error o problema. Dos detectores y datos de posición de pistón de jeringuilla proporcionan suficiente información para determinar si hay cualquier error o burbujas o algo así. Tres detectores y datos de posición de pistón de jeringuilla proporcionan suficiente información para detectar cualquier error o burbujas y estimar la fuente de la discrepancia. La aplicación anterior también se puede ampliar a los sistemas integrados **100, 100b** que se describen en relación con **las figuras 2A - 2B**. Los problemas que se pueden detectar de esta forma son burbujas en el fluido radiofarmacéutico, derrames o fugas fuera del contenedor de producto radiofarmacéutico **1004**, o un error en cualquiera de los dosímetros **D1, D2, D3** o la medición del volumen de llenado. Si se encuentran presentes tres o más dosímetros **D1, D2, D3**, esto se puede hacer sin información del volumen de llenado, o también se puede realizar una comprobación de la información del volumen de llenado. Esta capacidad de confirmar la falta de estos y otros problemas a través del uso de una multiplicidad de mediciones de dosímetro independientes, opcionalmente en cooperación con información del volumen de llenado, es importante debido a que una protección típica frente a la radiación es en general opaca, gruesa y pesada, y la observación directa de un contenedor de producto radiofarmacéutico expone al operador a la radiación. Por lo tanto, los problemas anteriores, en particular las pequeñas fugas de fluido o burbujas de aire, no se pueden conocer con facilidad a partir de la observación del operador, debido a que los sentidos humanos no responden a dosis bajas de radiación ionizante.

En otro ejemplo que utiliza el dispositivo de RS **1002e** que se muestra en **la figura 23**, una cámara de ionización **1081** convencional (calibrador de dosis) contiene un tubo en espiral **1082** que puede contener un volumen medido de fluido radiactivo que se suministra a partir de una jeringuilla de dosis unitaria **1048e**. La jeringuilla **1048d** que

contiene, por ejemplo, FDG está contenida en el dispositivo de RS **1002e** y este fluido radiactivo se empuja a partir de la jeringuilla **1048e** a través de, por ejemplo, medios manuales o el inyector de potencia controlada **1062** que se ha descrito previamente. Se puede arrastrar solución salina a partir de un contenedor a granel **1084** a una jeringuilla de solución salina **1086** e inyectarse entonces en el tubo en espiral **1082** para lavar la trayectoria de fluido de cualquier fluido radiactivo residual. El tubo que forma la trayectoria de fluido hacia el paciente **P** se puede proteger **S** para reducir la exposición a radiación para el personal tratante. Dos válvulas de control **1087a**, **1087b**, deseablemente válvulas automatizadas, se pueden usar para controlar el flujo de fluido en la trayectoria de fluido **F** que conecta con el paciente **P**.

En otra disposición alternativa que se muestra en la **figura 24**, los contenedores de dosis múltiples **1088**, viales, por ejemplo, se pueden suministrar en un contenedor de transporte protegido o contenedor para productos radiactivos **1090** con un orificio de acceso especializado **1092** en su extremo de arriba **1094**. El orificio de acceso **1092** permite que una pipeta o aguja alargada **1096** se guíe y se inserte hacia abajo en un septo de caucho **1098** que sella el contenedor de producto radiofarmacéutico **1088** lo que reduce la exposición a radiación para el operador. Se puede extraer agente radiofarmacéutico a una jeringuilla pequeña **1100** a través de, por ejemplo, una válvula de retención **1102**. La jeringuilla **1100** puede estar contenida en una carcasa protegida **1104** tal como se ilustra. Cuando se baja el émbolo de jeringuilla de la jeringuilla **1100**, la válvula de retención mecánica **1102** dirige el flujo de agente radiofarmacéutico al interior del paciente **P** a través de la trayectoria de fluido **F<sub>r</sub>** que se puede proteger en su totalidad o en parte a lo largo de su longitud. Un dosímetro acoplable **1106a** se puede asociar con la trayectoria de fluido **F<sub>r</sub>** tal como se ha descrito en lo que antecede en la presente descripción, o se puede utilizar cualquiera de las otras disposiciones de dosímetro que se han descrito previamente. Tal como se muestra adicionalmente en la **figura 24**, un segundo dosímetro **1106b** se puede disponer dentro del contenedor para productos radiactivos de transporte **1090**. Un lavado con solución salina se puede lograr usando una jeringuilla de solución salina **1086f** de un contenedor de solución salina a granel **1084f** en la forma en la que se ha descrito previamente en relación con la **figura 23**, por ejemplo, a través de una válvula de control **1087f**. Otro ejemplo tiene un dosímetro en una asociación operativa con el contenedor de vial **1088**, y esta es la dosis que se retira de este contenedor de vial **1088** que se detecta para medir la dosis que se suministrará al paciente **P**. Este sistema también tiene el beneficio de que nunca se puede suministrar la dosis completa en el contenedor de vial **1088** a un paciente **P**.

Otro sistema para el suministro de un agente radiofarmacéutico a un paciente **P** se muestra en la **figura 25**. Este sistema es un sistema de bucle cerrado **1110** que continuamente hace circular agente radiofarmacéutico a través de un sistema o dispositivo de bombeo de fluido de tal modo que un agente se puede suministrar a demanda a un volumen deseado. Una disposición de tubos de agua análoga para el sistema de bucle cerrado **1110** se halla en un hotel u otro sistema de agua caliente de una instalación grande. En estas aplicaciones, un usuario accionará el grifo de agua caliente y hallará agua caliente inmediatamente en lugar de tener que esperar hasta que el agua calienta las tuberías. Esto ahorra tiempo y minimiza los desechos. Este tipo de sistema de bombeo de bucle cerrado se puede adaptar para su uso en el suministro de productos radiofarmacéuticos críticos que requieren una monitorización constante para determinar la intensidad o la actividad de radiación o soluciones que requieren un movimiento constante para asegurar un mezclado apropiado. Esto es especialmente cierto para los productos radiofarmacéuticos que tienen un nivel de actividad de radiación que cambia constantemente y una semivida corta, tales como FDG.

Dentro del sistema de bucle cerrado **1110**, una bomba **1112** hace circular continuamente el producto farmacéutico, tal como un agente radiofarmacéutico en la forma de fluido de FDG, a través de un calibrador de dosis **1114**. Una trayectoria de fluido **1116** conecta la bomba **1112**, el calibrador de dosis **1114** y, además, un "contenedor para productos radiactivos" de transporte **1118** en el que está ubicado un vial, contenedor y similares que contiene la fuente de agente radiofarmacéutico. En el caso de la FDG, como un ejemplo, este producto radiofarmacéutico tiene una semivida corta de 110 minutos. Por lo tanto, es valioso conocer el nivel de actividad de radiación de este agente antes del suministro, de tal manera que los pacientes reciban una intensidad apropiada para un diagnóstico útil. Al hacer circular constantemente este agente a través del calibrador de dosis **1114** u otro detector de radiación, el nivel de radiación se monitoriza continuamente y se encuentra disponible, lo que proporciona un valor conocido a un controlador de sistema (que no se muestra). Esto se logra debido a que el volumen de fluido en una asociación operativa con el calibrador de dosis **1114** se conoce y, por lo tanto, la actividad de radiación total se puede determinar en cualquier momento. Esta información "en tiempo real" es la base para suministrar una dosis correcta al paciente **P**. Esta también es beneficiosa debido a que la misma no requiere una operación de prueba secundaria, que desperdicia tiempo, aumenta los costes del procedimiento y expone potencialmente al operador a una radiación innecesaria. Además, el paciente **P** puede tener unos procedimientos de seguimiento que requieren el nivel de actividad de radiación exacto al igual que los procedimientos previos para garantizar que la captación del producto radiofarmacéutico es la misma y proporcionar un estado patológico relativo a lo largo del tiempo.

El sistema de bucle cerrado **1110** se puede usar para suministrar un fluido de inyección a un inyector de jeringuilla de potencia controlada **I**, tal como un Inyector Stellant DX de MEDRAD, Inc., o el inyector que se describe en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos con n.º 2004/0254533. Antes de iniciar una inyección, el operador de inyector programará el inyector **I**. Uno de los parámetros de entrada puede ser el nivel de actividad de radiación que se proporciona por medio del calibrador de dosis **1114** y, debido a que el inyector "conoce" el nivel de actividad de radiación, este puede determinar los parámetros de inyección apropiados mediante el uso de un algoritmo internamente instalado o el operador puede programar los parámetros de inyección al completar los

cálculos de forma manual. Cuando el operador inicia una inyección, una válvula de control **V** desvía el fluido al paciente **P** en lugar del lazo de circulación continua. La solución salina a granel **1120** también se puede proporcionar tal como se muestra para iniciar el lavado de válvula de control **V** y la porción de trayectoria de fluido **1116** que se extiende al paciente **P** a partir de la válvula de control **V**.

5 Varias ventajas se proporcionan mediante el sistema de bucle cerrado **1110** anterior. Por ejemplo, mediante la provisión de un filtro y abertura de ventilación atmosférica (que no se muestra) en el punto en el que el contenedor para productos radiactivos de transporte **1118** se une a la trayectoria de fluido **1116**, este ventilará cualquier aire capturado en el lazo de circulación continua. Esta ventilación se lograría automáticamente a medida que el fluido se desplaza a través de la trayectoria de fluido **1116**. Este es un procedimiento económico, conveniente y sencillo para evitar la inyección de aire vascular en el paciente **P**. Adicionalmente, los conectores en el contenedor para productos radiactivos de transporte **1118** proporcionan un procedimiento conveniente para cambiar el contenedor que está alojado en el contenedor para productos radiactivos de transporte **1118**, reabasteciendo de ese modo el volumen de inyección sin tener que retirar otros componentes de sistema y reinstalando unos nuevos. Hay una ventaja cuando el número de pacientes programados supera el volumen del contenedor o contenedores en el contenedor para productos radiactivos de transporte **1118**. En general, múltiples pacientes no se expondrían a contaminación cruzada debido a que se usan dispositivos de prevención en la interfaz de paciente con la trayectoria de fluido **1116**, tales como válvulas de retención y conectores de válvula que se pueden limpiar con hisopo. Hay otra ventaja más del sistema de bucle cerrado **1110** cuando se usan múltiples contenedores para productos radiactivos de transporte **1118** en el sistema **1110**. Cuando se cambia un contenedor para productos radiactivos de transporte **1118**, no es necesario que el fluido restante en el sistema **1110** se evacue debido a que el mismo alcanzará pronto el equilibrio tanto en la actividad de radiación como en la temperatura a medida que circula el mismo. La bomba **1112** simplemente se detiene, el contenedor para productos radiactivos de transporte **1118** se intercambia y la bomba **1112** se reinicia para mezclar el fluido. Reducir al mínimo la capacidad del sistema **1110** a través de un tubo de pequeño diámetro en la trayectoria de fluido **1116** y una bomba de cámara pequeña para la bomba **1112** puede potenciar adicionalmente este beneficio.

La figura 26 muestra un sistema **1200** para dosificar una dosis de fluido calibrada de FDG **1202**, como un ejemplo (u otra sustancia), a un paciente **P**, que se denomina, en lo sucesivo en el presente documento, sistema de inyector de recuento de "tapones" de FDG **1200**. El sistema de inyector **1200** es útil ya que este supera las imprecisiones bien conocidas en las jeringuillas convencionales debido principalmente a variaciones de fabricación en el diámetro interno y al "espacio muerto" dentro de la jeringuilla. La disposición descrita proporciona un medio para controlar con precisión la cantidad de fluido y, por lo tanto, la dosis de radiación al dividir el fluido en unos "tapones" pequeños y discretos **1204** de FDG de un volumen precisamente uniforme que se puede recoger y recombinar para dar una dosis total para su inyección en un paciente.

En el sistema de inyector **1200**, una jeringuilla de microdosificación o una multitud de tales jeringuillas **1206** retira un volumen de fluido de FDG menor que un ml a partir de un contenedor grande, una jeringuilla de gran diámetro **1208** de este tipo, y entonces lo suministra a una longitud del tubo intermedio **1210**. Después de que la cantidad fijada de tapones de FDG **1204** se haya inyectado en el tubo **1210**, un tapón **1212** de aire intermedio u otro gas o potencialmente un líquido viscoso se inyecta en el tubo **1210**, seguido por otra cantidad fijada de tapones de FDG **1204**. Los tapones de aire **1212** también se podrían sustituir por un elemento de separación físico o mecánico, tal como un vástago o perla de plástico, que evite que se mezclen los tapones de FDG **1204** sucesivos. A medida que los tapones de FDG **1204** alternantes y los tapones de aire **1212** (o unos elementos de espaciamento o de separación equivalentes) se introducen en el tubo **1210**, estos son contados por un contador óptico de tapones **1214**. Los tapones de FDG **1204** alternantes se podrían colocar en un calibrador de dosis o un dosímetro económico que podría dar una lectura de nivel de radiactividad por tapón de FDG fijo **1204**. El contador óptico de tapones **1214** contaría entonces el número de tapones de FDG **1204** fijos que pasan hasta alcanzar la dosis radiactiva total deseada. Un dosímetro en línea y acoplable tal como el dosímetro **1106a** que se ha analizado previamente en relación con la figura 24 se podría usar como el calibrador de dosis en este ejemplo.

Una vez que los tapones de FDG **1204** y los tapones de aire **1212** (o unos elementos de separación equivalentes) caen en una jeringuilla situada en vertical **1206**, estos tenderían a separarse naturalmente en la misma, por ejemplo, con aire subiendo hasta la parte de arriba y una FDG líquida **1202** que está ubicado por debajo. Este aire se expulsaría fuera de las jeringuillas **1206** o bien de forma manual o bien a través de un separador de aire, tal como un filtro de membrana de Celegard®, LLC., una filial de Polypore®. Los elementos de separación físicos o mecánicos o bien flotarían por encima de la FDG líquida **1202** o bien se hundirían por debajo de la FDG líquida **1202** dependiendo de su densidad relativa. Entonces, los elementos de separación físicos o mecánicos se extraerían mecánicamente. La dosis fijada en el calibrador de dosis se desintegraría naturalmente a lo largo del tiempo, y el nivel de actividad por tapón de FDG fijo **1204** disminuiría en consecuencia. Esto requeriría que se suministraran más tapones de FDG fijos **1204** al final del día para un nivel de actividad deseado, (por ejemplo, 15 tapones de FDG fijos = 15 miliCuries a las 9:00 a. m. y 30 tapones de FDG fijos = 15 miliCuries a las 11:00 a. m.). De forma alternativa, un tapón fijo se podría dirigir hacia el calibrador de dosis o dirigirse más allá de un dosímetro seguido por una columna de aire más larga para obtener una lectura de dosis de radiación inicial. Entonces, los tapones de FDG **1204** alternantes y los tapones de aire **1212** (o unos elementos de separación equivalentes) se podrían enviar bajando por el tubo **1210** y ser contados por el contador óptico de tapones **1214**.

Tal como se describe en otra parte en el presente documento, el sistema **200** de **las figuras 3 - 4** genera, prepara y suministra productos radiofarmacéuticos a un paciente para un estudio de obtención de imágenes o un tratamiento terapéutico. En los sistemas totales o integrados **100**, **100a** de **las figuras 2A - 2B**, es preferible que los productos radiofarmacéuticos se lleven cerca del paciente para el suministro tal como a través del uso de un sistema "móvil" **200**. Sin embargo, hay algunos casos en los que es demasiado difícil llevar el sistema portátil o móvil **200** al paciente o traer el paciente al sistema **200**. Un ejemplo de una situación de este tipo es un estudio de medicina nuclear o PET para un paciente ingresado, en el que es ventajoso dar al paciente una inyección de FDG en su habitación de hospital de tal modo que el paciente puede continuar monitoreándose y tratándose mediante el uso de equipo de sala normal y personal de enfermería en lugar de esperar en una zona de espera o en su cama en el vestíbulo cerca de la zona de obtención de imágenes en la que es más difícil la provisión de un cuidado apropiado. El paciente solo se lleva de su habitación al generador de imágenes después del instante apropiado para la captación de la dosis (la etapa **60** que se ha descrito previamente) se somete a obtención de imágenes con relativa rapidez después de la llegada, y se devuelve rápidamente a su habitación para un cuidado y un tratamiento continuados.

Una segunda situación es para su uso con una cámara de rayos gamma portátil. A pesar de que la naturaleza modular y transportable del sistema **200**, que normalmente se soporta sobre ruedas por razones de portabilidad, ayuda en su transporte, puede que esta estructura no sea fácil de mover debido al peso de la protección que es necesaria para proteger de forma apropiada al operador y al personal médico encargado. En algunas situaciones, puede ser más conveniente y más eficiente mantener esta unidad en funcionamiento en asociación con su generador de imágenes normal o sistema integrado **100** y simplemente llevar la dosis individual a un paciente, por ejemplo, con una cámara de rayos gamma portátil. Un ejemplo de una cámara de rayos gamma de mano, pequeña y portátil, es la eZ-Scope fabricada por eV Products de Saxonburg, PA.

Una tercera situación que se beneficia de la creación y el suministro separados de dosis individuales de agente radiofarmacéutico es durante un periodo de transición en el que el hospital o la instalación sanitaria puede tener uno o más componentes de los sistemas totales o integrados de **las figuras 2A - 2B**, uno o más componentes en el sistema **200** de **las figuras 3 - 4**, o uno o más de los sistemas de múltiples fluidos y multidireccionales de **la figura 7**, y tener asimismo un cierto equipo no integrado y, a menudo, preexistente. Algunos ejemplos son lo bastante flexibles para producir productos radiofarmacéuticos que se van a usar y a suministrar de forma remota así como a un paciente en estrecha proximidad a otros ejemplos que se han descrito en lo anterior. Para su uso en estas situaciones, la presente descripción incluye adicionalmente unos ejemplos físicamente separados de sistemas, dispositivos y procedimientos para facilitar un suministro preciso y seguro de los productos radiofarmacéuticos al paciente.

Los ejemplos para facilitar el suministro remoto de una dosis de agente radiofarmacéutico a un paciente o múltiples dosis a múltiples pacientes se describieron previamente en relación con **las figuras 14 - 25**. El análisis anterior en relación con **las figuras 14 - 16** en particular posibilita la transferencia de información así como el producto radiofarmacéutico a un sistema de suministro de fluido con una manipulación mínima de un producto radiofarmacéutico por el operador y, por lo tanto, una dosis mínima de radiación para el operador. El suministro remoto puede seguir teniendo unos aspectos significativos de integración, a pesar de que no es necesario que el mismo incluya aspectos de proximidad física. Por ejemplo, el dispositivo de transporte inteligente o el dispositivo de RS **1002** que se ha descrito previamente pueden, preferentemente de forma inalámbrica en tiempo real (o a través de un puerto de comunicaciones cableado) o cuando está acoplado con un sistema de suministro de fluido **1030** o incluso el sistema móvil **200**, comunicar información acerca del paciente, la dosis, y el instante en el que se administra la dosis a un controlador central tal como el controlador de sistema integrado **110** en conjunto o el sistema integrado **100** que se ha descrito previamente, opcionalmente a través de un sistema de información de hospital (HIS, *hospital information system*) u otra red.

Si una instalación de tratamiento tal como un hospital prefiere una solución menos sofisticada, el sistema **200** que se muestra en **las figuras 3 - 4** puede suministrar una dosis a un vial o jeringuilla normal en una configuración de protección típica, por ejemplo, una protección de jeringuilla cilíndrica con una ventana de vidrio al plomo. Esta jeringuilla protegida se puede colocar entonces en un soporte de jeringuilla revestido con plomo, tal como se encuentra disponible de Pinestar Technology Inc., Greenville PA (Modelo 001-182). Un soporte de jeringuilla protegido similar se encuentra disponible de Lemer Pax de Carquefou - Nantes en Francia (Modelo con Ref. SC3).

Con lo anterior en mente, la presente descripción pasa a mejoras en las protecciones frente a la radiación que se pueden usar para proteger a un operador de una jeringuilla cuando la jeringuilla se usa para el suministro más simple que se conoce en el campo de la medicina nuclear, en concreto, un suministro manual de mano. Una protección de jeringuilla **810** típica se muestra de forma esquemática en **la figura 27**. Como un ejemplo, la protección de jeringuilla **810** se puede construir de wolframio de 0,06 pulgadas (1,5 mm) de grosor que reducirá la exposición a radiación a partir del Tc-99m en un 94 %. De forma alternativa, la protección de jeringuilla **810** se puede realizar de wolframio de 6 mm de grosor para su uso en emisores de PET. Se tiene por objeto que la protección de jeringuilla **810** contenga una jeringuilla desechable de plástico estéril **800**. La jeringuilla **800** tiene un cilindro o cuerpo de plástico **801** con un émbolo de jeringuilla **802** que está dispuesto en el interior del cilindro de jeringuilla **801** y es móvil dentro del cilindro de jeringuilla **801** para presurizar un fluido en el cilindro de jeringuilla **801** para su llenado o suministro. El émbolo de jeringuilla **802** se mueve a través de un pistón o vástago de pistón **803** que tiene comúnmente un botón de pistón de jeringuilla **804** para su accionamiento con un dedo o con el pulgar, o una fuerza

aplicada con la mano. Una aguja de penetración **805** se proporciona en un extremo distal del cilindro de jeringuilla **801**. La protección de jeringuilla **810** comprende un cuerpo de cilindro **811** que se puede realizar de plomo o wolframio con una ventana de vidrio al plomo **812** para ver la posición del émbolo de jeringuilla **802** en el cilindro de jeringuilla **801** y unas marcas de volumen en el lado del cilindro de jeringuilla **801** de tal modo que el operador puede controlar y confirmar de forma manual la inyección de la cantidad de producto radiofarmacéutico apropiada. La ventana **812** se usa comúnmente cuando se llena de forma manual la jeringuilla **800**.

La figura **28** muestra una protección de jeringuilla **810a** mejorada con una combinación de características diferentes. Por ejemplo, un anillo o protección frontal **813** se encuentra disponible en protecciones de jeringuilla de Pinestar y se puede incorporar en la protección de jeringuilla **810a**. La protección de jeringuilla **810a** también puede incluir un mecanismo de bloqueo **814** que puede ser un tornillo de apriete manual, una palanca cargada por resorte u otros mecanismos que puedan contener el cuerpo de la jeringuilla o el cilindro **801** (que se muestra en la figura **27**) en el cuerpo de cilindro de protección **811**. El beneficio de enclavar la jeringuilla **800** en la protección de jeringuilla **810a** es que la protección de jeringuilla **810a** se puede usar entonces para girar el cilindro de jeringuilla **801** para hacer una conexión con un empalme luer como una alternativa a una aguja para fines de suministro de fluido. Mediante el agarre de la protección de jeringuilla **810a**, el operador recibe menos dosis de radiación que si este tuviera que sujetar una jeringuilla no protegida **800**. Un disco o botón protegido **815** se puede colocar sobre el botón de pistón de jeringuilla **804**. Tales botones se encuentran disponibles, por ejemplo, de Lemer Pax.

En una modificación de las protecciones de jeringuilla **810**, **810a** anteriores, tal como se ilustra en la figura **29**, estas protecciones de jeringuilla **810**, **810a** se combinan con una varilla de soporte **816** de tal modo que el disco o botón de protección **815b** se puede asociar con el cuerpo de cilindro de protección **811**. La varilla de soporte **816** se mueve en una ranura o a través de un cojinete deslizante **818**. Es preferible que haya la fricción suficiente para ayudar a sujetar la varilla de soporte **816** en su lugar, tal como puede ser creada con un resorte o almohadilla de caucho. Se podría añadir un mecanismo de bloqueo (que no se muestra) en asociación con la varilla de soporte **816** de tal modo que una vez que se ha colocado el vástago de pistón de jeringuilla **803**, esta no se pueda mover ni de forma intencionada ni involuntaria hasta que se libere el bloqueo. Mediante el uso de la varilla de soporte **816**, las diversas partes de la protección de jeringuilla **810b** se mantienen juntas y el bloqueo o el mecanismo de fricción hace que sea menos probable que haya un movimiento accidental del vástago de pistón de jeringuilla **803**. Puede haber uno o más bordes planos sobre el anillo o protección frontal **813** para reducir las posibilidades de que la jeringuilla en el elemento portador caiga rodando de una superficie plana. Un único borde plano **820** se muestra como un ejemplo.

En la figura **30** se muestra un ejemplo adicional de la protección de jeringuilla **810c**, en la que la varilla de soporte **816c** está estriada o acanalada, y se proporciona una rueda de pulgar **822** de tal modo que el operador puede meter o sacar el disco o botón de protección **815c** mediante la rotación de la rueda de pulgar **822**. Esta configuración posibilita una operación con una mano para un llenado o suministro a partir de la jeringuilla **800**. Se pueden hallar algunas disposiciones de cremallera y piñón de rueda de pulgar sobre dispositivos de pipeteado de plástico, tales como la Bomba Pi de Seguridad Glasfirn 2500, fabricada por Glasfirn de 35396 Giessen-Wiesneck, Alemania.

Otro ejemplo de un sistema de protección de jeringuilla **850** se muestra de forma esquemática en las figuras **31** - **32**. Este sistema de protección de jeringuilla **850**, durante el funcionamiento, se abre como un bivalvo para permitir que una jeringuilla **800** (que se muestra en la figura **27**) se ponga o se coloque en el mismo. Esta disposición de apertura puede ser de un enorme beneficio cuando se colocan jeringuillas en o las mismas se retiran de los calibradores de dosis, debido a que la propia protección de jeringuilla puede actuar como un par de pinzas protegidas para posibilitar que el operador deposite y recoja una jeringuilla del soporte que se usa habitualmente para bajar la jeringuilla en el calibrador de dosis, proporcionando de ese modo una protección significativa para sus manos.

