

FIG. 1C

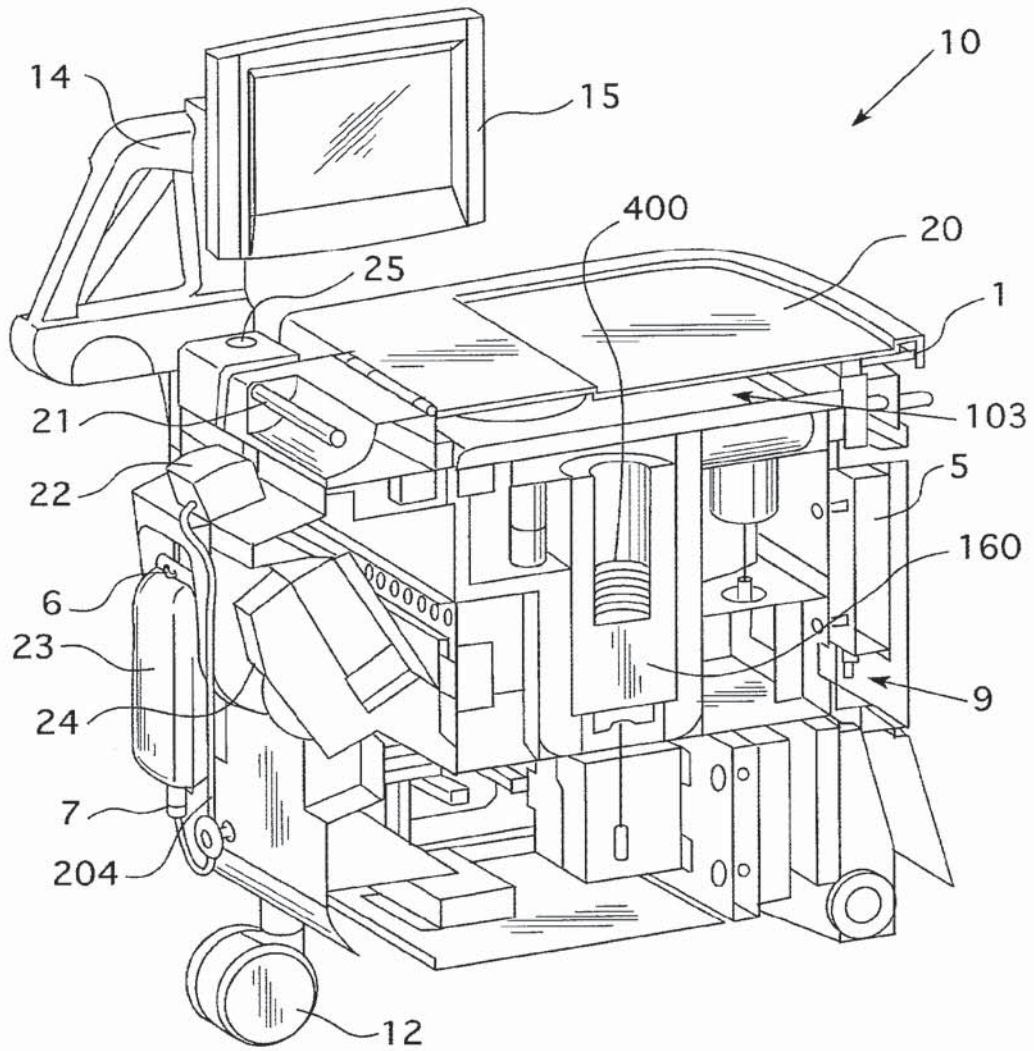


FIG. 1D

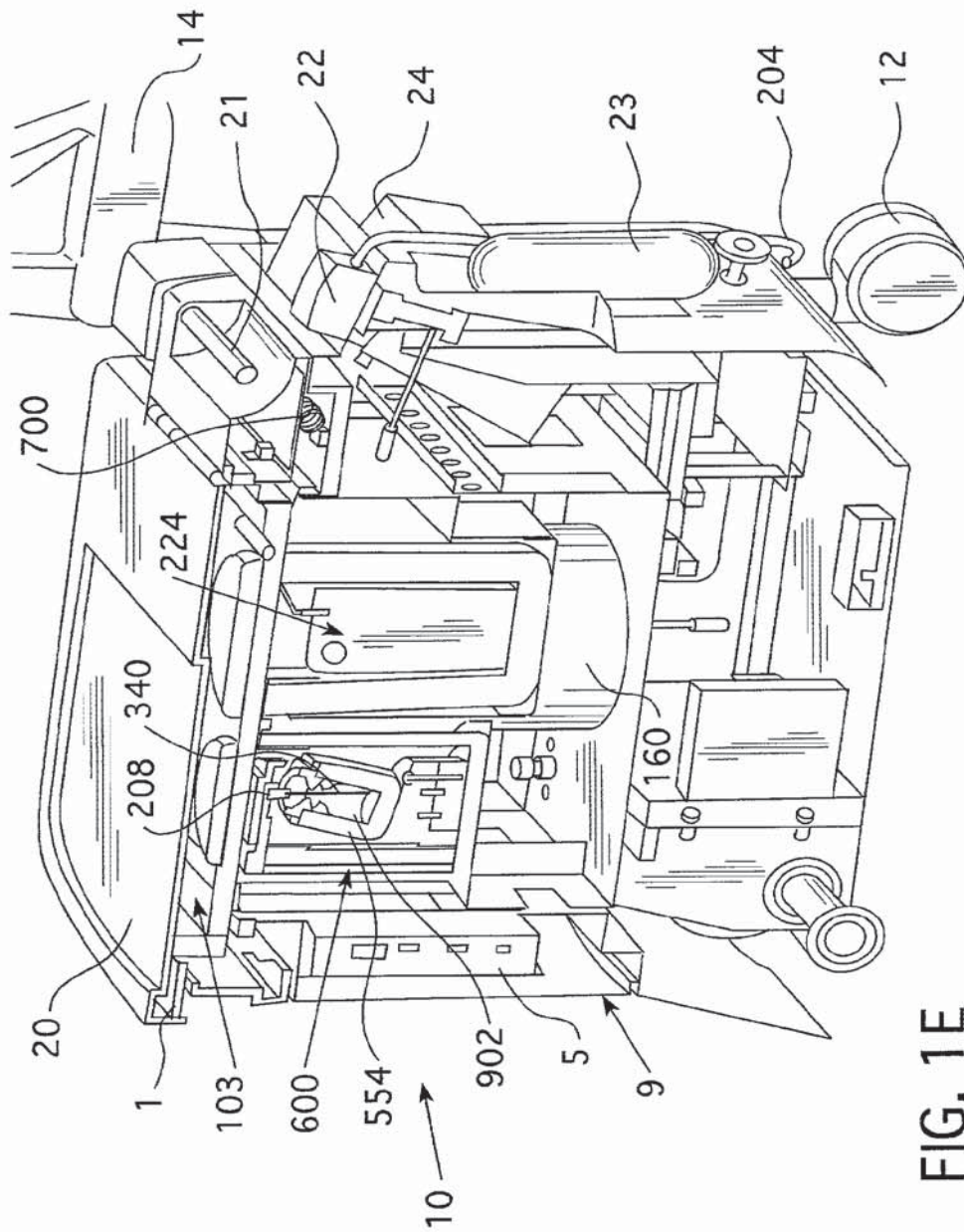


FIG. 1E

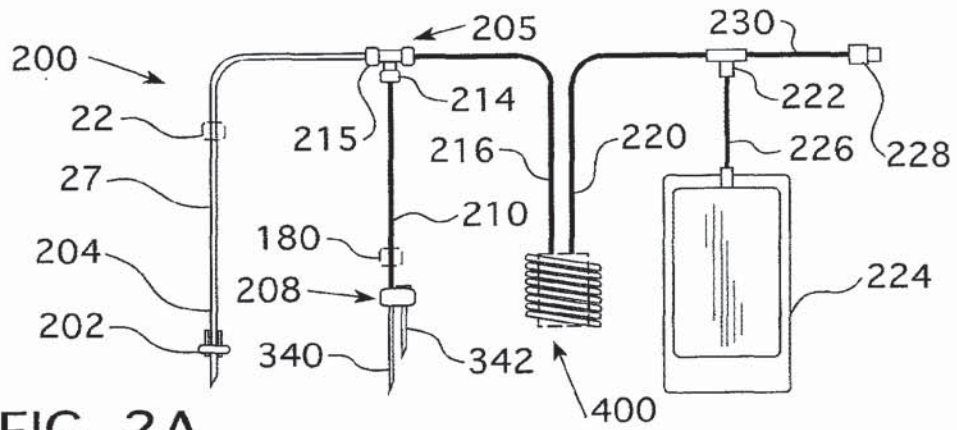


FIG. 2A

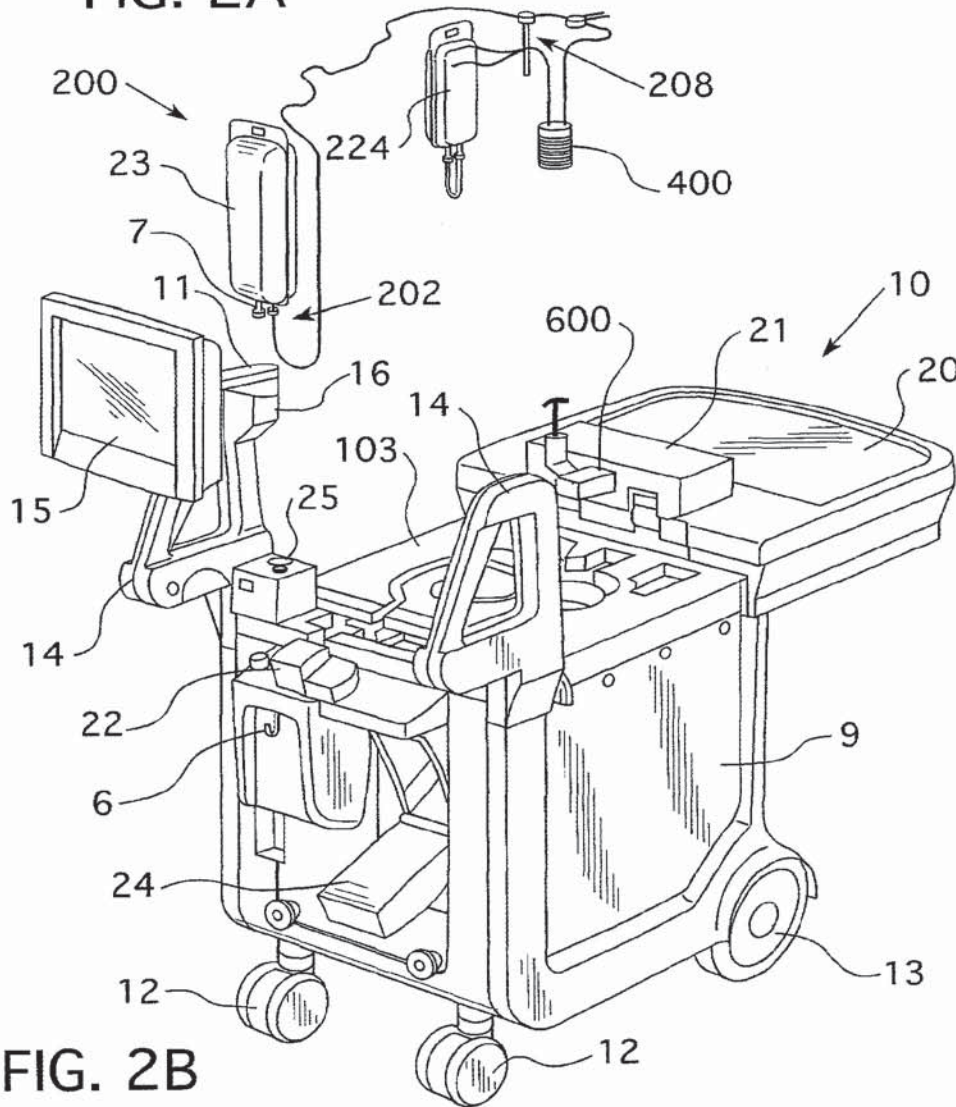
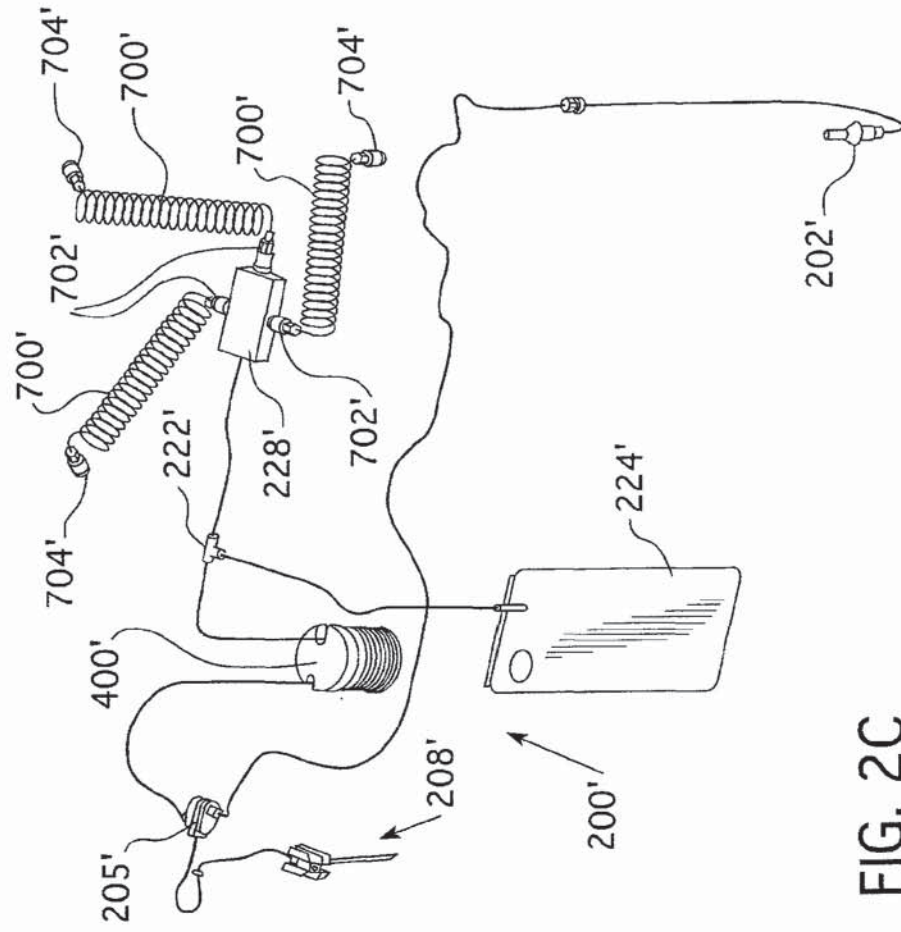
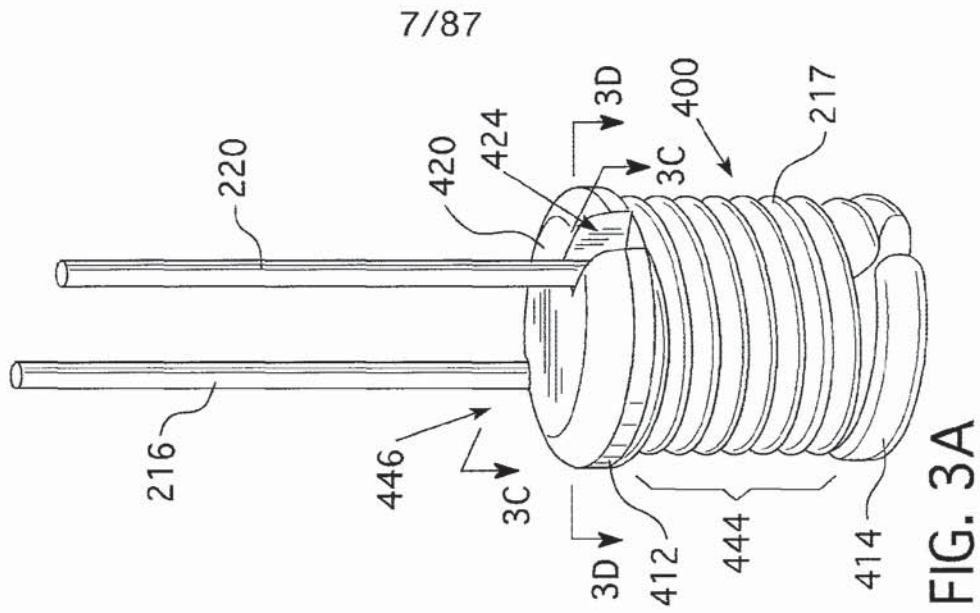


