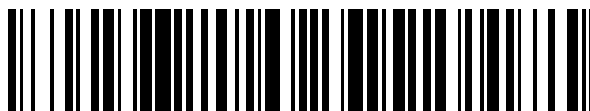


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 696 300**

51 Int. Cl.:

A61M 36/06 (2006.01)
A61M 36/08 (2006.01)
A61M 5/00 (2006.01)
G05B 13/02 (2006.01)
G01T 1/20 (2006.01)
G01T 1/164 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2007** **PCT/CA2007/000295**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2007** **WO07104133**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2007** **E 07710645 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018** **EP 1996276**

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

30 Prioridad:

10.03.2006 US 372149

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.01.2019

73 Titular/es:

**OTTAWA HEART INSTITUTE RESEARCH
CORPORATION (100.0%)
40 Ruskin Street Ottawa
Ontario K1Y 4W7, CA**

72 Inventor/es:

**DEKEMP, ROBERT A. y
KLEIN, RAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 696 300 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

Control de sistema de elución de rubidio

5 Campo de la invención

La presente solicitud se refiere en general a medicina nuclear y, en particular, a un sistema de elución de rubidio.

Antecedentes de la invención

10 Como se sabe bien en la técnica, el Rubidio (^{82}Rb) se usa como un trazador de tomografía de emisión de positrones (PET) para medición no invasiva de la perfusión del miocardio (flujo sanguíneo).

15 Las recientes mejoras en tecnología de PET han introducido tomografía de emisión de positrones en 3 dimensiones (PET en 3D). Aunque la tecnología de PET en 3D puede permitir un diagnóstico y pronóstico más eficaces en pacientes de los que se sospecha que tienen enfermedad arterial coronaria, la sensibilidad del PET en 3D requiere un control muy preciso de la administración de la actividad de ^{82}Rb a un paciente que se va a evaluar.

20 Las FIGs. 1 y 2 ilustran un sistema de elución de rubidio convencional usado para formación de imágenes de perfusión del miocardio. Como se puede observar en la FIG. 1, el sistema de elución comprende un depósito de solución salina estéril (por ejemplo, Inyección de Cloruro Sódico al 0,9 %), una bomba, y un generador de estroncio-rubidio ($^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$). En el funcionamiento, la bomba hace que la solución salina fluya desde el depósito 4 y a través del generador 8 para eluir el ^{82}Rb . La salida de solución activa desde el generador 8 a continuación se suministra a un paciente (no se muestra) a través de la salida del paciente 10.

25 Cuando el sistema 2 no está en uso, la cantidad de ^{82}Rb dentro del generador 8 se acumula hasta que se alcanza un equilibrio entre la tasa de producción de ^{82}Rb (es decir, desintegración de ^{82}Sr) y la tasa de desintegración de ^{82}Rb . Como resultado, el nivel de actividad de ^{82}Rb en la solución salina activa que sale del generador 8 tiende a seguir un perfil de "bolo" 12 que se muestra mediante la línea sólida en la FIG. 2a. En particular, al inicio de un "pase" de elución de ^{82}Rb , el nivel de actividad aumenta rápidamente y alcanza un máximo, a medida que el ^{82}Rb acumulado se descarga del generador 8. A partir de ese momento, el nivel de actividad disminuye de nuevo hasta un valor esencialmente constante. El nivel de actividad máxima $A_{\text{MÁX}}$ (máximo de bolo) obtenido durante el pase depende de la cantidad de ^{82}Rb acumulado en el generador 8, y por lo tanto o generalmente es una función de la historia de uso reciente del sistema, principalmente: la tasa de producción de ^{82}Rb actual; la cantidad de ^{82}Rb acumulado (si lo hubiera) restante al final del pase de elución previo; y el tiempo de inactividad desde el pase previo. El nivel generalmente constante de la cola de la parte posterior del bolo depende de la tasa de producción de ^{82}Rb y el caudal de solución salina producido por la bomba 6.

40 Como se conoce bien en la técnica, el ^{82}Rb se genera mediante desintegración radiactiva del ^{82}Sr , y por lo tanto la tasa de producción de ^{82}Rb en cualquier momento particular es una función de la masa del ^{82}Sr restante. Este valor disminuirá (exponencialmente) durante el periodo de vida útil del generador 8. El resultado es una familia de curvas de bolo, que se ilustra con las líneas discontinuas de la FIG. 2a, formando mapas del cambio en el rendimiento del sistema de elución durante el periodo de vida útil del generador 8.

45 Debido al nivel de actividad elevado de ^{82}Rb posible en el generador 8, es deseable limitar la dosificación total de actividad administrada al paciente durante cualquier pase de elución dado. El tiempo total de elución requerido para alcanzar esta dosis máxima permisible (para cualquier caudal dado) variará por lo tanto durante el periodo de duración de la carga de ^{82}Sr en el generador 8, como se puede observar en la FIG. 2b, en la que la dosis total de actividad, representada por el área bajo cada curva, es igual en ambos casos.

50 Una limitación de este enfoque, en particular para formación de imágenes de PET en 3D, es que la administración de una alta tasa de actividad en un corto periodo de tiempo tiende a degradar la calidad de la imagen. Se prefieren las tasas de actividad bajas administradas durante un periodo relativamente prolongado. Como resultado, se requiere que el usuario calcule el caudal de solución salina que obtendrá la mejor calidad de imagen posible, dada la edad del generador y su historial de uso reciente, y ambos factores afectarán al máximo del bolo y los niveles de la cola. Este cálculo se debe ajustar continuamente a lo largo del periodo de duración del generador 8, a medida que el de ^{82}Sr se desintegra.

60 Por consiguiente, siguen siendo altamente deseables técnicas para controlar un sistema de elución de ^{82}Rb que permitan que se suministre un nivel de actividad deseado durante un periodo de tiempo deseado, independientemente de un estado del generador de $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$.

Sumario de la invención

65 Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar técnicas para controlar un sistema de elución de ^{82}Rb .

La presente invención proporciona por lo tanto un método para controlar un sistema de elución de $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ que tiene una válvula en el generador para proporcionar un flujo de solución salina entre un generador de $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ y una línea de derivación acoplada a una salida del generador de modo que la solución salina que atraviesa la línea de derivación se mezclará con la solución salina eluida que sale del generador para proporcionar una solución salina activa. Durante cada pase de la elución, se obtienen una pluralidad de valores de parámetros de concentración sucesivos a intervalos determinados previamente. Cada valor de parámetro de concentración es indicativo de una concentración de la actividad instantánea respectiva de la solución salina activa. Se calculan los valores de error respectivos entre cada valor del parámetro de concentración y un valor de concentración de la actividad objetivo del pase de la elución. Los datos de errores basándose en una pluralidad de los valores de errores calculados se acumulan. Entre pases de la elución sucesivos, al menos un parámetro del rendimiento del sistema de elución se ajusta basándose en los datos de errores acumulados.

Breve descripción de las figuras

Las características y ventajas adicionales de la presente invención llegarán a ser evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, tomada en conjunto con las figuras adjuntas, en las que:

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

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

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

La FIG. 4 ilustra una disposición de válvula de tipo constricción que se puede usar en el sistema de elución de la FIG. 3;

La FIG. 5 ilustrar de forma esquemática un detector de positrones que se puede usar en el sistema de elución de la FIG. 3;

Las FIGS. 6a-6d ilustran de forma esquemática los estados de funcionamiento respectivos del sistema de elución de Rubidio de la FIG. 3;

Las FIGs. 7a-7c ilustran de forma esquemática un primer algoritmo para controlar el sistema de elución de Rubidio de la FIG. 3; y

Las FIGs. 8a-8c ilustran de forma esquemática un segundo algoritmo para controlar el sistema de elución de Rubidio de la FIG. 3.

Se observará que, a través de las figuras adjuntas, las características similares se identifican con números de referencia similares.

Descripción detallada de la realización preferente

La presente invención proporciona un sistema de elución y control de Rubidio (^{82}Rb) en el que la tasa de actividad de ^{82}Rb administrada a un paciente se puede controlar esencialmente de forma independiente del estado del generador de $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$. A continuación, se describen realizaciones representativas con referencia a las FIGs. 3-8.

En la realización de la FIG. 3, el sistema de elución comprende el depósito 4 de solución salina estéril (por ejemplo, Inyección de Cloruro Sódico al 0,9 %); una bomba 6 para extraer la solución salina del depósito 4 con un caudal deseado; una válvula de generador 16 para proporcionar el flujo de solución salina entre un generador de estroncio-rubidio ($^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$) 8 y una línea de derivación 18 que circunvala el generador 8; un detector de positrones 20 situado corriente abajo del punto de mezcla 22 en el que se mezclan los flujos del generador y de la derivación; y una válvula del paciente 24 Para controlar el suministro de solución salina activa a una salida del paciente 10 y un depósito de residuos 26. Un controlador 28 se conecta a la bomba 6, detector de positrones 20 y las válvulas 16 y 24 para controlar el sistema de elución 14 de acuerdo con un algoritmo de control deseado, tal como se describirá a continuación con mayor detalle.