A continuación se explicarán los componentes y la operación del sistema de protección de jeringuilla **850**. Hay cuatro partes primarias para el sistema de protección de jeringuilla **850**. La porción de protección de cilindro **851**, **852** protege el cilindro **801** de la jeringuilla **800** (que se muestra en la figura **27**). Hay unas aletas o mangos **851h**, **852h** que están asociados rígidamente con las porciones de protección de cilindro **851**, **852**. Estas aletas o mangos **851h**, **852h** pueden ser del mismo material, por ejemplo, plomo, wolframio o material acrílico cargado con plomo, como las porciones de protección de cilindro **851**, **852** o pueden ser de un material diferente y unirse o asociarse rígidamente de otro modo con las porciones de protección de cilindro **851**, **852**. El material acrílico cargado con plomo tiene el beneficio de que el operador puede ver a través de este material a medida que el mismo se coloca para extraer una dosis o colocarse en el elemento portador de jeringuilla calibrador de dosis. El anillo de debajo también se hace en dos partes de anillo **853**, **854**. El anillo **853** está asociado posicionalmente con la porción de protección de cilindro **851** y el anillo **854** está asociado posicionalmente con la porción de protección de cilindro **852**. Un pasador **855** sirve como un pasador de bisagra para posibilitar que las protecciones de cilindro **851**, **852** se separen cuando el usuario aprieta sobre las aletas o mangos **851h**, **852h**. También hay un resorte **856** opcional que proporciona una fuerza para cerrar las porciones de protección de cilindro **851**, **852** cuando el operador libera las aletas o mangos **851h**, **852h**. Entre las porciones de protección de cilindro **851**, **852** está definida una abertura central **859** que da cabida a la jeringuilla **800**.

Una modificación en el sistema de protección de jeringuilla de tipo envase de cierre bivalvo **850a** que se ha descrito en lo que antecede se muestra en las figuras **33** - **34**. Al hacer el sistema de protección de jeringuilla **850a** a partir

de con dos piezas asimétricas **851a**, **852a**, es posible que este dispositivo contenga y proteja una variedad de diámetros de jeringuilla. Estas dos piezas asimétricas **851a**, **852a** se desvían en un modo normalmente cerrado por medio de una disposición de resorte de alambre **860** similar a la de una pinza de madera para la ropa que opera en torno a un miembro cilíndrico central **862**. El miembro cilíndrico central **862** proporciona una protección adicional para la trayectoria de radiación entre los dos extremos de acoplamiento de las piezas asimétricas **851a**, **852a**. Los anillos de debajo (**853**, **854**), similares a los del ejemplo previo, se pueden incluir pero no se muestran en este ejemplo. En los cilindros típicos de jeringuilla tales como los cilindros de jeringuillas **801** que se muestran en **la figura 27**, se usan comúnmente entre uno y diez mililitros y, si estos son de aproximadamente la misma longitud, la relación de diámetros a la que es necesario dar cabida es de aproximadamente 3,1 a 1. Sin embargo, si, tal como se analiza en otra parte en la presente descripción, la jeringuilla protegida se coloca en una bomba o inyector de realimentación servo-controlado electrónico, se pueden suministrar con precisión unos volúmenes pequeños a partir de una jeringuilla de gran diámetro; se pueden lograr unos volúmenes del orden de un 1 % o mejores. En este caso, se puede usar un tamaño de jeringuilla **800** (tal como se muestra en **la figura 27**), por ejemplo, de 10 ml para todos los suministros de fluido, por lo tanto, el intervalo de los tamaños de jeringuilla se puede reducir en gran medida. Los ejemplos de sistema de protección de jeringuilla operados de forma manual que se acaban de describir se pueden incorporar en la totalidad de los ejemplos de la presente descripción y, opcionalmente, pueden incorporar asimismo características adicionales. Entre las características adicionales posibles se encuentran las que están relacionadas con el dispositivo de RS **1002**, por ejemplo, dispositivos de dosimetría electrónica, de comunicaciones inalámbricas y de identificación de datos tales como un código de barras o etiqueta y dispositivos de almacenamiento electrónicamente legibles tales como RFID. Además, con un accionamiento de cremallera y piñón u otro mecanismo de accionamiento, se pueden acoplar con un sistema de accionamiento motorizado tal como se muestra, por ejemplo, en **la figura 37** que se analiza en el presente documento.

Para las situaciones que se describen en la presente descripción en las que una dosis de inyección se suministra a un paciente en un sitio remoto con respecto a su preparación, puede ser necesario llenar a rebosar la jeringuilla debido a que puede que el retardo entre el llenado y el suministro no sea controlable o conocido con precisión. En este caso, es útil tener un sistema que pueda ajustar la dosis en una jeringuilla y un contenedor semejante sin la necesidad de un laboratorio radiactivo. Si hay un dosímetro que está asociado con la protección de jeringuilla, entonces todo lo que se necesita es un contenedor de desechos protegido y que la dosis adicional pueda ponerse en el mismo. Si no hay un dosímetro que esté asociado con la protección de jeringuilla, entonces se puede usar un dispositivo o sistema de ajuste de dosis. **Las figuras 35 - 37** muestran varios ejemplos de un dispositivo de este tipo. **La figura 35A** es una representación esquemática de un ajustador de dosis **750**, mientras que **las figuras 35B - 35C** muestran unas vistas exteriores de una implementación a modo de ejemplo del ajustador de dosis **750** que se puede utilizar en la práctica. Los componentes de ajustador de dosis **750** son un dosímetro incluyendo el sensor de radiación **751**, la electrónica de control **760**, una interfaz de usuario **761**, la protección **752**, un contenedor de desechos protegido retirable **754** que es separable e intercambiable en la interfaz **753** y, opcionalmente, un motor (que no se muestra) para mover el vástago de pistón de jeringuilla **803** en la jeringuilla de producto radio farmacéutico **800**. Debido a que el ajustador de dosis **750** solo necesita alojar jeringuillas hasta un tamaño modesto, por ejemplo, 10 ml, no necesita ser tan grande como los calibradores de dosis de laboratorio normales. Esto quiere decir que, para un espesor dado de la protección, el peso se reduce en proporción al cuadrado de la reducción en el diámetro. Además, una disposición de dosímetros de diodos de silicio (tal como se ha descrito en lo que antecede) se podría usar como el sensor de radiación **751** y el calibrador de dosis puede fabricarse incluso más pequeño. Durante el uso, la jeringuilla **800** se inserta en el ajustador de dosis **750**, o bien retirándola de forma manual de su protección, o bien al tener una protección telescópica tal como se ilustra en **la figura 36C**. El líquido se expulsa un poco de cada vez a través de la abertura **755** hacia el interior del contenedor de desechos **754**. Para prevenir derrames puede haber un septo de caucho que se perfora por la aguja de la jeringuilla (que no se muestra) o, preferentemente, hay un material absorbente en el contenedor de desechos **754** que atrapa las pequeñas cantidades de líquido que se inyectarán. Debido a que la protección no es absoluta o de un 100 %, se detectará radiación a partir de los desechos en una magnitud modesta por medio del sensor de radiación **751**. Esto se produce de forma continua, por lo tanto antes de poner la jeringuilla **800** en el ajustador de dosis **750**, la electrónica de control **760** toma una medición que representa solo la dosis de los desechos cercanos. Esta medición se resta o se tara de la medición de la dosis en la jeringuilla **800**. La electrónica de control **760** puede comunicar la nueva dosis ajustada a cualquiera de los muchos lugares que se mencionan en otra parte en la presente descripción, por ejemplo, a un RFID u otro dispositivo que está asociado con la jeringuilla **800** o su protección de jeringuilla (que no se muestra), a un sistema de información de hospital (HIS, *hospital information system*), a los sistemas totales o integrados **100**, **100a** que se han descrito previamente, etc. Esta comunicación puede realizarse de forma inalámbrica o con hilos, en tiempo real o en algún instante apropiado. Opcionalmente pueden imprimirse etiquetas para diversos usos.

**La figura 35B** muestra el contenedor de desechos **754** que se puede retirar del frente del ajustador de dosis **750**. El vástago de pistón de jeringuilla **803** de la jeringuilla **800** no se encuentra accesible con la mano por lo tanto este ejemplo utiliza un motor para agarrar y accionar el vástago de pistón de jeringuilla **803**. **La figura 35C** usa una protección de jeringuilla telescópica **712**. Esto permite que la jeringuilla **800** se instale en un ajustador de dosis **750** con el vástago de pistón de jeringuilla **803** extendido de tal modo que el operador puede extraer pequeños volúmenes al contenedor de desechos **754** hasta que queda la dosis deseada en la jeringuilla **800**. El ajustador de dosis **750** se puede operar como un dispositivo independiente para su uso en la práctica actual de la medicina nuclear o se puede integrar en cualquiera de los diversos sistemas que se describen en el presente documento. Una

vez que la dosis de la jeringuilla se ha ajustado a la cantidad correcta, está listo para su inyección en un paciente. La jeringuilla **800** en una protección de jeringuilla **810** se puede insertar directamente en un sistema de suministro de fluido **700** que comprende una bomba de jeringuilla o, de forma deseable, un inyector automático **710** tal como se muestra en **la figura 36A**. Además de la jeringuilla de producto radiofarmacéutico **800**, el inyector automático **710** tiene una jeringuilla de solución salina **712** para lavar el producto radiofarmacéutico procedente de la línea de fluido de paciente **713**. El inyector automático **710** puede controlar el caudal, el volumen y la presión a lo largo del tiempo para el suministro de la dosis óptima al paciente dependiendo del estudio que se esté realizando. Diversos estudios a modo de ejemplo se analizan en otra parte en la presente descripción y no se repetirán en el presente caso. **La figura 36B** muestra una versión portátil del inyector automático **710** más similar a una bomba de jeringuilla. Todos los componentes que están asociados con una bomba de jeringuilla portátil **710** son similares a los que se muestran en **la figura 36A**. Aunque la protección de jeringuilla **810** normalmente es suficiente para proteger al operador del sistema de suministro de fluido **700** frente al producto radiofarmacéutico en la jeringuilla **800**, el suministro de fluido en el sistema de suministro de fluido **700** es en general muy rápido, lo bastante para que la dosis de radiación a partir del producto radiofarmacéutico, mientras el mismo se encuentra en el tubo que comprende el fluido de paciente **713**, sea relativamente modesta. Una vez que el producto radiofarmacéutico se ha inyectado en el paciente, el paciente se vuelve ahora una fuente de radiación significativa para los trabajadores sanitarios en torno al mismo. Por este motivo, en ocasiones se emplean protecciones verticales sobre ruedas de tal modo que el trabajador de la salud puede estar cerca del paciente pero estar protegido frente a radiación que emana del paciente.

En **la figura 36A**, el inyector automático **710** se monta sobre un soporte de protección sobre ruedas **701** que incorpora un orificio de visualización o ventana de vidrio al plomo **702**. Los motores y electrónica de control están opcionalmente contenidos en el cuerpo del inyector automático **710** que se soporta sobre una base **703** en el lado del paciente del soporte de protección sobre ruedas **701**. En el cuerpo del inyector automático **710**, también pueden estar contenidas baterías, si así se desea. La jeringuilla **800** está contenida en la protección de jeringuilla **810** y esta unidad ensamblada montada en el inyector automático **710** mientras que una segunda jeringuilla **712** forma una fuente de solución salina de lavado tal como se ha indicado previamente. De forma deseable, las salidas de la jeringuilla de producto radiofarmacéutico **800** y la jeringuilla de solución salina **712** se conectan entre sí y para su asociación o conexión de fluidos con la trayectoria de fluido de paciente **713**. De forma deseable, un panel de interfaz de usuario de operador **715** se proporciona en el lado de operador del soporte de protección sobre ruedas **701** que está sujeto por el soporte **704** y conectado con la electrónica de control del inyector automático **710** a través del canal de comunicaciones **714** u, opcionalmente, a través de comunicaciones inalámbricas. Esta disposición junto con una protección de paciente adjunta (que no se muestra) es particularmente ventajosa cuando el fluido que se está suministrando a lo largo de una longitud de tiempo y el operador necesita permanecer cerca del paciente o comprobar los mismos a intervalos regulares. Un operador puede caminar hasta el lado del operador del soporte de protección sobre ruedas **701**, comprobar el estado de inyección, y hablar con el paciente con una dosis de radiación significativamente reducida para el operador. Es preferible que el sistema de suministro de fluido **700**, y opcionalmente la totalidad de los diversos dispositivos y sistemas de manipulación de fluido dentro de la presente descripción, también contengan potencia de batería para los componentes móviles de fluido y la electrónica asociada de tal modo que sistema de suministro de fluido **700** pueda operar sin una fuente de alimentación externa.

Tal como se muestra en **la figura 37**, otro beneficio de, en particular, la protección de jeringuilla **810c**, que se ha analizado previamente que incorpora una conexión con el botón de pistón de jeringuilla **804** a través del botón o disco de protección **815c**, es que esta protección de jeringuilla **810c** se puede acoplar fácilmente con y ser operada por un inyector o bomba manual o automática **870** con dosis de radiación mínima para el operador. Un ejemplo de este tipo tan sencillo se consigue colocando la jeringuilla **800** sujeta en la protección de jeringuilla **810c**, por ejemplo, en un inyector motorizado **870** por medio de una base **871** que es parte de la carcasa **879**. El inyector o bomba automática **870** tiene un mecanismo de accionamiento **873**, por ejemplo, un motor con una reducción de engranaje y una salida de engranaje que se acopla con la rueda de pulgar **822** y un sensor de posición **872** que interacciona con el vástago de conexión **816c** para detectar la posición del vástago de pistón de jeringuilla **803**. El mecanismo de accionamiento **873** se controla por medio de un ordenador o circuito de control electrónico **878** que usa la realimentación del sensor de posición **872** y entradas **877** desde una interfaz de usuario u otros componentes de sistema para mover el vástago de pistón de jeringuilla **803** al caudal deseado durante el tiempo deseado. Puede haber un número de bombas automáticas **870** que se encuentren en diferentes lugares en la secuencia de manipulación del producto radiofarmacéutico. Las bombas automáticas **870** pueden ser alimentadas por baterías y lo bastante pequeñas para llevarse en y sujetarse con una mano, y se puede usar para sustituir el llenado, ajuste de dosis y suministro de fluido manuales. Tal como se menciona en otra parte, si se usan servo-bombas electromecánicas controladas por ordenador para suministrar el producto radiofarmacéutico o productos radiofarmacéuticos debido a su precisión y control del movimiento, es posible que se dé cabida a casi todos los procedimientos sobre pacientes humanos por medio de una jeringuilla de 10 ml. Esta normalización puede conducir a una normalización entre otro equipo tal como calibradores de dosis, protecciones de jeringuilla, bombas de jeringuilla, y una gran parte del otro equipo usado en procedimientos de prueba de esfuerzo cardiaco y procedimientos relacionados con medicina nuclear similares. Esta versión de la protección de jeringuilla **810c** y un aparato de inyector de acoplamiento adecuado **870** tal como se muestra en **la figura 37** también son aplicables para su uso como módulo de administración al paciente **160** de **las figuras 3 - 4**.

Debido a que la transmisión de radiactividad a través de una protección es una función exponencial del espesor de la protección, el espesor de cualquier protección en cualquier diseño particular es una función del tiempo que el operador u otros pasarán en proximidad con respecto al dispositivo, la intensidad de la fuente, el tipo y energía de la radiación, y el efecto del peso de la protección. La realización de estas compensaciones recíprocas es bien conocida para los expertos en la física de la salud y el campo de la medicina nuclear. Por lo tanto, los espesores de la protección de estos ejemplos o bien no están específicamente restringidos, o si se dan, pueden ajustarse de forma apropiada para las necesidades específicas de la aplicación y se analizan solo para un ejemplo.

Se tiene por objeto que el término “bomba” tal como se usa en la descripción incluya todos los medios de provocar que un flujo de fluido controlado, incluyendo bombas controladas o fuentes y reguladores de presión, por ejemplo, bombas peristálticas, bombas de engranaje, bombas de jeringuilla, bombas electrocinéticas, gravedad, gas comprimido, dispositivos de evolución de gas controlados, bombas de resorte, bombas centrípetas o cualquier sistema que no requiera el esfuerzo humano continua de fuerza motriz cuando el fluido está fluyendo, a pesar de que las bombas activadas de forma manual son igualmente adecuadas en muchos de los ejemplos anteriores.

Los productos radiofarmacéuticos o fármacos específicos que se mencionan en la presente descripción u otros productos farmacéuticos según se desee se pueden incluir en o asociar con burbujas de ultrasonidos. Los sistemas que se han descrito en lo anterior se encuentran disponibles para suministrar tales burbujas a la región de interés y entonces se puede usar energía de ultrasonidos para destruir las burbujas y promover el suministro del producto radiofarmacéutico, fármaco, u otro producto farmacéutico asociado al tejido previsto. Los usos de burbujas de ultrasonidos para suministrar y liberar un fármaco o producto farmacéutico a una región de interés se describen en la patente de los Estados Unidos con n.º 6.397.098, cedida al cesionario de la presente descripción.

Otro aspecto que se describe en lo sucesivo en el presente documento se refiere a sistemas y procedimientos y componentes asociados o dispositivos para determinar con más precisión una dosis de producto radiofarmacéutico que se administra a un paciente basándose en un factor temporal. En el presente documento se contempla en un sentido amplio la administración de una dosis en función de un tiempo transcurrido a partir de cuando una dosis se midió con precisión por última vez, por ejemplo, en el instante de llenarse en un contenedor hasta cuando se inyecta en un paciente. El concepto anterior se analiza en relación con el dispositivo de RS **1002** que se ha analizado previamente en relación con el sistema **1000**. En el sistema **1000**, el dispositivo de RS **1002** está asociado inicialmente con la estación de llenado **1010** como una estación de llenado de producto radiofarmacéutico a granel y configurado para contener el contenedor de RP **1004** que va a llenarse a partir de la unidad química **1008**. El contenedor de RP **1004** está previamente situado en el dispositivo de RS tal como se ha descrito en lo que antecede. Tal como se ha indicado en lo que antecede, la unidad de registro de datos de dispositivo y de fármaco **1028** tiene una disposición de identificación (“ID”) para identificar de forma unívoca el dispositivo de RS **1002** y el contenido del contenedor de RP **1004** y, de forma deseable, el propio contenedor de RP **1004**. La unidad de registro de datos de dispositivo y de fármaco **1028** registra adicionalmente la información de dosis de radiación a través del dosímetro **1024** y el control de dosímetro **1026** de tal modo que esta información se encuentra disponible para el control de sistema de llenado **1016** y de forma que puede mostrarse visualmente en la interfaz de usuario de sistema de llenado **1018**. En consecuencia, el dispositivo de RS **1002** tiene la capacidad de leer, determinar o medir la dosis de radiación (nivel de radiactividad) presente en el contenedor de RP **1004**. Además, de forma deseable la unidad de registro de datos de dispositivo y de fármaco **1028** incluye un reloj (“reloj 1”) que establece un punto de tiempo en el que el contenedor de RP **1004** se llena con producto radiofarmacéutico. En consecuencia, cuando el contenedor de RP **1004** se llena en el sistema de llenado **1010**, una dosis de radiación se registra junto con el punto de tiempo de llenado. Esta información se encuentra entonces disponible cuando el dispositivo de RS **1002** se transporta al sistema de suministro de fluido **1030**. Esta versión del sistema de producto radiofarmacéutico **1000** y el dispositivo de RS **1002** en el mismo también son aplicables para su uso como o en el módulo de administración al paciente **160** de las figuras 3 - 4.

Una vez que se ha transportado hasta el sistema de suministro de fluido **1030**, la dosis en el contenedor de RP **1004** puede calcularse sobre la base del punto de tiempo de llenado asociado con el contenedor de RP **1004** y la semivida conocida de su contenido. Este cálculo puede realizarse por medio del control de sistema de suministro de fluido **1036** y puede tener en cuenta el instante en el que el contenido del contenedor de RP **1004** se va a administrar a un paciente. Por lo tanto, se realiza un cálculo que tiene en cuenta dos puntos de tiempo distintos, el instante de llenado y el instante en el que se desea determinar la dosis de radiación de nuevo, tal como cuándo se va a administrar la misma a un paciente y la semivida conocida del producto radiofarmacéutico, con el fin de establecer claramente la medida en la que el producto radiofarmacéutico se puede haber desintegrado y, por lo tanto, haber perdido potencia.

En otro ejemplo, la dosis de producto radiofarmacéutico se mide en un instante de llenado de uno o más contenedores de “dosis”, similares al contenedor de RP **1004** que se ha analizado previamente. En tal momento, tanto el punto de tiempo como la dosis de radiación se registran y se asocian con la información de ID en el contenedor de dosis. Una estación o dispositivo de transporte asociado, por ejemplo, un carro o contenedor de transporte (es decir, contenedor para productos radiactivos), tiene un reloj que se sincroniza con un reloj que está asociado con el reloj de estación de llenado, por lo tanto presentará una base de tiempo similar a la estación de llenado. Más en particular, la dosis de producto radiofarmacéutico se mide preferentemente en el único instante de llenado de uno o más contenedores de dosis. En tal momento, tanto el punto de tiempo como la dosis de radiación

se registran y se asocian con la información de ID en un contenedor de dosis. El contenedor de transporte, carro u otro vehículo de transporte tiene un reloj que se sincroniza con un reloj que está asociado con el reloj de estación de llenado, por lo tanto presentará una base de tiempo similar a la estación de llenado.

De acuerdo con la convención, una estación de llenado de producto radiofarmacéutico a granel está configurada para contener un único o múltiples contenedores de dosis que van a llenarse desde un suministro a granel. El contenedor de dosis se coloca entonces en un contenedor de transporte protegido (es decir, contenedor para productos radiactivos), carro u otro vehículo para su transporte a un sistema de administración de dosis a pacientes. De forma deseable, el contenedor de dosis tiene una disposición de ID, tal como un código de barras o RFID, que pueden leerse fácilmente por medio de un aparato adecuado tal como un lector **r1** en la estación de llenado, y la estación de llenado tiene otra disposición de recogida de datos **r2** para leer, determinar o medir la dosis de radiación (nivel de radiactividad) presente en el contenedor de dosis. Además, la estación de llenado también incluye preferentemente un reloj ("reloj 1") que establece un punto de tiempo en el que el contenedor de dosis se llena con producto radiofarmacéutico.

Cuando el contenedor de dosis se llena en la estación de llenado, la dosis de radiación se registra junto con el punto de tiempo de llenado. El contenedor de transporte incluirá un reloj ("reloj 2") que se sincroniza con el reloj 1. Tras cargarse en el contenedor de transporte, otro lector (**r3**) puede leer la información de ID del contenedor de transporte o esta se puede leer por medio de un lector presente en un sistema de administración de dosis a pacientes. La información de ID también preferentemente se lee inmediatamente antes de que el producto radiofarmacéutico se administre a un paciente.

Un enlace de comunicación adecuado se proporciona entre la estación de llenado y el contenedor de transporte, por ejemplo, a través de una comunicación inalámbrica entre antenas en la estación de llenado y el contenedor de transporte ("ant. 1" y "ant. 2", respectivamente). Este enlace de comunicación permite que se intercambien datos de una forma para determinar fácilmente la dosis de radiación que se administra a un paciente. Como tal, este ejemplo sirve para obviar la necesidad de medir directamente una dosis de producto radiofarmacéutico que se administra a un paciente cuando el mismo se está administrando al paciente. Una vez en un sistema de administración de dosis a pacientes, la dosis en el contenedor de dosis se calcula automáticamente y de forma fiable sin intervención humana, por lo tanto, posiblemente sin error sobre la base del tiempo asociada con el contenedor de dosis y la semivida conocida de su contenido. Por lo tanto, se realiza un cálculo que tiene en cuenta dos puntos de tiempo distintos, el instante de llenado y el instante en el que se desea determinar la dosis de radiación de nuevo, tal como cuando el mismo se va a administrar a un paciente, y la semivida conocida del producto radiofarmacéutico con el fin de establecer claramente la medida en la que el producto radiofarmacéutico se puede desintegrar y, por lo tanto, haber perdido potencia. Los relojes de la estación de llenado y del contenedor de transporte, los relojes 1 y 2, pueden hacer referencia a un patrón horario inalámbrico tal como aquellos basados en el servicio horario de los Estados Unidos del Observatorio Naval de los Estados Unidos o el Instituto Nacional de Ciencia y Tecnología (NIST, *National Institute of Science and Technology*). Si el sistema se va a emplear fuera de los Estados Unidos, se pueden emplear patrones horarios similares (tales como patrones horarios gubernamentales) en otros países. O, un único reloj, por ejemplo, un reloj de pulsera de cuarzo digital, se puede asociar con y transportarse con el contenedor de RP **1004** para obviar la necesidad de sincronización de múltiples relojes.

En ocasiones, puede ser deseable añadir un diluyente no radiactivo al contenedor de dosis de manera que el volumen total en el contenedor de dosis comprende el volumen del producto radiofarmacéutico más el del diluyente añadido. Si este es el caso, la radiactividad del contenido del contenedor de dosis se puede medir después de que se haya diluido. La información de ID en el contenedor de dosis proporciona además información acerca del tipo de radionúclido que comprende el producto radiofarmacéutico. En última instancia, la semivida del producto radiofarmacéutico puede obtenerse por medio de una tabla de consulta con el fin de ayudar a calcular la desintegración radiactiva entre los dos puntos de tiempo que se han mencionado previamente. De forma alternativa, tal información acerca del producto radiofarmacéutico puede ser introducida por un operador en cualquier instante adecuado.