FIG. 2B



8/87

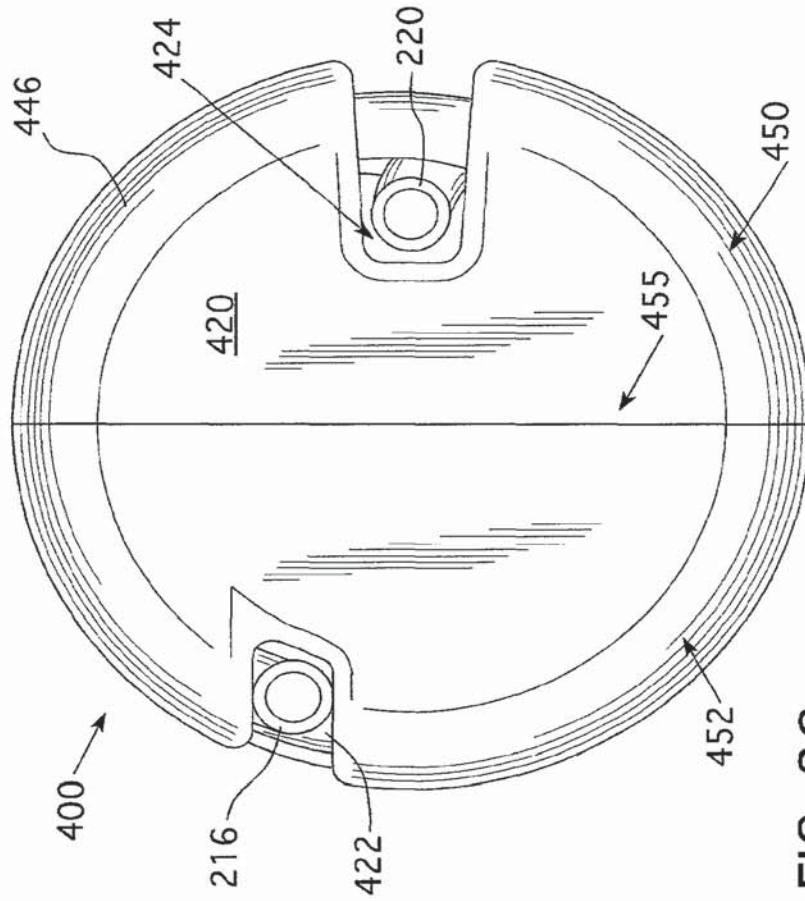


FIG. 3C

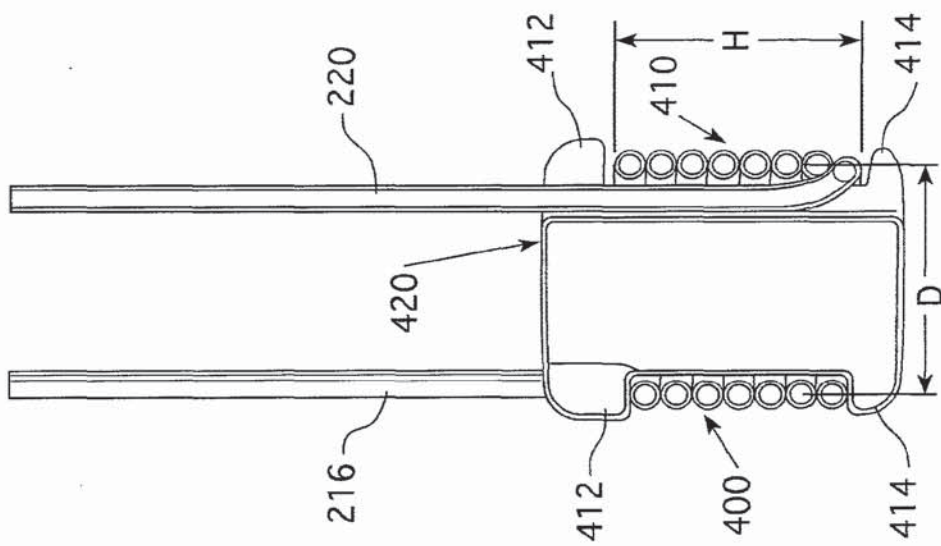


FIG. 3B

9/87

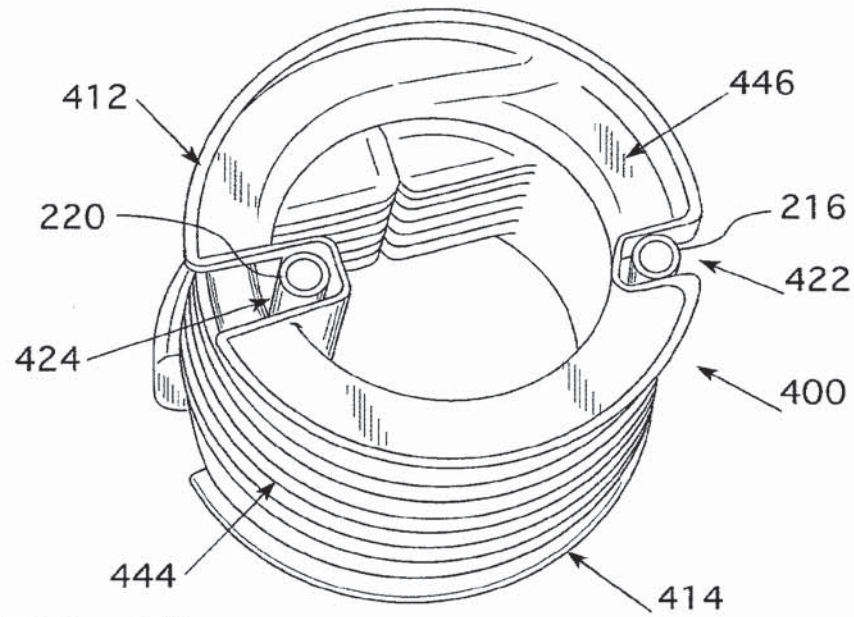


FIG. 3D

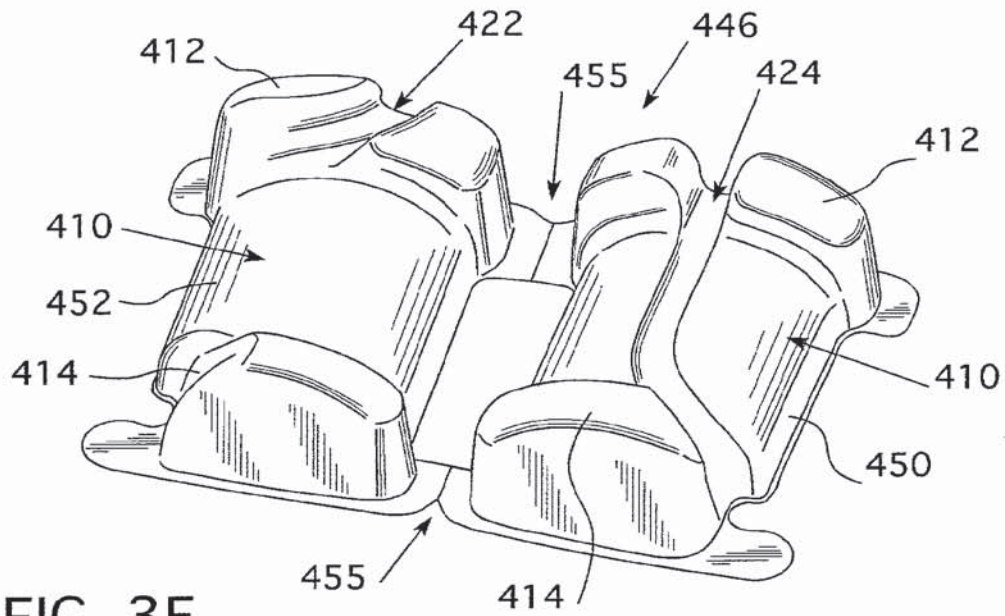


FIG. 3E

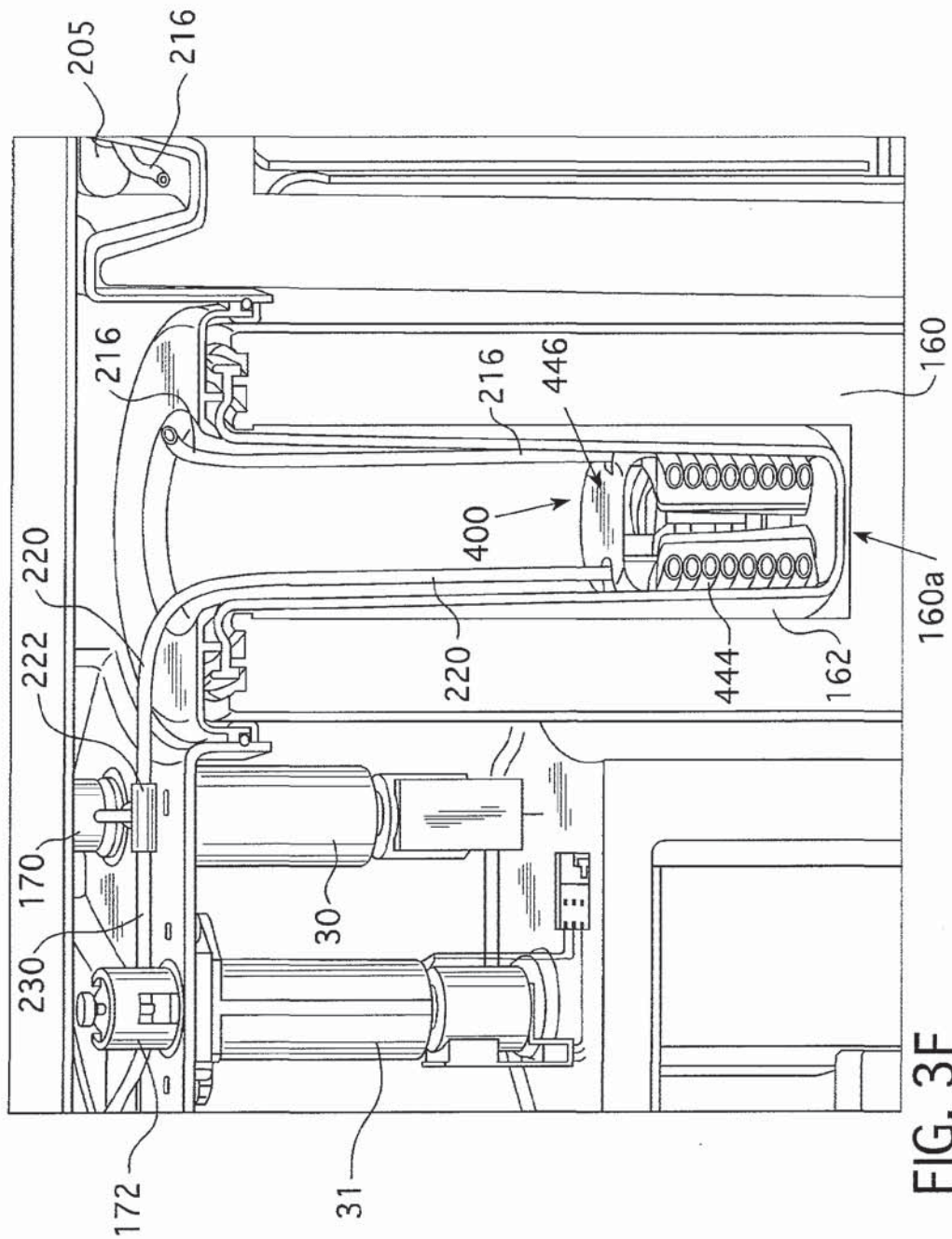


FIG. 3F

11/87

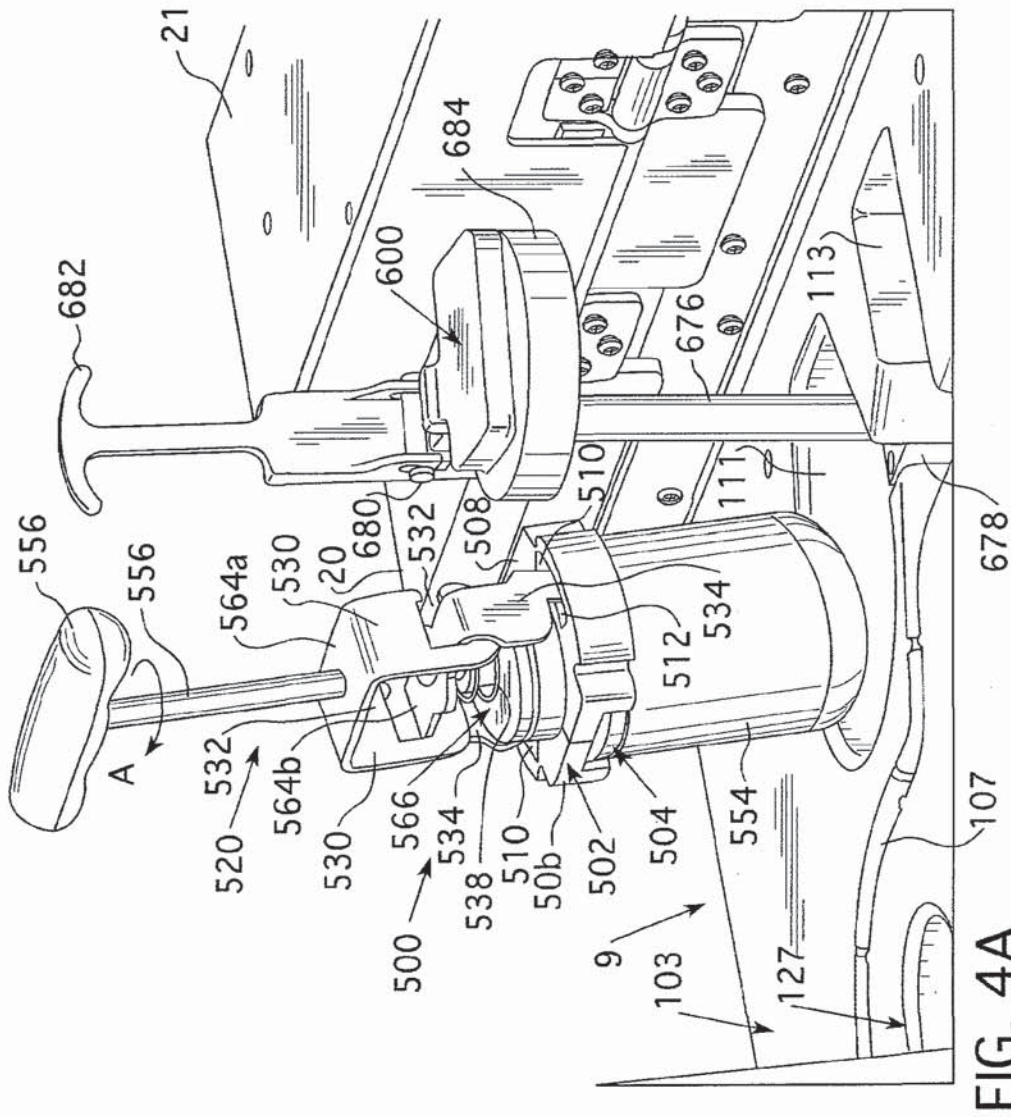


FIG. 4A

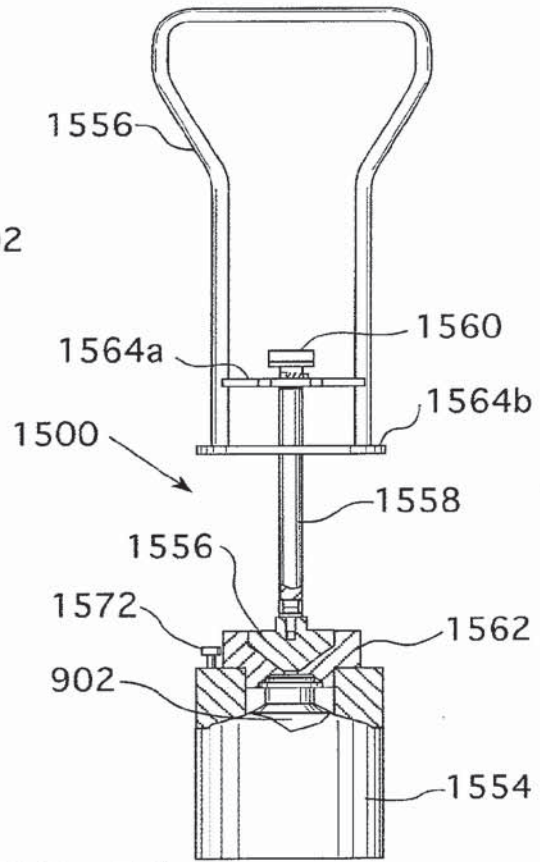
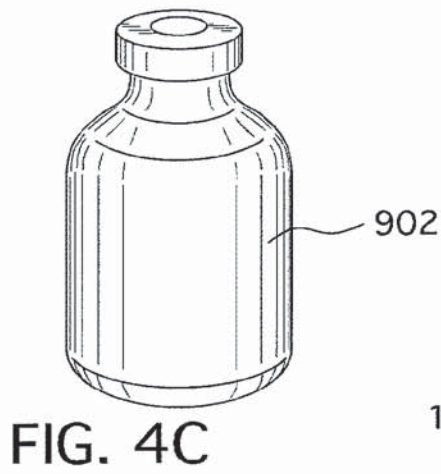