Si se desea, el generador de estroncio-rubidio ($^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$) 8 se puede construir de acuerdo con la Solicitud de Patente de Estados Unidos en trámite junto con la presente del Solicitante N.º 11/312.368 con el título A Rubidium Generator For Cardiac Perfusion Imaging And Method Of Making And Maintaining Same, presentada el 21 de diciembre de 2005. En tales casos, la bomba 6 puede ser una bomba de baja presión tal como una bomba peristáltica. Sin embargo, se pueden usar otros tipos de generador. De forma análoga, se pueden usar otros tipos de bomba, con la condición de que solamente la bomba seleccionada sea apropiada para aplicaciones médicas y sea capaz de mantener un caudal de solución salina deseado a través del generador.

El generador y las válvulas del paciente 16, 24 se pueden construir en una diversidad de formas. En principio, la válvula de generador se puede proporcionar como cualquier disposición de válvula adecuada 16 capaz de proporcionar un flujo de solución salina entre el generador 8 y la línea de derivación 18. Si se desea, la válvula de generador se puede integrar con el punto de ramificación 30 en el cual se divide el flujo de solución salina. Como alternativa, la válvula de generador 16 se puede colocar corriente abajo del punto de ramificación 30, como se muestra en la FIG. 3. En realizaciones en las que se usa tubo flexible (por ejemplo, Silicona) se usa para transportar el flujo de solución salina, la válvula de generador 16 se puede proporcionar como una o más válvulas de "constricción" convencionales del tipo que se ilustra en la FIG. 4. El uso de válvulas de constricción es beneficioso porque permite que el flujo de solución salina se controle de una manera fácilmente repetible, y sin contacto directo entre la solución salina y componentes de la válvula. Los factores asociados con el diseño de la válvula del paciente 24 son sustancialmente los mismos que los que se han discutido anteriormente para la válvula de generador 16, con la excepción de que el flujo de solución salina a través de la válvula del paciente 24 está transportando (o se debe suponer que es) ^{82}Rb radiactivo. Por consiguiente, cualquier diseño de válvula adecuado se puede seleccionar para la válvula del paciente 24, es particularmente beneficioso evitar el contacto directo entre la solución salina activa and y los componentes de la válvula. Por esta razón, para la válvula del paciente 24 son preferentes las válvulas de constricción.

Como se puede observar en la FIG. 5, el detector de positrones 20 se puede proporcionar de forma conveniente como un dispositivo de centelleo 32 colocado inmediatamente adyacente a una línea de alimentación 33 que transporta la solución salina activa; un contador de fotones 34 acoplado ópticamente al dispositivo de centelleo 32; y un escudo de radiación 36 que rodea al dispositivo de centelleo 32 y al contador de fotones 34. El dispositivo de centelleo 32 se puede proporcionar mediante una longitud de fibra óptica fluorescente, que absorbe la radiación Beta (e^-) generada por la desintegración del ^{82}Rb para producir un fotón. El contador de fotones 34 (que, por ejemplo, puede ser un detector H7155 fabricado por Hamamatsu) detecta los fotones incidentes, y genera una señal de detección 38 que corresponde a cada fotón detectado. El escudo 36, que se puede construir con plomo (Pb), sirve para proteger el dispositivo de centelleo 32 y el contador de fotones 34 de la radiación Gamma y Beta ambiental. En algunas realizaciones, el escudo de radiación 36 tiene un grosor de aproximadamente 1,27 cm ($\frac{1}{2}$ pulgada) en las proximidades de la fibra de centelleo 32, y se puede ampliar (en ambas direcciones) al menos lo menos cinco veces el diámetro externo de la línea de alimentación 33 desde la fibra de centelleo 32. Esta colocación suprime de forma eficaz la entrada de radiación Gamma y Beta ambiental a lo largo del canal a través del que pasa la línea de alimentación 33. Como resultado, los fotones engañosos se suprimen, y la tasa a la que se hace el recuento de los fotones con el contador de fotones 34 será proporcional a la concentración de la actividad de ^{82}Rb de la solución salina activa adyacente al dispositivo de centelleo 32. En las realizaciones que se ilustran, se hace el recuento del número de fotones detectado dentro de un periodo de tiempo determinado previamente (por ejemplo, con el controlador 28), y la C_{det} del valor del recuento se usa como un parámetro de actividad que es proporcional a la concentración de la actividad de ^{82}Rb . Si se desea, una constante de proporcionalidad K entre la C_{det} del parámetro de actividad y la concentración de la actividad de ^{82}Rb se puede determinar empíricamente.

En la operación, la bomba 6 y las válvulas 16, 24 se pueden controlar para dirigir la solución salina a través del sistema 14 de acuerdo con diversos modos de operación, como se puede observar en las FIGs. 6a-6d. Por lo tanto, por ejemplo, en un modo de "derivación a residuo" del sistema que se ilustra en la FIG. 6a, el generador y las válvulas del paciente 16, 24 se colocan para dirigir todo el flujo de solución salina a través de la línea de derivación 18, y al depósito de residuos 26. Este modo de operaciones adecuado para iniciar el sistema 14 inmediatamente antes de comenzar un pase de elución.

La FIG. 6b ilustra un modo de "descarga de la línea del paciente" del sistema 14, en el que el generador y las válvulas del paciente 16, 24 se colocan para dirigir el flujo de solución salina a través de la línea de derivación 18 y hacia el exterior a través de la salida del paciente 10. Este modo de operación se puede usar antes de un pase de elución para cebar (es decir, expulsar el aire desde) la línea del paciente 40 en preparación para inserción de la salida del paciente en, por ejemplo, una arena de un paciente. Al final del pase de elución, este modo también se puede usar para descargar cualquier actividad de ^{82}Rb restante dentro de la línea del paciente 40 en el paciente, asegurando de ese modo que el paciente recibe toda la dosis de actividad necesaria para la formación de imágenes mediante PET.

La FIG. 6c ilustra un modo de "Espera para Umbral" del sistema 14, en el que el generador y las válvulas del paciente 16, 24 se colocan para dirigir el flujo de solución salina a través del generador 8, y que en el depósito de residuos 26. Este modo de operación es adecuado durante el inicio de un pase de elución, mientras que la concentración de ^{82}Rb aumenta desde cero, pero todavía no ha alcanzado los niveles deseados. La descarga de esta parte principal del bolo de ^{82}Rb 12 al depósito de residuos 26 evita la exposición del paciente a una actividad de ^{82}Rb innecesaria y permite que la dosificación de la actividad total administrada al paciente se controle muy de cerca.

La FIG. 6d ilustra un modo de "elución" del sistema 14, en el que la válvula de generador 16 se controla de forma activa mediante un circuito de control 42 desde el detector de positrones 20 para repartir el flujo de solución salina a través tanto del generador 8 como de la línea de derivación 18. El generador 8 y los flujos de solución salina de derivación a continuación se recombinan (en 22) corriente abajo del generador 8 para producir una solución salina

activa que tiene una concentración de la actividad de ^{82}Rb deseada. La válvula del paciente 24 se coloca para dirigir la solución salina activa a la salida del paciente 10.

En la descripción que se ha mencionado anteriormente, cada modo de operación se describe en términos de las etapas asociadas para realizar un pase de elución para soportar la formación de imágenes de un paciente con PET. Sin embargo, se observará que este contexto no es esencial. Por lo tanto, por ejemplo, se puede usar uno o más de los modos de operación que se han mencionado anteriormente para facilitar la calibración del sistema, en cuyo caso la salida del paciente 10 se podría conectar a un calibrador de dosis convencional (no se muestra), en lugar de a un paciente.

Como se observará a partir de la discusión que se ha mencionado anteriormente, cada uno de los modos de operación del sistema de elución se controla con la unidad del controlador 28 que funciona con un control de software. Como resultado, es posible implementar una gran diversidad de procesos automatizados, si que era necesario. Por lo tanto, por ejemplo, los pases de elución se pueden automatizar totalmente, basándose en parámetros diana introducidos por el usuario, que el usuario evite una exposición a la radiación innecesaria. De forma análoga, es posible automatizar la calibración del sistema deseado y protocolos de detección de descomposición de ^{82}Sr , lo que asegura coherencia, así como limitación de la exposición a la radiación de los usuarios. Un beneficio adicional del control del sistema de elución basado en el software es que los logs de los datos de cada pase de elución se pueden mantener fácilmente, lo que ayuda no solamente en el diagnóstico del sistema, sino que también se puede usar para asegurar que los parámetros de elución (por ejemplo, concentración y duración de la elución) especificados para la formación de imágenes con PET se han satisfecho.

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

En la realización de la FIG. 7, el controlador 28 implementa un algoritmo de control basado en el umbral, en el que la válvula de generador 16 se controla por comparación de la concentración de la actividad medida con respecto a una concentración de actividad deseada. Si la concentración medida es más elevada que la concentración deseada, la válvula de generador 16 dirige el flujo de solución salina a la línea de derivación 18 en lugar de al generador 8, y viceversa.