Un repositorio de datos también se puede proporcionar para registrar todos los datos pertinentes. El repositorio podría ser un componente adicional remoto con respecto a la estación de llenado o el contenedor de transporte, o podría formar una sola pieza con la estación de llenado o el contenedor de transporte. De nuevo, la información registrada puede incluir el instante en el que se llena el contenedor de dosis, el nivel de radiactividad que está contenido en el contenedor de dosis inmediatamente después de que se llena el contenedor de dosis, el nombre del radionúclido del producto radiofarmacéutico o su semivida de desintegración, y la información de identificación de ese contenedor de dosis portátil que se registra a partir de la disposición de ID del contenedor de dosis. En la medida en la que un repositorio de datos es remoto con respecto a o bien la estación de llenado o bien el contenedor de transporte o ambos, un enlace de comunicación adecuado (tal como el enlace de radiofrecuencia inalámbrico que se ha analizado en lo que antecede en el presente documento o una disposición alternativa tal como un enlace de comunicaciones óptico / de infrarrojos o cableado) podría emplearse para intercambiar datos con el repositorio de datos. Todos los datos de este tipo intercambiados pueden estar cifrados para asegurar los datos frente a la lectura no autorizada, y el propio repositorio se puede asegurar frente a una alteración deliberada o imprevista.

El alcance del repositorio de datos puede expandirse opcionalmente a través de diversos dispositivos y sistemas de comunicaciones de datos para incluir todos los datos relacionados con o generados a partir de los procedimientos médicos asistidos por los dispositivos y sistemas o usando los procedimientos de la presente descripción. Esto puede incluir recuperar, utilizar y almacenar información acerca de, por ejemplo, el paciente, programación de paciente, dosificación, sincronización, y resultados del estudio. Puede involucrar opcionalmente unos alcances de comunicación sucesivamente más grandes, incluyéndolo entre muchos centros para estudios comparativos o mejora de procedimientos, tal como se describe en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos con n.º 2003/0212707 que se titula "*System and Method for Automated Benchmarking for the Recognition of Best Medical Practices and Products and for Establishing Standards for Medical Procedures*".

Se pueden incorporar receptores y transpondedores de GPS (*Global Positioning System*, Sistema de Posicionamiento Global) (ya sea un teléfono celular, un satélite, u otros medios) en diversos componentes de la presente descripción. Por ejemplo, la incorporación de los mismos en el dispositivo de RS **1002** que se ha descrito previamente podría permitir el seguimiento de las dosis y posible reencaminamiento mientras está en tránsito. Esto también podría posibilitar mejor unas prácticas de gestión de inventario de tipo JIT (*Just in Time*, Justo a Tiempo). Incluso dentro de una instalación de tratamiento de pacientes, saber en dónde se encuentra una dosis y cuándo llegará la misma puede mejorar el rendimiento del paciente y la utilización de equipo. Proporcionar un dispositivo de GPS a un paciente permitiría al hospital realizar el seguimiento del paciente, y si es un teléfono celular con capacidad limitada, incluso llamar al paciente y decirle que es necesario dar un informe acerca de su procedimiento. De forma alternativa, un dispositivo similar a los sistemas de radiobúsqueda de RF, un ejemplo de lo cual se describe en la patente de los Estados Unidos con n.º 6.542.751 se usa en restaurantes atestados y se puede dotar adicionalmente con sistemas de GPS para realizar el seguimiento de los pacientes y entonces emitir una "alarma" para indicar cuándo debería volver el paciente al mostrador para instrucciones adicionales.

La sofisticación, integración, y flexibilidad de los dispositivos, sistemas, y procedimientos de la presente descripción permiten una flexibilidad y sofisticación de procedimientos que es imposible o muy difícil sin el uso de los diversos ejemplos que se han descrito en lo que antecede en el presente documento. Una mejora a modo de ejemplo que se menciona en la presente descripción incluye la dosificación controlada con productos farmacéuticos "calientes" y "fríos". A continuación se explicará un número de procedimientos a modo de ejemplo. Con respecto a la FDG, el estudio no se hace normalmente si el nivel de glucosa en sangre es demasiado alto. Un umbral de ejemplo es de 100 mg/dl. Si el nivel de azúcar en sangre es demasiado alto, compete con FDG por la admisión en las células y se capta demasiada poca FDG. Siguiendo esta línea de razonamiento, para estudios de FDG cuantitativos secuenciales, es deseable que se logre un nivel de glucosa en sangre suficientemente similar para estudios posteriores. Para conseguir esto, el monitor de paciente **160** en el sistema integrado **100** podría medir activamente la glucosa en sangre, o una lectura de la glucosa en sangre se podría introducir en el controlador de sistema integrado a través de la interfaz de usuario **115**. Esta información se puede entonces usar para determinar una infusión de un fármaco, por ejemplo, agua con azúcar, insulina, o algún otro fármaco que afecte al nivel de azúcar en sangre a partir del sistema de manipulación de fluidos **150**. Cuando el nivel de glucosa en sangre está al nivel deseado, la FDG puede inyectarse para el estudio. Esto reduce esta fuente de variabilidad en la práctica médica actual. Puede también facilitar un nuevo procedimiento similar al de los estudios de receptor competitivos en el cerebro. La FDG se puede inyectar y comenzarse la obtención de imágenes. Entonces, después de que haya transcurrido una cantidad de tiempo apropiada, se puede inyectar glucosa, y se puede evaluar el efecto sobre la captación de FDG. Opcionalmente, al mismo tiempo, el monitor de paciente **160** puede medir el nivel de glucosa en sangre real. Esta captación competitiva puede proporcionar información adicional acerca de la fisiología de las células que se están estudiando en el paciente.

Si se desea un transcurso de tiempo específico de concentración de producto radiofarmacéutico en la sangre o en un tejido, y el perfil de entrada inicial se puede determinar usando los modelos de H. Schwilden que se describen en "*A General Method for calculating the Dosage Scheme in Linear Pharmacokinetics*" publicado en *European Journal of Clinical Pharmacology*, (1981) 20: 379 - 386. Con el sistema de manipulación de fluidos **150** integrado con el generador de imágenes **130**, los datos referentes a la captación en una zona de medición o una zona de interés se pueden usar para ajustar u optimizar la inyección durante la inyección, si la duración de una inyección es lo bastante larga para que esta sea efectiva. Detalles de este procedimiento se analizan en la patente de los Estados Unidos con n.º 5.840.026. Es también posible, tal como se analiza en la patente de los Estados Unidos con n.º 5.840.026 usar un detector apropiado (detector de radiación en este caso) en alguna otra parte del cuerpo, tal como un lóbulo de oreja o un dedo para detectar el instante de llegada aproximado y el nivel a lo largo del tiempo del producto radiofarmacéutico. Las mediciones del transcurso del tiempo de la concentración en un tejido se pueden usar, por ejemplo, para una obtención de imágenes funcional o para una obtención de imágenes fisiológica de una región específica de interés. El nivel en una zona o región del paciente se puede usar para iniciar el comienzo de la exploración de la región de interés. O, de forma alternativa, la exploración se puede iniciar o sincronizar con otra medición del monitor de paciente, por ejemplo, ECG, respiración, EEG, o percibiéndose una sensación por parte del paciente. Adicionalmente, el sistema de manipulación de fluidos **150** puede contener un producto farmacéutico y su fármaco antagonista de tal modo que si, debido a los retardos fisiológicos, se inyecta demasiado del primer fármaco, el monitor de paciente **160** puede detectar la reacción excesiva e inyectar parte del antagonista para cancelar parte del efecto.

Debido al uso aumentado de la medicina nuclear, es opcionalmente preferible que el sistema integrado **100** mida la

radiactividad del paciente antes de la inyección, para asegurar que no hay efecto alguno procedente de un estudio previo que pudiera confundir las mediciones de corriente. Esto podría realizarse con el generador de imágenes **130** o con un detector de radiación de mano separado. Para isótopos de vida corta, esto no es un problema. Esta estrategia se podría emplear también, preferentemente usando una cámara o detector de radiación de mano para evaluar la concentración del isótopo en el hígado y la vejiga y, por lo tanto, la buena disposición para la exploración con el generador de imágenes principal **130**.

Aunque se han descrito numerosos ejemplos con determinadas características, esto es principalmente por claridad de explicación y comprensión de estas características y la sinergia y los beneficios a modo de ejemplo que se consiguen por medio de las integraciones específicas que se analizan. Los expertos en la materia reconocerán que otras combinaciones o integraciones son posibles, e incluso deseables, pero no todas ellas se pueden describir en el presente documento. Por ejemplo, un muestreo de sangre que se analiza en relación con los conceptos de **la figura 7** se puede incluir en el sistema total o integrado de **la figura 2A**. Los dosímetros en línea divulgados u otros dispositivos de medición de actividad se pueden usar para evaluar la actividad en una muestra de este tipo. Igualmente, se puede prever un sistema que no requiere que cada característica sea útil para aplicaciones específicas. Por ejemplo, el sistema integrado de **la figura 2A** sería muy útil para muchos procedimientos médicos sin un modo de proporcionar un estímulo al paciente. Mientras que los dispositivos, sistemas, y procedimientos de la presente descripción se han descrito en relación con procedimientos médicos en seres humanos y en animales, estos se pueden usar en todos los sistemas biológicos. En consecuencia, se tiene por objeto que la descripción anterior sea ilustrativa en lugar de restrictiva. Las invenciones que se han descrito en lo que antecede en el presente documento se define por medio de las reivindicaciones adjuntas y todos los cambios en la invención que caigan dentro del significado y el intervalo de equivalencia de las reivindicaciones se han de considerar englobados dentro de su ámbito.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de manipulación de fluidos peligrosos (1000), que comprende:

una estación de acoplamiento (1010, 1030),  
que comprende:

5 una bomba (1012, 1032);  
una interfaz de usuario (1018, 1038);  
un dispositivo de control (1014, 1016, 1034, 1036) electrónicamente unido a la bomba (1012, 1032) y la  
interfaz de usuario (1018, 1038);

10 y  
un dispositivo de transporte de fluidos peligrosos (1002) adaptado para acoplarse de forma separable con la  
estación de acoplamiento (1010);

en el que el dispositivo de transporte de fluidos peligrosos (1002) comprende:

15 una carcasa (1022) que comprende una cámara interna protegida frente a radiación (1023) formada para  
contener un contenedor (1004) que contiene un fluido radiactivo;  
al menos dos detectores de dosímetro de radiación (1024) dispuestos dentro de la carcasa (1022)  
próximos a la cámara interna protegida (1023) para detectar radiación emitida por el fluido radiactivo; y  
un dispositivo de control de dosímetro (1026) electrónicamente acoplado a los dos detectores de  
dosímetro de radiación (1024), proporcionando los al menos dos detectores de dosímetro de radiación  
20 (1024) una señal representativa del nivel de radiación detectado para el dispositivo de control de  
dosímetro (1026);

en el que el dispositivo de control (1014, 1016, 1034, 1036) está configurado para medir el volumen de  
llenado del contenedor (1004);

25 en el que el dispositivo de control de la estación de acoplamiento (1014, 1016, 1034, 1036) está  
electrónicamente unido al dispositivo de transporte de fluidos peligrosos (1002) y la bomba (1012, 1032) está  
en comunicación de fluidos con el dispositivo de transporte de fluidos peligrosos (1002) para llenar y distribuir  
el fluido en y a partir del dispositivo de transporte de fluidos peligrosos (1002) cuando está acoplado con la  
estación de acoplamiento (1010); y

30 en el que el dispositivo de control de dosímetro (1026) está configurado para usar mediciones individuales  
recibidas de los al menos dos detectores de dosímetro de radiación (1024) para determinar información  
representativa del volumen de llenado y para comparar dicha información con la medición del volumen de  
llenado disponible del dispositivo de control (1014, 1016, 1034, 1036) para determinar información de error  
que comprende al menos uno de la presencia de burbujas en el contenedor (1004) y la presencia de  
derrames o fugas del fluido radiactivo desde el contenedor (1004).

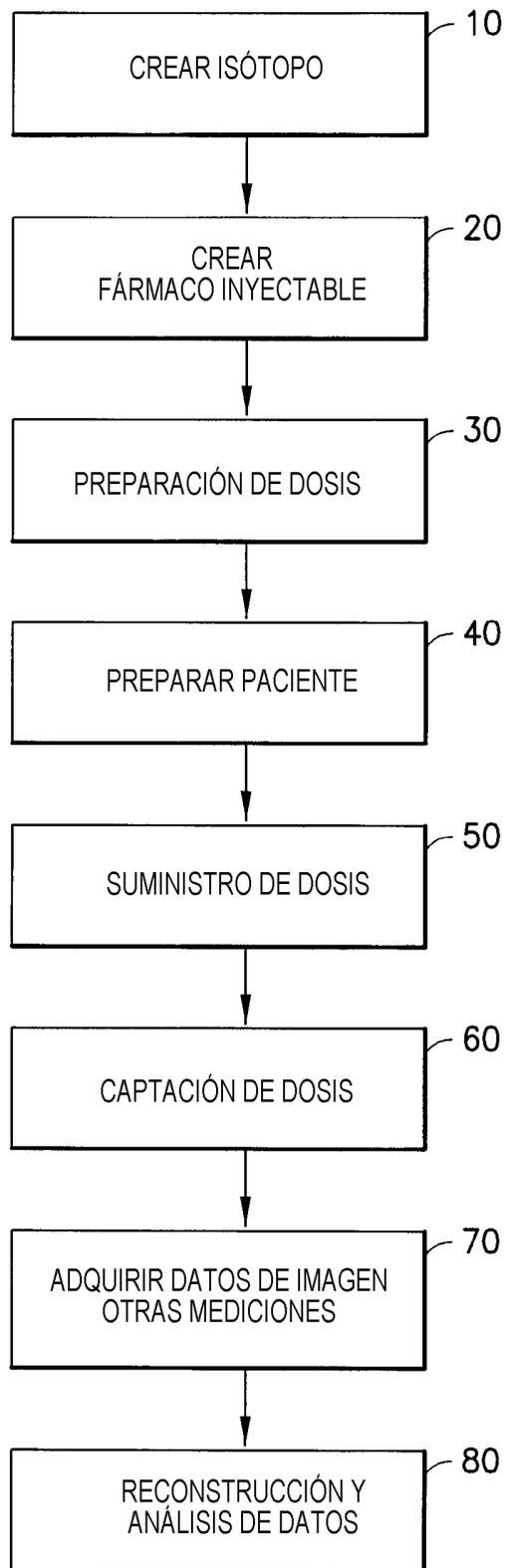
35 2. Un sistema de manipulación de fluidos peligrosos (1000) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el  
dispositivo de control de dosímetro (1026) está electrónicamente unido al dispositivo de control de la estación de  
acoplamiento (1016, 1036) de tal manera que la señal representativa del nivel de radiación detectado se puede  
representar visualmente en la interfaz de usuario (1018, 1038).

40 3. Un sistema de manipulación de fluidos peligrosos (1000) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende  
además un dispositivo de registro de datos (1028) electrónicamente unido al dispositivo de control de dosímetro  
(1028) para registrar datos únicos para el contenido de un contenedor de fluido radiactivo (1004) recibido en la  
cámara interna protegida frente a radiación (1023) en la carcasa (1022).

4. Un sistema de manipulación de fluidos peligrosos (1000) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones  
1 - 3, que comprende además una interfaz de comunicaciones (1020, 1040) asociada con el dispositivo de control de  
la estación de acoplamiento (1016, 1036) para la unión con una red de información electrónica externa.

45 5. Un sistema de manipulación de fluidos peligrosos (1000) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones  
1 - 4, que comprende además una trayectoria de fluido hacia una fuente externa de fluido peligroso (1006, 1008) y  
en comunicación de fluidos con la bomba (1012, 1032) y el dispositivo de transporte de fluidos peligrosos (1002)  
cuando está acoplado con la estación de acoplamiento (1010) para permitir a la bomba (1012, 1032) llenar el  
dispositivo de transporte de fluidos peligrosos (1002) con fluido peligroso a partir de la fuente de fluido peligroso  
50 externa (1006, 1008).

6. Un sistema de manipulación de fluidos peligrosos (1000) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones  
1 - 5, que comprende además una trayectoria de fluido hacia una ubicación externa y en comunicación de fluidos  
con la bomba (1012, 1032) y el dispositivo de transporte de fluidos peligrosos (1002) cuando está acoplado con la  
estación de acoplamiento (1010) para permitir a la bomba (1012, 1032) distribuir fluido a partir del dispositivo de  
55 transporte de fluidos peligrosos (1002) a la ubicación externa.