FIG. 5A

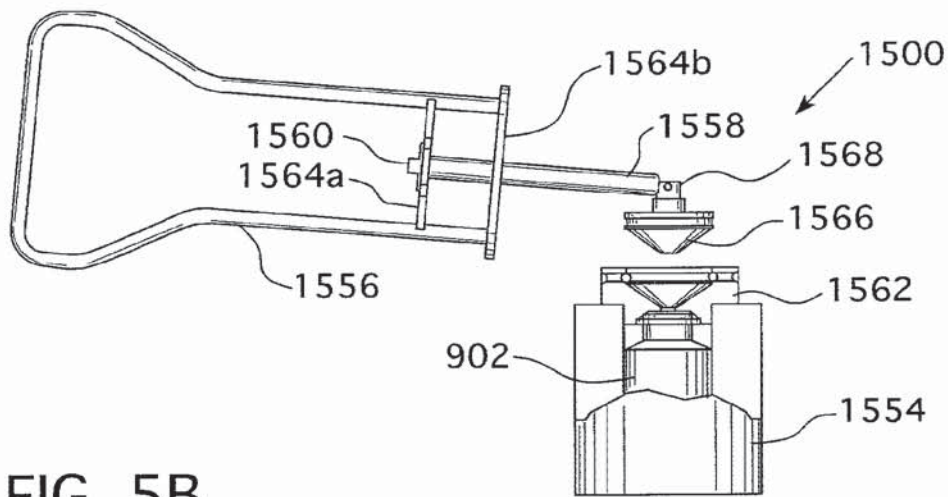


FIG. 5B

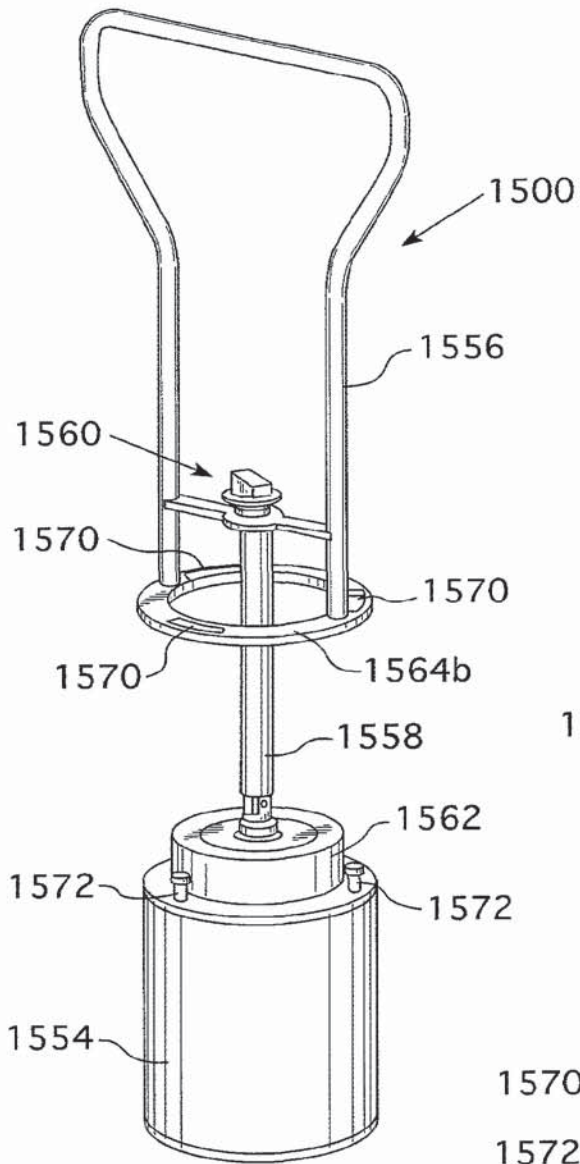


FIG. 5C

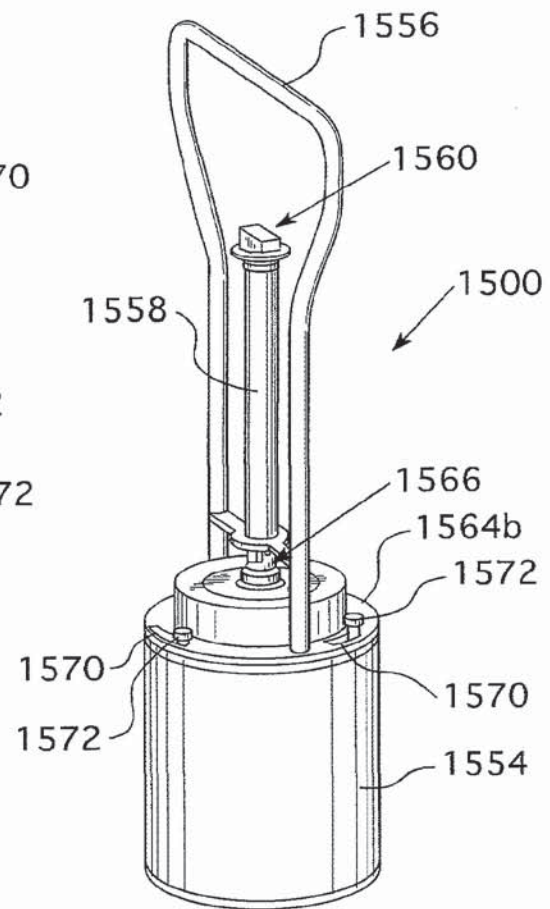


FIG. 5D

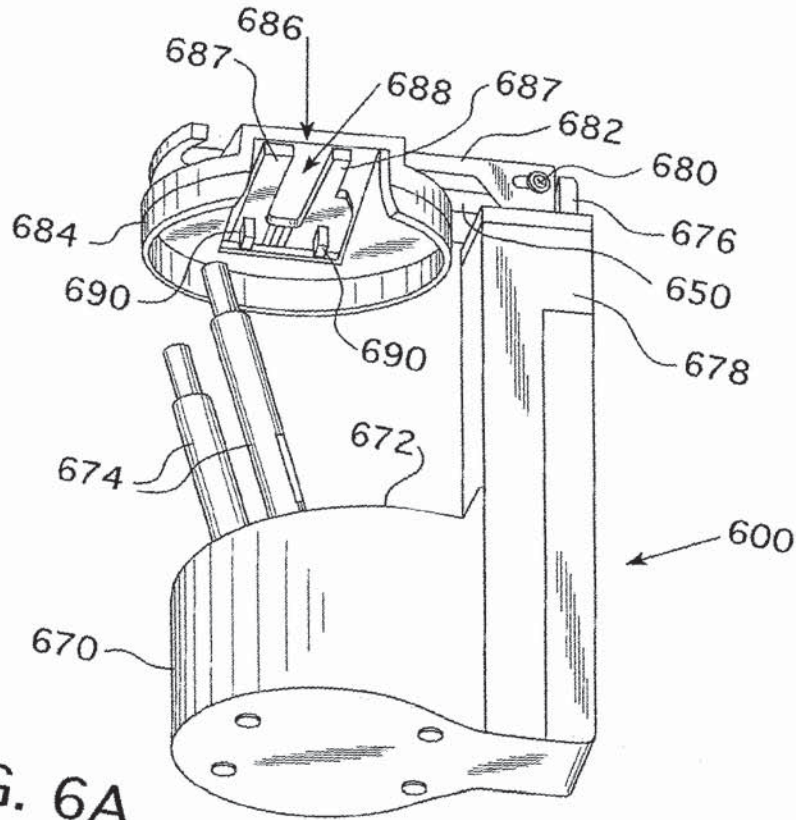


FIG. 6A

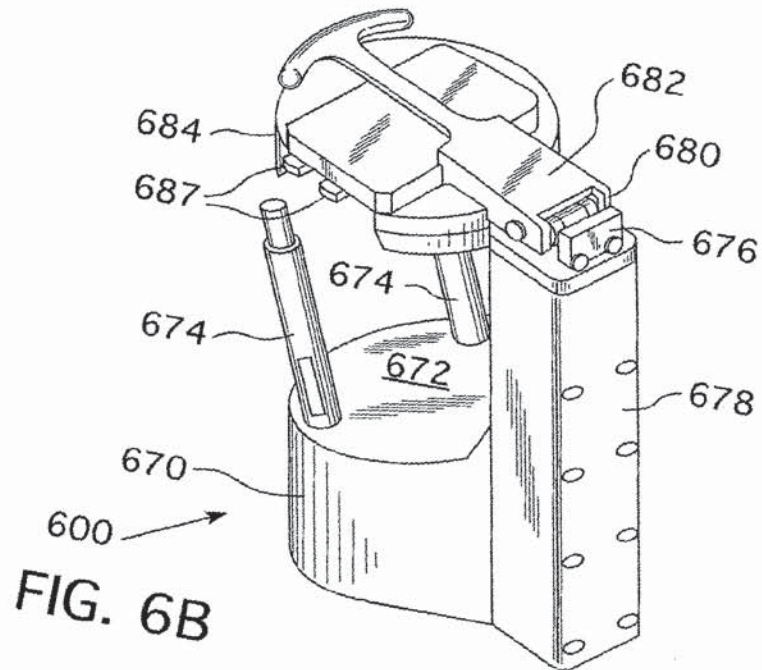


FIG. 6B

16/87