En general, el pase de elución se diseña para generar una concentración de la actividad de ^{82}Rb diana que sigue una función en el tiempo $C_M(t)$ deseada. En la realización de la FIG. 7, $C_M(t)$ es una función de onda cuadrada que tiene una concentración de actividad constante C_M determinada previamente y una duración (t_2-t_1) , tal como se puede observar mediante la línea discontinua de la FIG. 7b. Estos parámetros se pueden proporcionar mediante una entrada del usuario explícita usando la interfaz de usuario 44 (Fig. 3), o se puede calcular a partir de otros parámetros de entrada del usuario, una dosificación de actividad total y caudal de solución salina. Como se observará, no es necesario que el perfil de actividad mediana $C_M(t)$ sea una función de onda cuadrada, se pueden usar otros perfiles, tal como una función de rampa, si se desea.

En algunas realizaciones, el perfil de actividad diana $C_M(t)$ redefinir la concentración de la actividad de ^{82}Rb deseada en la salida del paciente el paciente 10. En tales casos, un perfil diana ajustado $C'_M(t)$ se puede calcular basándose en el caudal seleccionado en la longitud de la línea de suministro del paciente, para representar la desintegración de ^{82}Rb esperada (y por lo tanto la pérdida de actividad) en la línea de suministro del paciente 40 entre el detector de positrones 20 y la salida del paciente 10. Esta colocación es ventajosa porque permite que un usuario especifique una cantidad de actividad (ya sea la concentración de actividad o la dosis total) administrada al paciente, y el circuito de control 42 funcionará para hacer coincidir esta especificación, teniendo en cuenta la desintegración del ^{82}Rb dentro del sistema 14.

La FIG. 7a es un diagrama de flujo que ilustra un algoritmo de control de la válvula basado en el umbral representativo que se puede usar en la realización de la FIG. 7. Para facilitar la ilustración con el diagrama de flujo de la FIG. 7a solamente ilustra el circuito de control. Las etapas y el umbral del proceso, relacionados con la transición entre diversos modos de operación no se muestran.

En la preparación para un pase de elución, un usuario introduce parámetros diana para la elución. Estos parámetros pueden incluir cualesquiera tres de: dosis de actividad total, concentración de actividad diana, duración de la elución, y caudal de solución salina. A partir de los parámetros introducidos, el parámetro restante se puede calcular, y, si se desea, se puede obtener un perfil diana ajustado $C'_M(t)$ (etapa S2).

Al inicio del pase de elución, el controlador 28 abre la válvula de generador 16 (en el momento t_0 en la FIG. 7b) para colocar el sistema de elución 14 en el modo de "Espera para Umbral". Durante este periodo, el nivel de actividad

detectado por el detector de positrones comenzará a aumentar siguiendo el borde principal de la curva de bolo 'natural' 12 (Fig. 2a). Durante este periodo, la válvula del paciente 24 permanece cerrada, de modo que cualquier actividad eluida desde el generador 8 se pasa al depósito de residuos 26. Cuando la concentración de la actividad detectada C_{det} supera el valor diana C_M , el controlador 28 abre la válvula del paciente 24 (en el momento t_1 en la FIG. 7b), y se desplaza al modo de operación de "elución".

Durante el modo de elución, el controlador 28 obtiene de forma repetitiva un parámetro de concentración actualizado C_{det} (a S4), que indica la concentración de actividad instantánea en el detector de positrones. El parámetro de concentración C_{det} a continuación se compara con la concentración deseada C_M . Si C_{det} es inferior a la concentración deseada C_M (a S6), la válvula de generador 16 se abre (a S8) de modo que la solución salina fluye a través del generador 8 para eluir la actividad de ^{82}Rb . Si C_{det} es mayor que la concentración deseada C_M (a S10), la válvula de generador 16 se cierra (a S12) de modo que la solución Salinas fluye a través de la línea de derivación 18. Como se puede observar en la FIG. 7b, debido a la descomposición en respuesta, el resultado de esta operación es un perfil de concentración de actividad con diente de sierra 46 centrado en la concentración diana C_M (o C'_M). Al final del pase de elución (tiempo t_2 en la FIG. 7b), el controlador 28 cierra la válvula de generador 16 y coloca el sistema de elución 14 en el modo de "Descarga de la línea del Paciente", que termina la elución de la actividad de ^{82}Rb desde el generador 8 y descarga cualquier actividad restante de ^{82}Rb dentro de la línea del paciente 40 en el paciente.

La FIG. 7c ilustra el perfil de concentración de la actividad administrada al paciente como resultado del proceso que se ha descrito anteriormente. Como se puede observar a partir de la FIG. 7c, no se administra actividad de ^{82}Rb al paciente durante el modo de "Espera para Umbral" (to-ti). Durante el modo de "elución" (t_1 - t_2), la concentración de actividad 46 sigue un patrón de diente de sierra ha centrado en la concentración diana C_M (o C'_M). Por último, en el modo de "Descarga de la línea del Paciente" (que sigue al t_2) la concentración de la actividad diluye rápidamente a medida que la elución de ^{82}Rb termina y la actividad residual se descarga desde la línea de suministro del paciente 40.

Como se observará, la precisión con la que la concentración de la actividad administradas sigue el perfil diana $C_M(t)$ depende en gran medida del volumen de la línea entre el punto de mezcla 22 y el detector de positrones 20. En algunos casos son aceptables salidas relativamente grandes desde el perfil diana $C_M(t)$. Sin embargo, la respuesta del circuito de control es tal que la diferencia no se puede reducir pasado un cierto límite. Como resultado con el "error" entre el perfil diana $C_M(t)$ y el perfil de concentración administrada 46 (Fig. 7c) no se puede eliminar en la realización de la FIG. 7. A continuación se describe una técnica de modulación de ancho de pulso, que supera esta limitación, con referencia a la FIG. 8.

La realización de la FIG. 8 se diferencia de la de la FIG. 7 principalmente en la manera en la que se controla la válvula de generador 16. En la realización de la FIG. 7, la válvula de generador 16 se abre o se cierra basándose en una comparación entre la concentración de la actividad detectada C_{det} y la concentración de actividad deseada. Por el contrario, en la realización de la FIG. 8, la válvula de generador se abre y se cierra continuamente a una frecuencia determinada previamente. Se puede usar cualquier frecuencia deseada, dependiendo principalmente de las propiedades físicas de la válvula de generador 16. En algunas realizaciones, se puede usar una frecuencia entre 1 y 10 Hz (por ejemplo, 5 Hz). Con el fin de controlar el reparto de flujo de solución salina entre el generador 8 y la línea de derivación 18, el ciclo de trabajo de la válvula 16 se varía. Por lo tanto, por ejemplo, un ciclo de trabajo de "0" puede tener el efecto de dirigir todo el flujo de solución salina a través de la línea de derivación 18, y un ciclo de trabajo de "100" dirige todo el flujo de solución salina a través del generador 8. Un ciclo de trabajo entre estos límites divide el flujo de solución salina entre el generador 8 y la línea de derivación 18 de acuerdo con el valor del ciclo de trabajo. La precisión con la que el flujo de solución salina se puede dividir entre el generador 8 y la línea de derivación 18 se determinará mediante un tamaño de etapa de ajuste mínimo, que puede ser una válvula programable.

Como se ha descrito anteriormente, la cantidad de ^{82}Rb eluido desde el generador 8, para cualquier caudal dado, dependerá de la historia de uso reciente del sistema de elución 14, y de la tasa de producción instantánea de ^{82}Rb dentro del generador 8. Por consiguiente, es posible mejorar la precisión del sistema de elución 14 implementando un algoritmo de control predictivo, en el que los modelos de la válvula 16 y el rendimiento del generador se usan para predecir la cantidad de actividad de ^{82}Rb que se eluirá desde el generador 8 para un ajuste del ciclo de trabajo dado.

En particular, el rendimiento del generador se puede modelar para predecir la cantidad de actividad de ^{82}Rb que se eluirá desde el generador para un caudal dado, como se describirá con más detalle a continuación. En algunas realizaciones, un calibrador de dosis (no se muestra) se usa para medir el rendimiento del generador en términos de, por ejemplo, concentración de la actividad de ^{82}Rb con respecto a volumen eluido. Este dato se puede usar para predecir concentración de la actividad de ^{82}Rb eluido para o cualquier caudal de solución salina dado.