**FIG.1**

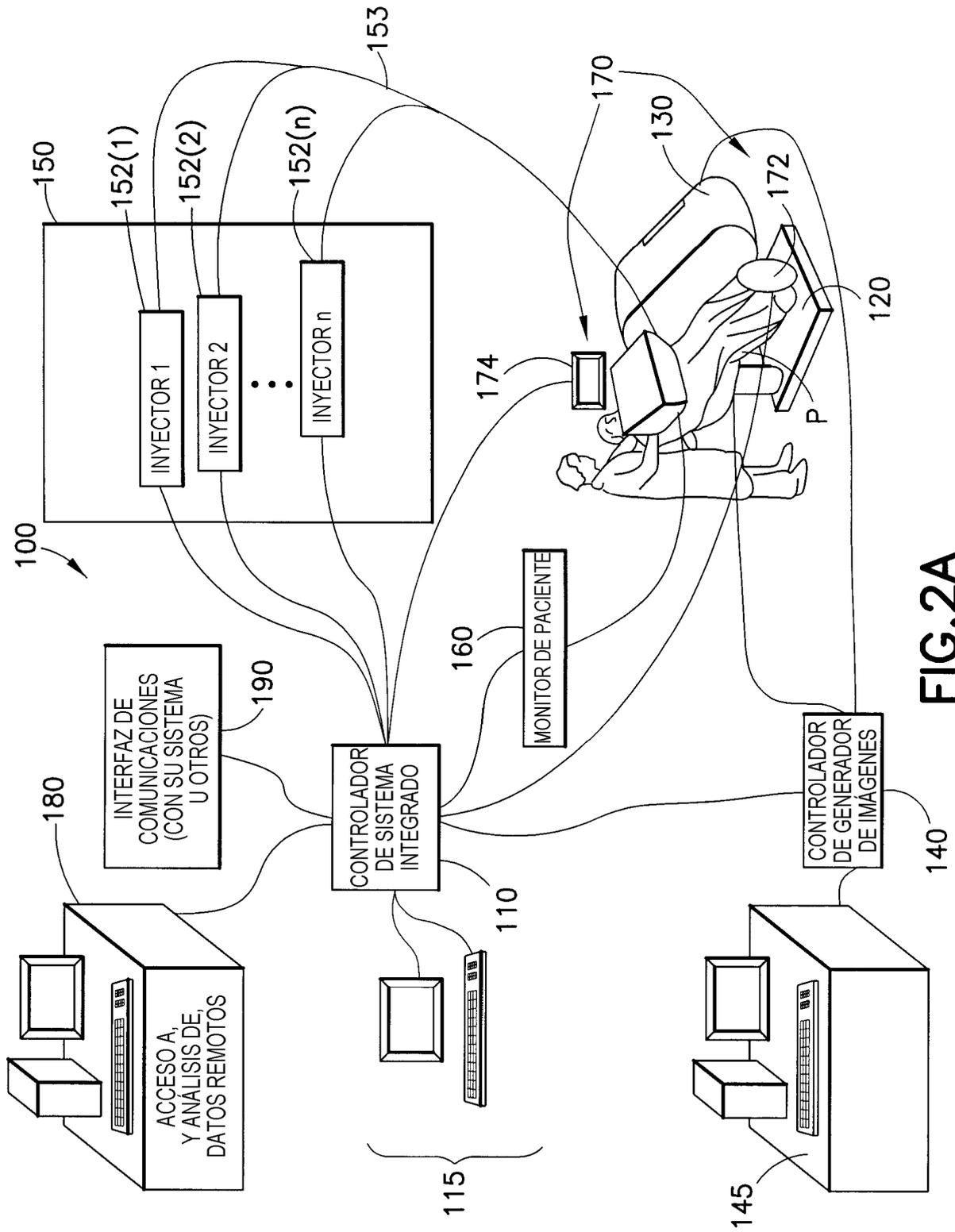


FIG.2A

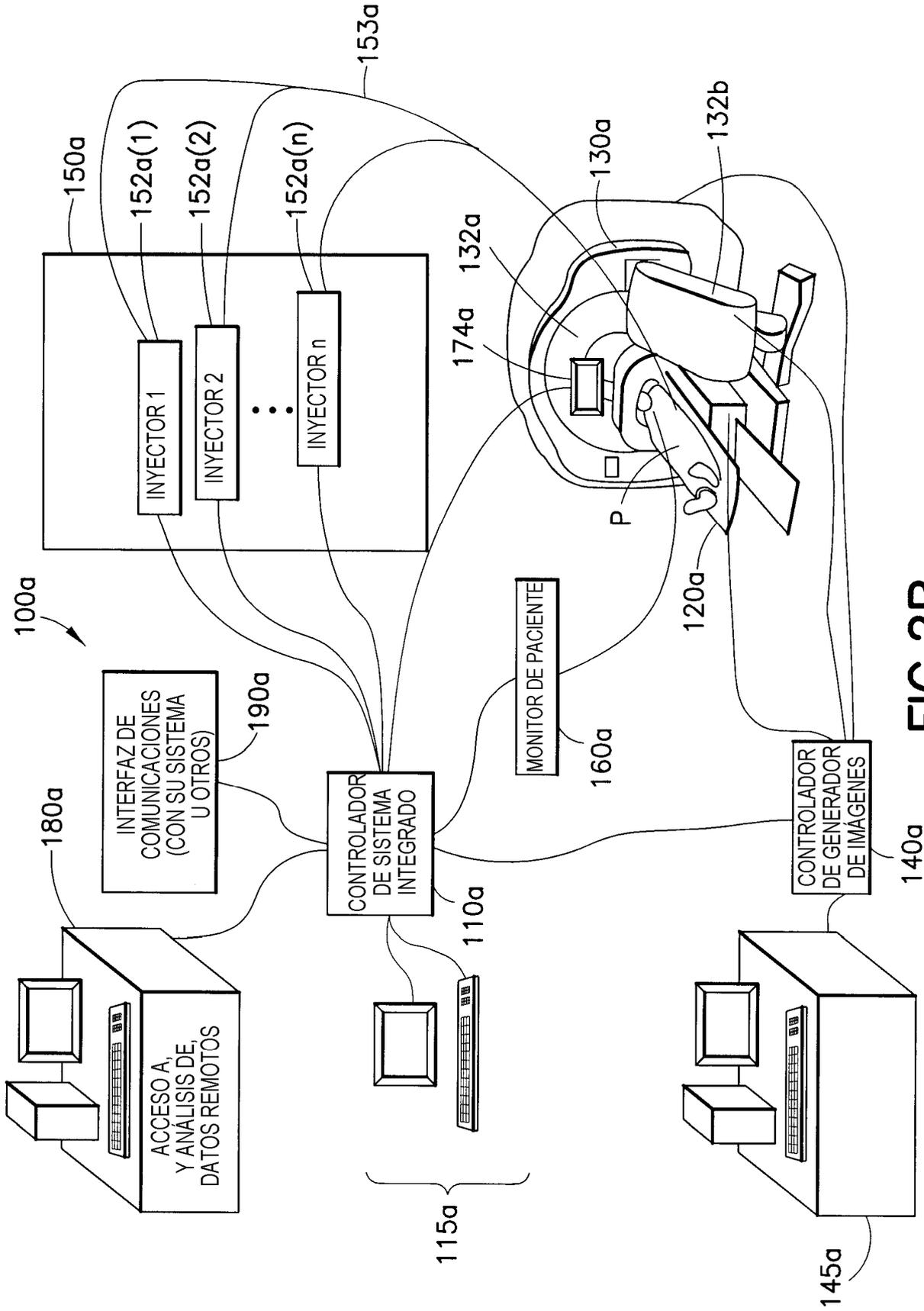


FIG.2B

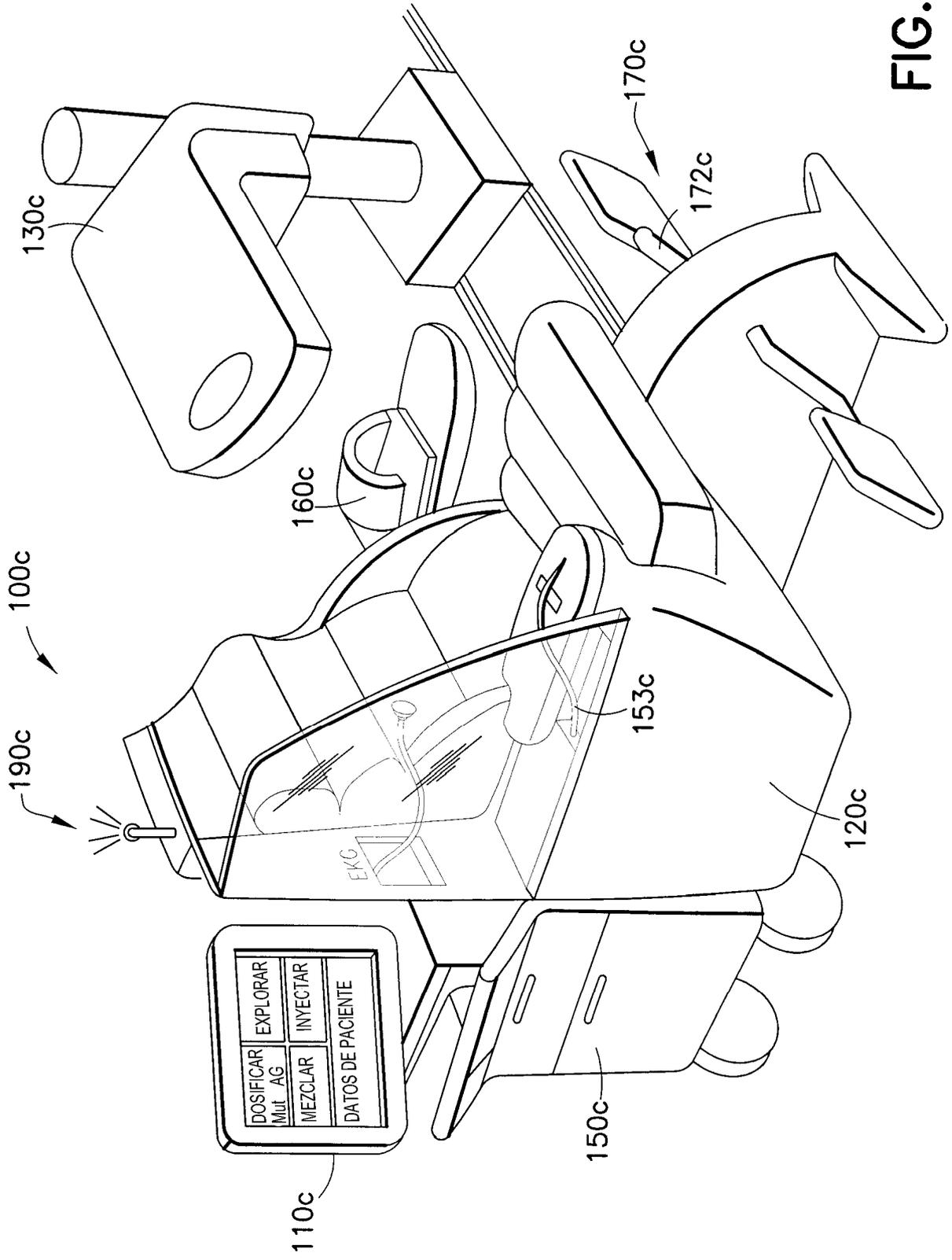
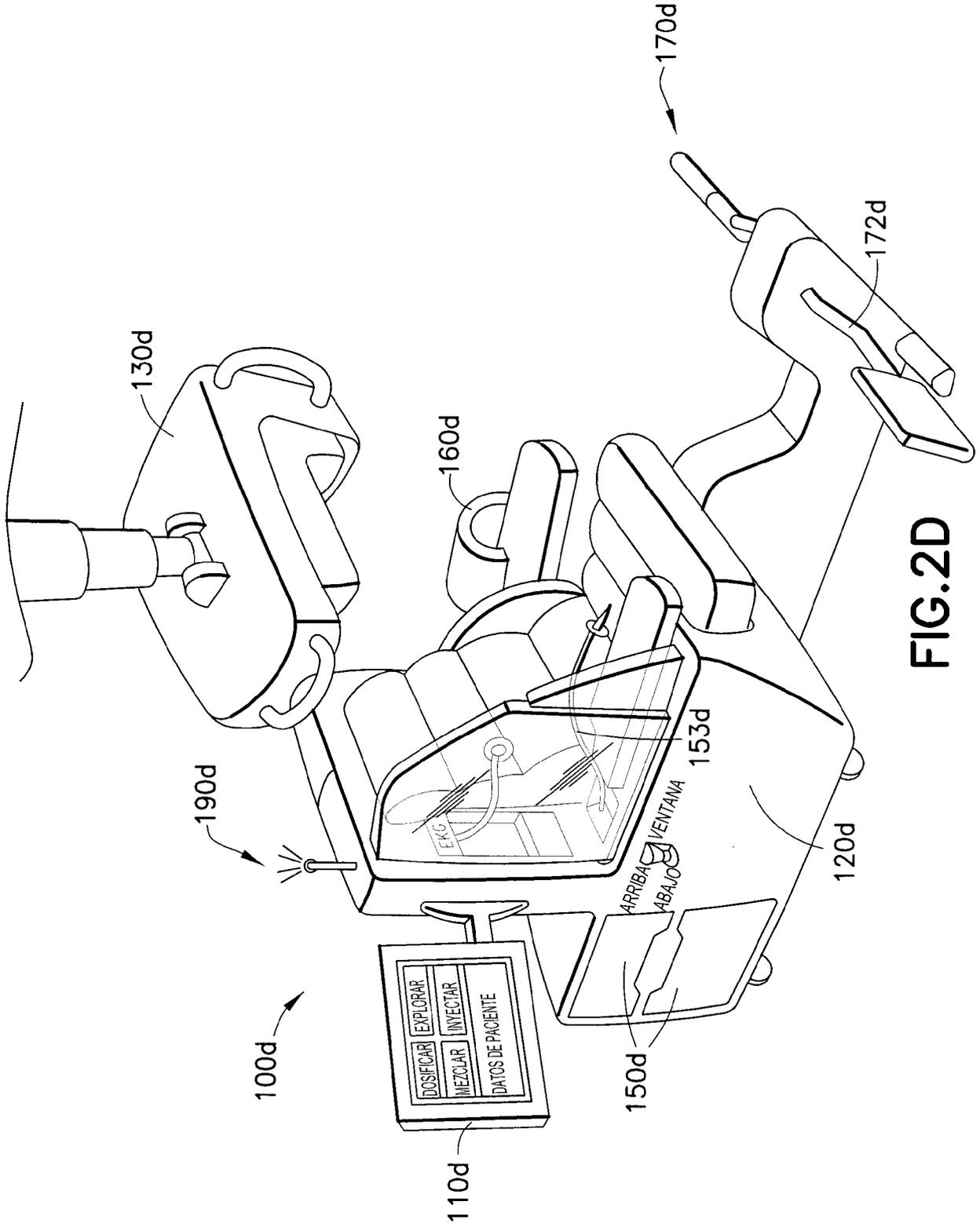