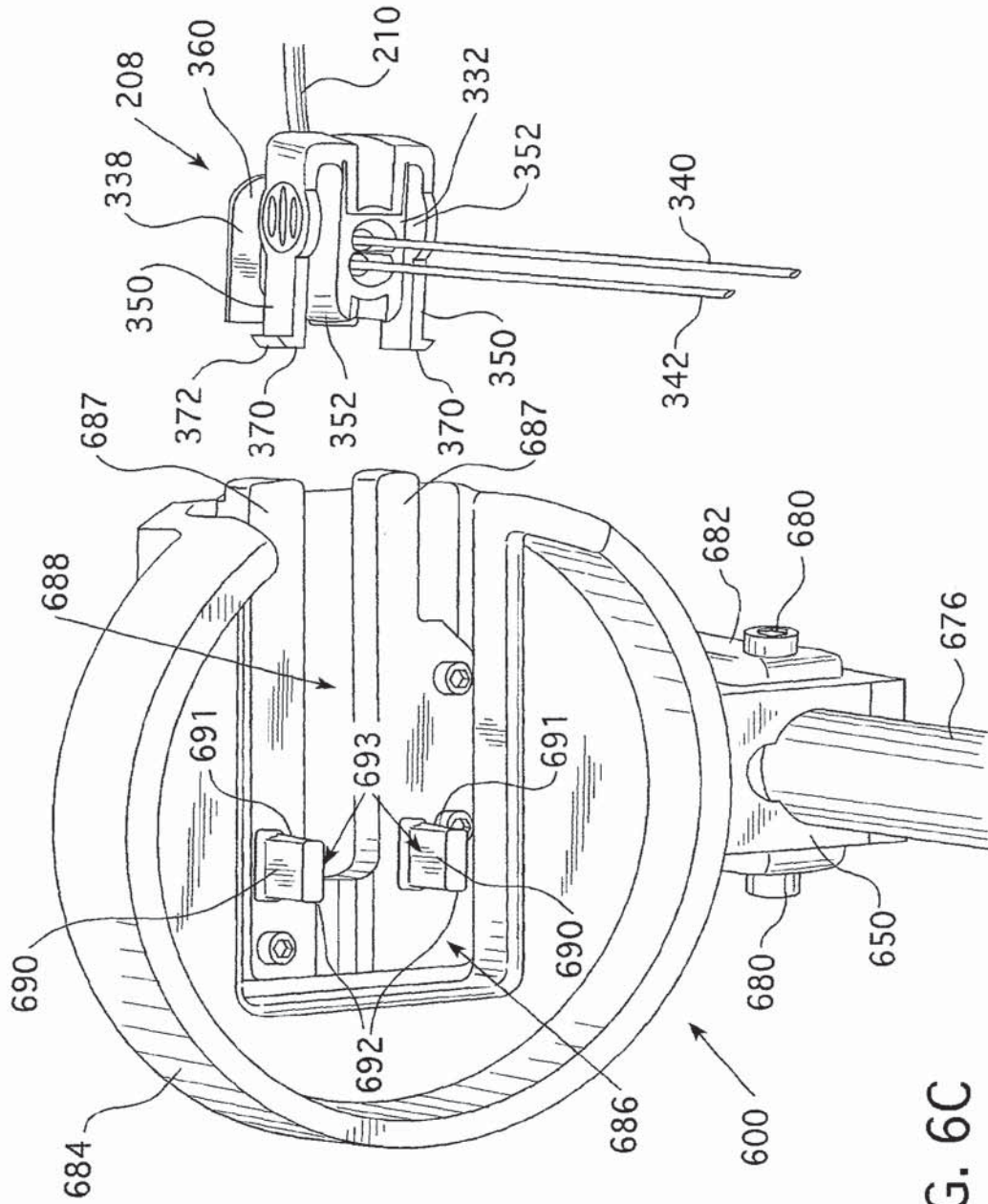


FIG. 6C

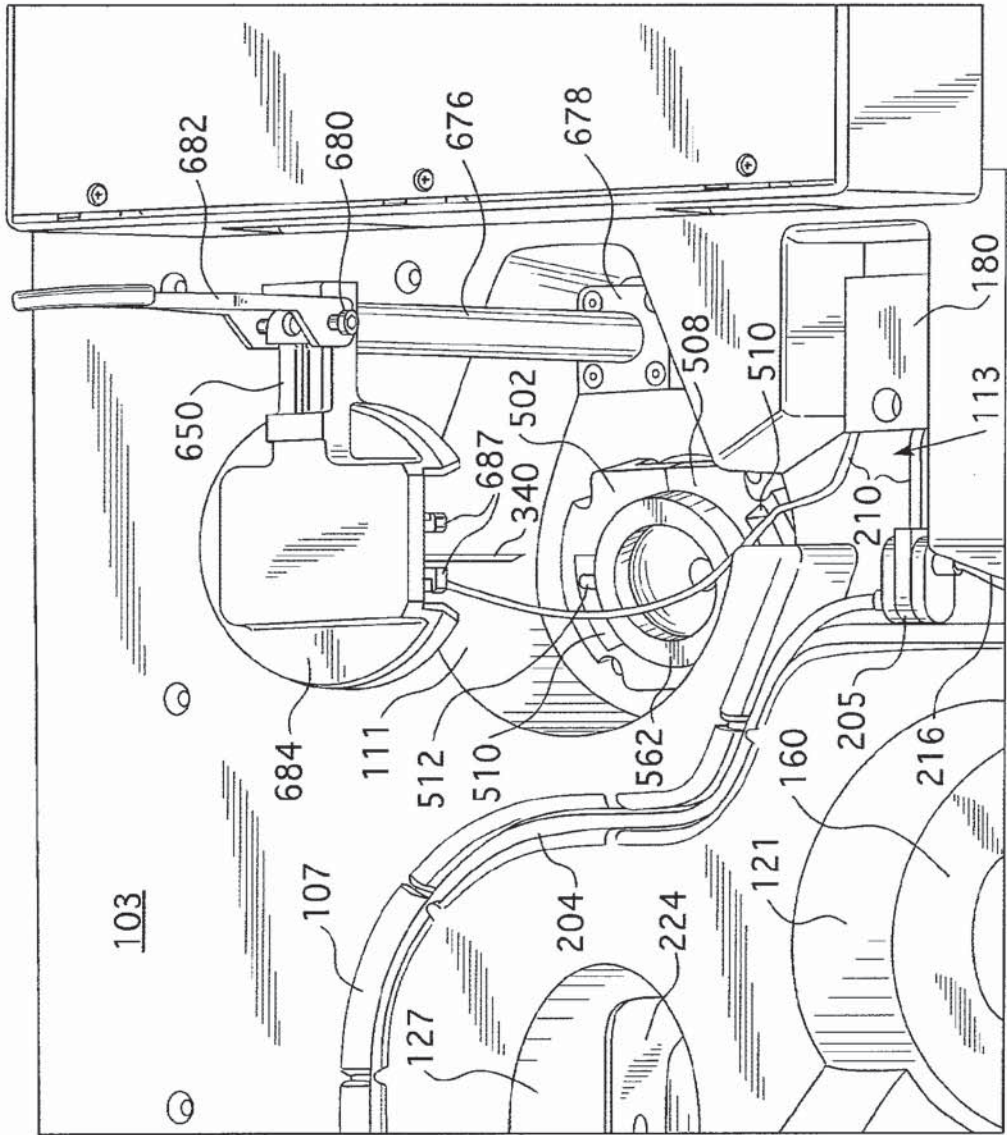


FIG. 6D

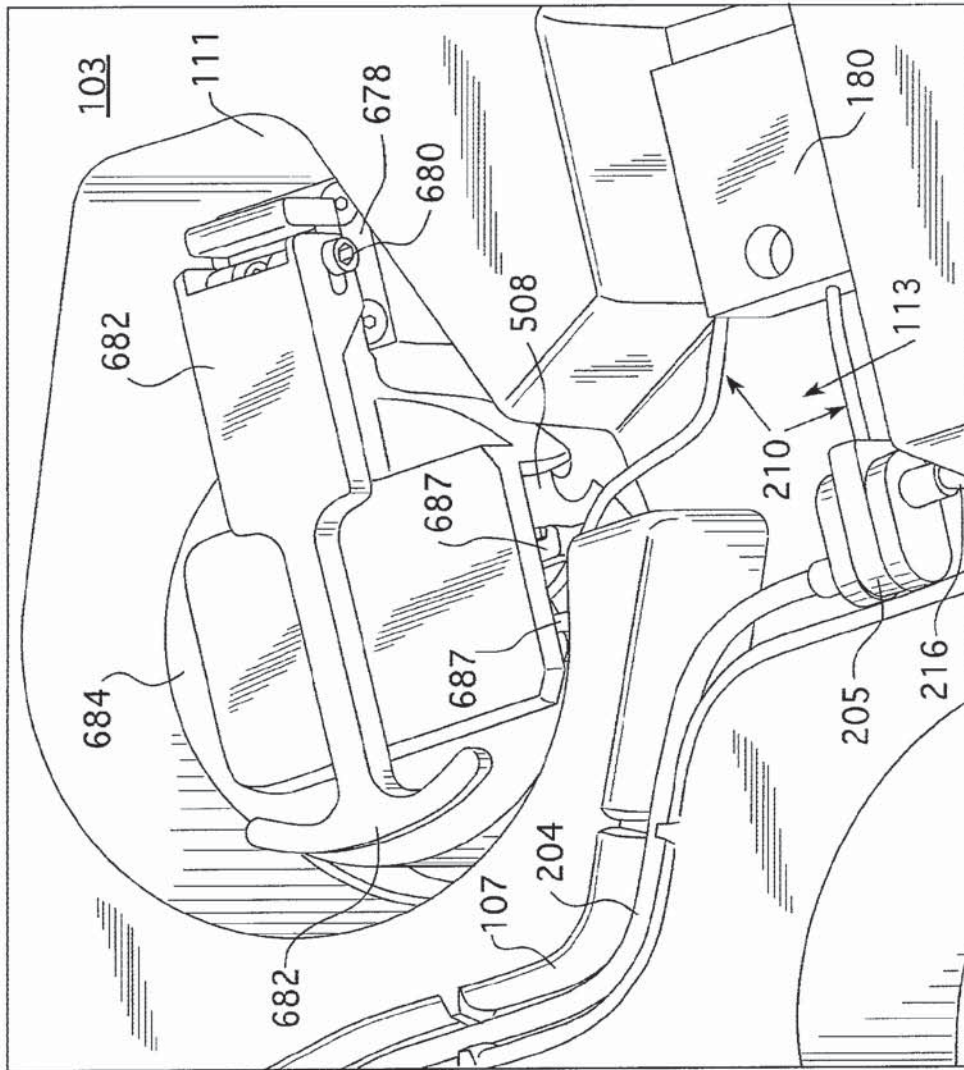


FIG. 6E

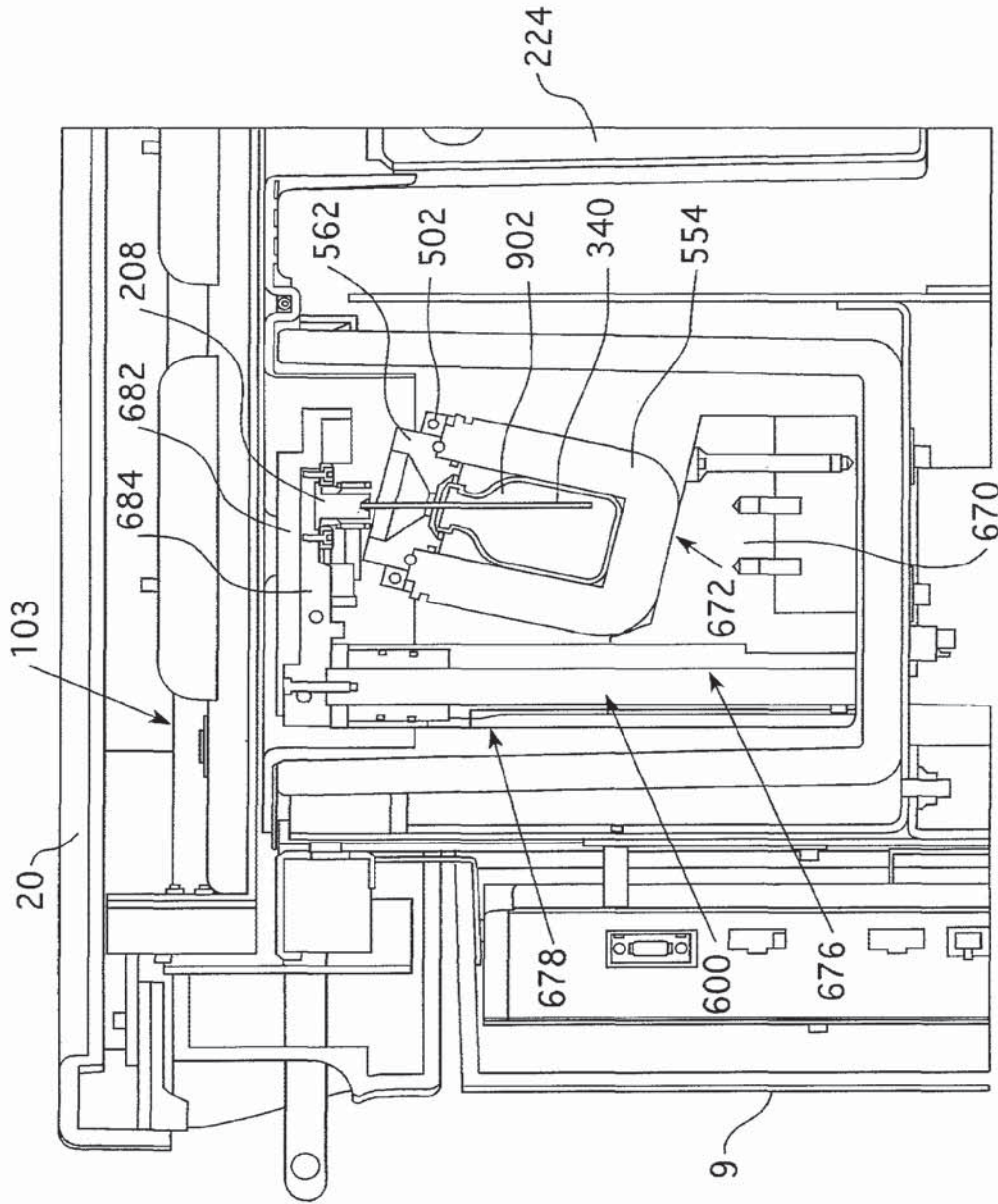
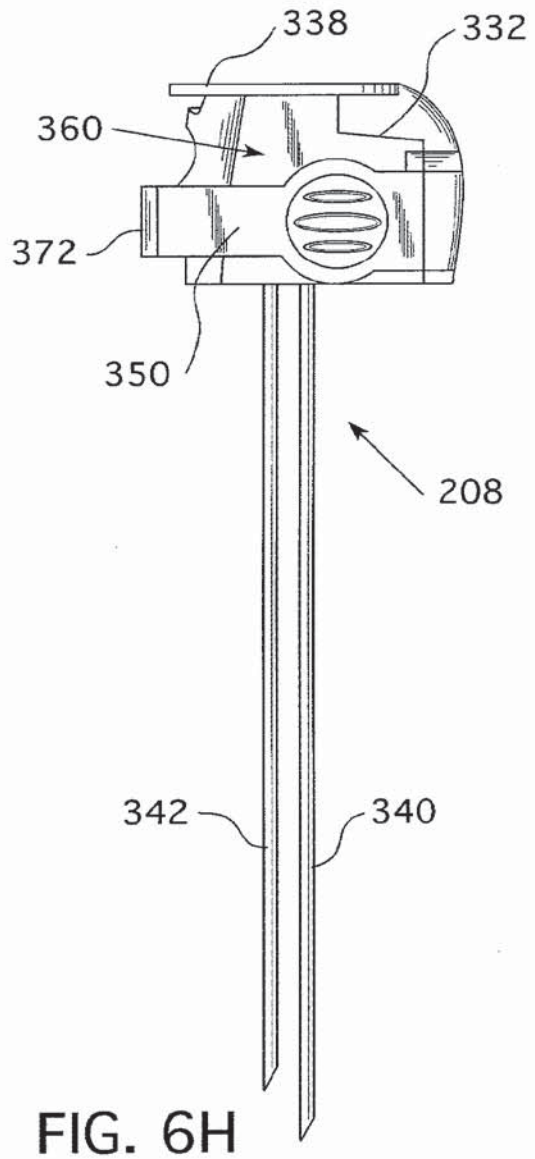
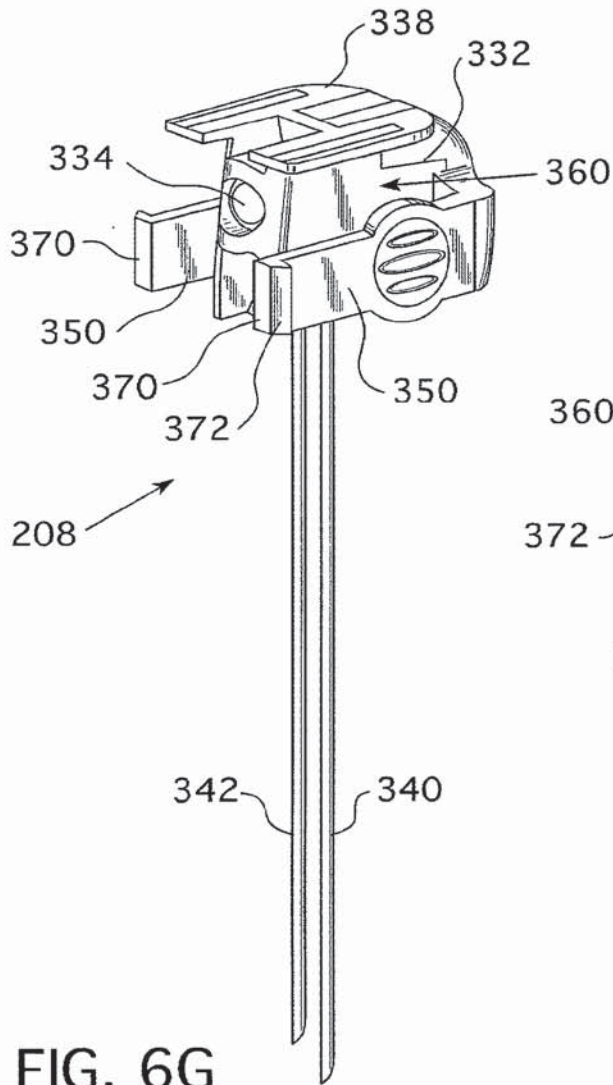