Además, la respuesta de la válvula de generador se puede modelar para permitir una predicción del caudal a través del generador para cualquier caudal dado de solución salina total (como se determina mediante el ajuste del control de la bomba) y ciclo de trabajo de la válvula. En algunas realizaciones, la respuesta de la válvula se puede modelar en términos de los respectivos parámetros que definen los límites del ciclo de trabajo superior e inferior, $\Pi_{m\acute{a}x}$ y $\Pi_{m\acute{i}n}$,

y una proporción de flujo con respecto a la pendiente del ciclo de trabajo L entre los límites superior e inferior. Con esta colocación, el límite del ciclo de trabajo superior $\Pi_{\max}$ representa el valor más allá del cual se considera que todo el flujo se dirige al generador 8. Por el contrario, el límite del ciclo de trabajo inferior $\Pi_{\min}$ representa el valor por debajo del cual se considera que todo el flujo se dirige a la línea de derivación 18. La proporción de flujo con respecto a la pendiente de ciclo de trabajo L define el cambio en la proporción entre los respectivos flujos a través del generador 8 y a la línea de derivación 18 para valores de ciclo de trabajo que se encuentran entre los límites superior e inferior.

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

Al inicio del pase de dilución, el controlador 28 abre la válvula de generador 16 (en el momento t_0 en la FIG. 8b) para colocar el sistema de elución en el modo de "Espera para Umbral". Durante este periodo, el nivel de actividad detectado por el detector de positrones 20 comenzará aumentar siguiendo el borde principal de la curva de bolo 'natural' 12 (Fig. 2a). Durante este periodo, la válvula del paciente 24 permanece cerrada, de modo que cualquier actividad eluida desde el generador se pasa al depósito de residuos 26. Cuando la concentración de la actividad detectada alcanza la concentración diana C_M (o C'_M diana ajustada, cuando sea aplicable), el controlador 28 abre la válvula del paciente 24 (en el momento t_1 en la FIG. 8b), y se desplaza al modo de operación de "elución".

Durante el modo de elución, el controlador 28 pone en práctica un algoritmo de control predictivo en el que se usan datos almacenados de rendimiento del generador (a S14) para calcular una proporción de flujo que proporcionará la concentración de la actividad diana C_M (o C'_M) en el detector de positrones 20, para el caudal seleccionado del pase de elución. A continuación, esta proporción de flujo calculada (predicha) se usa para controlar el ciclo de trabajo de la válvula de generador 16. A continuación el controlador 28 obtiene un parámetro de concentración actualizado C_{det} (a S16), que indica la concentración de la actividad instantánea en el detector de positrones 20. A continuación el parámetro de concentración C_{det} se compara con la concentración diana C_M (o C'_M) para obtener una función de error ΔC (a S18). Basándose en el valor de la función de error ΔC , el ciclo de trabajo de la válvula de generador 16 se ajusta. Si $\Delta C < 0$ (etapa S20), el ciclo de trabajo aumenta (a S22) de modo que la solución salina fluye de forma más proporcional a través del generador 8 para eluir más la actividad de ^{82}Rb . Si $\Delta C > 0$ (etapa S24), el ciclo de trabajo disminuye (a S26) de modo que la solución salina fluye de forma más proporcional a través de la línea de derivación 18. Si no se satisface ninguna condición, el ciclo de trabajo se mantiene en su estado actual (S28). Como se puede observar en la FIG. 8b, el resultado de esta operación es un perfil de concentración de error bajo 48 en gran medida se empareja con la concentración diana C_M (o C'_M). Al final del pase de elución (tiempo t_2 en la FIG. 8b), el controlador 28 cierra la válvula de generador 16 (es decir, reduce el ciclo de trabajo a "0") y coloca el sistema de elución 14 en el modo de "Descarga de la línea del Paciente", que termina la elución de la actividad de ^{82}Rb desde el generador 8 y descarga cualquier actividad restante de ^{82}Rb dentro de la línea del paciente 40 en el paciente.

La FIG. 8c ilustra el perfil de concentración de la actividad 48 administrado al paciente como resultado del proceso que se ha descrito anteriormente. Como se puede observar a partir de la FIG. 8c, no se administra actividad de ^{82}Rb al paciente durante el modo de "Espera para Umbral" (t_0 - t_1). Durante el modo de "elución" (t_1 - t_2), la concentración de la actividad sigue muy de cerca la concentración diana C_M (o C'_M). Por último, en el modo de "Descarga de la línea del Paciente" (después de t_2) la concentración de la actividad disminuye rápidamente a medida que la elución de ^{82}Rb termina y la actividad residual se descarga desde la línea de suministro al paciente 40.

En la práctica, se ha encontrado que el algoritmo de control predictivo que se ha mencionado anteriormente produce una concentración de la actividad de ^{82}Rb que se empareja muy de cerca con el perfil diana deseado $C_M(t)$, excepto durante los primeros segundos de la elución, en los que se pueden producir errores de predicción significativos. En casos en los que toda la actividad desde el generador se debe eluir para alcanzar la dosificación total requerida, este error se debe tolerar. Sin embargo, en otros casos es posible eliminar el error retrasando el inicio del modo de operación de "elución". Por lo tanto, por ejemplo, durante el modo de "Espera para Umbral", el nivel de actividad detectada C_{det} se puede monitorizar y comparar con respecto a un umbral (por ejemplo, un 90 % de la concentración diana C_M). Cuando el nivel de umbral se alcanza, el circuito de control de la válvula de generador 42 comienza a funcionar como se ha descrito anteriormente con referencia a las FIGs. 8a y 8b, pero la válvula del paciente 24 permanece cerrada de modo que la solución activa se sigue dirigiendo al depósito de residuos 26. Después de un retraso determinado previamente, la válvula del paciente 24 se abre para comenzar a suministrar la solución salina activa a la salida del paciente 10. La duración del retraso se puede calcular basándose en la actividad relativa de la elución. Por ejemplo, en las eluciones en las que la concentración de la actividad diana C_M es inferior a un 10 % de la concentración máxima que el generador 8 puede producir, se puede usar un retraso de aproximadamente 10 segundos. Por el contrario, para eluciones en las que la concentración de la actividad diana C_M es superior a aproximadamente un 70 % de la concentración máxima que el generador 8 puede producir, puede no ser necesario un retraso. Para eluciones en las que la concentración de la actividad diana permanece entre estos dos límites, se puede calcular un retraso intermedio.

Como se ha descrito anteriormente, el algoritmo de control predictivo usa datos almacenados de rendimiento del generador para formar modelos del rendimiento del generador y de ese modo permitir la predicción de una proporción de flujo de la válvula (o, de forma equivalente al ciclo de trabajo) que proporcionará la concentración de la actividad diana C_M (o C'_M) en el detector de positrones 20. Un modo de obtener los datos del rendimiento del generador es calibrar el sistema de elución 14 realizando un pase de elución definido previamente con la salida del paciente 10 conectada a un calibrador de dosis convencional (por ejemplo, un Capintec CRC-15). Un pase de elución de calibración de ese tipo permite el uso del calibrador de dosis para medir el rendimiento del generador en términos de, por ejemplo, concentración de la actividad de ^{82}Rb con respecto a volumen eluido. Este dato se puede usar para predecir la concentración de la actividad de ^{82}Rb eluido, para cualquier caudal de solución salina dado, con una precisión que disminuirá gradualmente con el tiempo transcurrido desde el pase de calibración. La repetición del pase de calibración a intervalos regulares (por ejemplo, una vez al día) permite la actualización de los datos de rendimiento del generador para trazar cambios en el rendimiento del generador a medida que el generador 8 envejece, y de ese modo se puede permitir la predicción de la proporción de flujo precisa entre pases de calibración sucesivos. Si se desea, se pueden programar eluciones de calibración para su pase de forma automática, por ejemplo, como parte de un protocolo diario, que asegura la precisión del sistema y al mismo tiempo limita el potencial de error humano.

Preferentemente, los pases de de elución de calibración se realizan con el mismo caudal (por ejemplo, 15 ml/min), y durante aproximadamente el mismo periodo de duración (por ejemplo, 1 minuto). Esto permite el uso de la semivida conocida del ^{82}Rb (76 segundos) para predecir el tiempo de desintegración de la actividad detectada por el calibrador de dosis. Una diferencia entre los tiempos de desintegración predicho y real indica un avance importante de ^{82}Sr . Por consiguiente, el avance importante de ^{82}Sr se puede detectar automáticamente como parte del protocolo de calibración del sistema programado, tomando muestras del nivel de actividad en el calibrador de dosis a intervalos regulares durante el periodo de duración de cada pase de elución de calibración, y durante un periodo de tiempo determinado previamente después de la finalización del pase de calibración. El dato de calibración resultante traza el nivel de actividad dentro del calibrador de dosis, tanto como una función del tiempo como del volumen de solución salina activa. Los datos de calibración recogidos durante la elución permiten la predicción de la curva de desintegración de ^{82}Rb después de que la elución se haya detenido. La comparación entre esta curva de desintegración predicha y los datos de calibración recogidos después de la elución permite la detección de dosis de eficacia de ^{82}Sr .

Los datos de calibración recogidos durante la inducción también se pueden usar para calcular la constante de proporcionalidad K entre el parámetro de actividad C_{det} y la concentración de la actividad de ^{82}Rb . En particular, la actividad instantánea detectada por el calibrador de dosis durante la inducción de calibración es la convolución de la concentración de actividad y la curva de desintegración de ^{82}Rb . Dado que se conoce el caudal volumétrico de solución salina, los datos de calibración recogidos durante la elución se pueden usar para calcular la concentración de actividad real de la solución salina activa que entra en el calibrador de dosis, y por lo tanto la constante de proporcionalidad K .