FIG. 2C



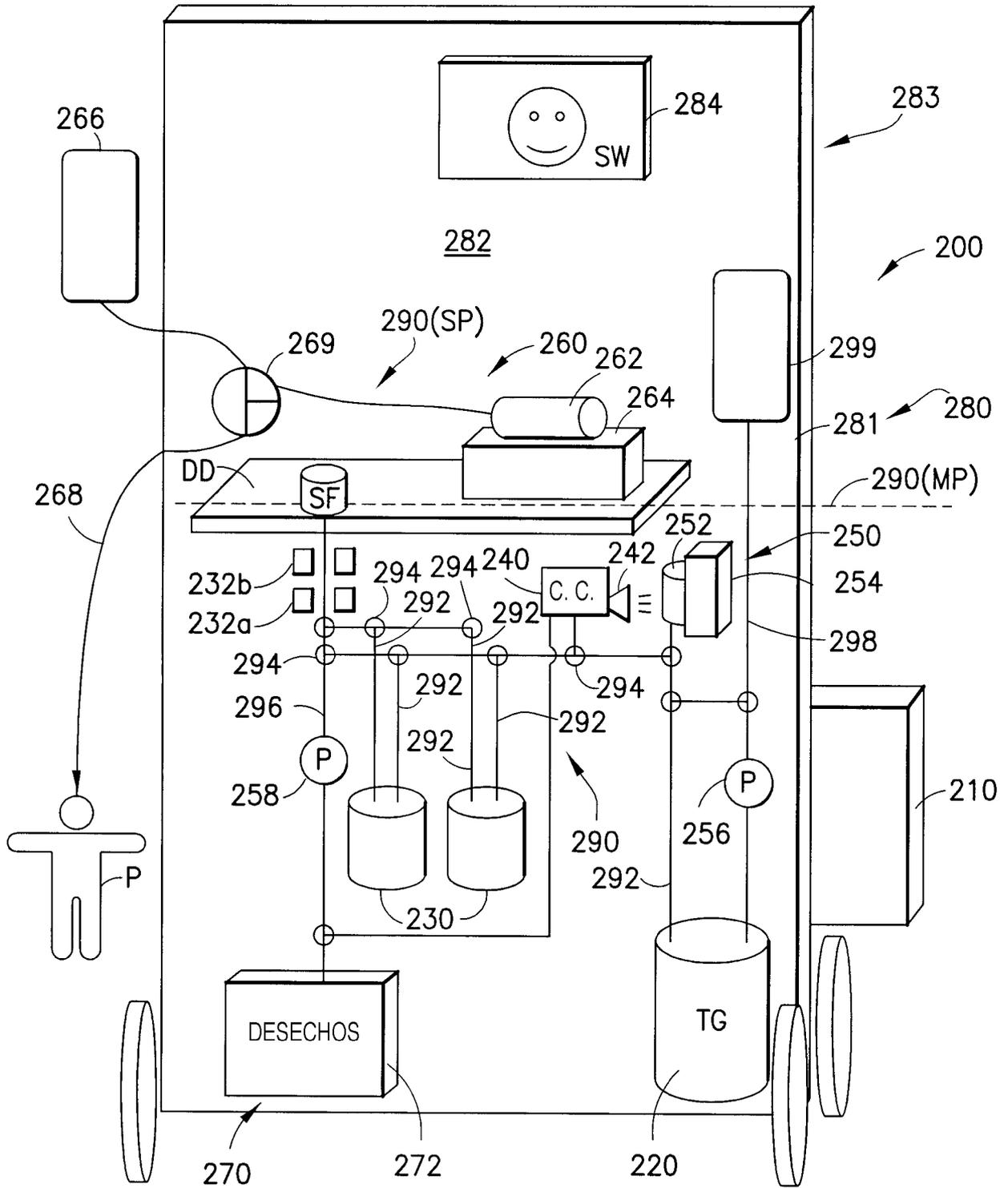


FIG.3

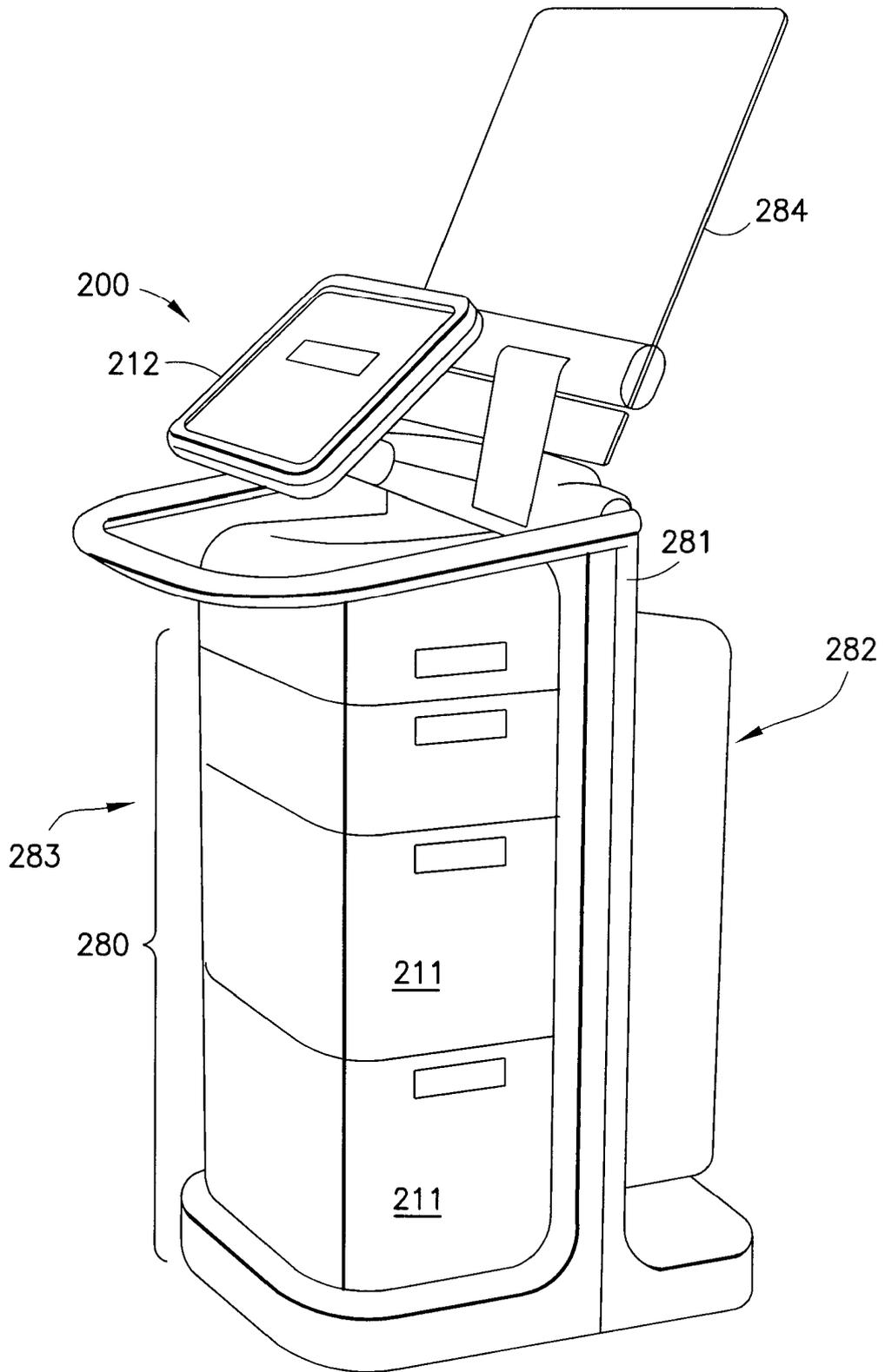


FIG.4A

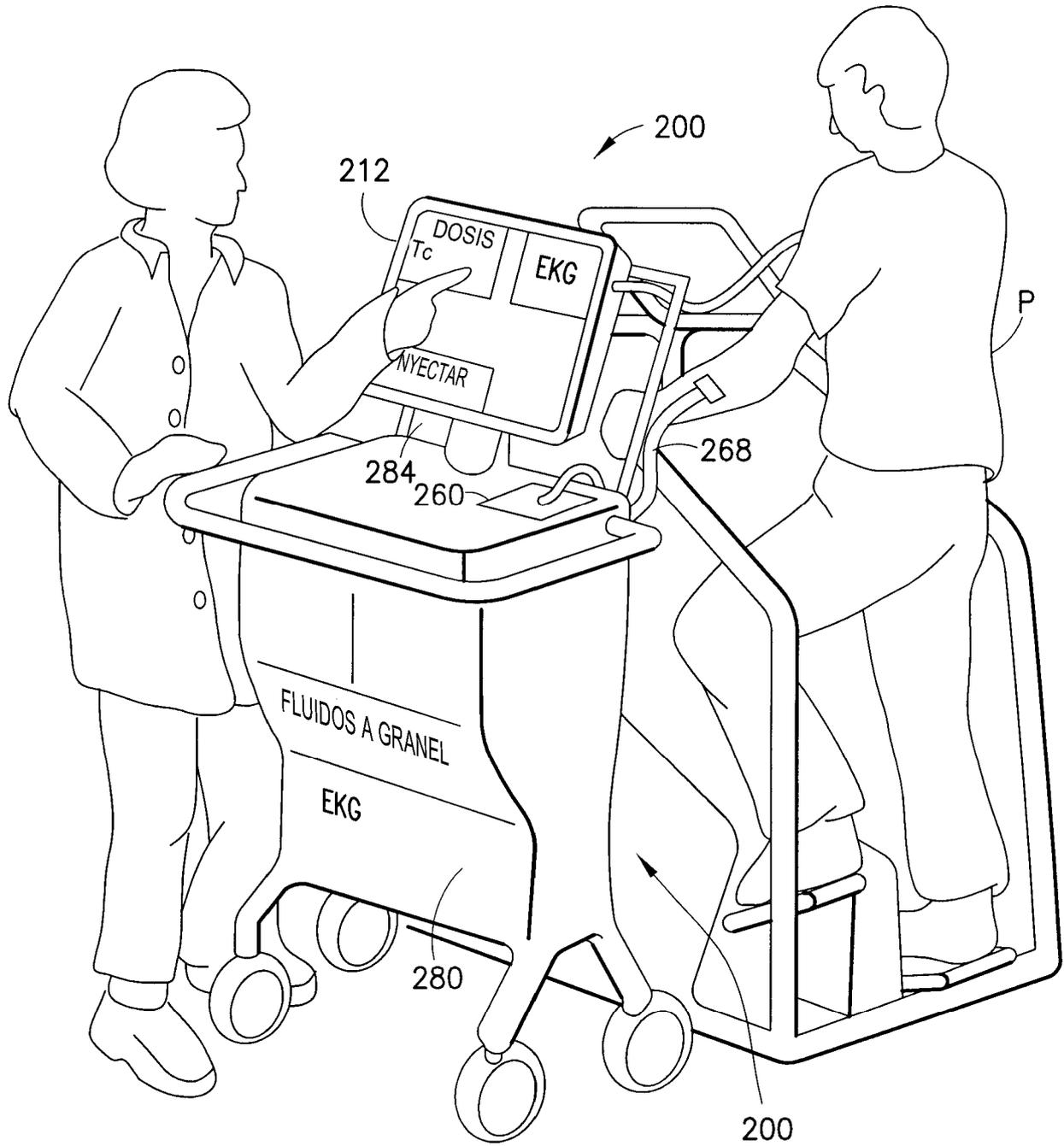


FIG.4B

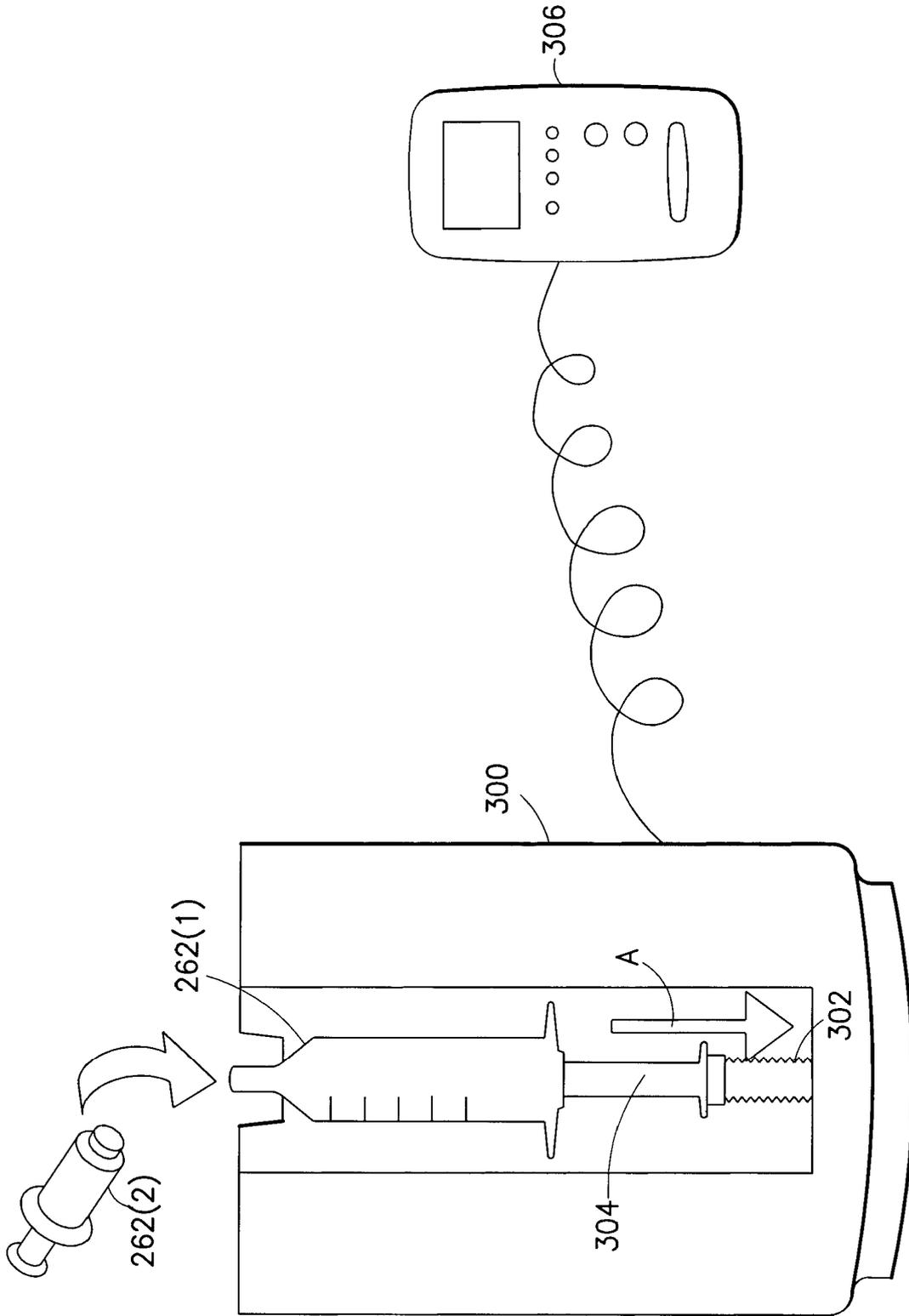


FIG.5

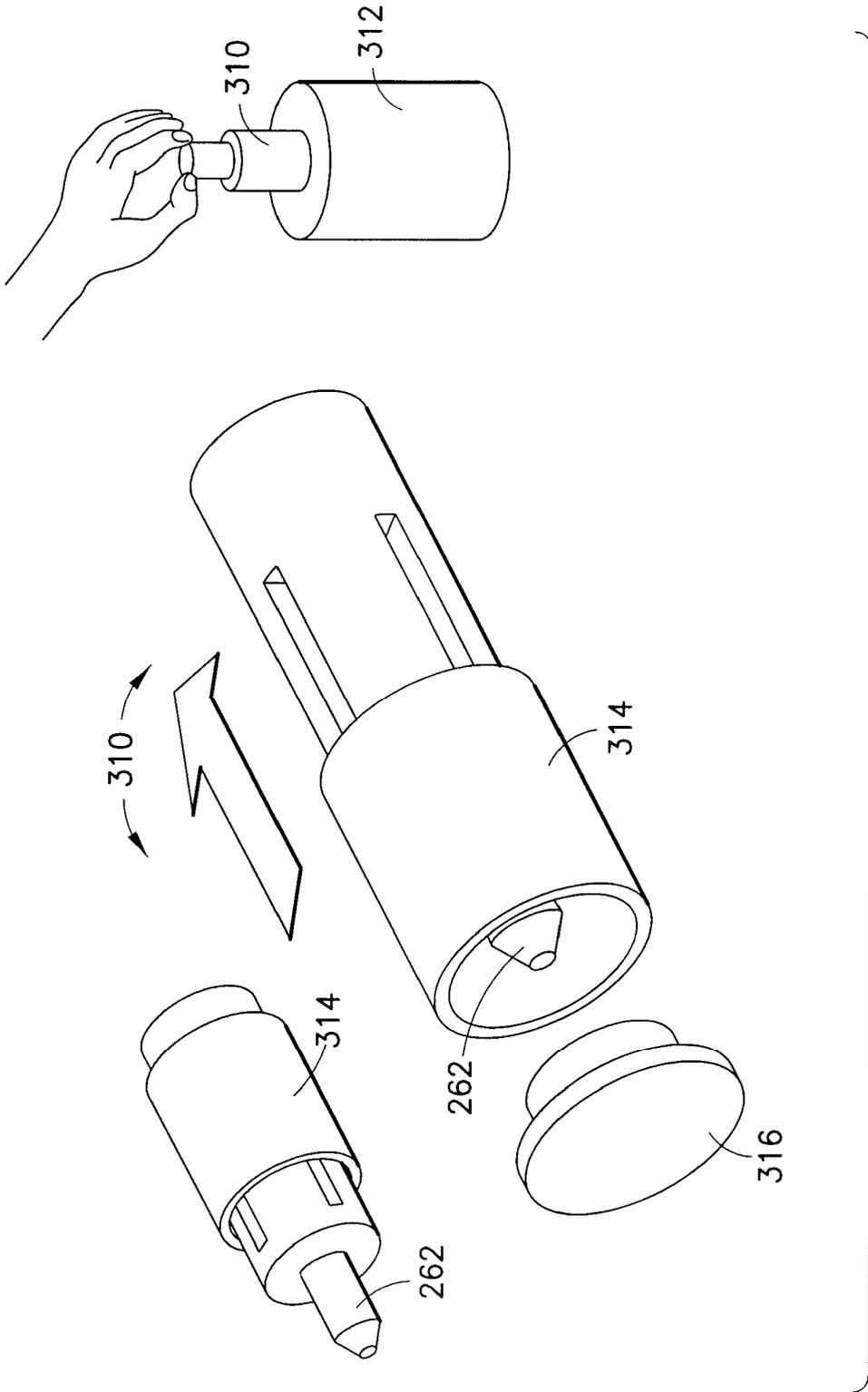


FIG. 6

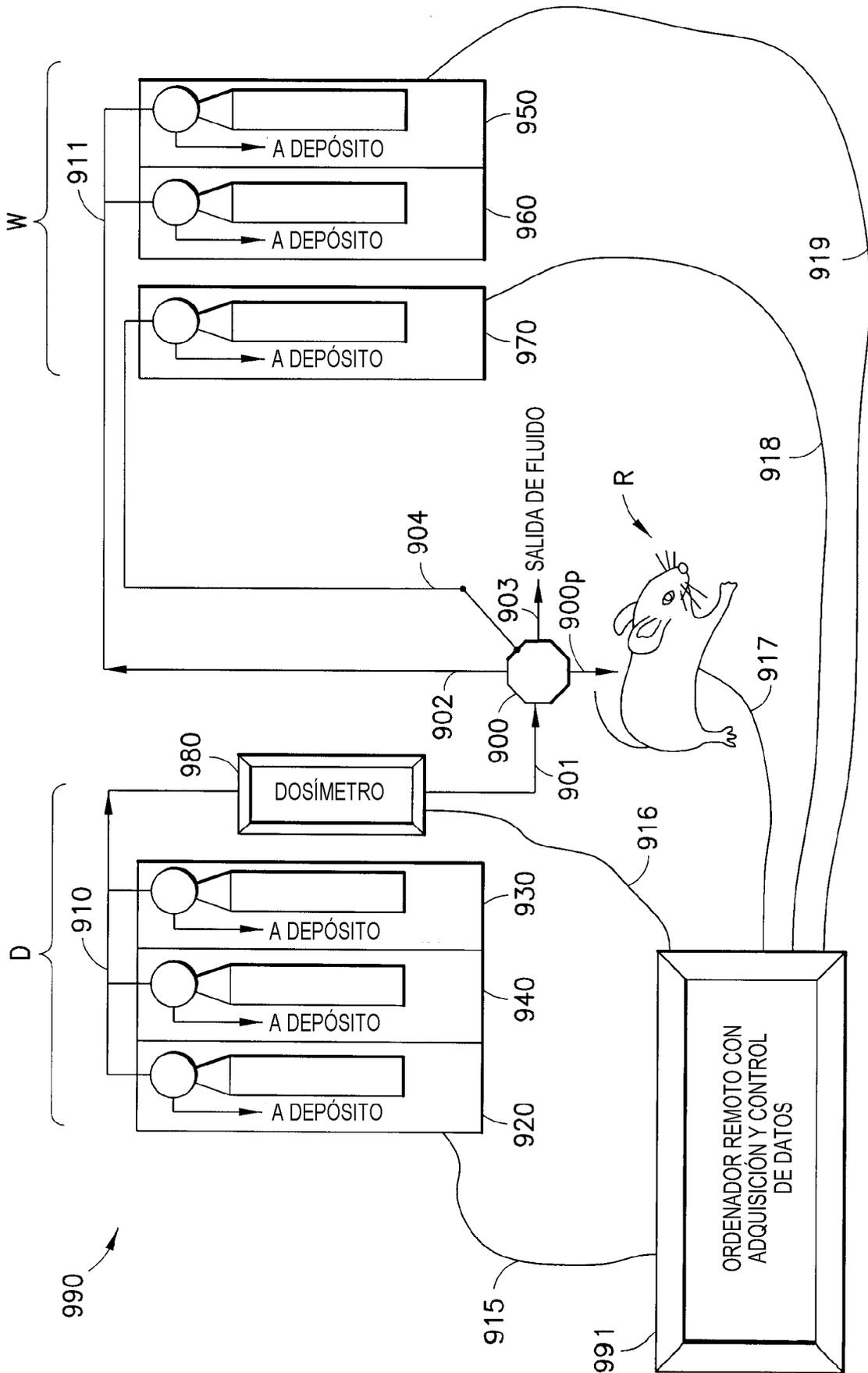
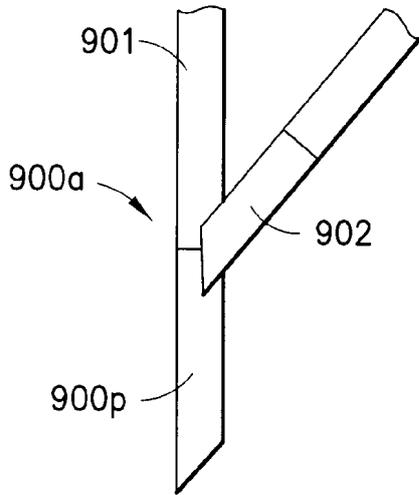
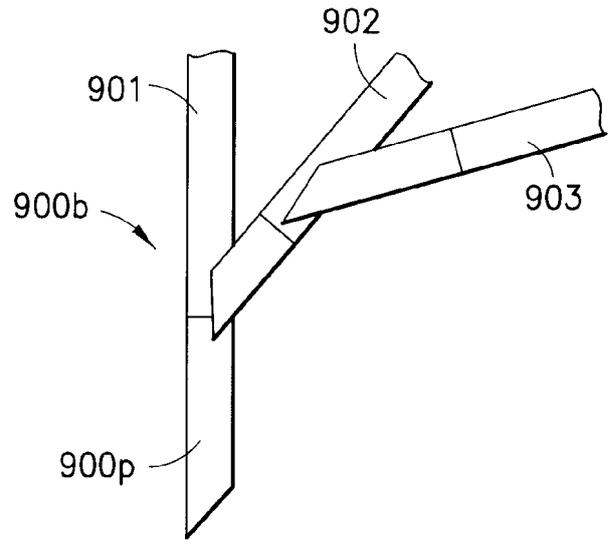


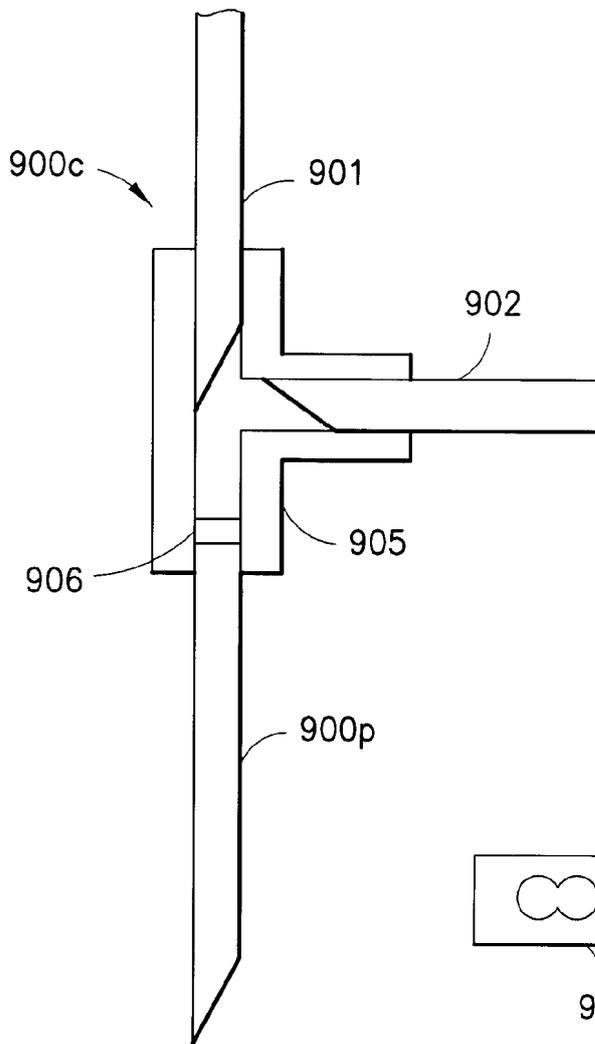
FIG.7



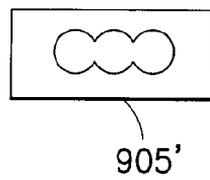
**FIG. 8**



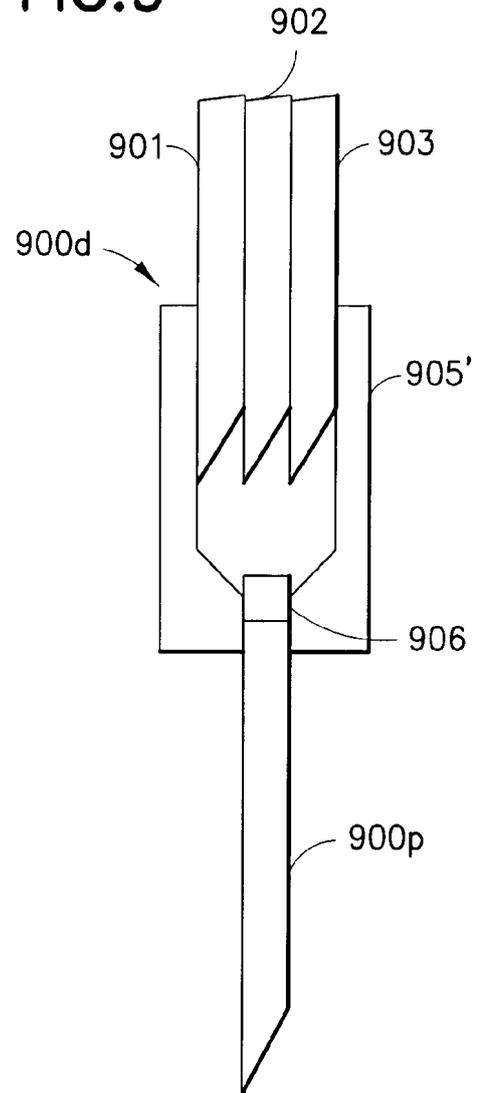
**FIG. 9**



**FIG. 10**



**FIG. 12**



**FIG. 11**

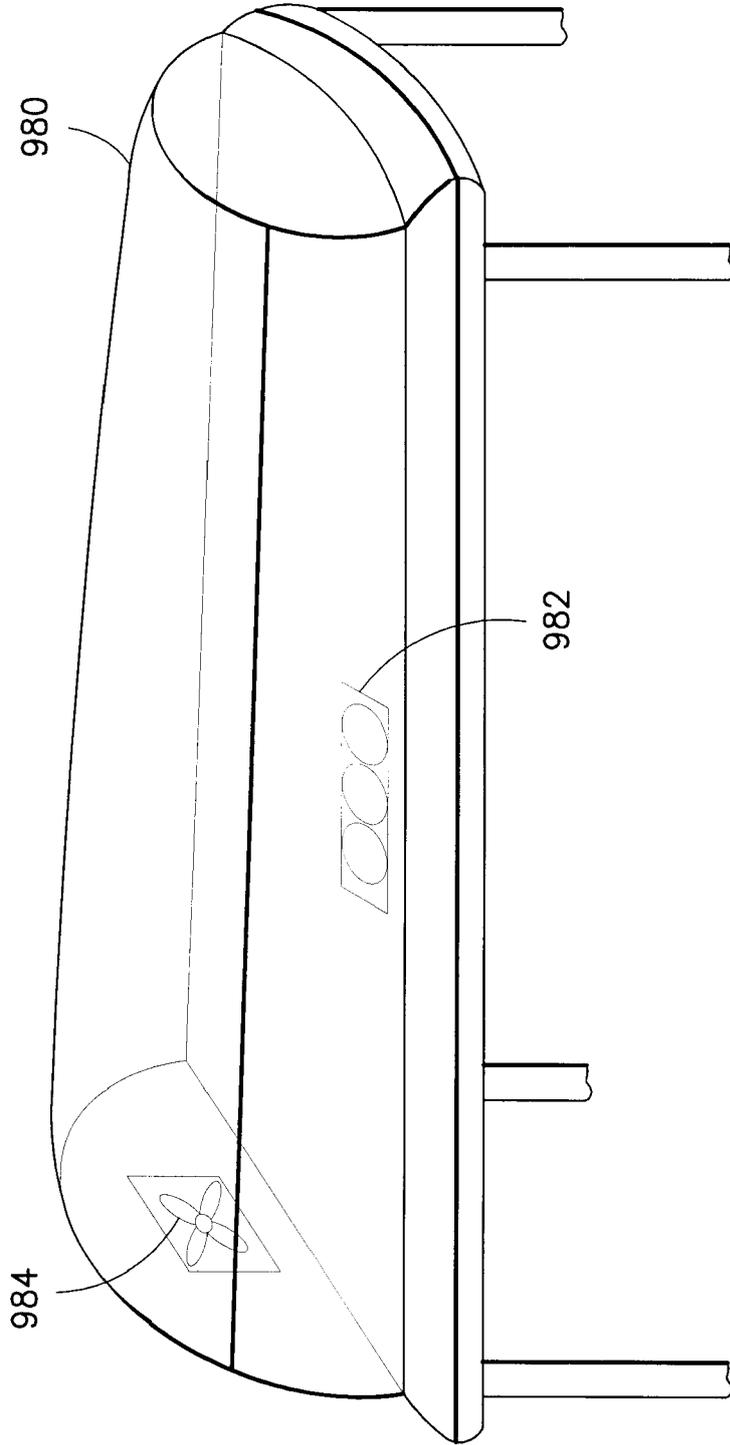


FIG.13

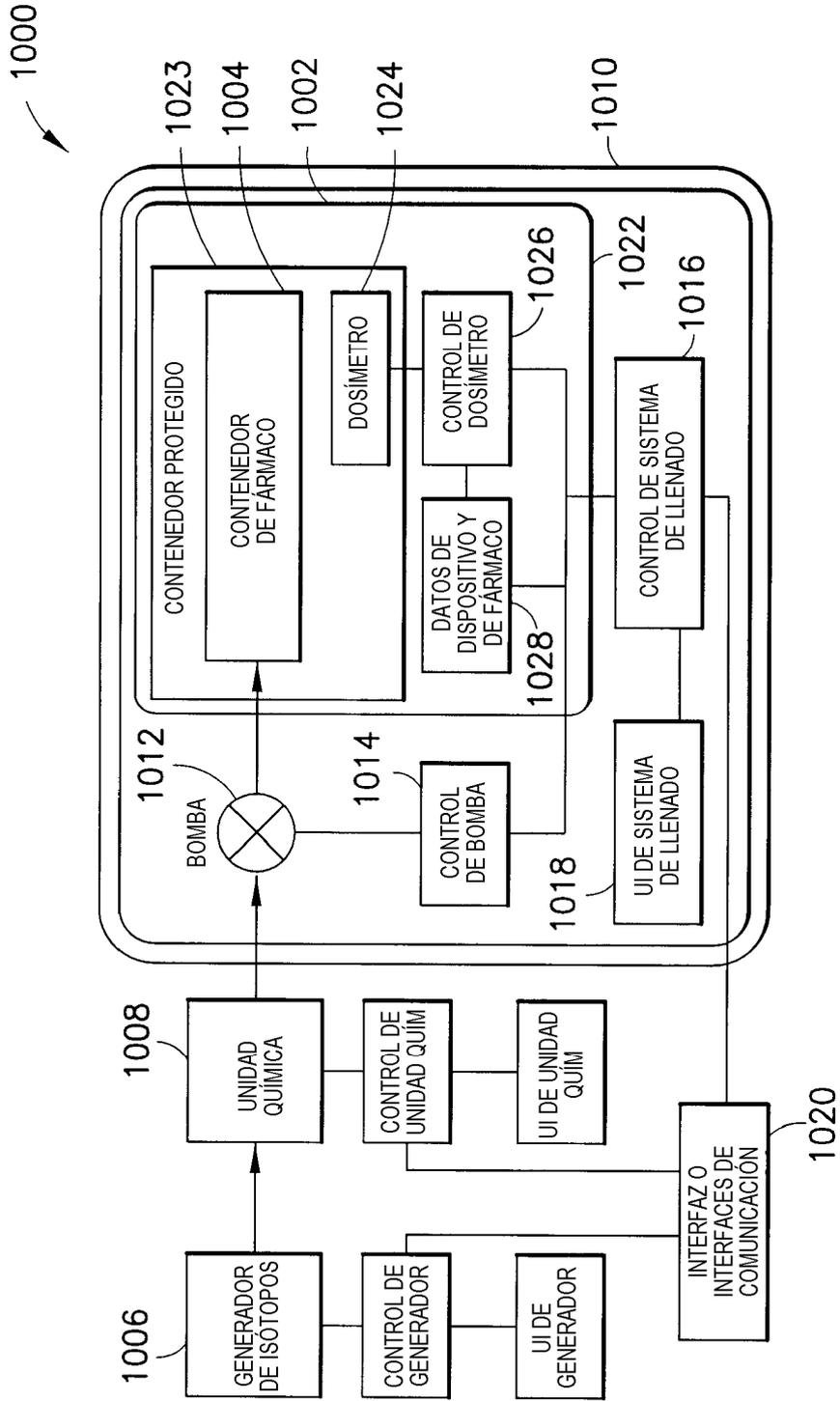


FIG.14A

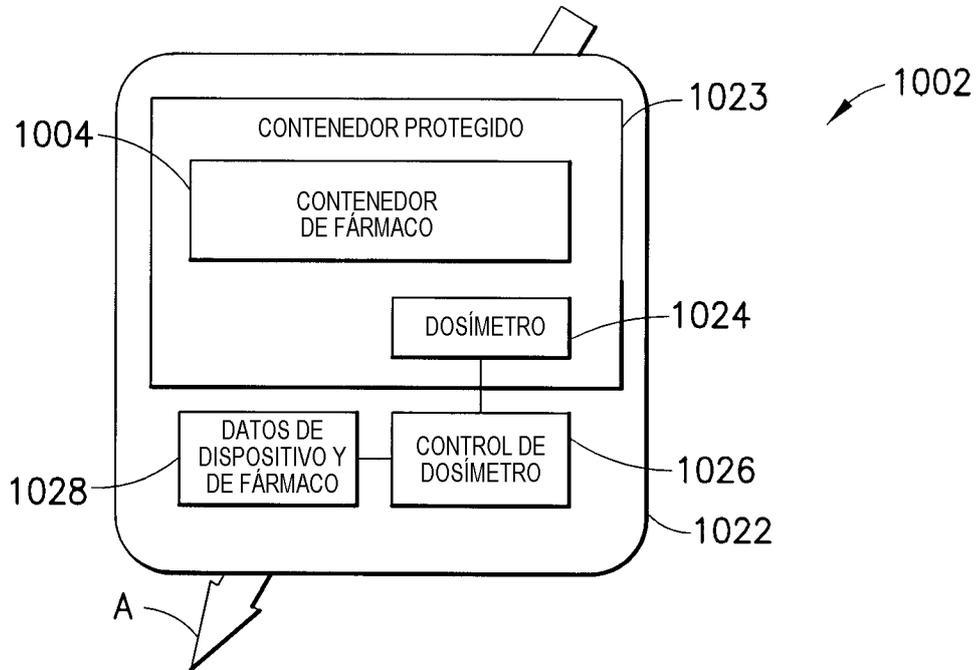


FIG.14B

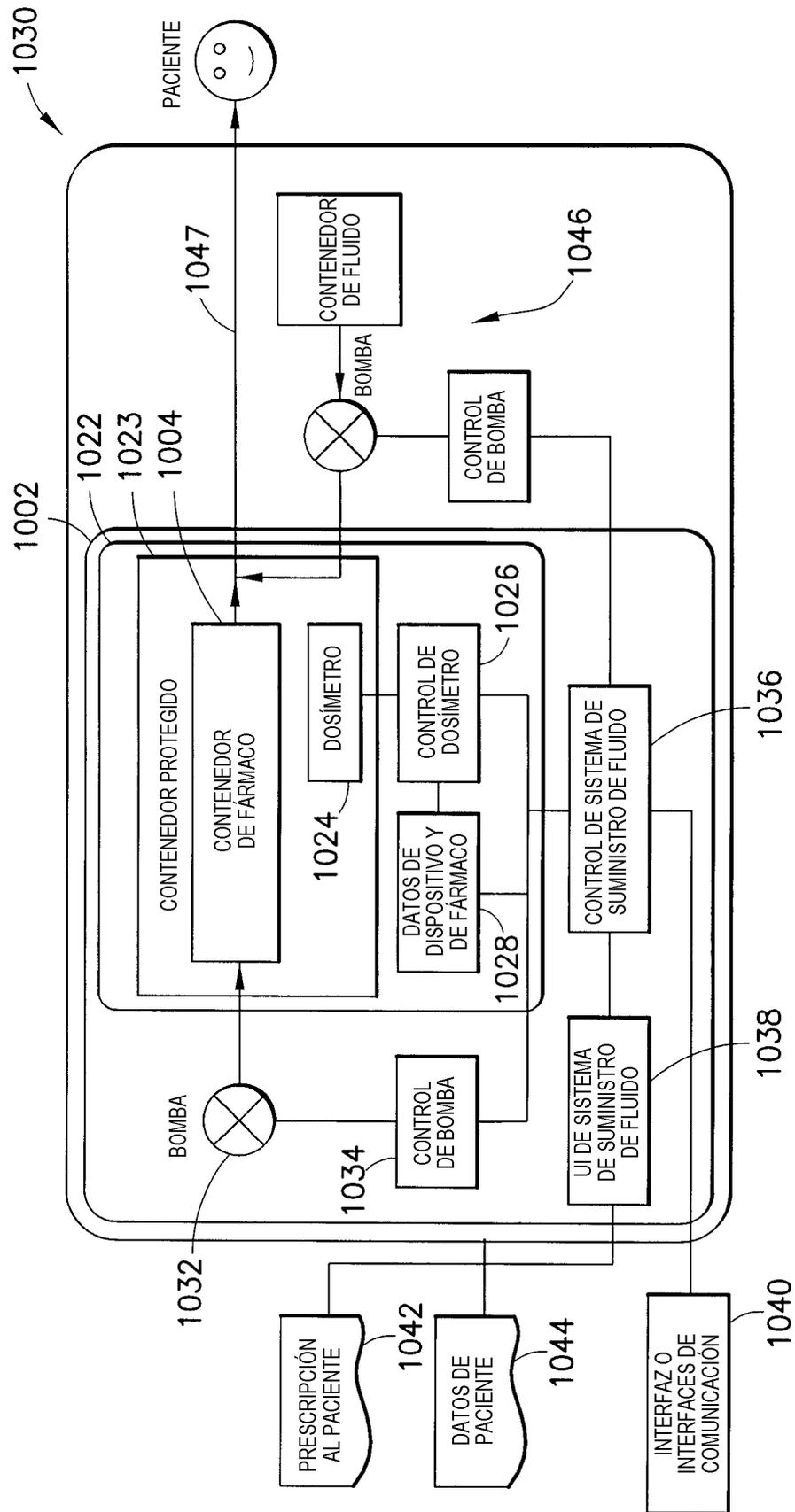
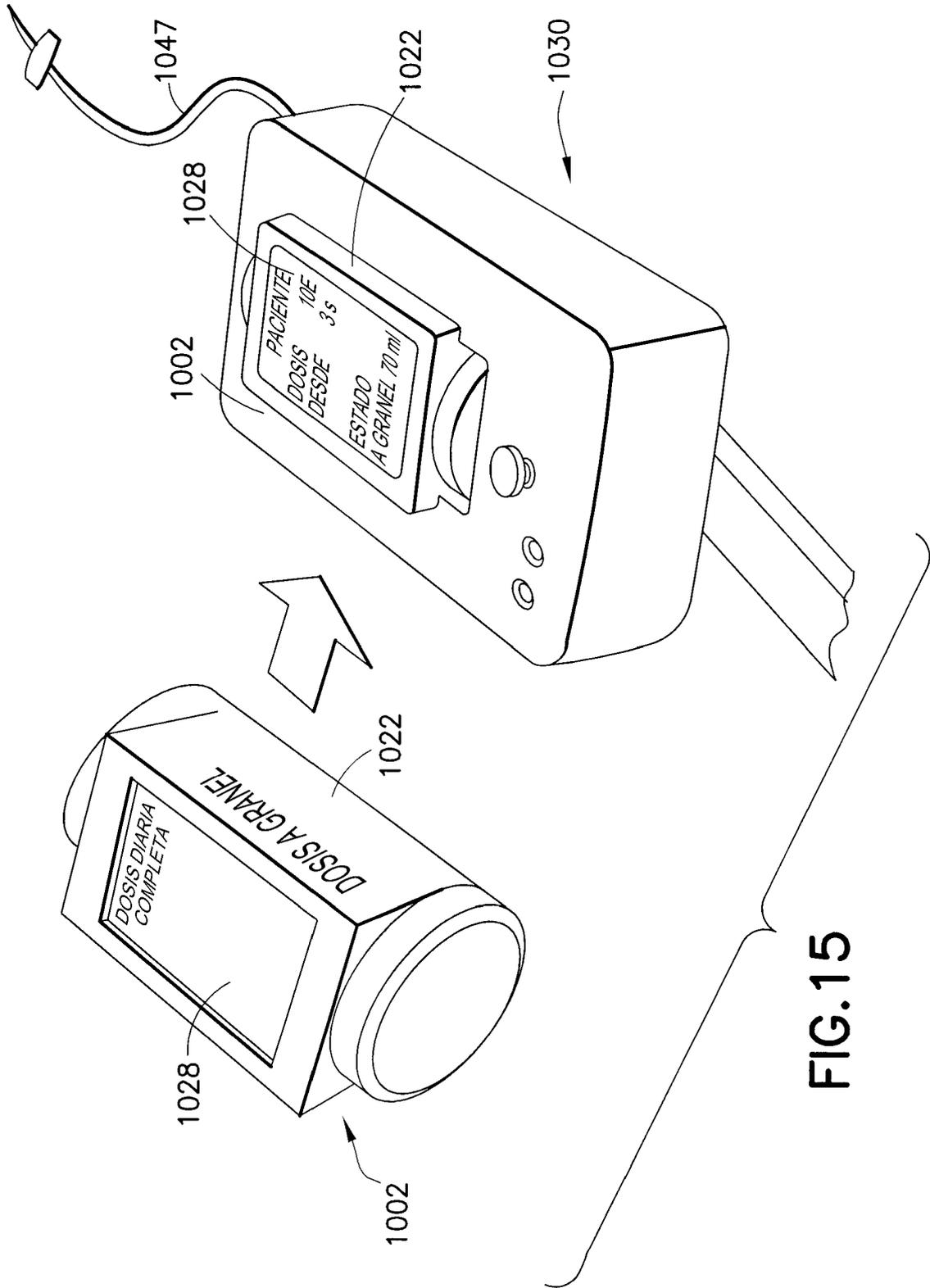