FIG. 6F



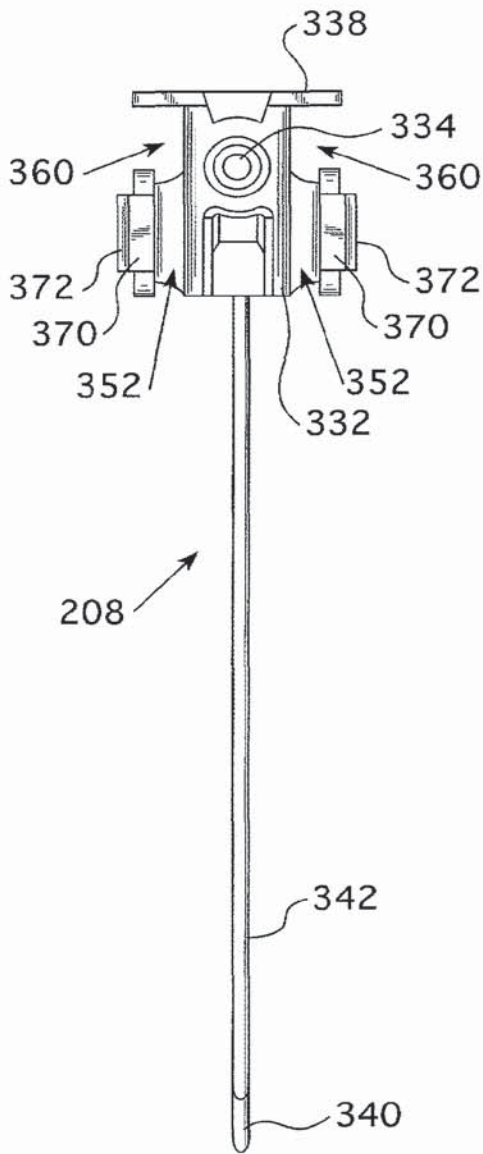


FIG. 6I

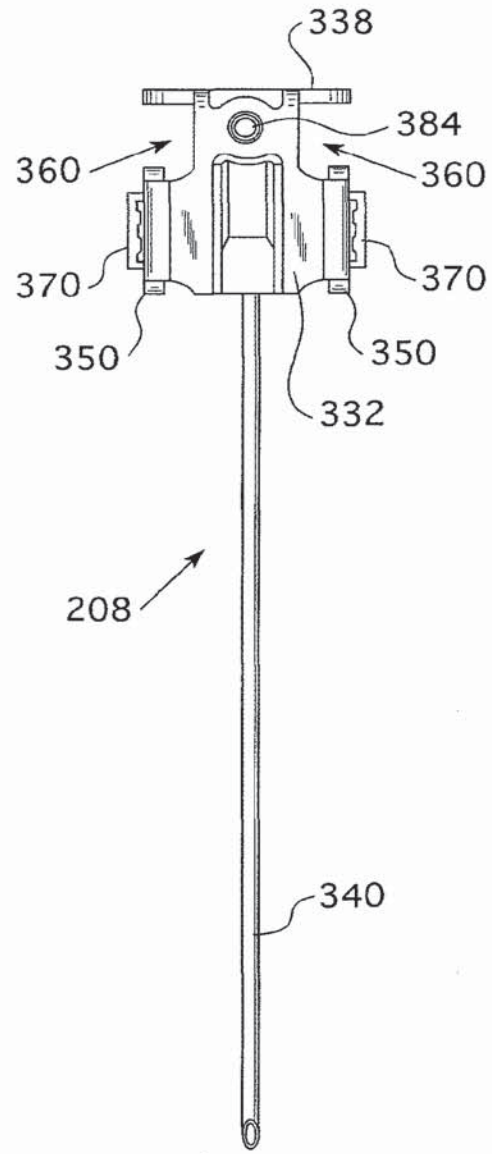


FIG. 6J

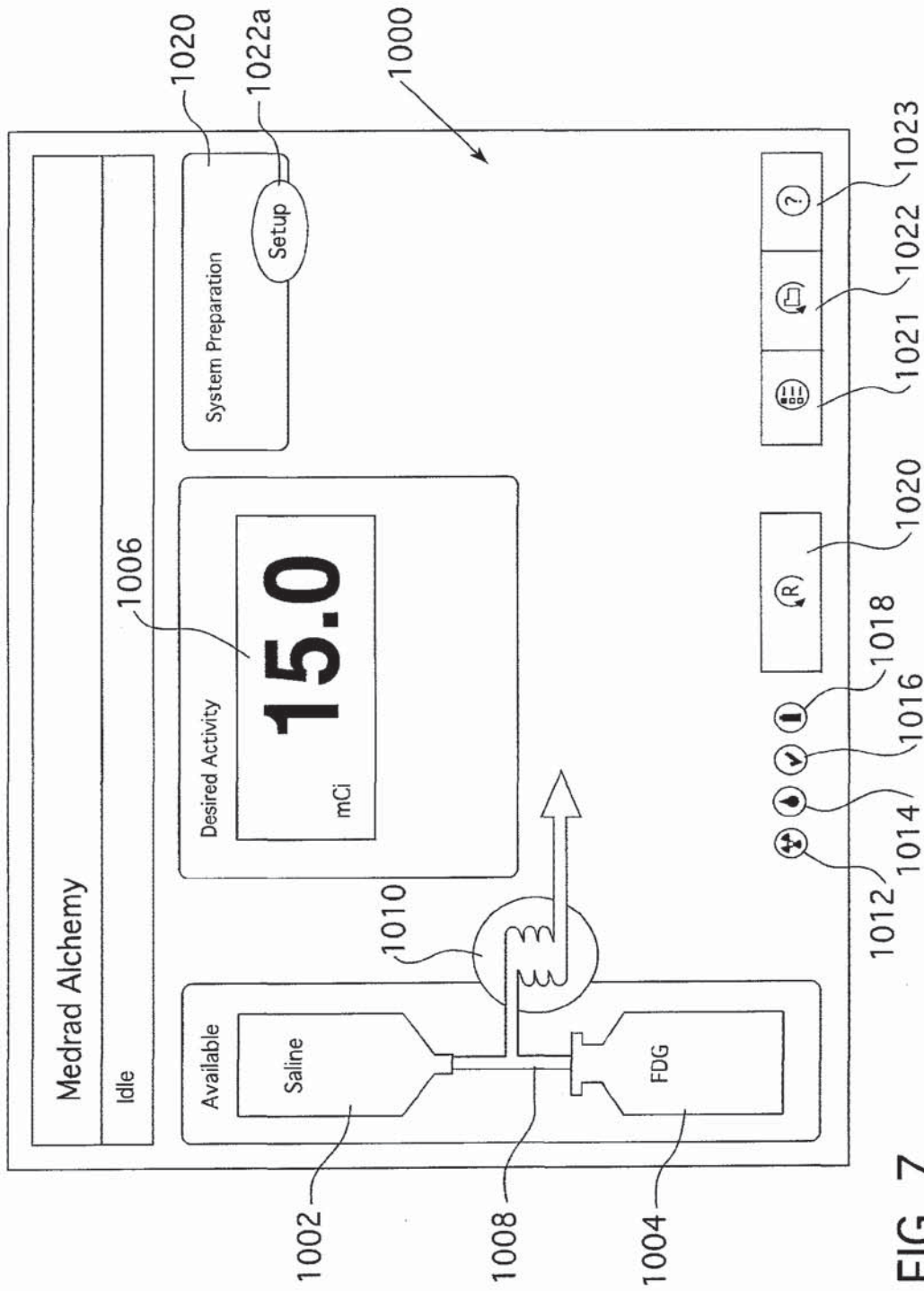


FIG. 7

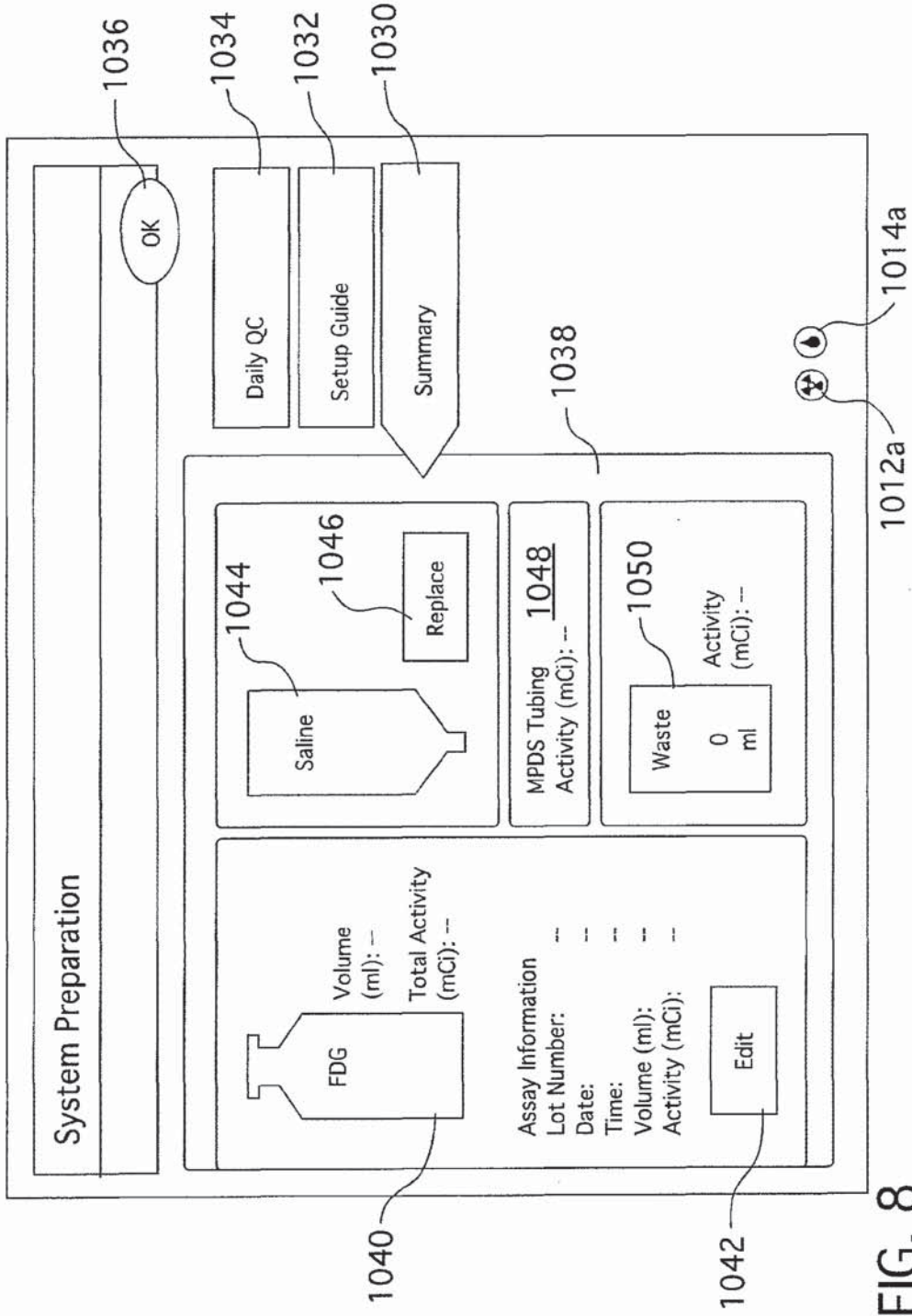


FIG. 8

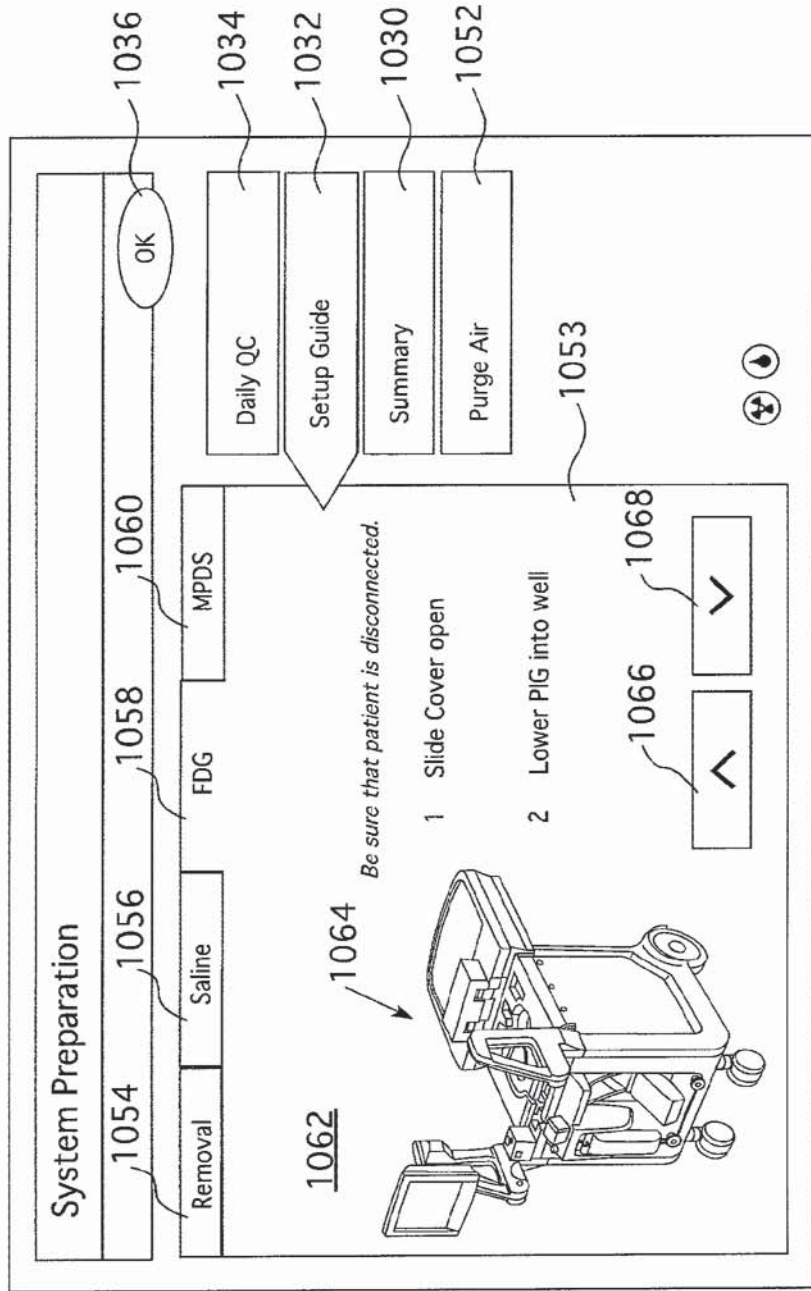


FIG. 9

1000

System Preparation

FDG Assay Information

Lot Number 1072 **000043218765**

Date 1074 Today 1074a Activity 1080 **700.0** mCi

Time 1076 **7:15 AM** 1076a Volume 1082 **30.0** ml

1078 Clear All

Cancel OK 1084 1086

Detailed description of FIG. 10: The image shows a graphical user interface for 'System Preparation'. At the top, there is a title bar 'System Preparation'. Below it is a section titled 'FDG Assay Information'. This section contains several data entry fields: 'Lot Number' with the value '000043218765', 'Date' set to 'Today', 'Activity' set to '700.0 mCi', 'Time' set to '7:15 AM', and 'Volume' set to '30.0 ml'. There are also 'Clear All', 'Cancel', and 'OK' buttons. A radiation warning symbol is present in the bottom right corner of the main form area. Reference numerals 1000, 1072, 1074, 1074a, 1076, 1076a, 1078, 1080, 1082, 1084, and 1086 point to various elements of the interface.