En la descripción que se ha mencionado anteriormente, el algoritmo de control predictivo usa datos almacenados de rendimiento del generador almacenado para predecir un ciclo de trabajo de la válvula que proporcionará la concentración de actividad diana C_M (o C'_M) en el detector de positrones, y este cálculo se usa para controlar la válvula de generador 16. Un error ΔC entre el parámetro de concentración detectado C_{det} la concentración de actividad diana C_M se calcula a continuación y se usa para ajustar la proporción de flujo (ciclo de trabajo) de la válvula de generador 16. Este error también se puede usar como entrada de datos para un algoritmo de auto-regulación para actualizar los parámetros de respuesta de la válvula de generador. Esta funcionalidad es útil para asegurar la precisión del algoritmo de control predictivo, así como para compensar los cambios en el rendimiento de la válvula debidos, por ejemplo, envejecimiento y desgaste de los componentes.

En algunas realizaciones, el algoritmo de auto-regulación usa datos de error acumulados durante un número de pases de elución. Por lo tanto, por ejemplo, durante cada pase de elución, las proporciones de flujo deseadas se pueden calcular (por ejemplo, basándose en el caudal de solución salina, concentración de actividad diana C_M y datos almacenados de rendimiento del generador) y valore la función de error ΔC almacenados como una función de la proporción de flujo deseado. La acumulación del valor de error con respecto un dato de proporción de flujo con respecto a un número de pases de elución a continuación se puede procesar para obtener un error de la pendiente ΔL . Este valor de error a continuación se puede usar para ajustar de forma progresiva la proporción de flujos con respecto al parámetro de pendiente de ciclo de trabajo L del valor con el fin de llevar el error de la pendiente ΔL hacia cero.

El límite del ciclo de trabajo superior $\Pi_{\text{máx}}$ se puede ajustar basándose en datos de error acumulados durante erupciones en las que la concentración de la actividad predicha desde el generador no puede satisfacer el valor diana deseado C_M . Esta situación se puede producir durante pases de elución realizados hacia el final del periodo de vida útil del generador 8, cuando las tasas de producción de ^{82}Rb están en su momento más bajo. Cuando la concentración de la actividad predicha desde el generador 8 es menor que el valor diana deseado C_M , el algoritmo de control predictivo funcionará para establecer el ciclo de trabajo en su valor límite superior $\Pi_{\text{máx}}$. En esta condición, si el parámetro de concentración medido C_{det} es menor que el valor diana C_M , el valor de función de error ΔC será un

valor distinto de cero, y el circuito de corrección (FIG. 8a) intentará aumentar adicionalmente el ciclo de trabajo. Sino se produce un aumento adicional en el parámetro de concentración C_{det} (como se indica mediante un cambio en el valor de función ΔC), entonces el valor límite superior $\Pi_{m\acute{a}x}$ se puede reducir mediante un tamaño de etapa determinado previamente (por ejemplo, 10^{-5}). Por otro lado, si la operación del buque de corrección no produce un aumento en la concentración detectada C_{det} , la pendiente de los datos de error se puede usar para aumentar el valor límite superior $\Pi_{m\acute{a}x}$.

Si se desea, un enfoque similar se puede usar para corregir la histéresis of de la válvula 16. La histéresis se refiere un sistema que se comporta de maneras diferentes dependiendo de la dirección de cambio de un parámetro de entrada, que normalmente implica una respuesta retardada. En el caso de una válvula de constricción de los estados del tipo que se ilustra en la Fig. 4 las latencias de abertura y cierre pueden diferir. Esta histéresis de la válvula se manifiesta por sí misma en el algoritmo de control de elución basado en el umbral que se ha descrito anteriormente con referencia a la FIG. 7, y aparece como una diferencia entre una duración de elución predicha (Necesaria para conseguir una dosis de actividad eluida deseada) y la duración de elución real requerida para obtener Esa dosis. Por consiguiente, monitorizando el tiempo de elución real para pases de elución de tipo "dosis de actividad total", es posible calcular un factor de histéresis H , que se puede aplicar al punto de ajuste del umbral (es decir, la concentración de la actividad diana C_M) para compensar la histéresis de la válvula.

En las realizaciones que se han mencionado anteriormente, la válvula de generador se controla como una válvula de dos estados, que está "activada" para dirigir todo el flujo de solución salina en el generador 8; o "desactivada" para dirigir todo el flujo de solución salina en la línea de derivación 18. En la realización de la FIG. 7, la válvula de generador 16 se controla precisamente de esta manera, como respuesta a una comparación de umbral. En la realización de la FIG. 8, la válvula 16 funciona en ciclo continuamente a una frecuencia determinada previamente (por ejemplo, 5 Hz) y el ciclo de trabajo se ajusta para emular una válvula de reparto variable (o por etapas). Ambos métodos de control de válvula son particularmente adecuados para realizaciones en las que la válvula de la FIG. 4, por ejemplo, se controla mediante un solenoide y un muelle. Sin embargo, se observará que se podría usar una válvula continuamente variable, si se desea. Por ejemplo, la posición de la válvula de la FIG. 4 se podría controlar con un servo-motor, en cuyo caso se podría obtener un reparto preciso del flujo de solución salina entre el generador y las líneas de derivación sin usar títulos de la válvula entre estados "activado" y "desactivado". Claramente, el uso de diferentes técnicas de control de válvula de generador podría implicar diferencias correspondientes en la señal de control de la válvula y parámetros de respuesta. Sin embargo, basándose en las enseñanzas que se proporcionan en el presente documento, se considera que todas las modificaciones de ese tipo Estarán totalmente dentro del alcance de las personas con experiencia habitual en la materia, y por lo tanto se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

La realización o realizaciones de la invención que se han descrito anteriormente pretendido pretenden ser solamente a modo de ejemplo. Por lo tanto, se pretende que el alcance de la invención esté limitado únicamente por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para controlar un sistema de elución de $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ que tiene una válvula de generador para proporcionar un flujo de solución salina entre un generador de $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ y una línea de derivación acoplada a una salida del generador de modo que la solución salina que atraviesa la línea de derivación se mezclará con solución salina eluida que sale del generador para proporcionar una solución salina activa, el método comprendiendo las etapas de:

durante cada pase de elución:

obtener una pluralidad de valores de parámetro de concentración sucesivos a intervalos determinados previamente, cada valor de parámetro de concentración siendo indicativo de una concentración de la actividad instantánea respectiva de la solución salina activa;
calcular los valores de error respectivos entre cada valor de parámetro de concentración y un valor de concentración de la actividad diana del pase de elución; y
acumular datos de error basándose en una pluralidad de los valores de error calculados; y

entre sucesivos pases de elución, ajustar al menos un parámetro de rendimiento del sistema de elución basándose en los datos de error acumulados.

2. Un método como se reivindica en la reivindicación 1, en el que la etapa de ajuste de al menos un parámetro de rendimiento del sistema de elución comprende una etapa de regulación de un modelo de rendimiento de la válvula de generador.

3. Un método como se reivindica en la reivindicación 2, en el que los datos de error acumulados comprenden los valores de error calculados como una función de una proporción de flujo calculada.

4. Un método como se reivindica en la reivindicación 3, en el que la etapa de regulación de un modelo de rendimiento de la válvula de generador comprende las etapas de:

calcular una pendiente de los datos de error; y
ajustar un parámetro de pendiente de respuesta del modelo de válvula de generador basándose en la pendiente calculada de los datos de error.

5. Un método como se reivindica en la reivindicación 2, en el que los datos de error comprenden uno o más valores de error acumulados durante un periodo en el que una concentración de actividad diana de una elución supera la concentración de la actividad predicha de esa elución.

6. Un método como se reivindica en la reivindicación 5, en el que la etapa de regulación de un modelo de rendimiento de la válvula de generador comprende las etapas de:

calcular una pendiente de los datos de error; y
ajustar un parámetro de límite superior de la válvula de generador basándose en la pendiente calculada de los datos de error.

7. Un método como se reivindica en la reivindicación 6, en el que la etapa de ajuste del parámetro de límite superior comprende las etapas de:

si la pendiente calculada es cero, reducir el parámetro de límite superior mediante un aumento determinado previamente;
y
de otro modo, calcular un valor de parámetro de límite superior ajustado usando la pendiente calculada.

8. Un método como se reivindica en la reivindicación 2, en el que los datos de error comprenden una diferencia entre una duración de elución predicha requerida para conseguir una dosis de actividad total deseada y una duración de elución real.

9. Un método como se reivindica en la reivindicación 8, en el que la etapa de regulación de un modelo de rendimiento de la válvula de generador comprende una etapa de ajuste de un factor de histéresis H basándose en la diferencia entre las duraciones de elución predicha y real.

10. Un método como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una etapa de aplicación de un retraso determinado previamente entre sucesivos pases de elución.