FIG. 14C



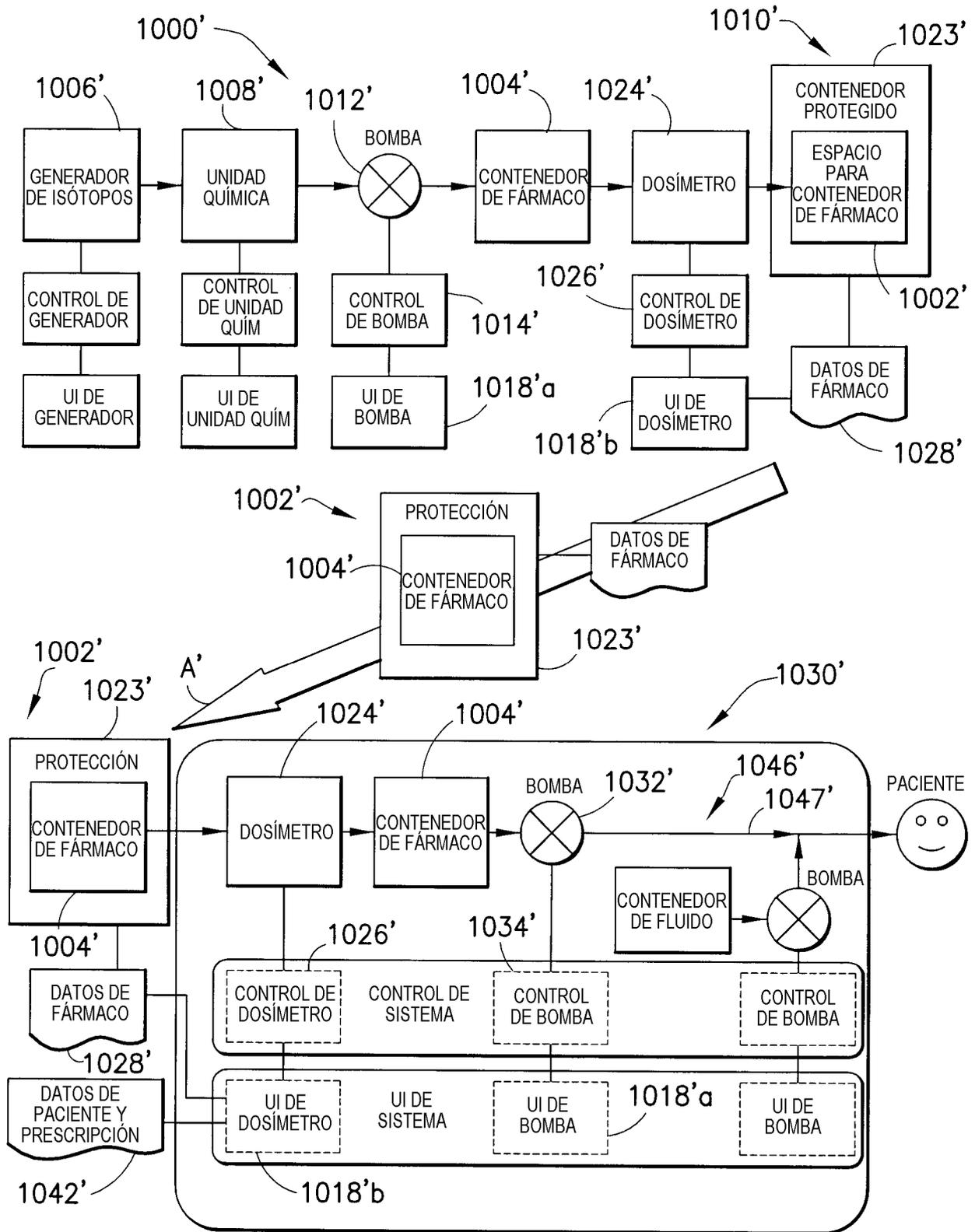


FIG. 16

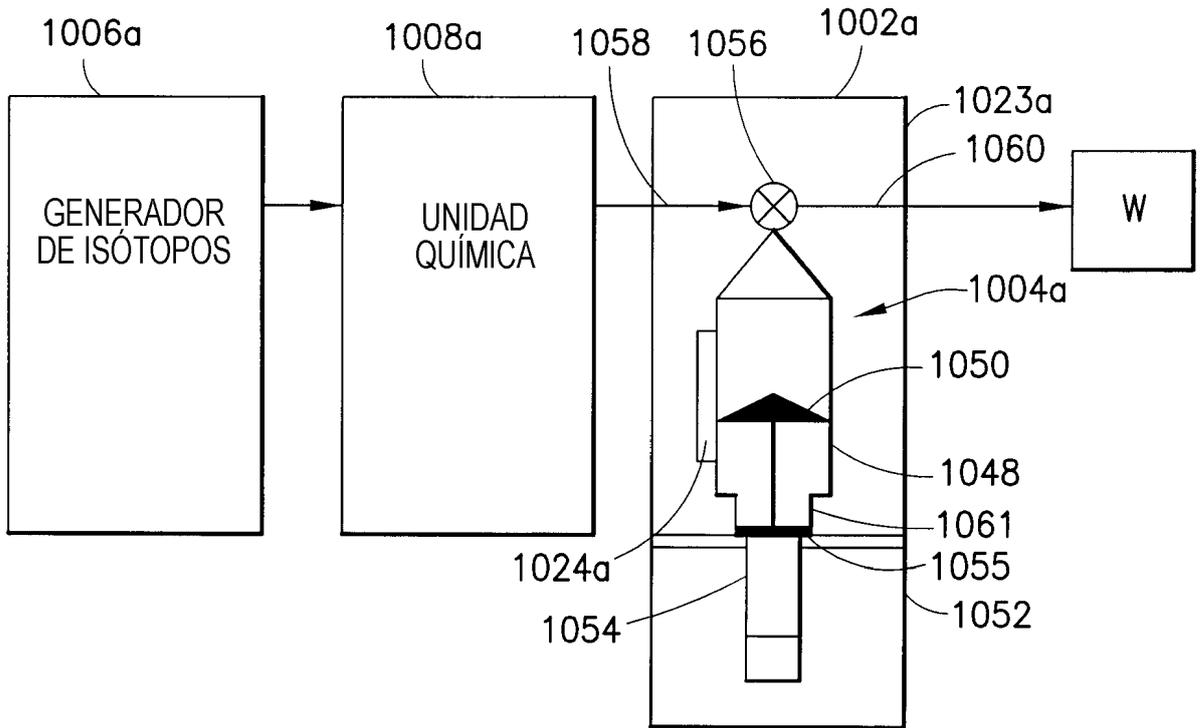


FIG.17

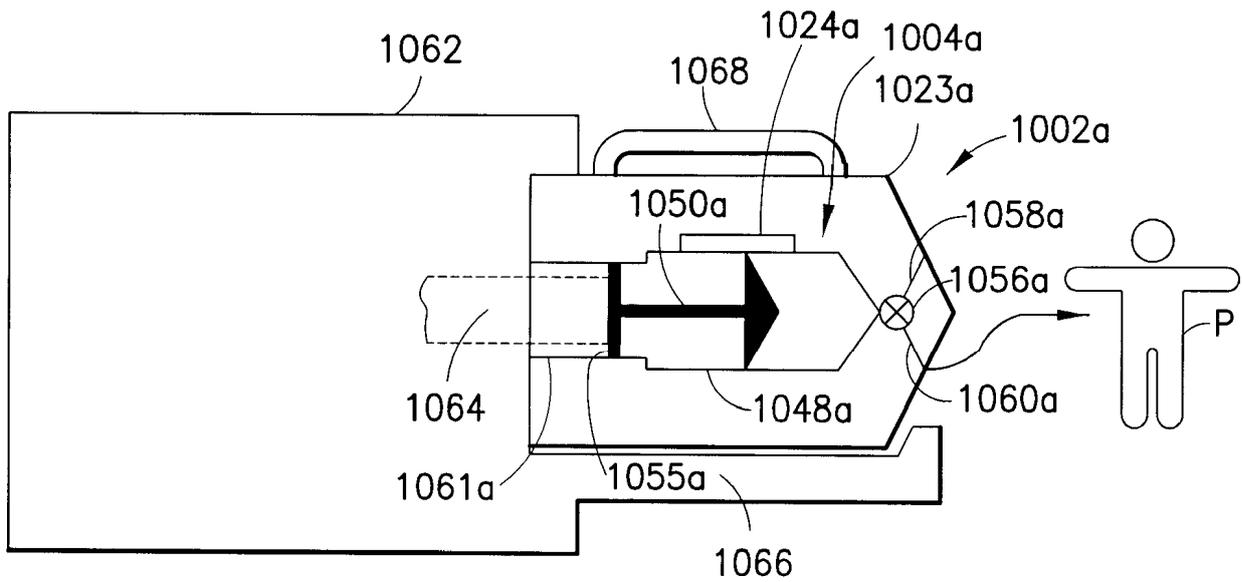


FIG.18

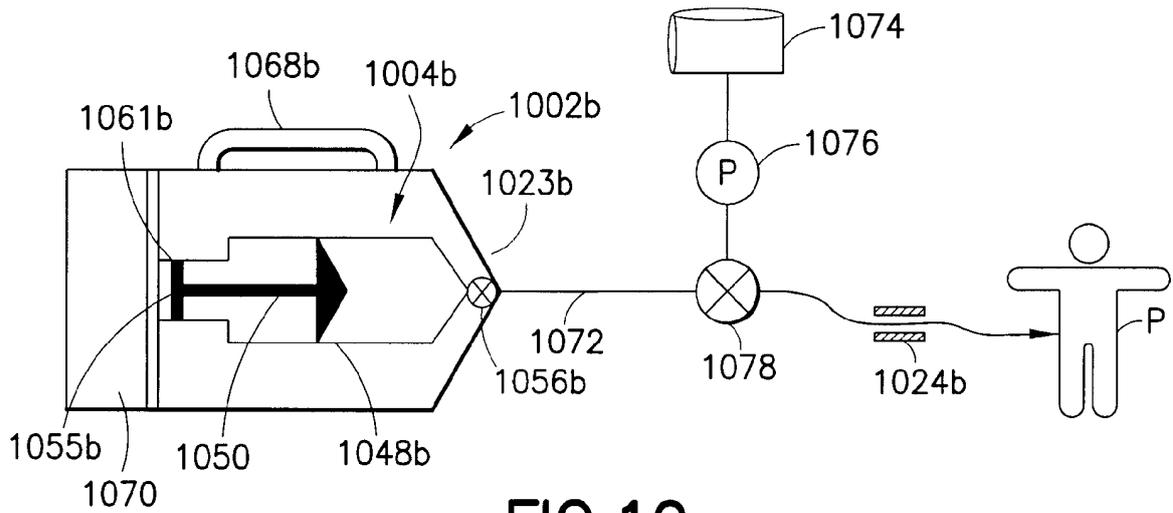


FIG. 19

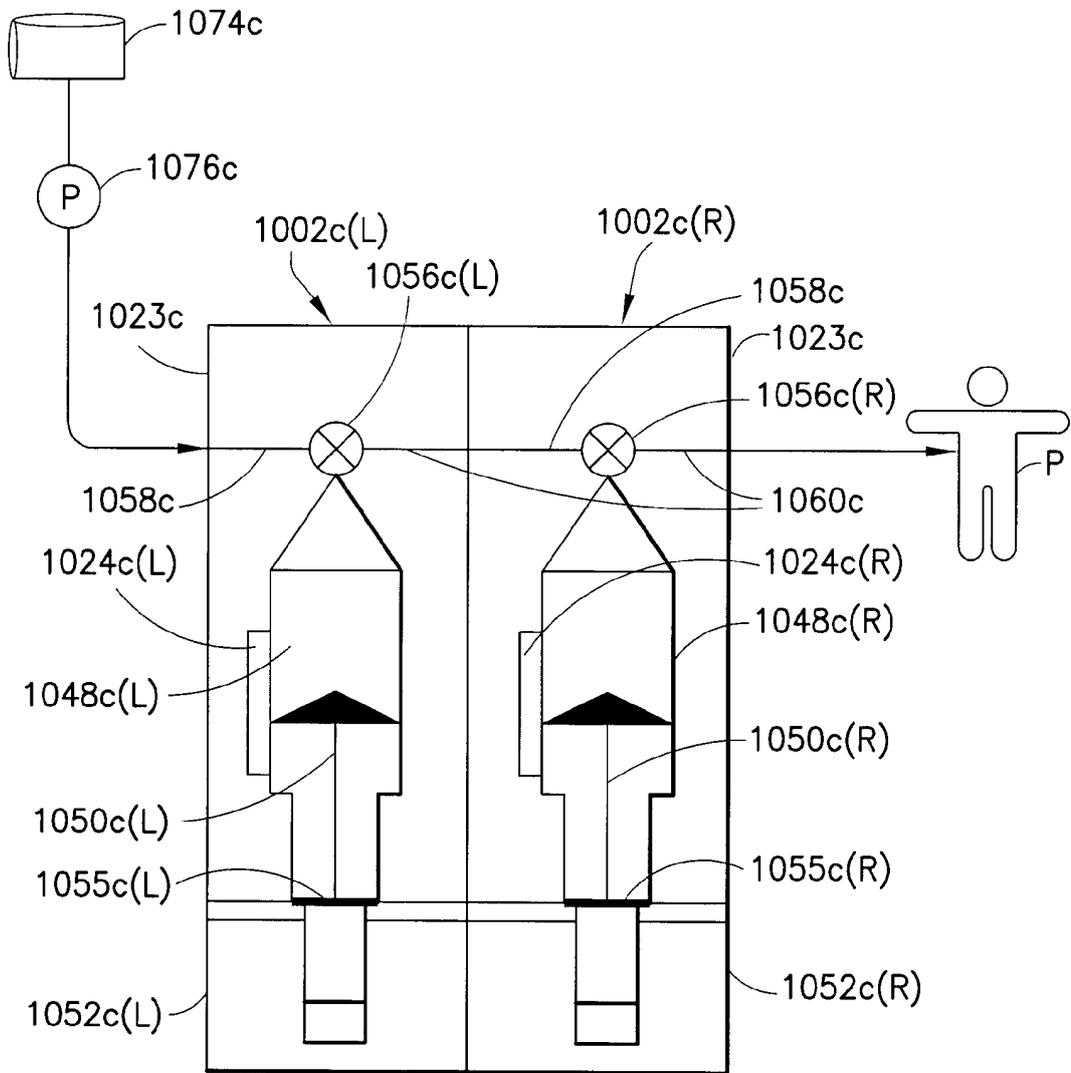


FIG. 20

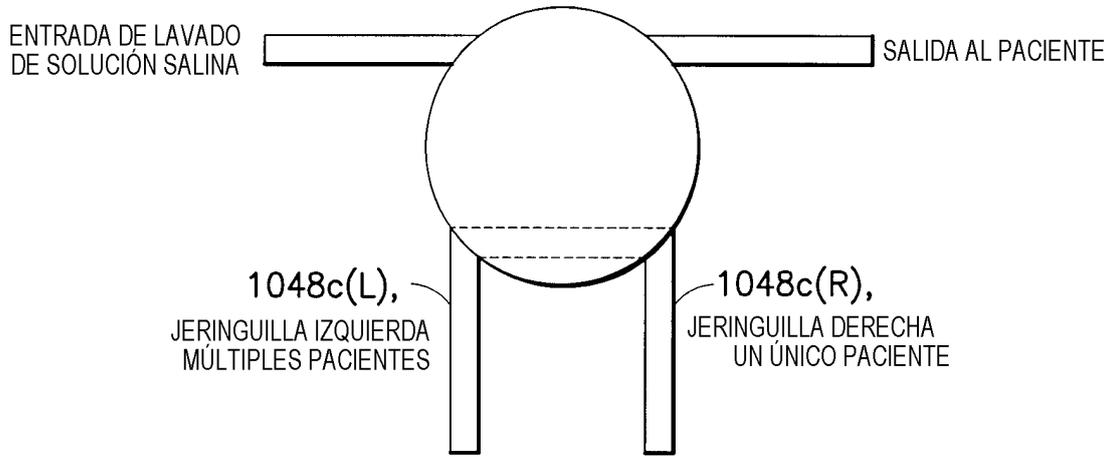


FIG.21

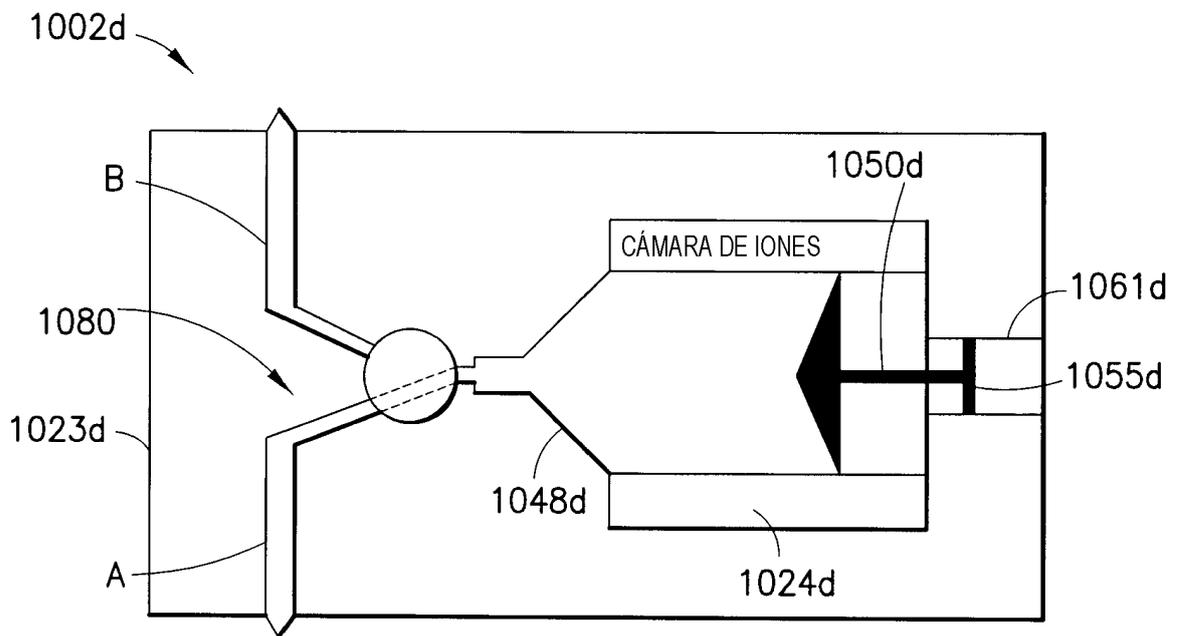


FIG.22A

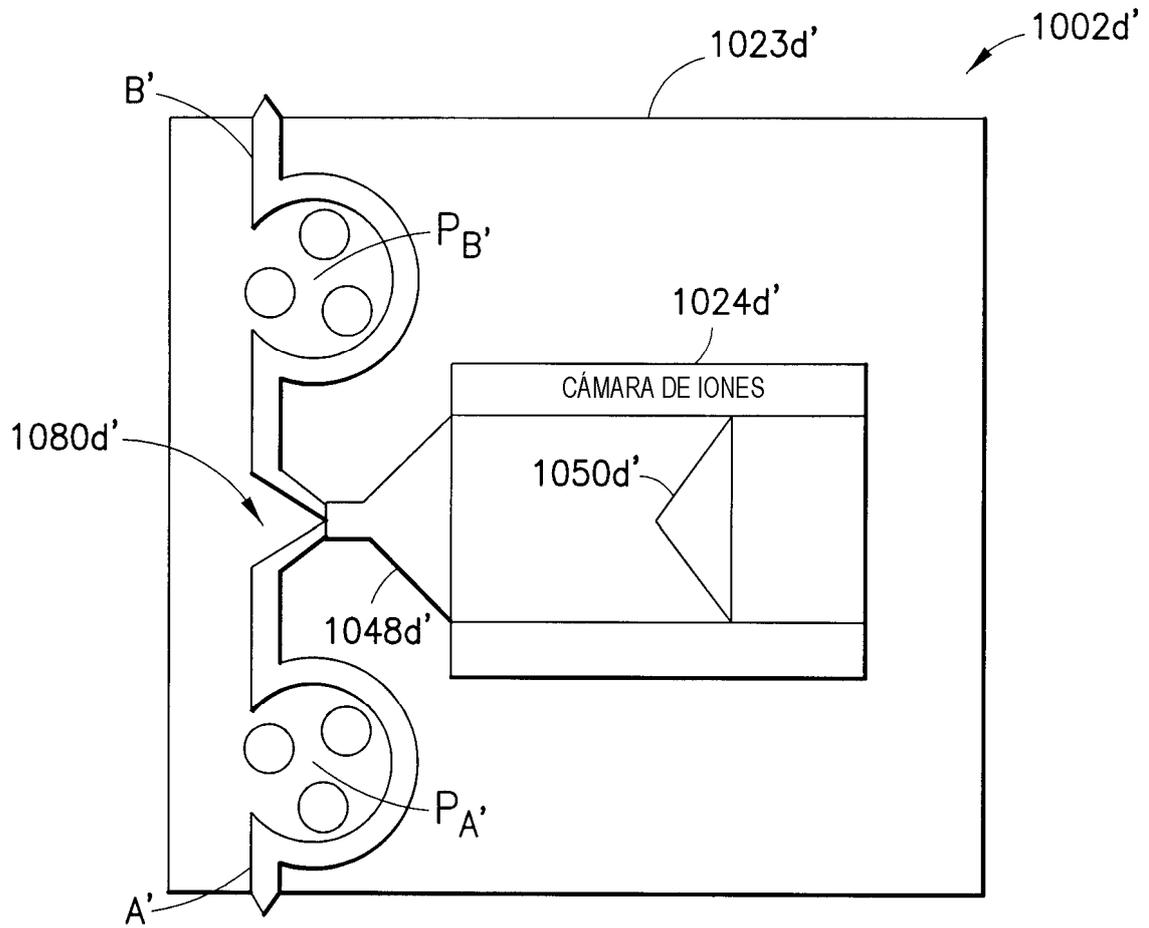


FIG.22B

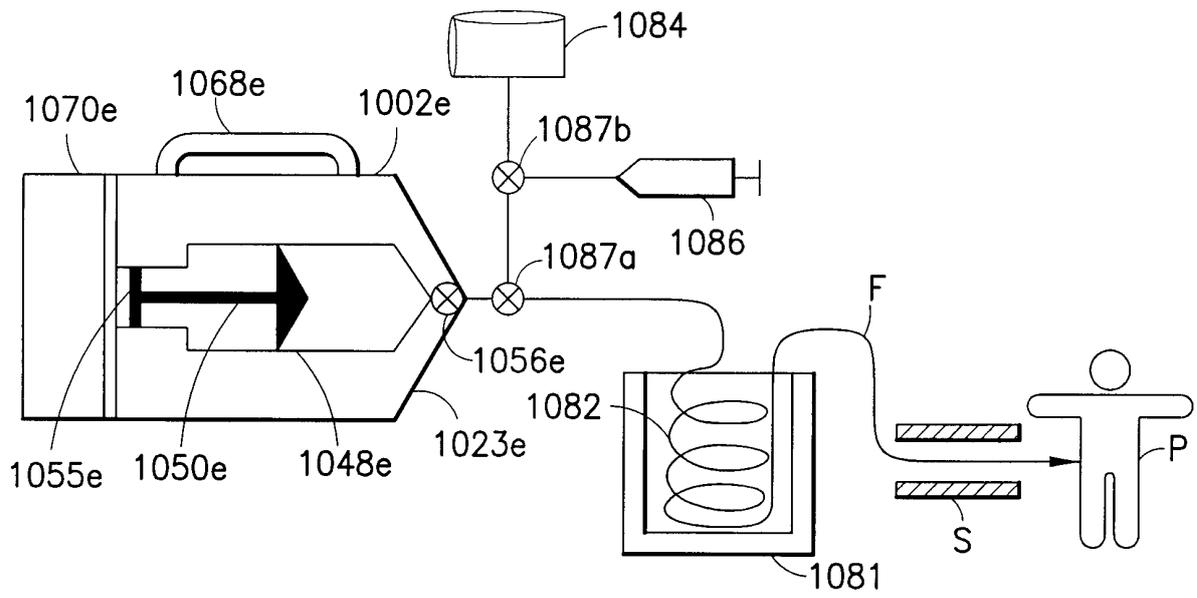


FIG. 23

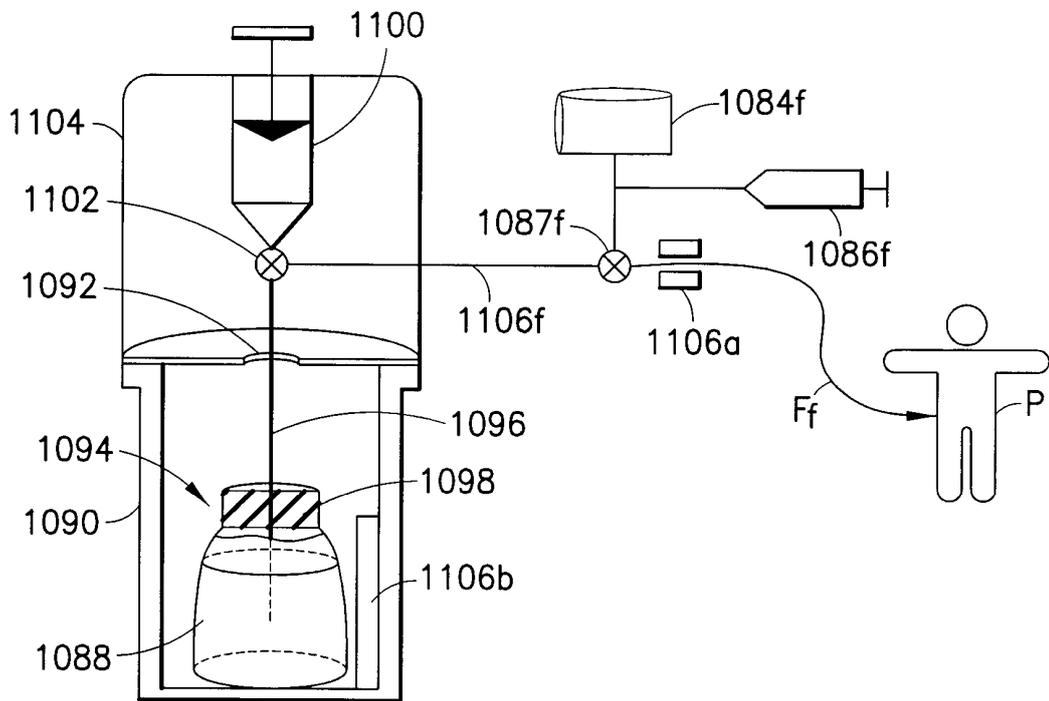


FIG. 24

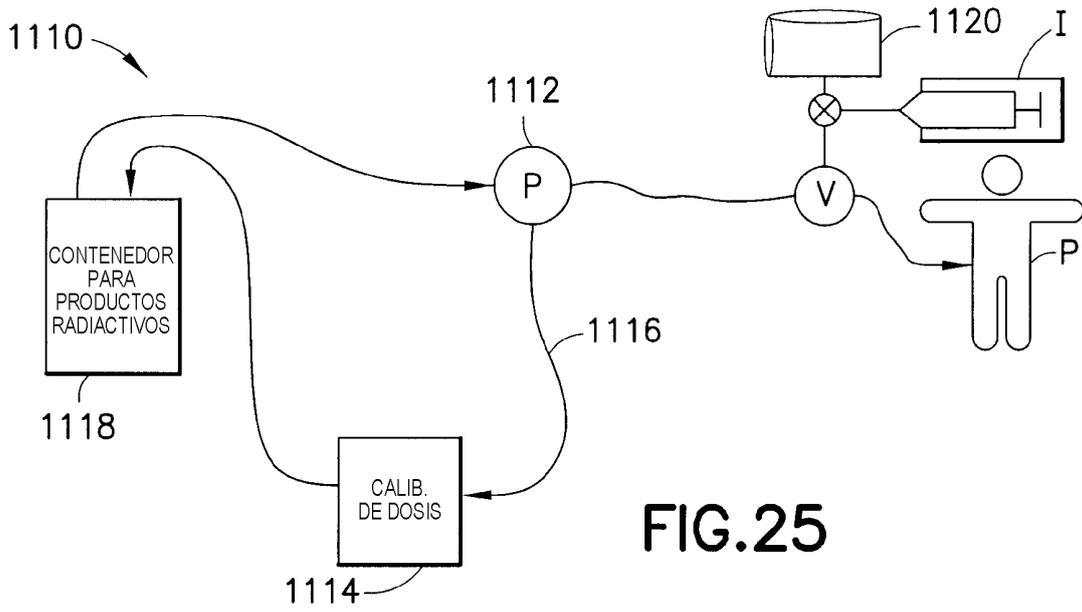


FIG. 25

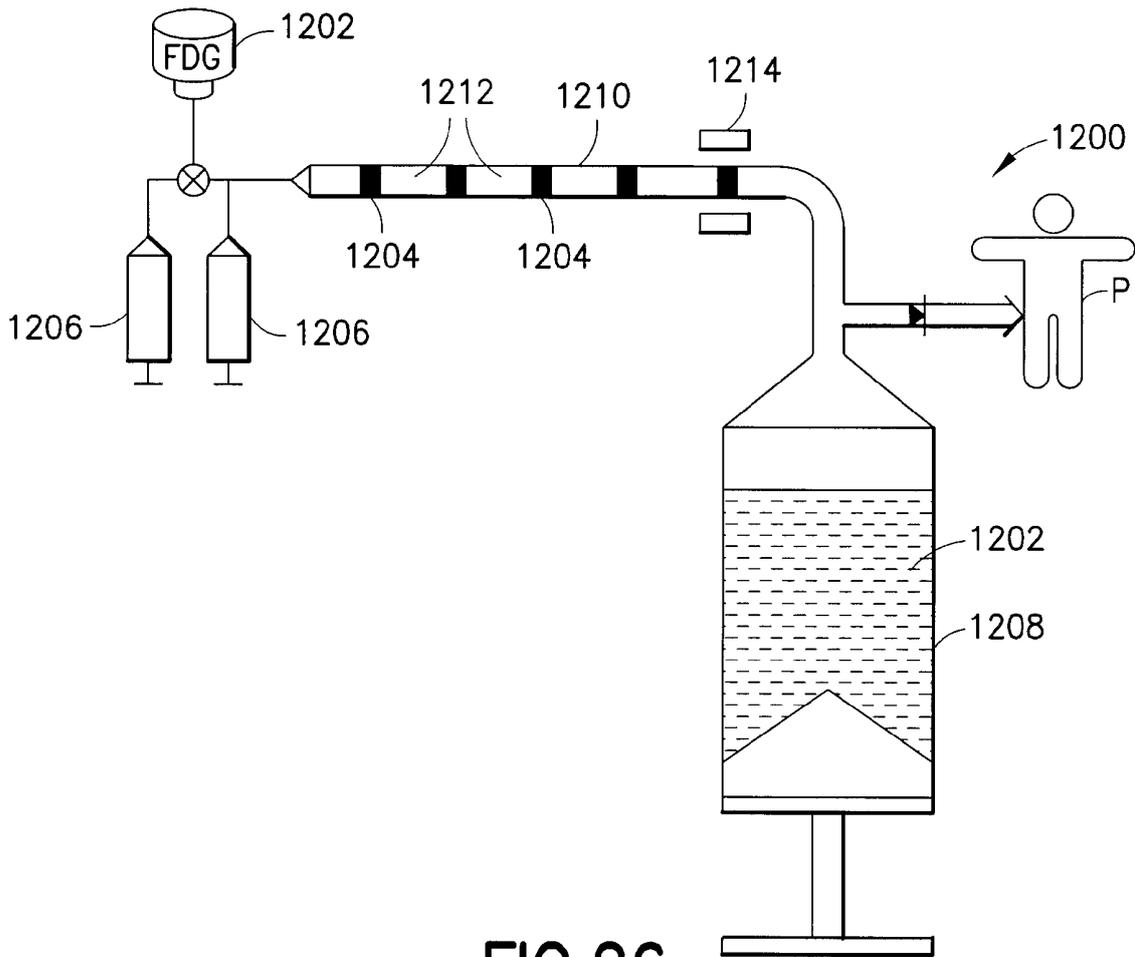