FIG. 10

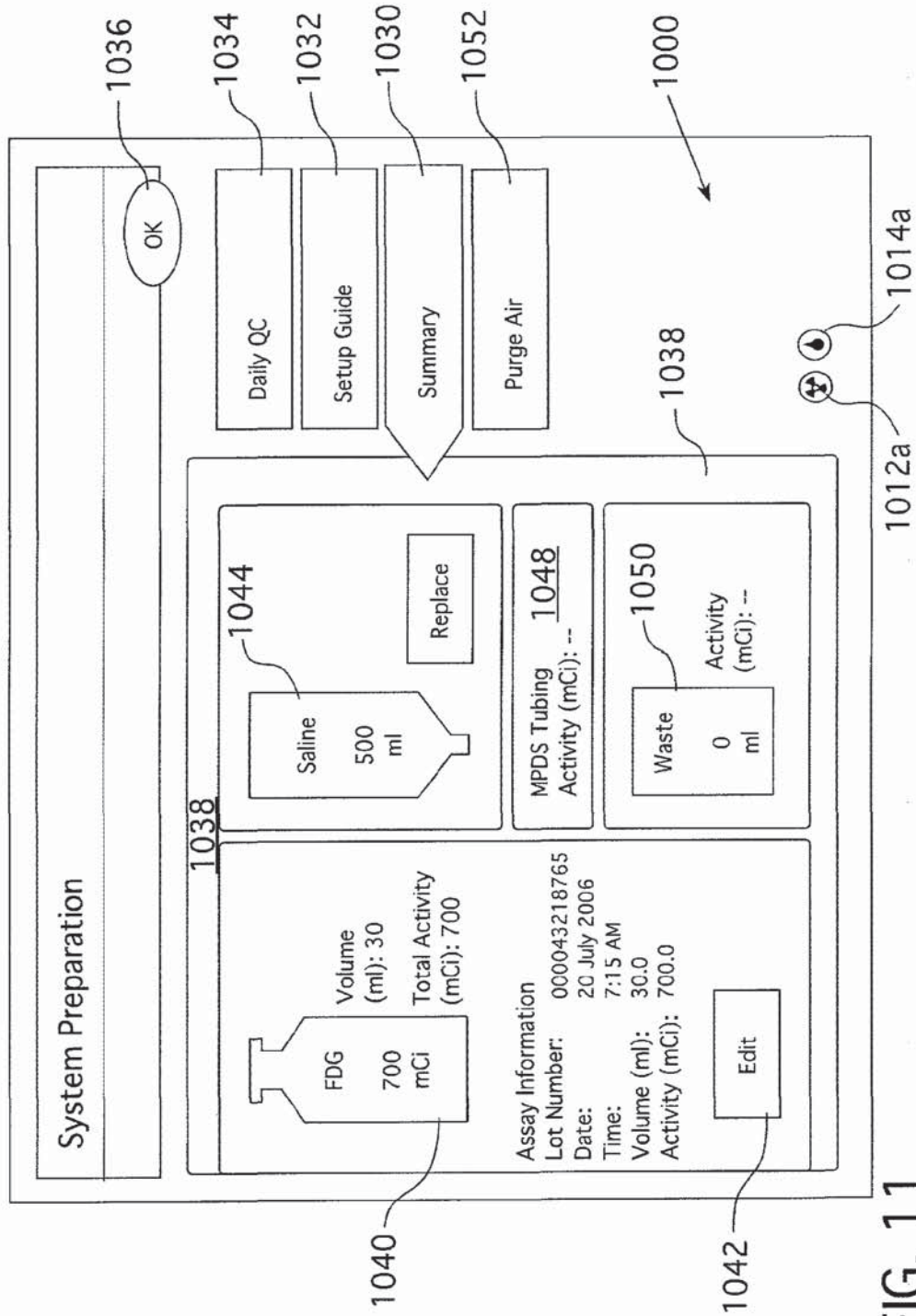


FIG. 11

27/87

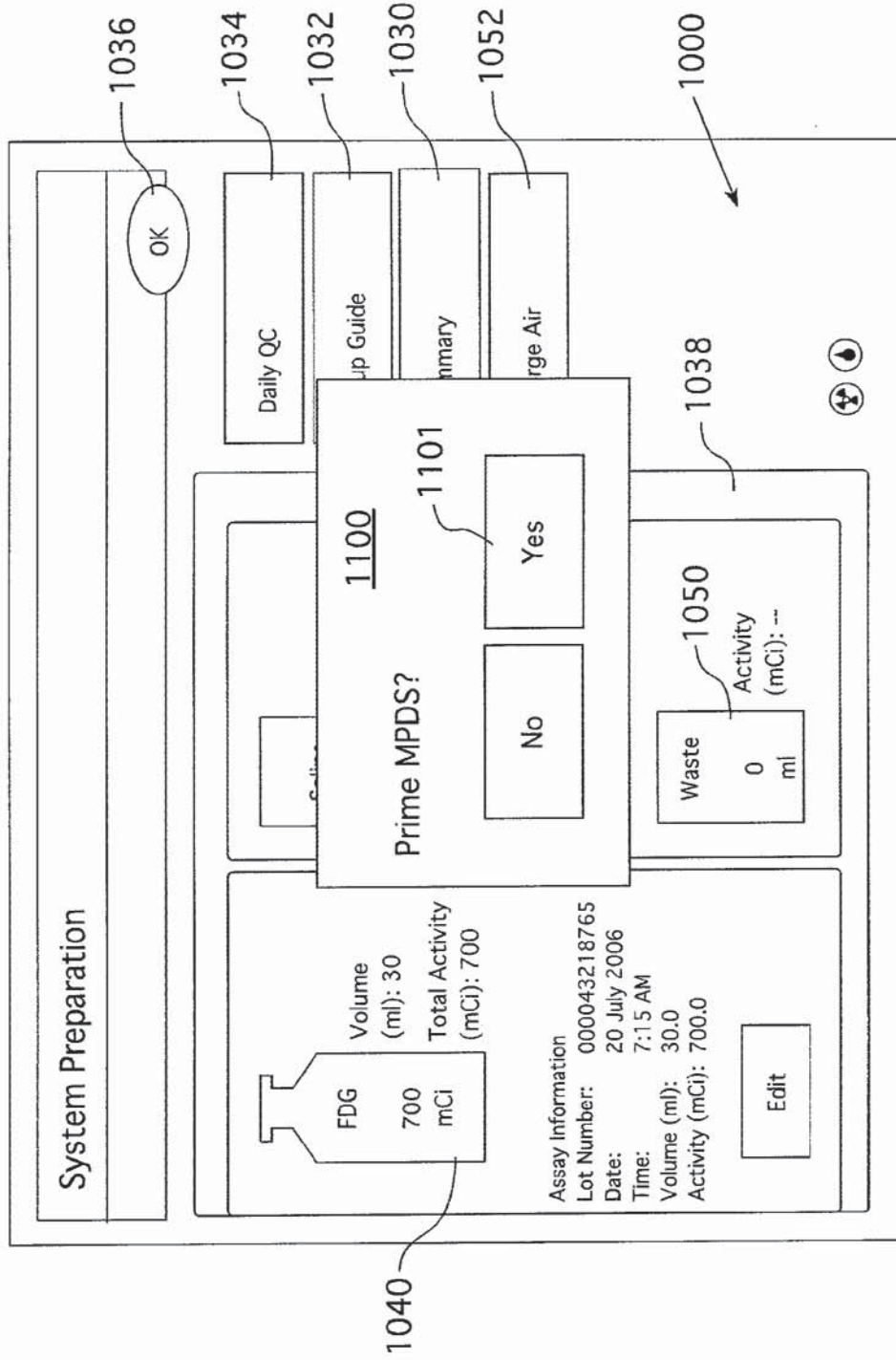


FIG. 12A

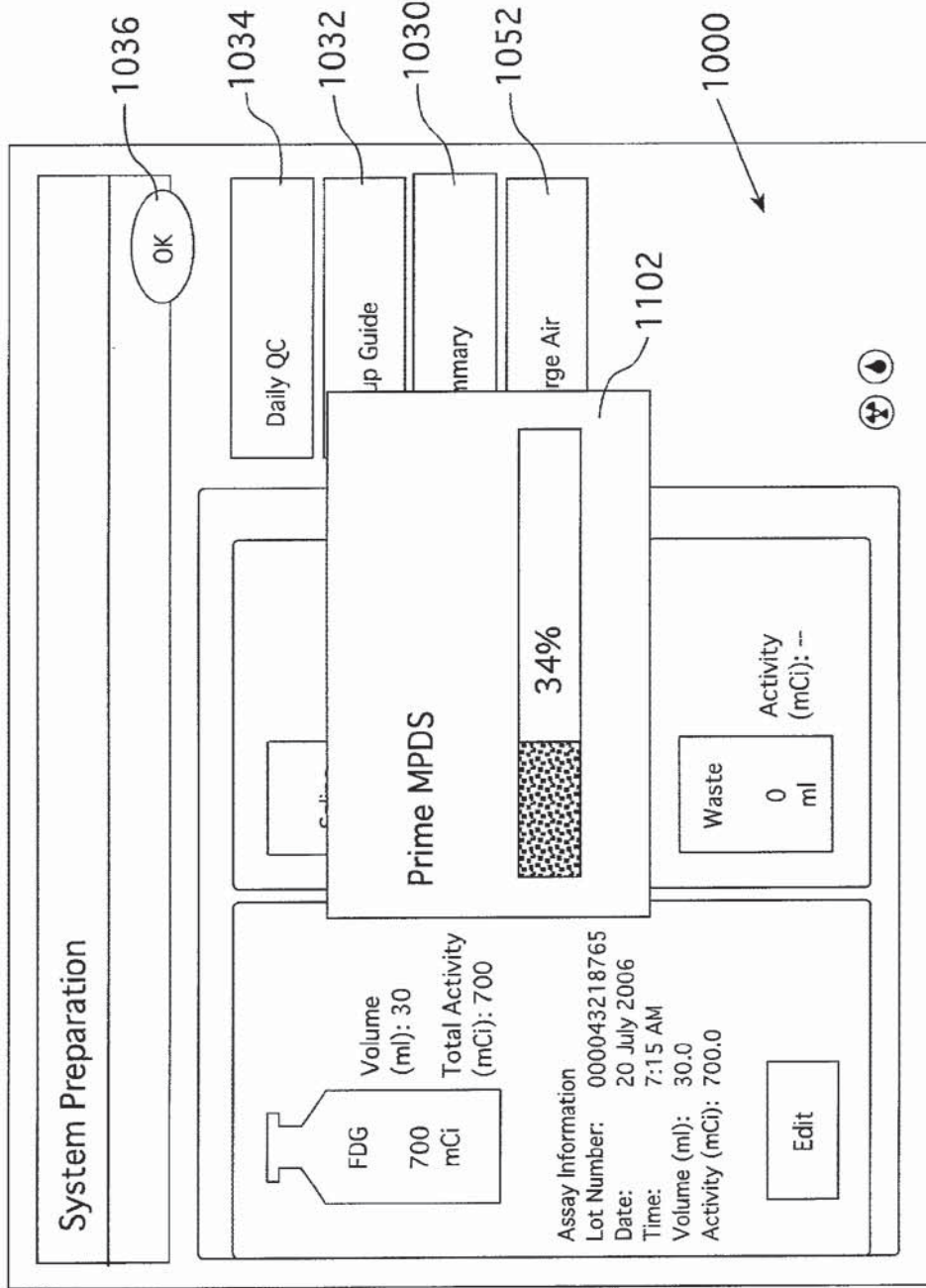


FIG. 12B

29/87

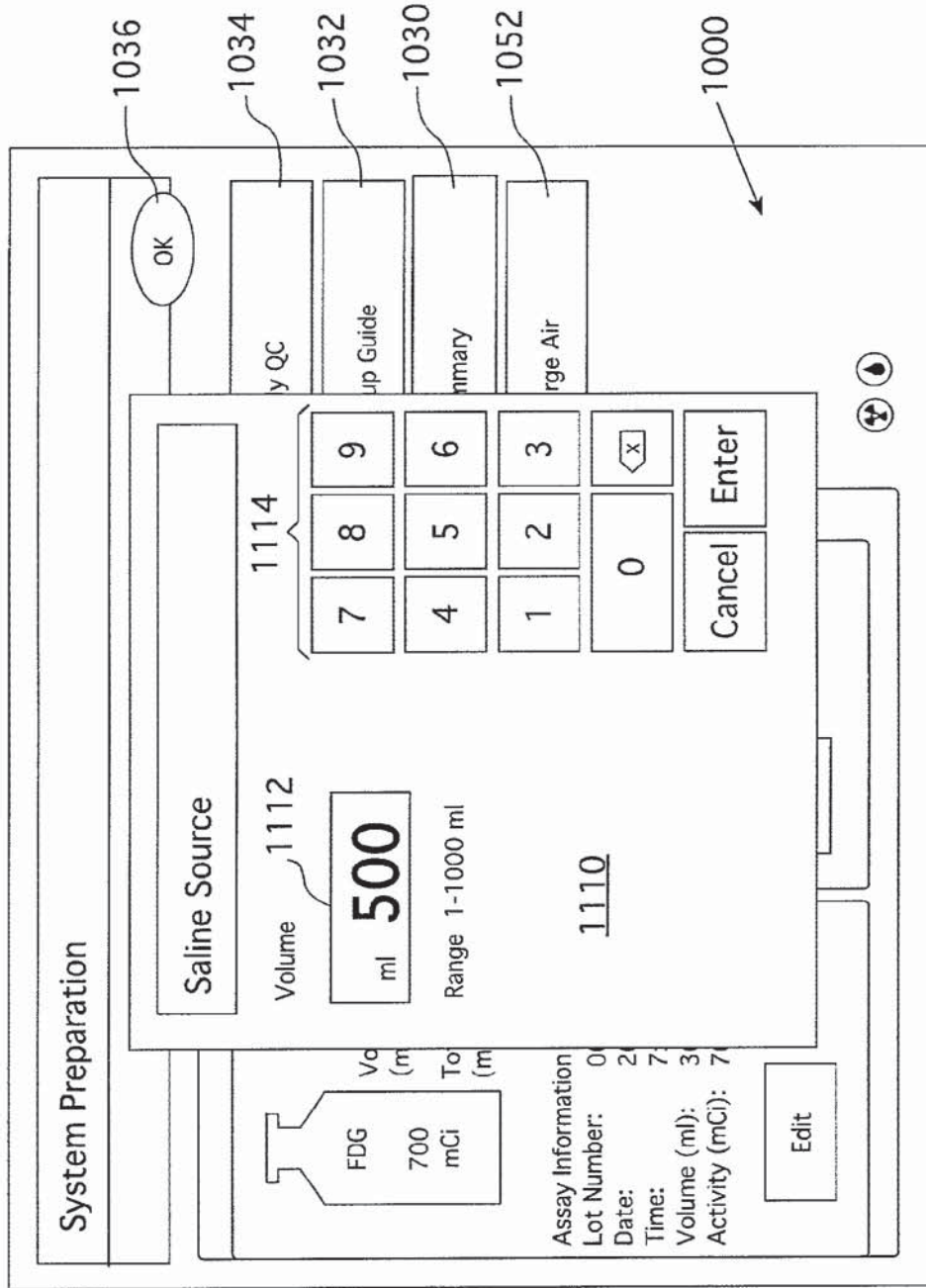