11. Un método como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende adicionalmente las etapas de:
- 5 definir una pluralidad de modos de funcionamiento del sistema de elución; y
durante cada pase de elución, hacer la transición de forma automática entre modos seleccionados entre los
modos de funcionamiento, de acuerdo con parámetros de entrada del usuario del pase de elución.
12. Un método como se reivindica en la reivindicación 11, en el que la pluralidad de modos de funcionamiento
comprende:
- 10 un modo de "Derivación a residuo" en el que todo el flujo de solución salina se dirige a través de la línea de
derivación y a un depósito de residuos;
un modo de "descarga de la línea del paciente" en el que el flujo de solución salina se dirige a través de la línea
de derivación y hacia el exterior a través de una salida del paciente;
15 un modo de "espera para umbral" en el que el flujo de solución salina se dirige a través del generador, y la
solución salina activa se dirige al depósito de residuos; y
un modo de "elución" en el que el flujo de solución salina se reparte entre el generador y la línea de derivación, y
la solución salina activa se dirige hacia el exterior a través de la salida del paciente.
13. Un método como se reivindica en la reivindicación 11, en el que los parámetros de entrada de usuario
comprenden:
- 20 al menos uno de una duración de la elución deseada, y un caudal de solución salina deseado; y
al menos uno de un perfil de concentración de actividad diana, y una dosis de actividad eluida total.
14. Un método como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende adicionalmente las etapas de:
- 25 definir un conjunto de uno o más pases de elución determinados previamente, en el que el uno o más pases de
elución comprende una elución de calibración para calibrar uno o más de:
- 30 un rendimiento del generador;
una constante de proporcionalidad entre el valor de parámetro de concentración y la concentración de la
actividad instantánea de la solución salina activa.
15. Un método como se reivindica en la reivindicación 14, en el que el rendimiento calibrado del generador
comprende uno cualquiera o ambos de:
- 35 concentración de la actividad de ^{82}Rb con respecto a volumen eluido; y
dosis eficaz de ^{82}Sr .

Figura 1a
(Técnica Anterior)

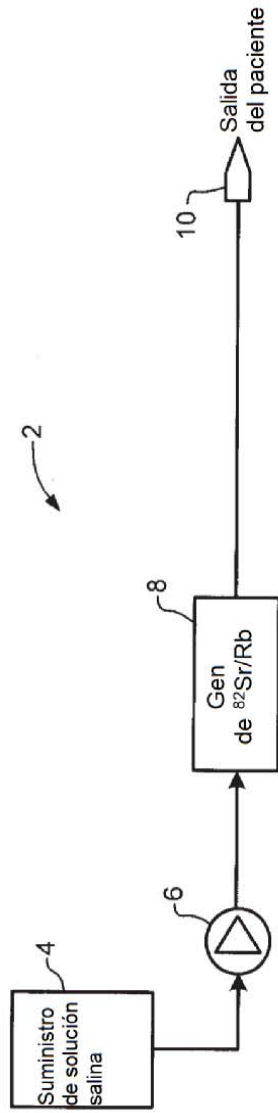


Figura 2a
(Técnica Anterior)

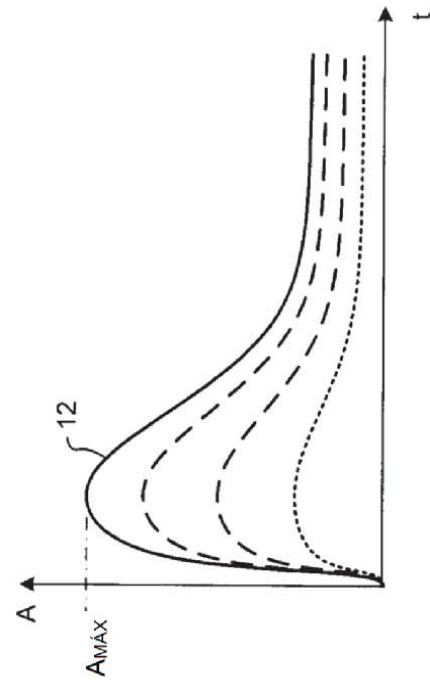


Figura 2b
(Técnica Anterior)