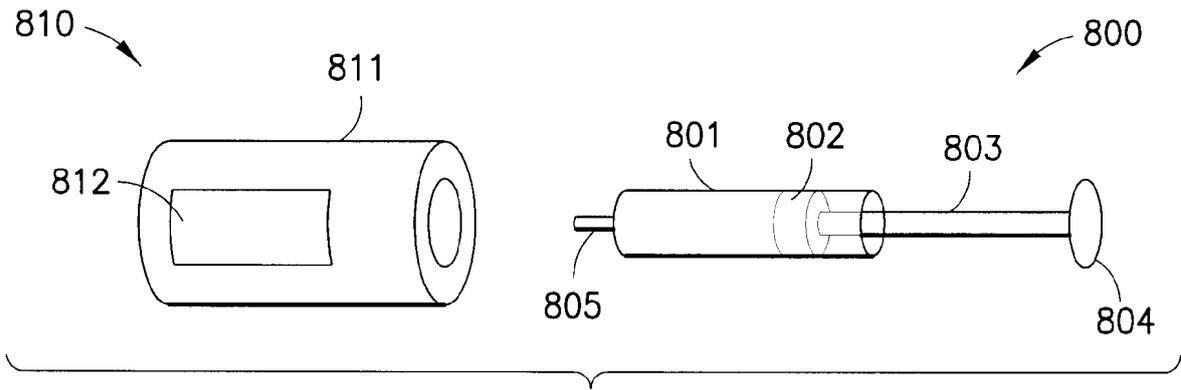
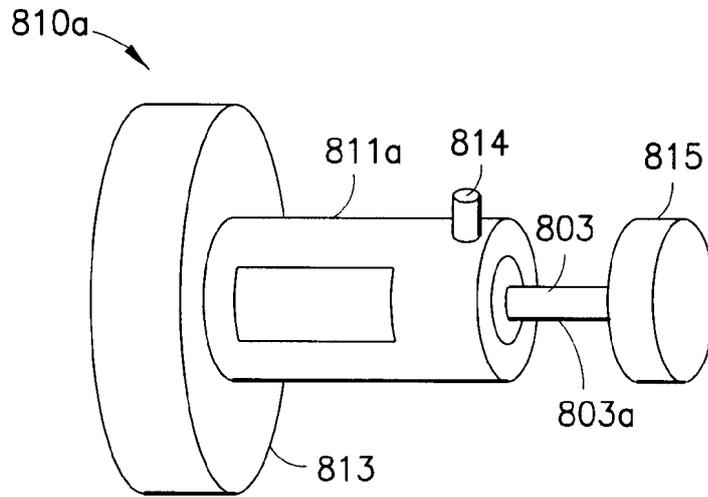


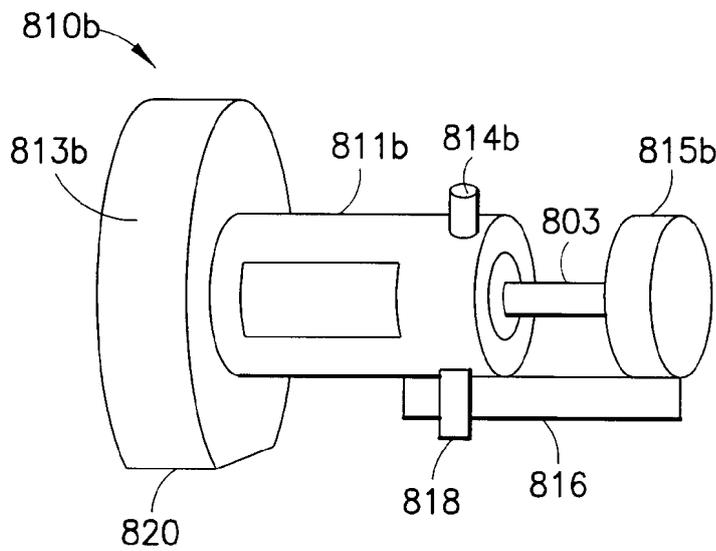
FIG. 26



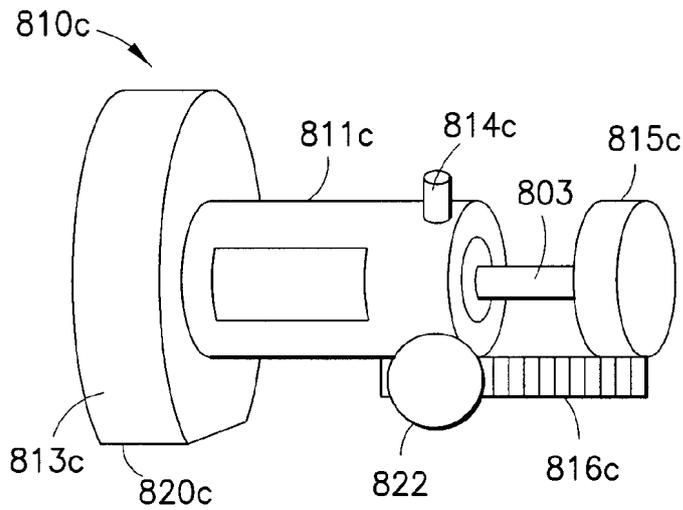
**FIG.27**  
TÉCNICA ANTERIOR



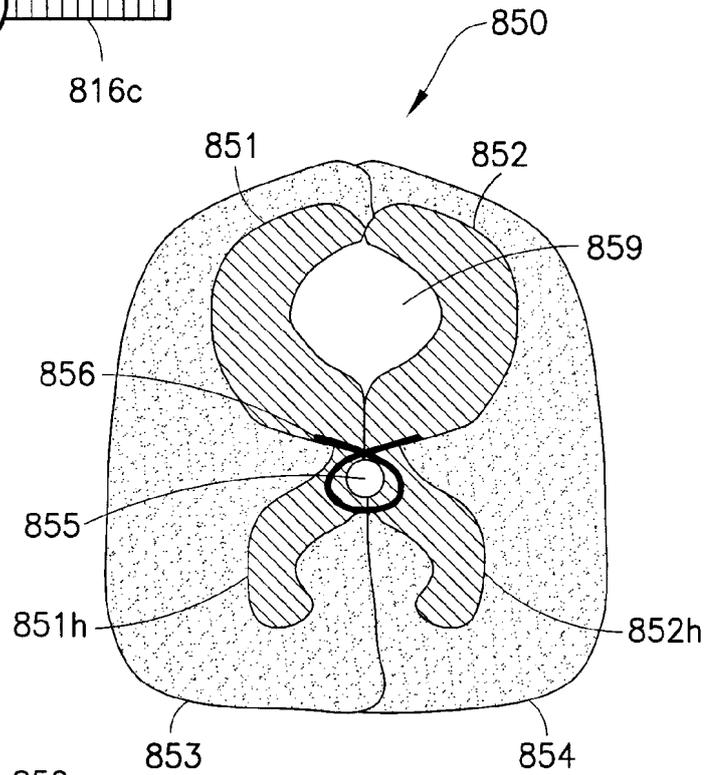
**FIG.28**



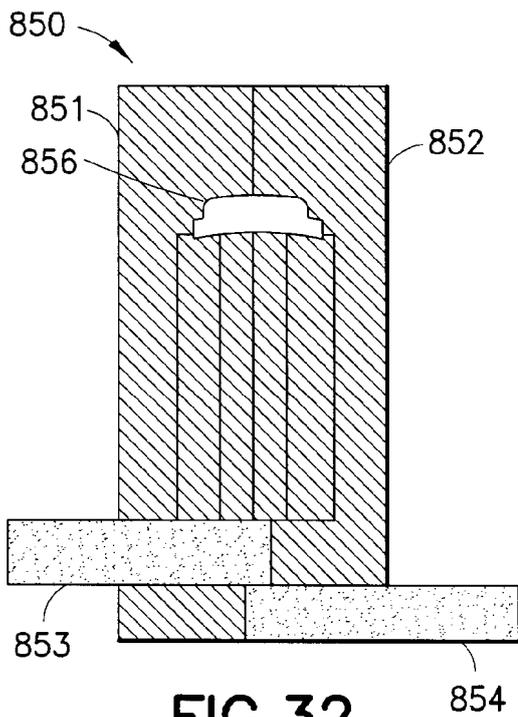
**FIG.29**



**FIG.30**



**FIG.31**



**FIG.32**

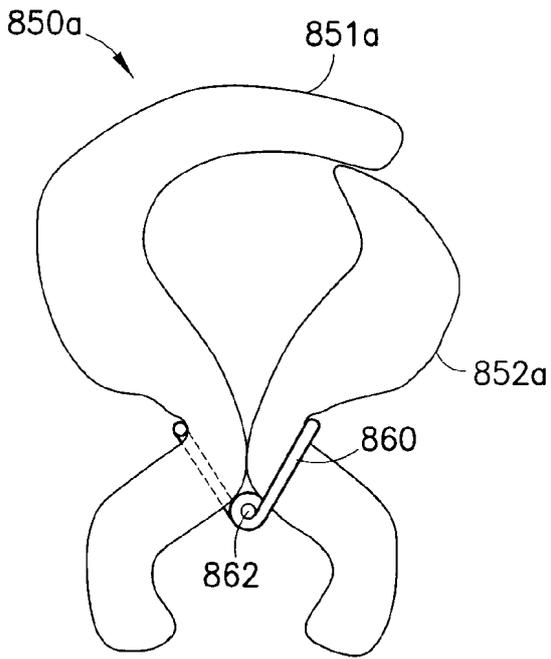


FIG. 33

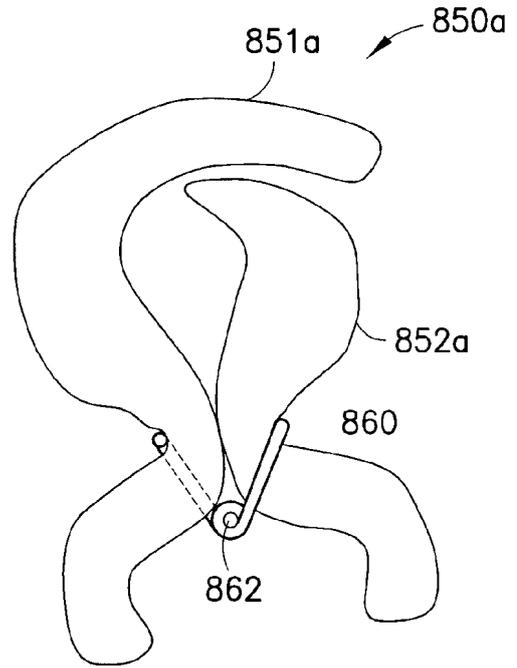


FIG. 34

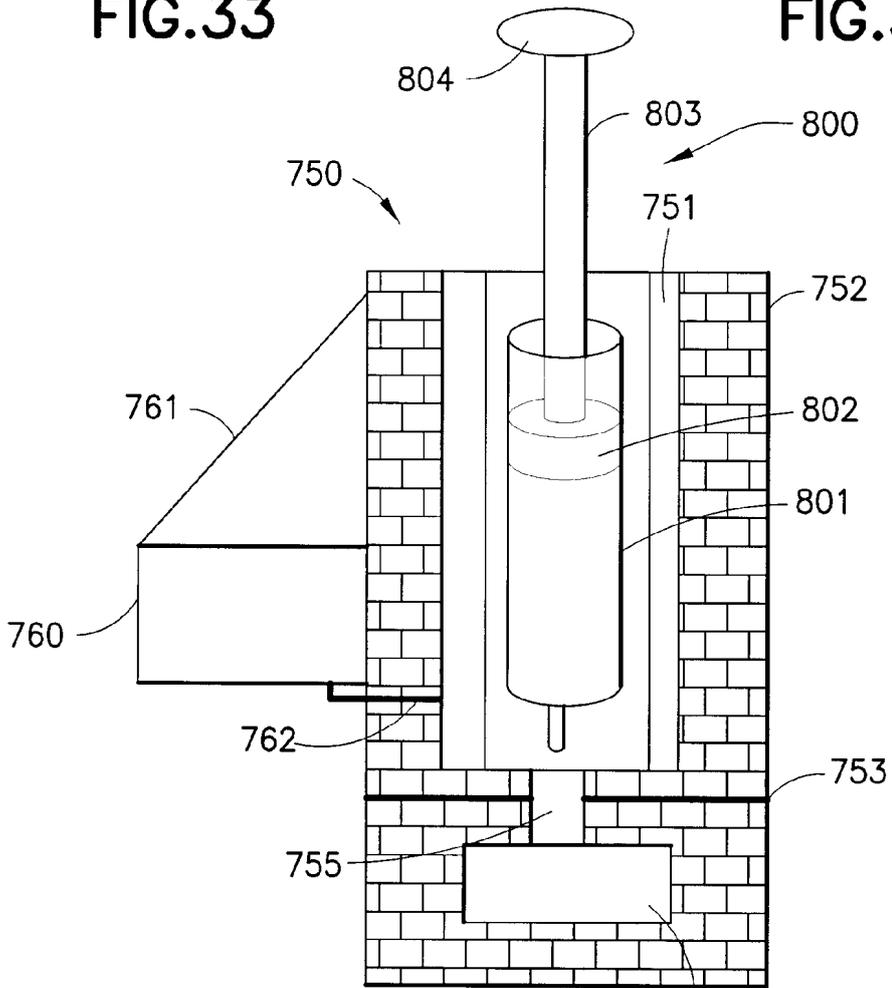


FIG. 35A

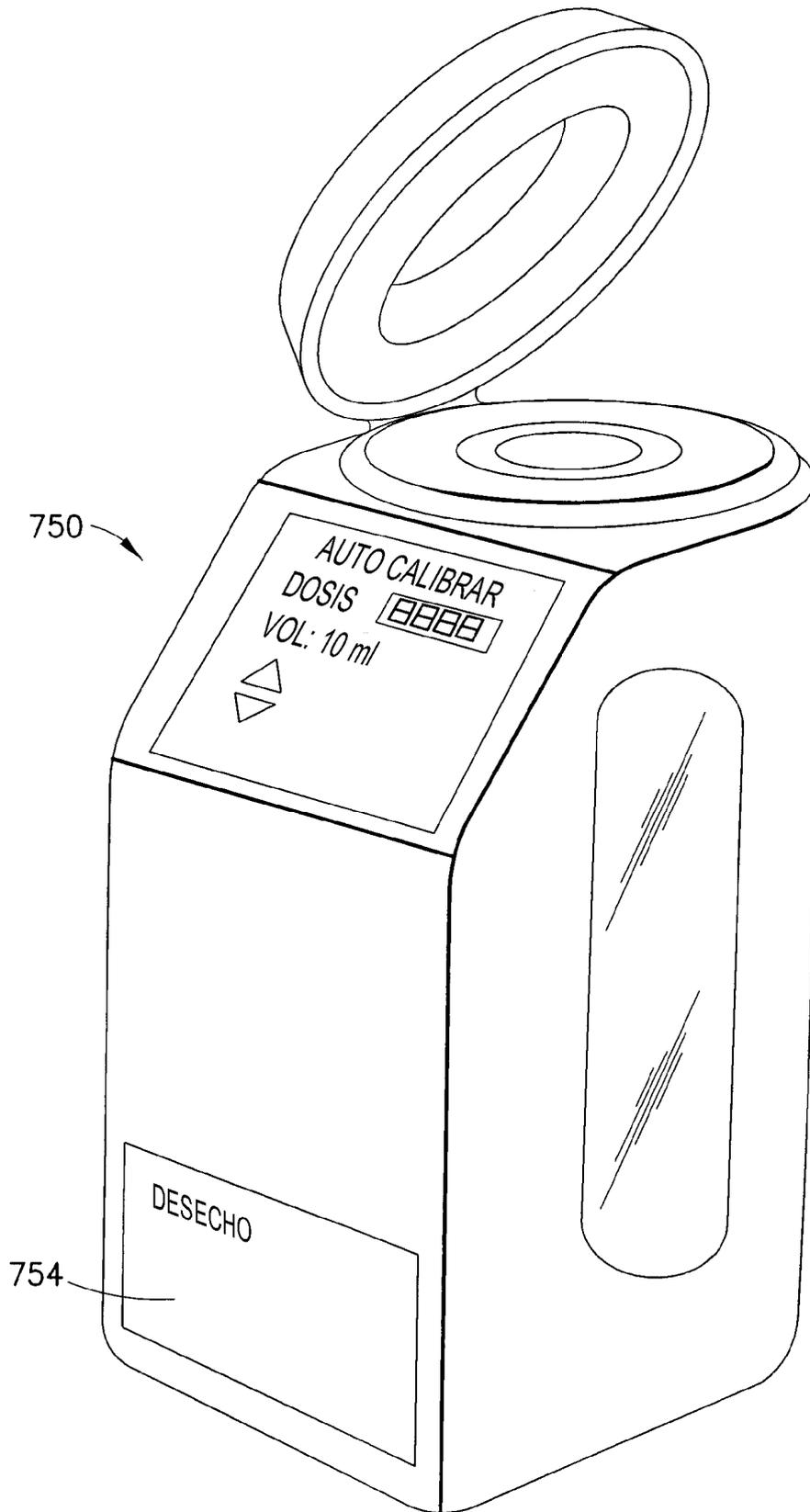
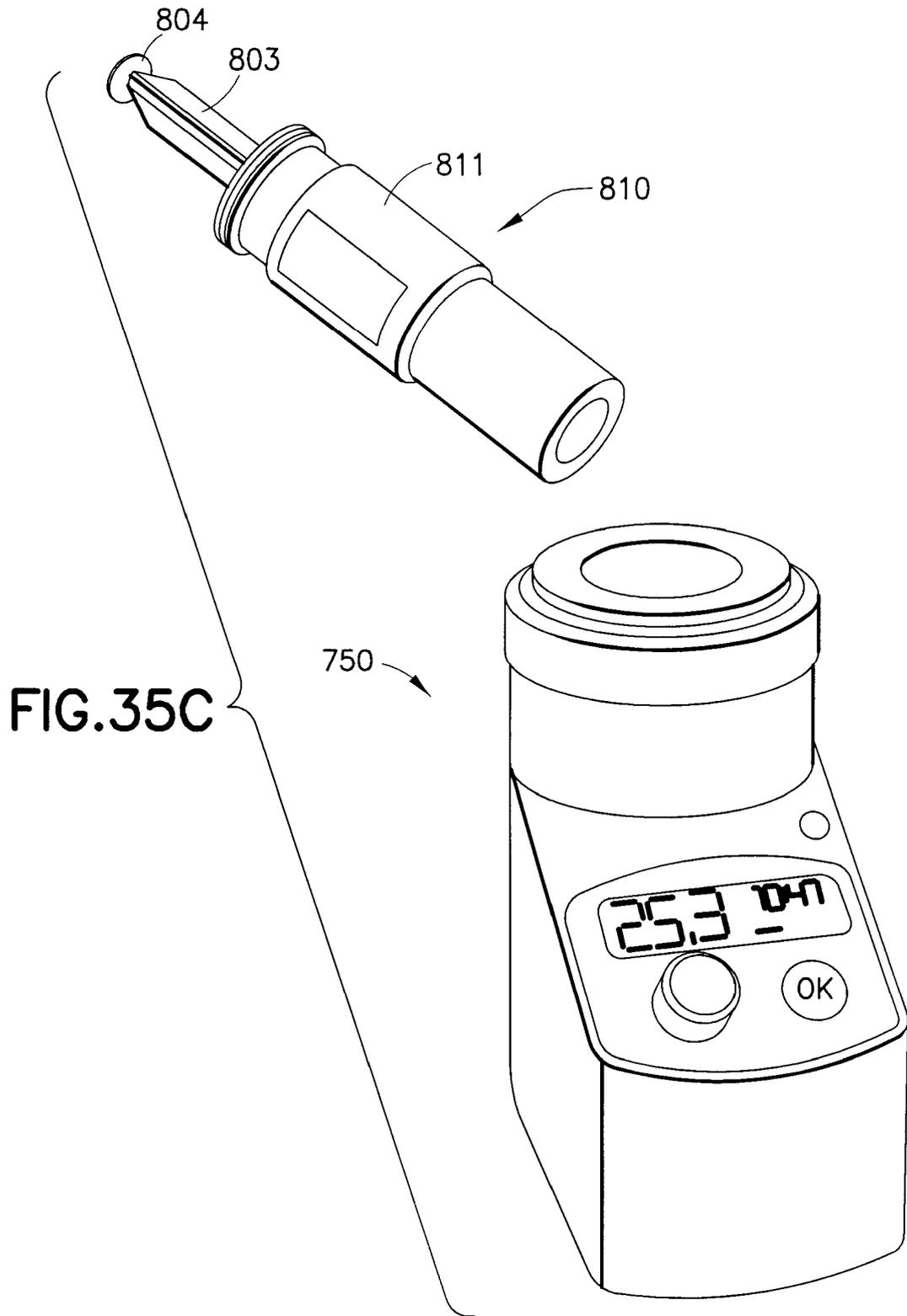