FIG. 13

30/87

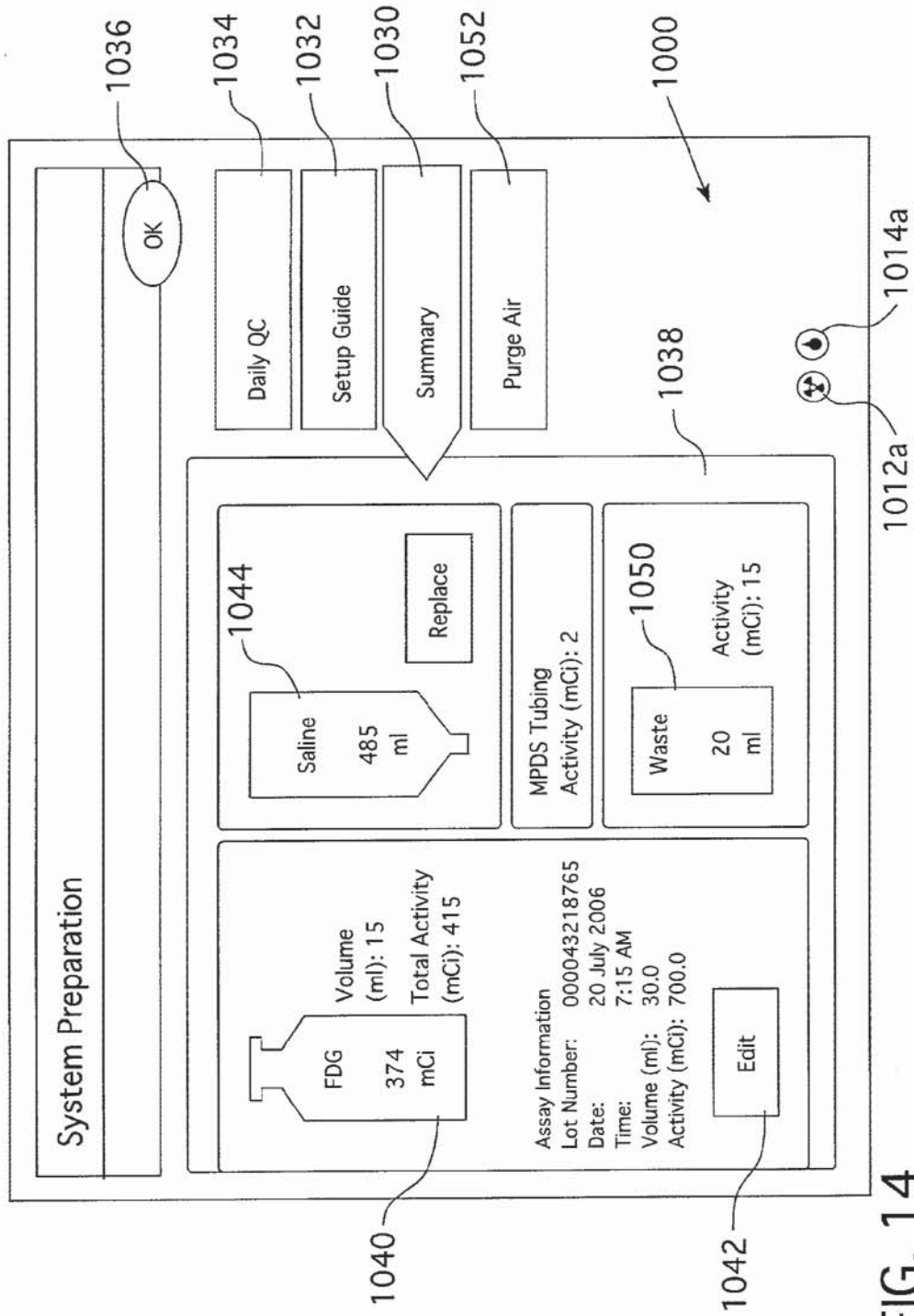


FIG. 14

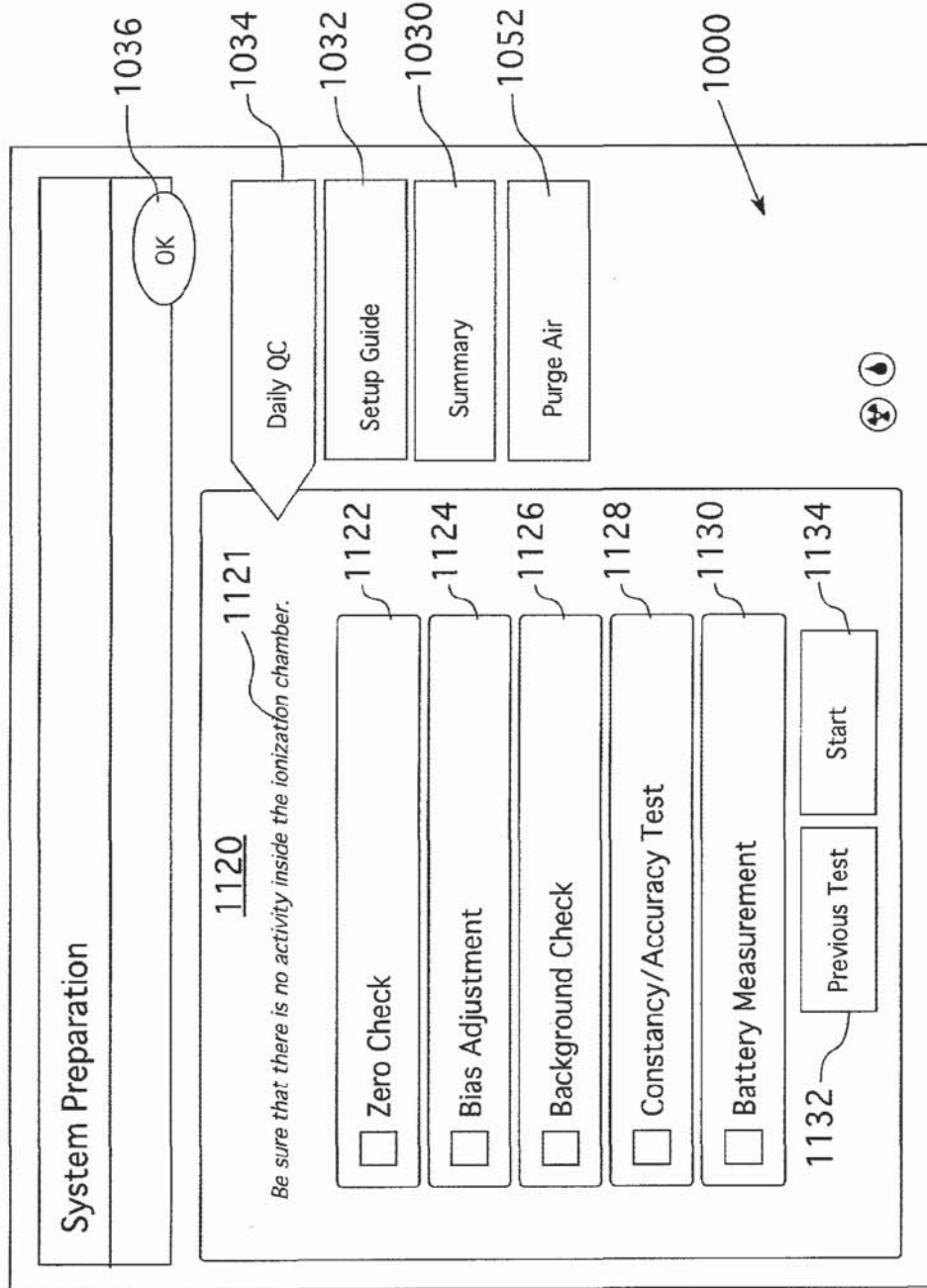


FIG. 15

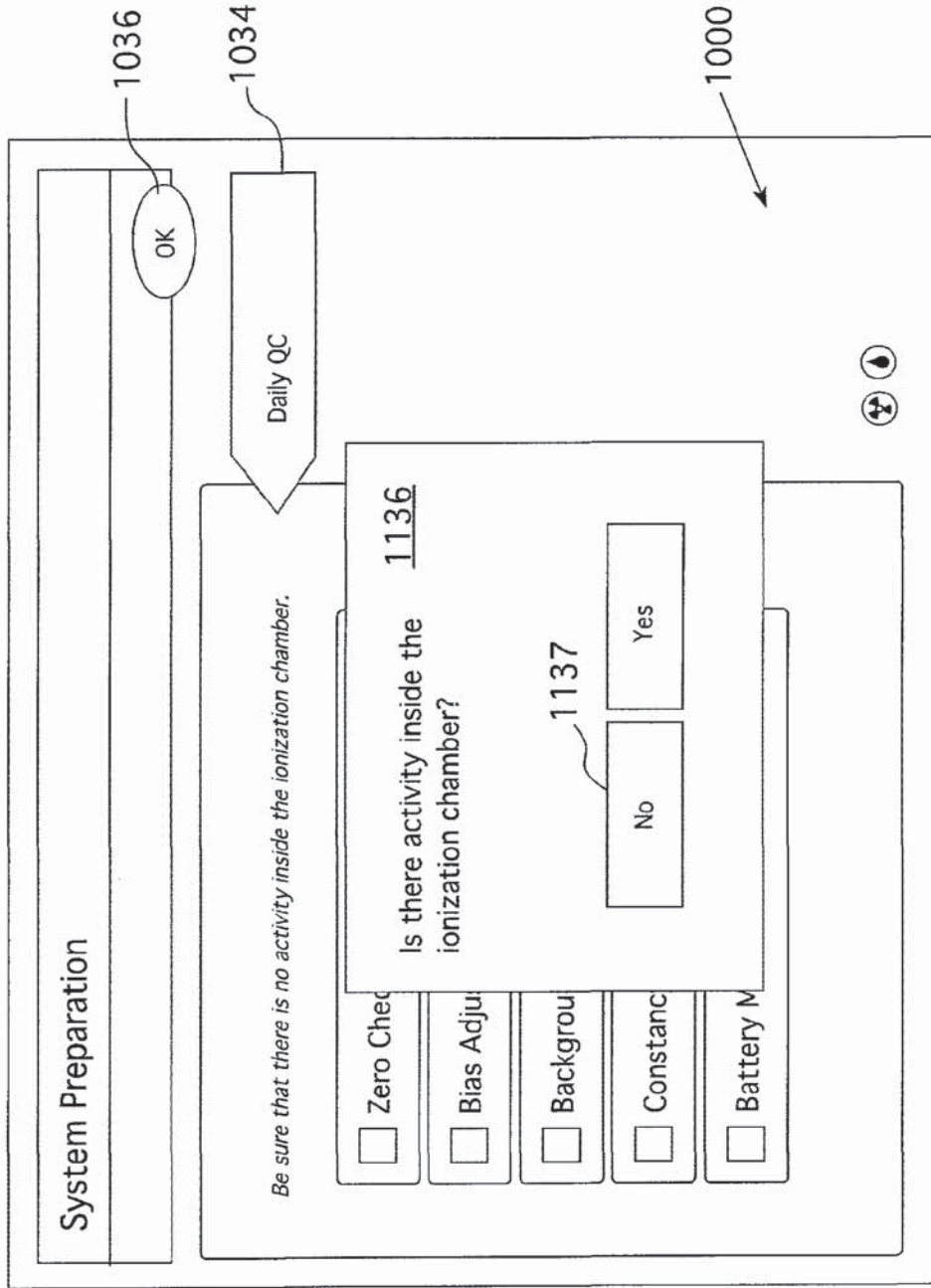


FIG. 16A

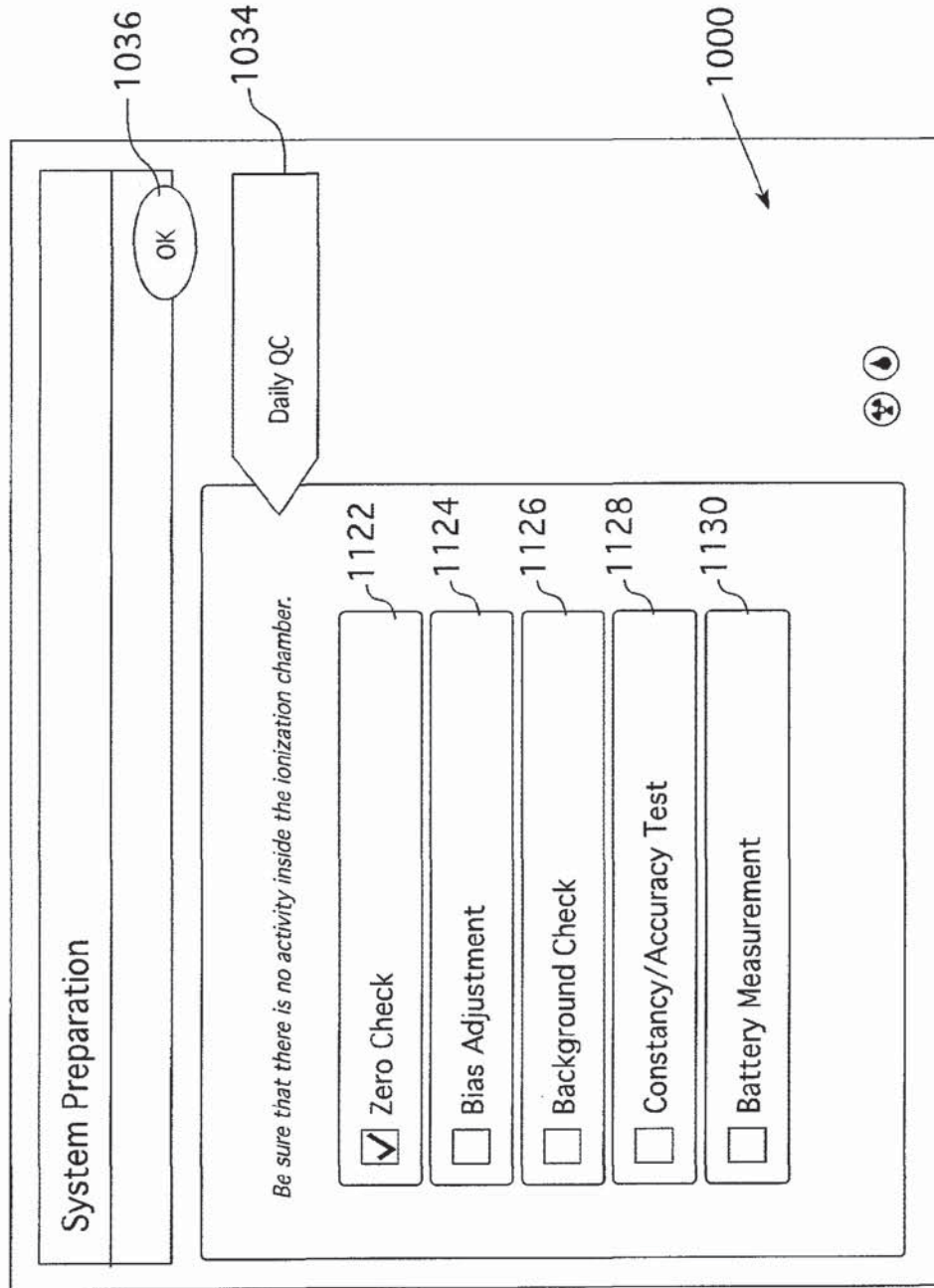