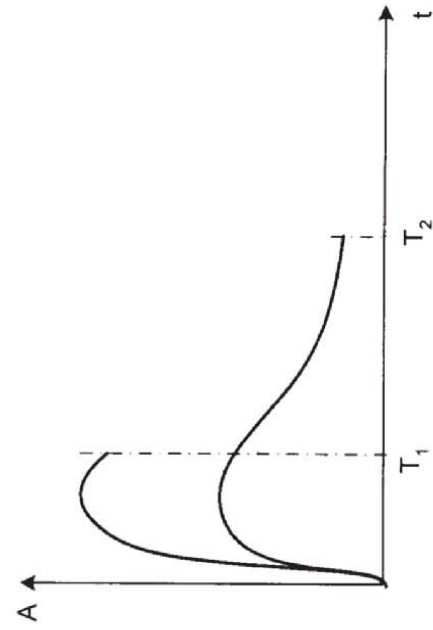


Figura 3

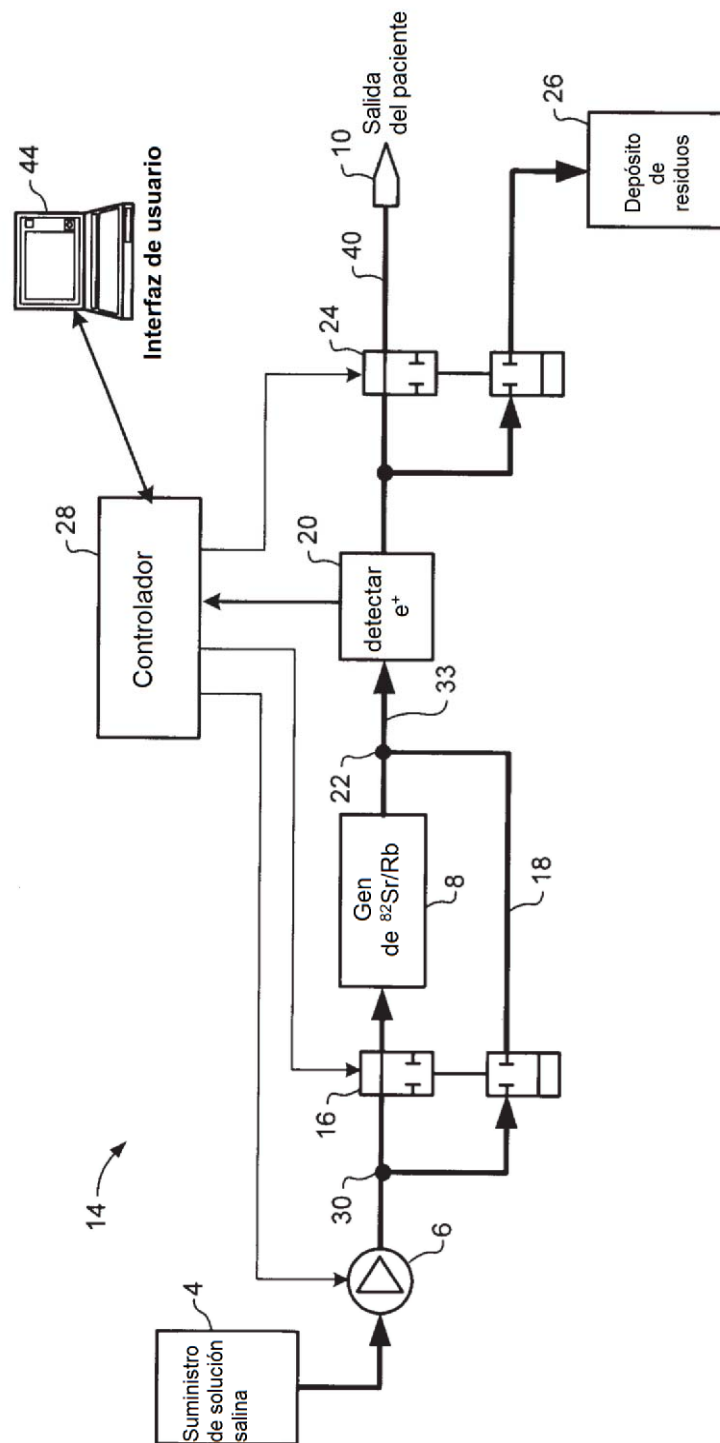


Figura 4

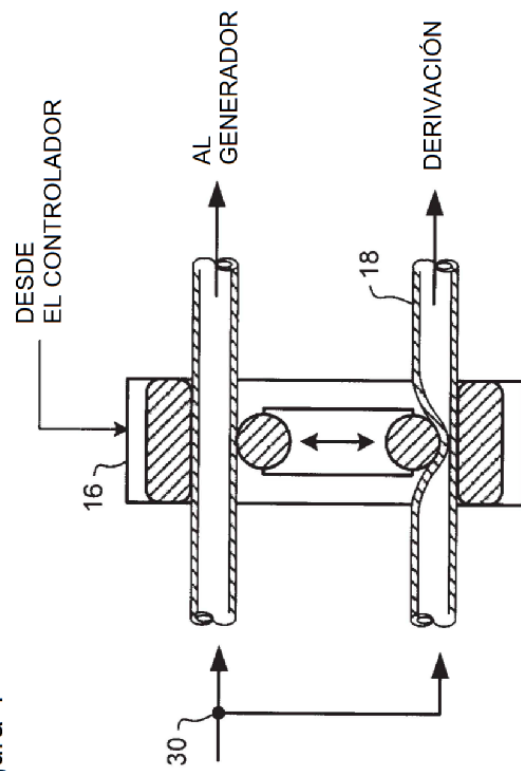


Figura 5

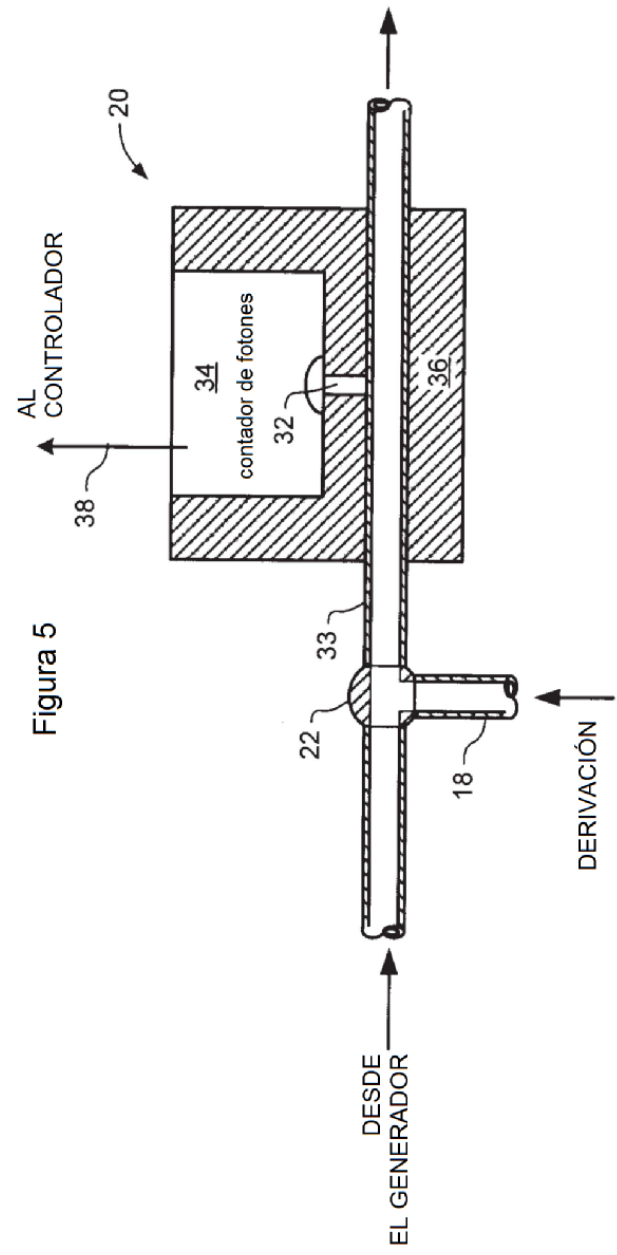


Figura 6a

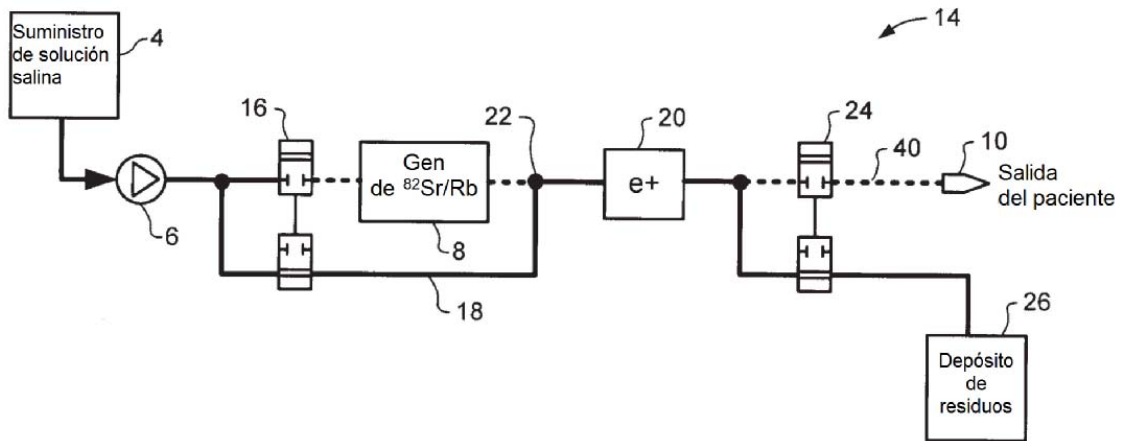


Figura 6b

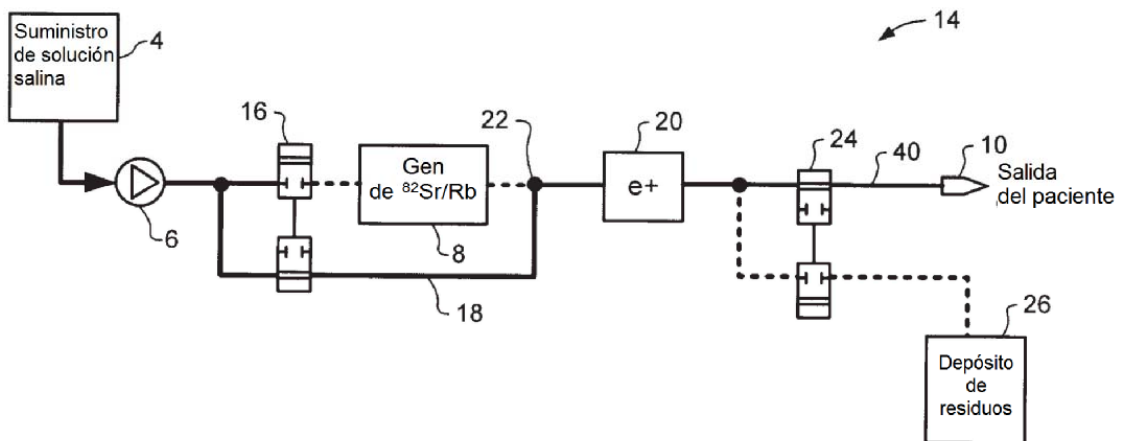


Figura 6c

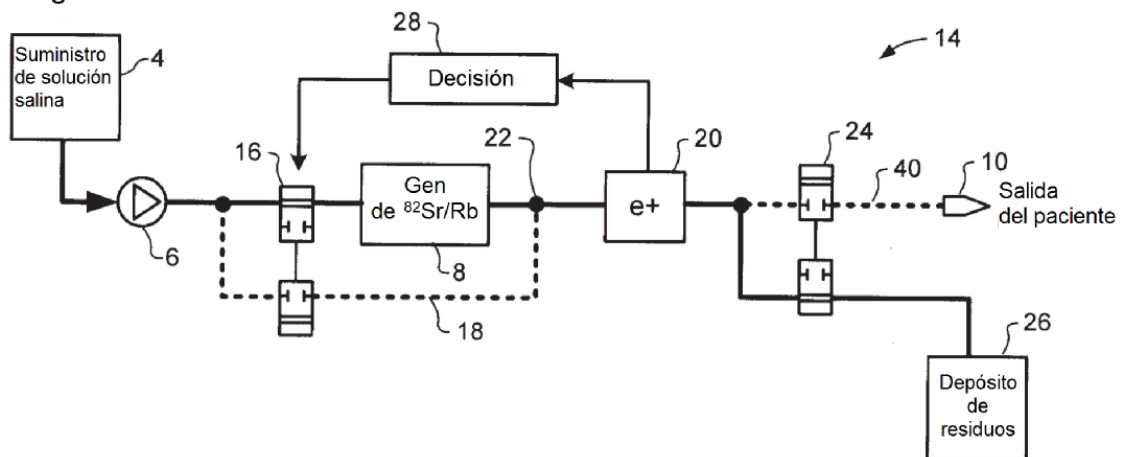