FIG.35B



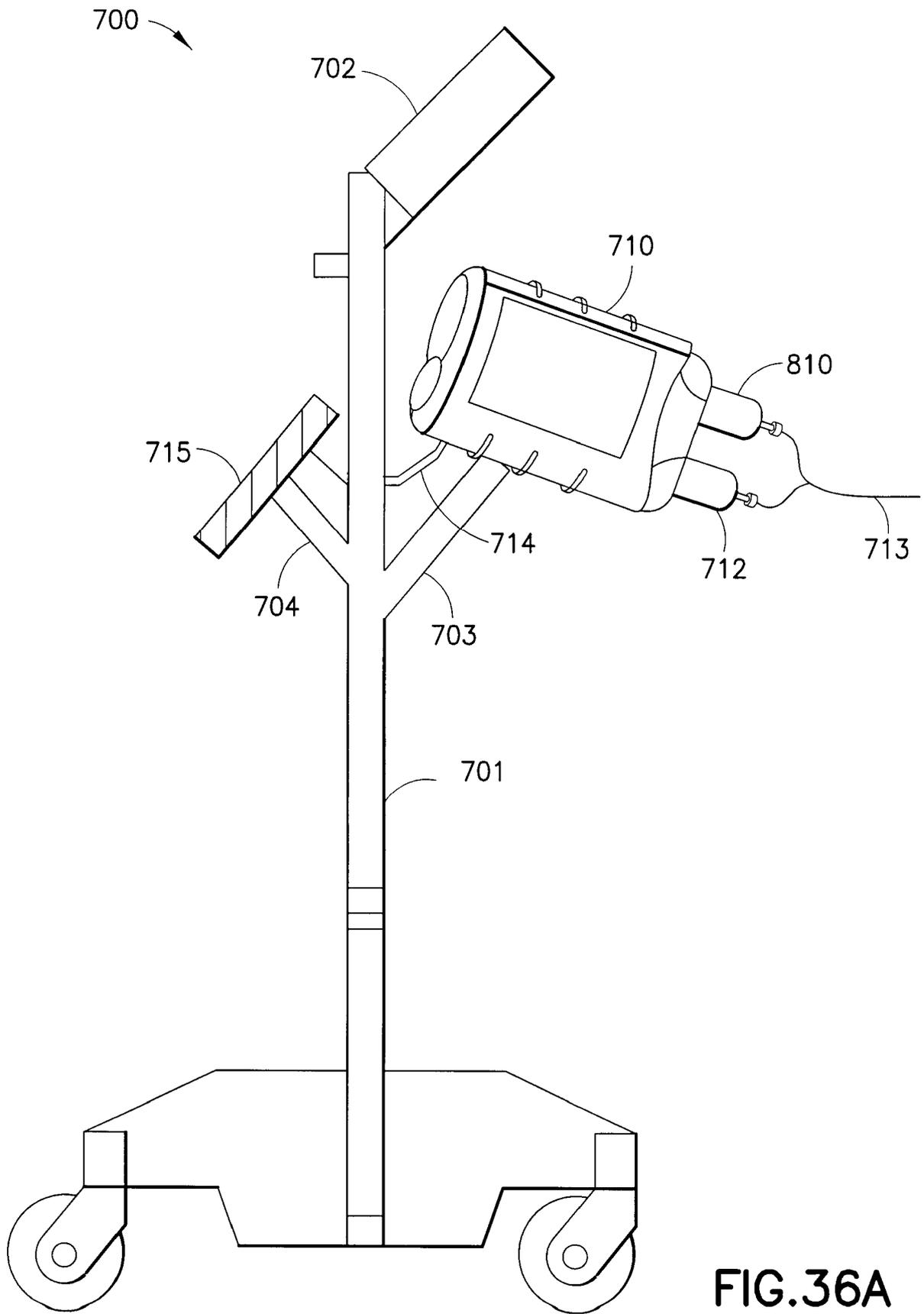


FIG.36A

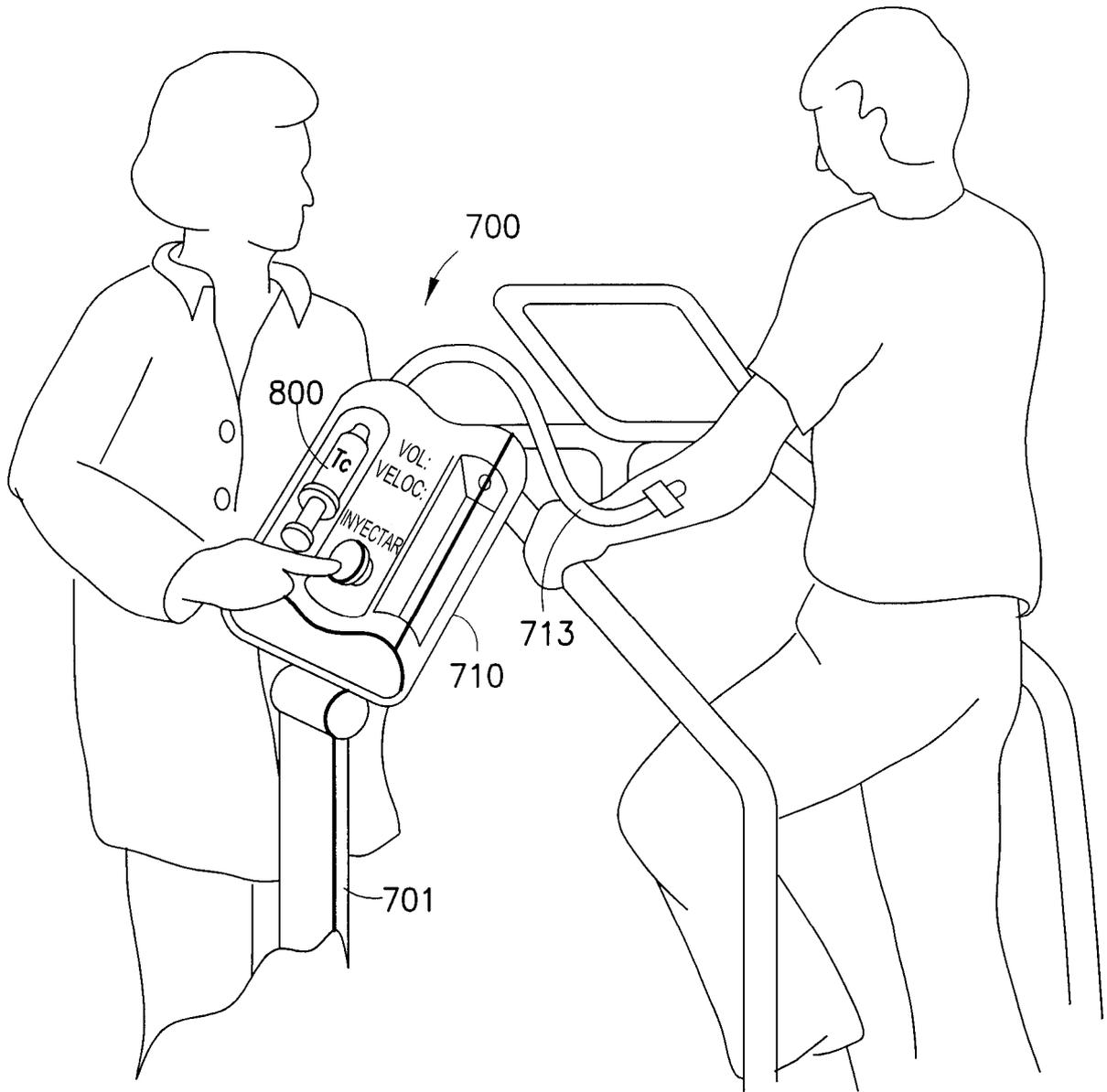
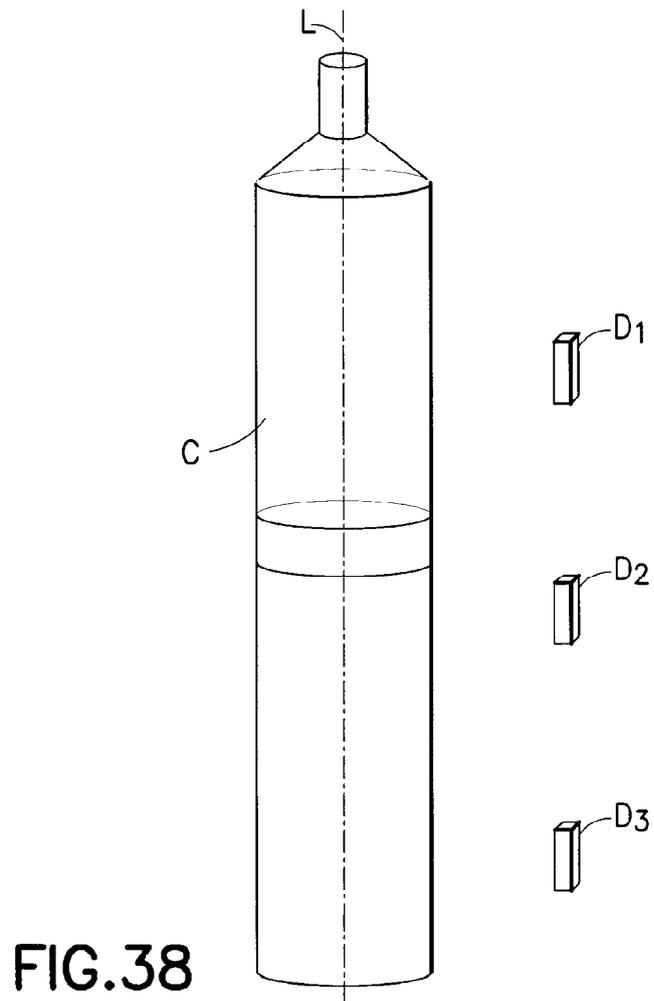
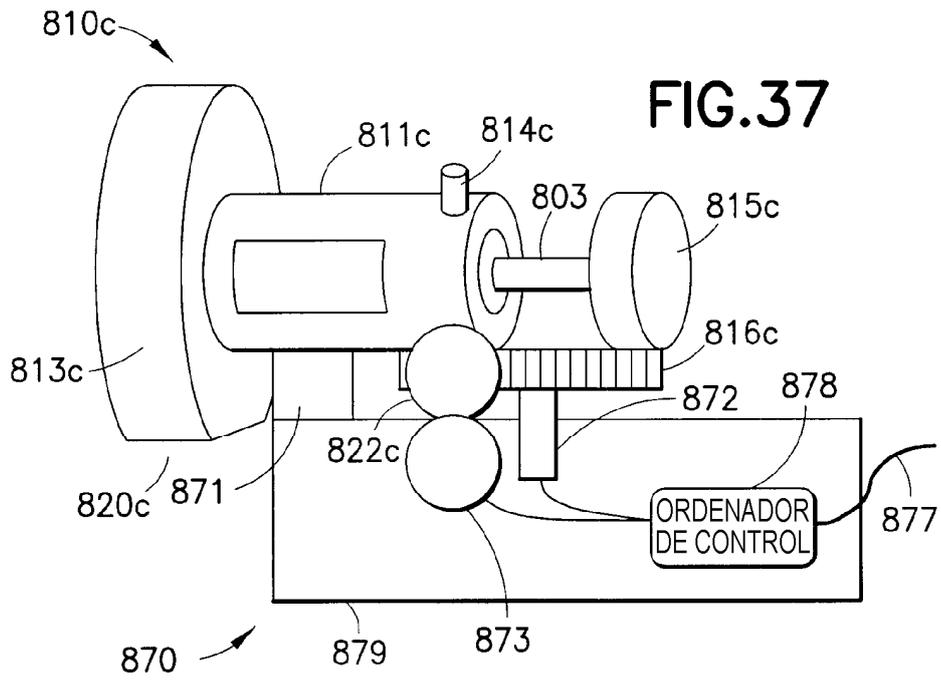


FIG.36B



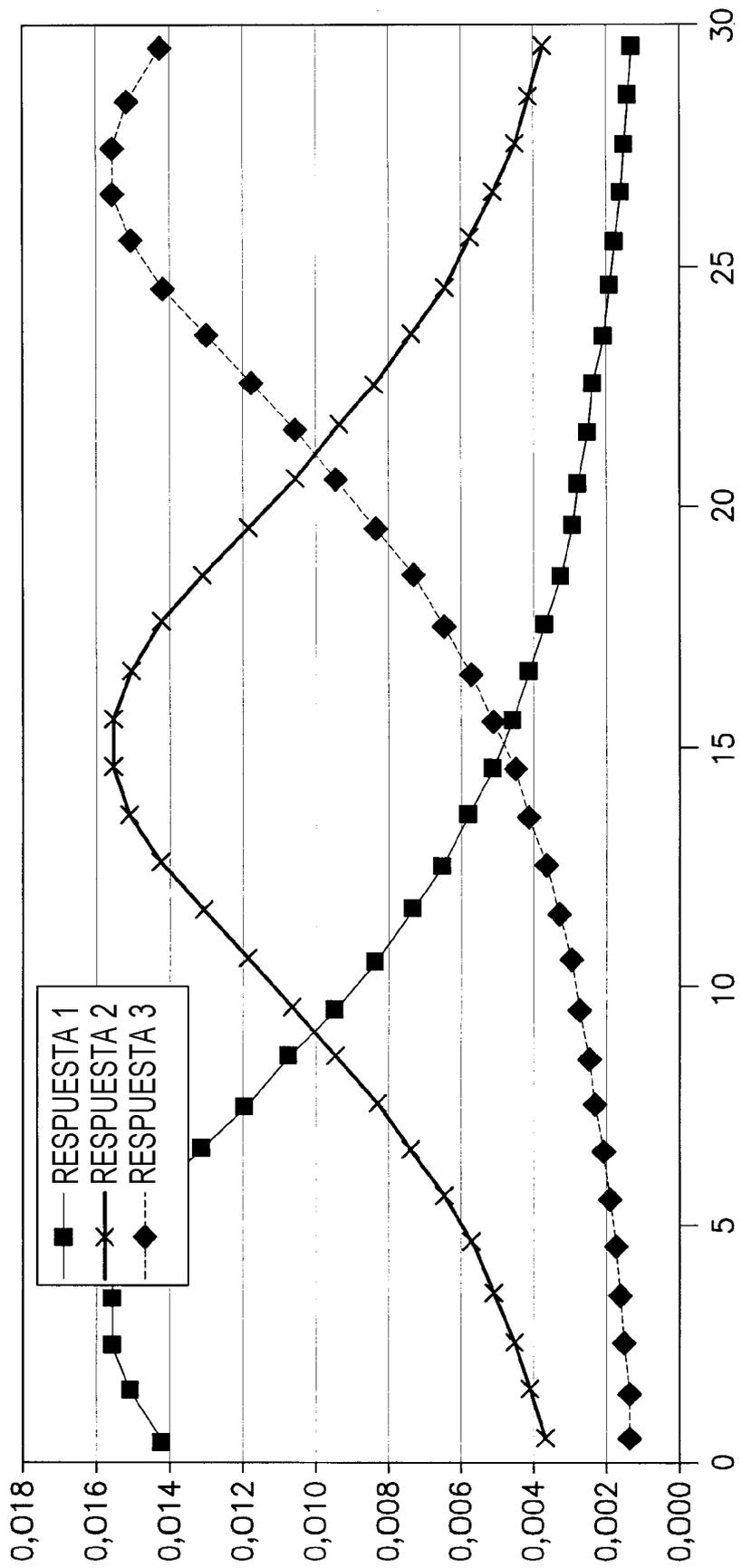


FIG.39A

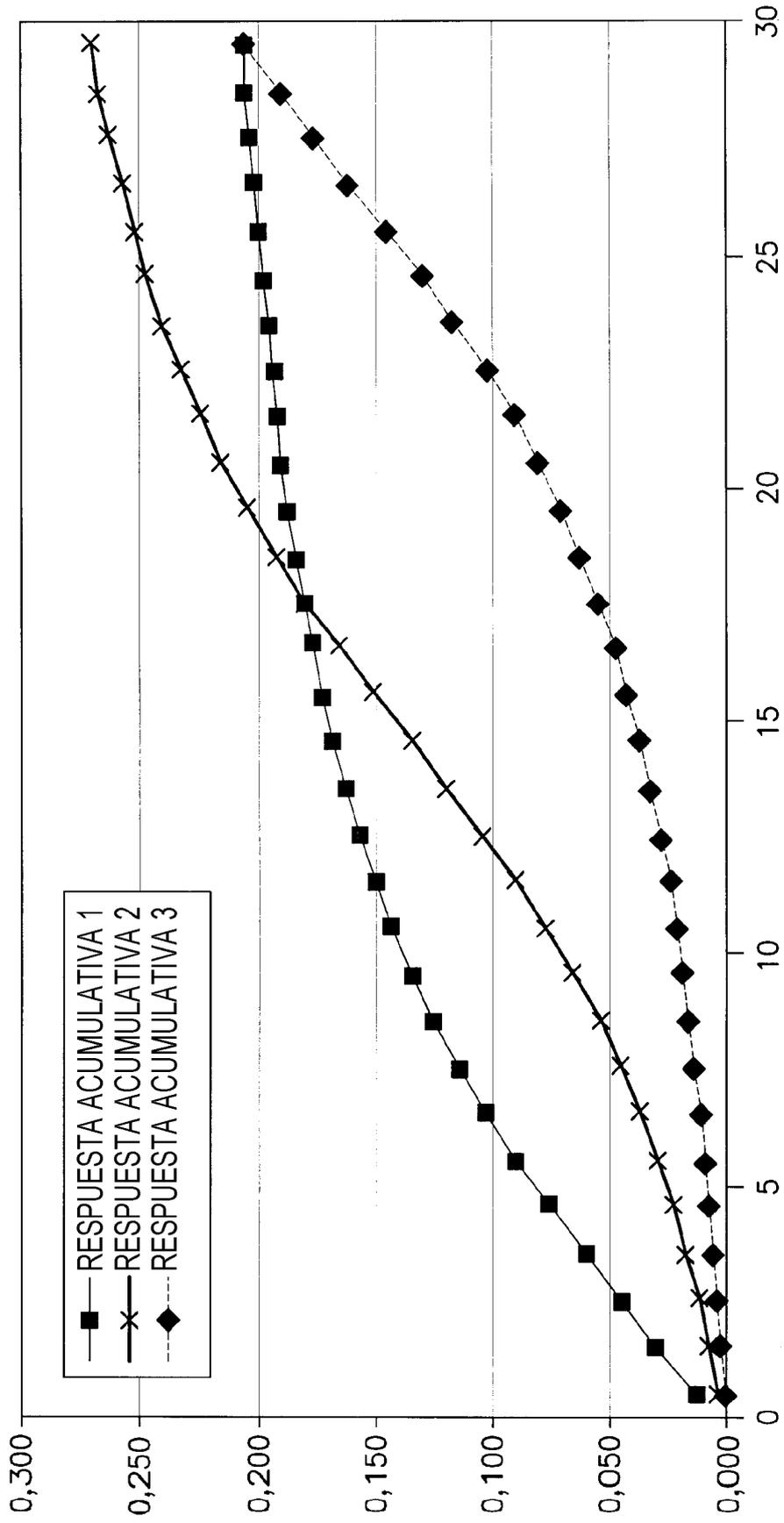


FIG.39B

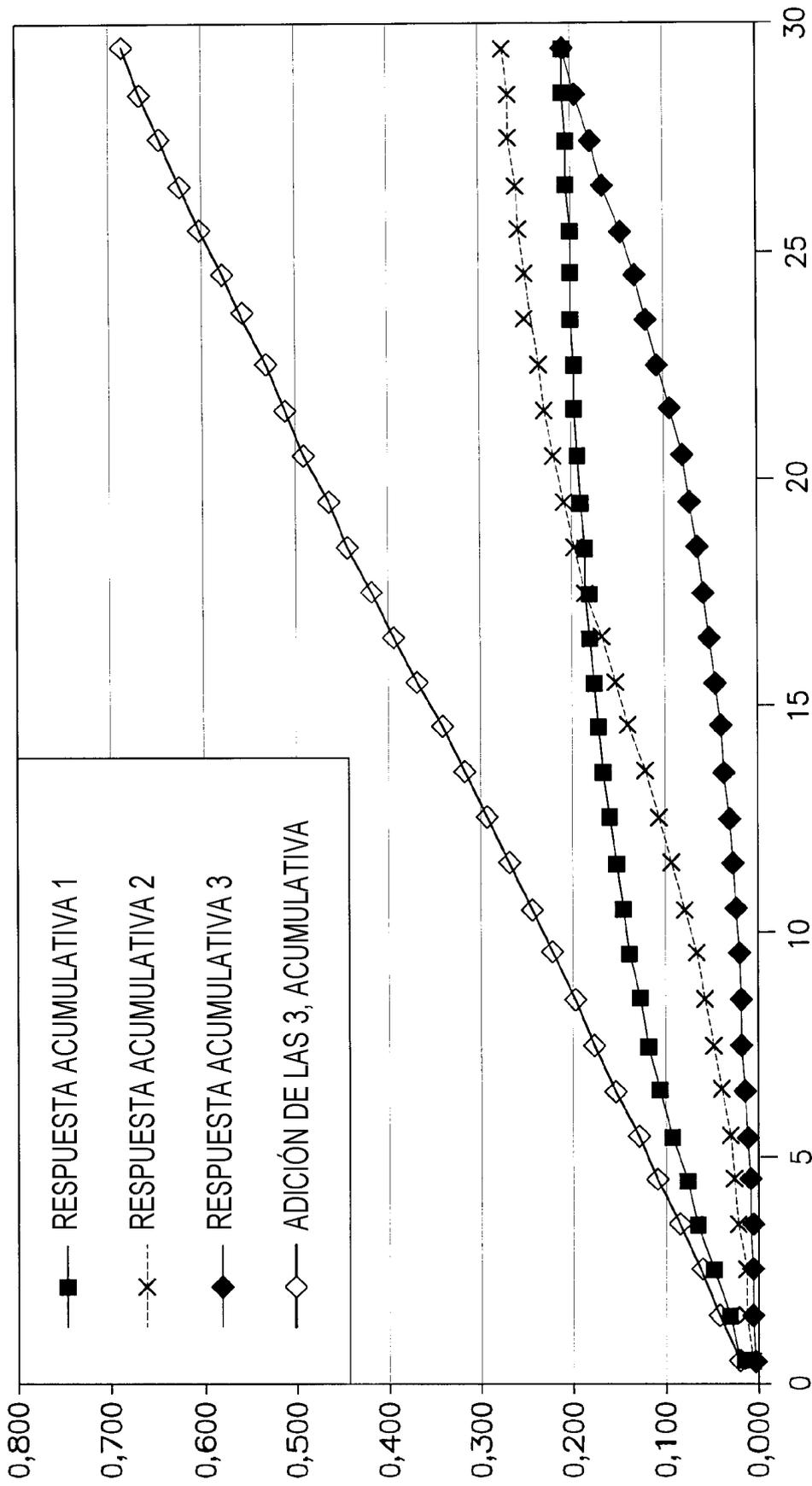


FIG.39C