Figura 6d

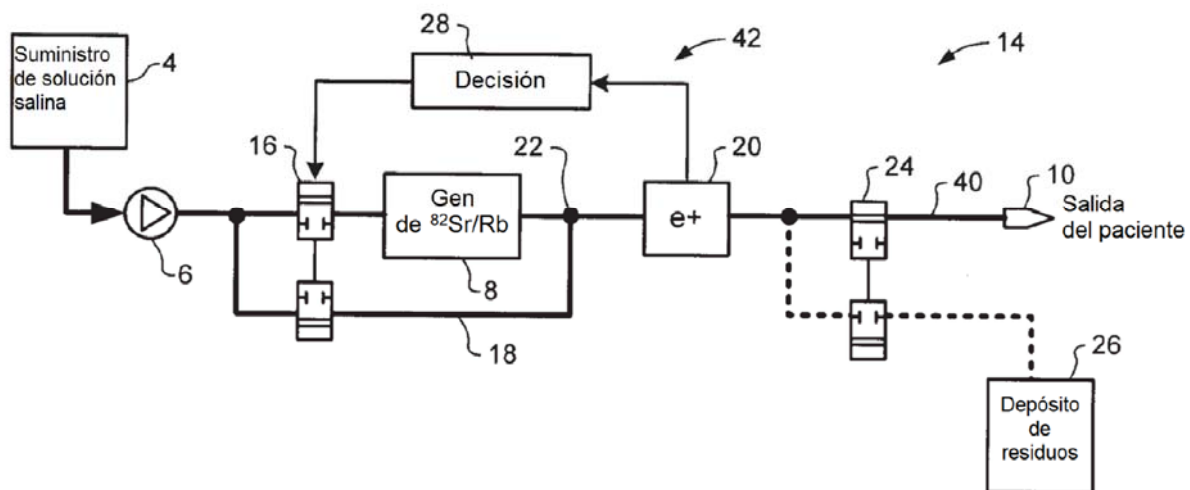


Figura 7a

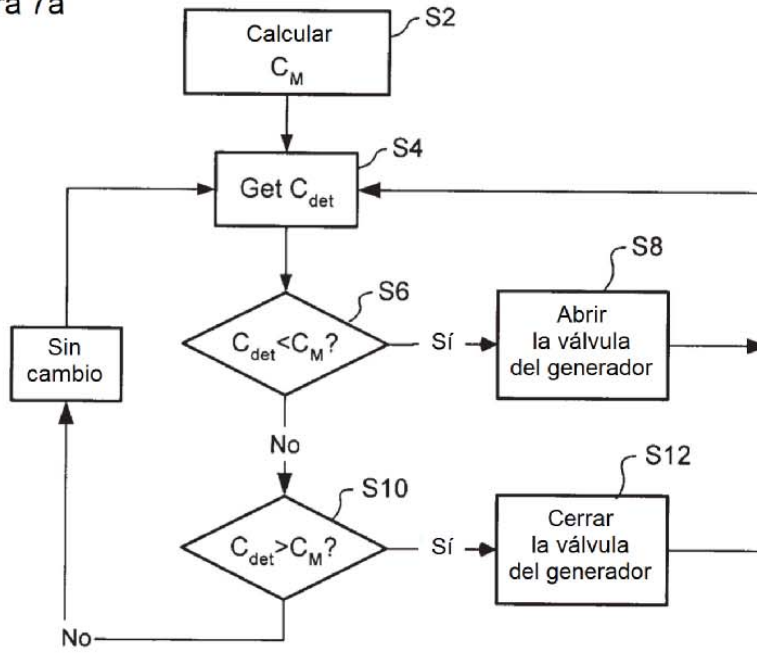


Figura 7b

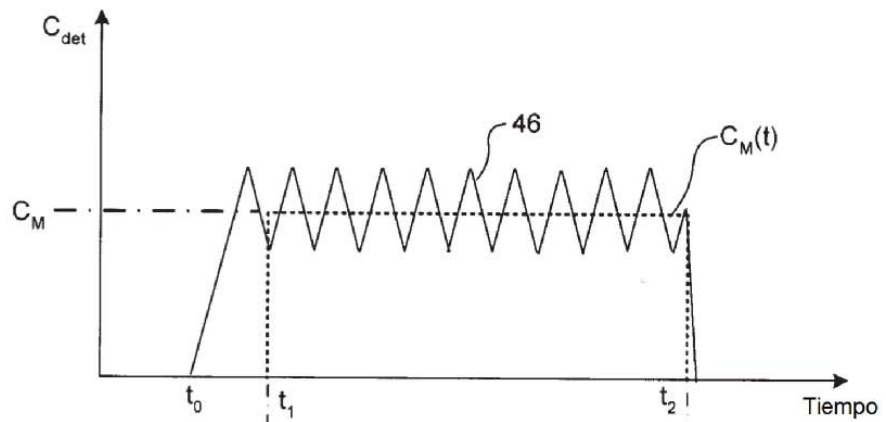


Figura 7c

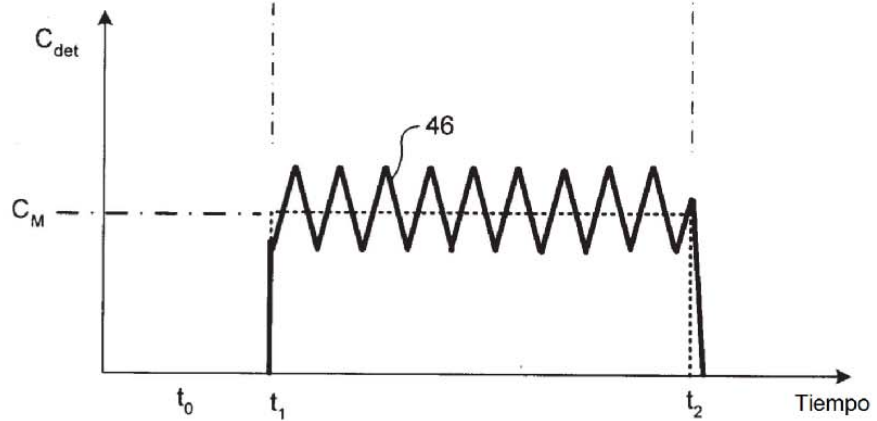


Figura 8a

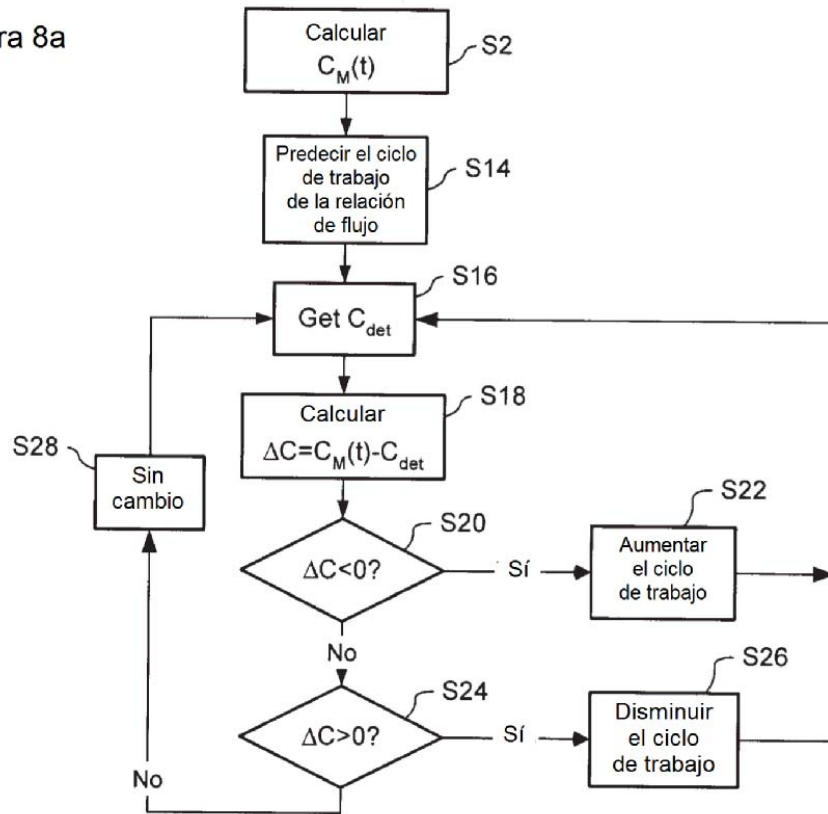


Figura 8b

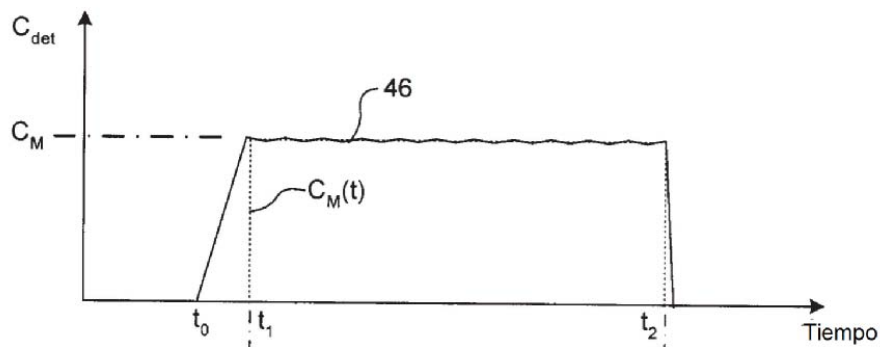


Figura 8c