FIG. 16B

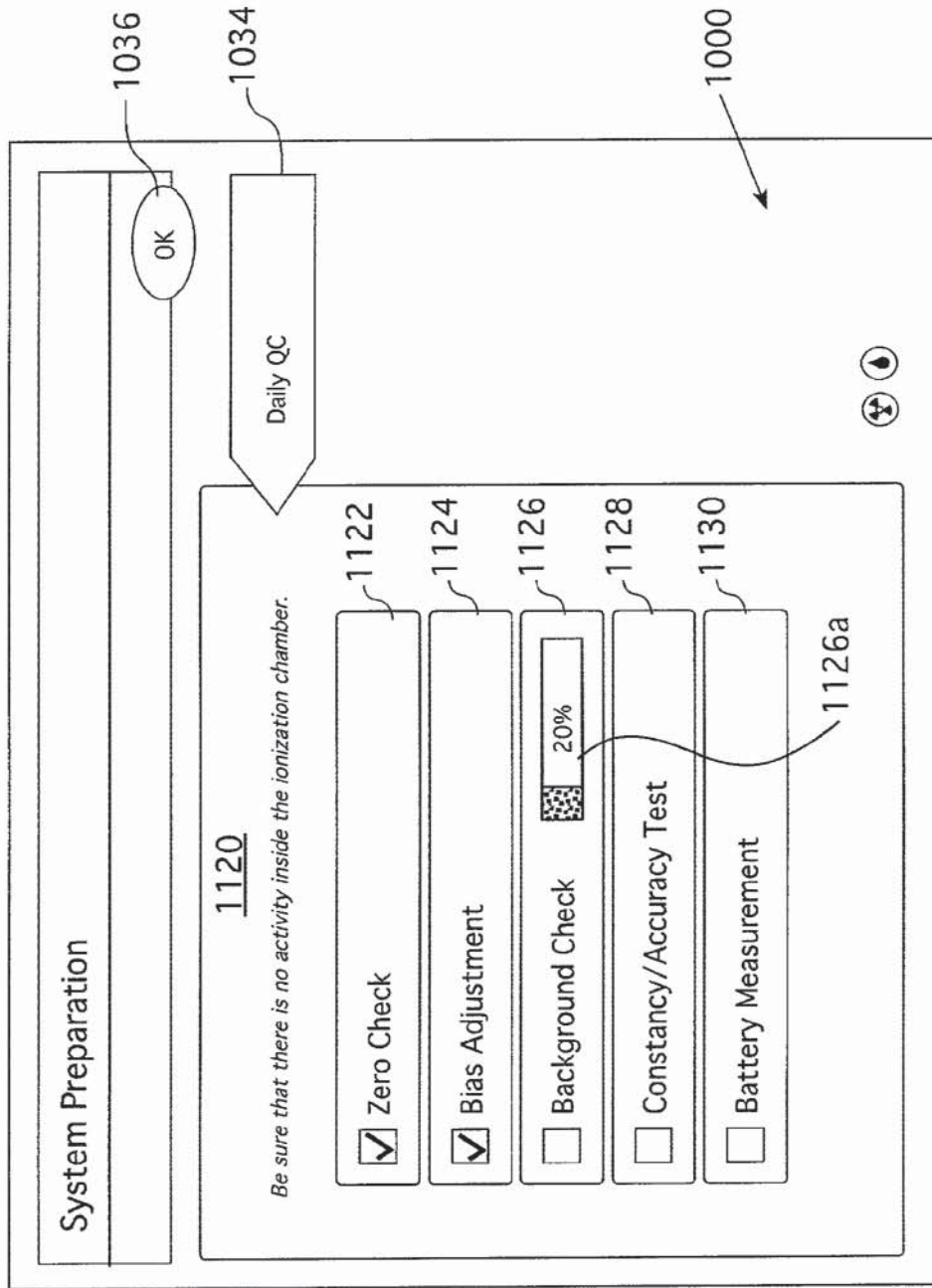


FIG. 17

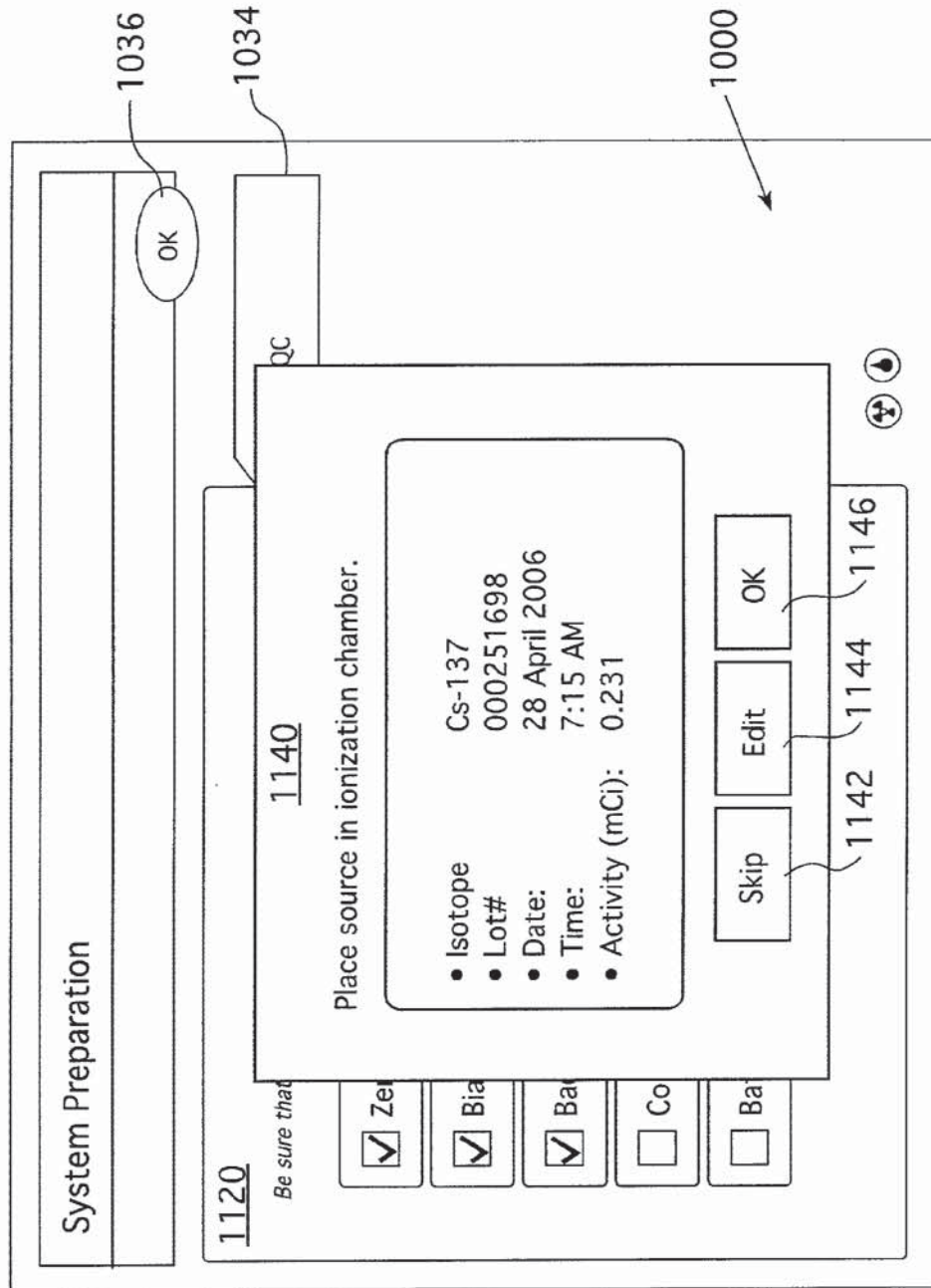


FIG. 18

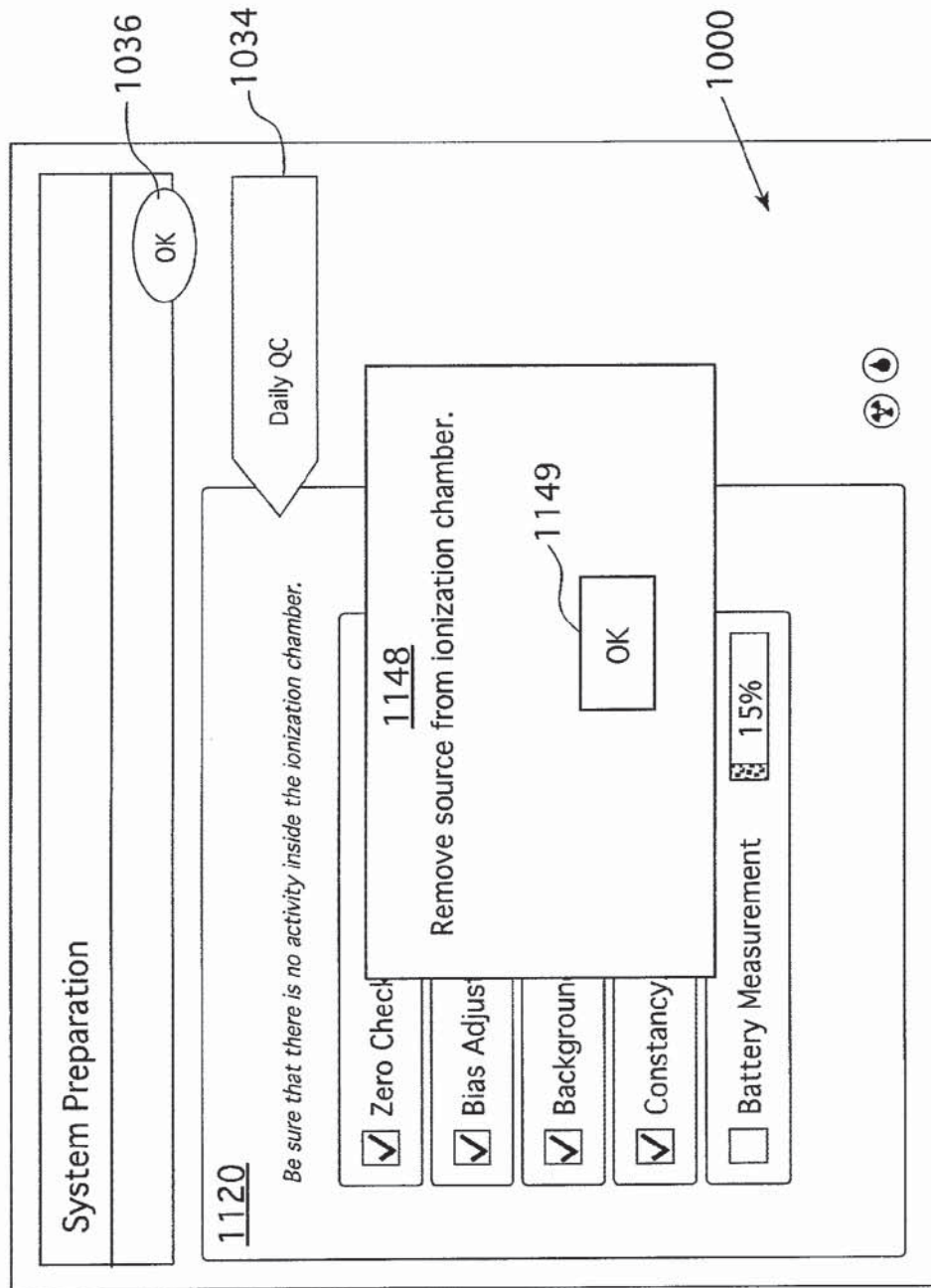


FIG. 19

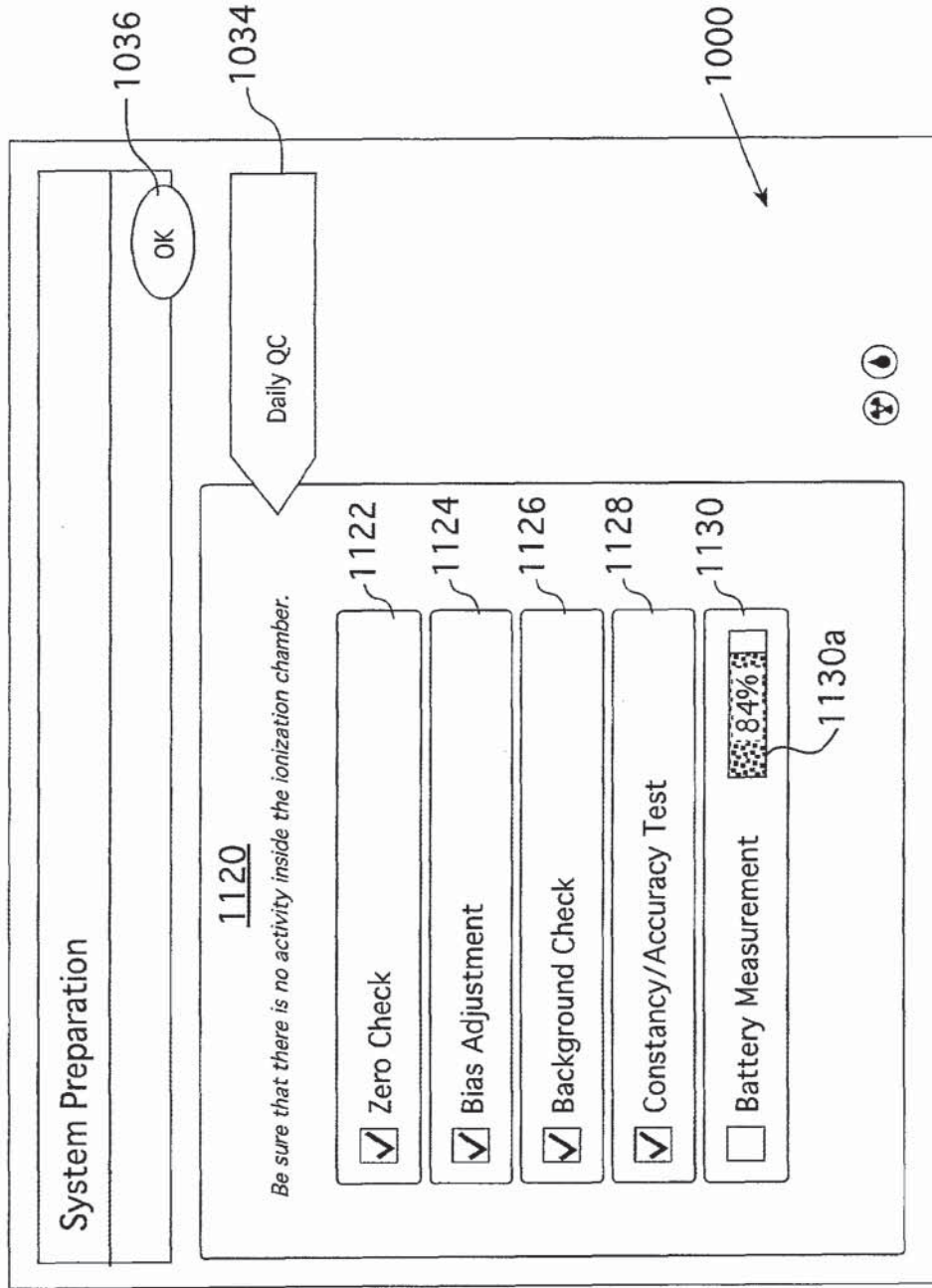


FIG. 20

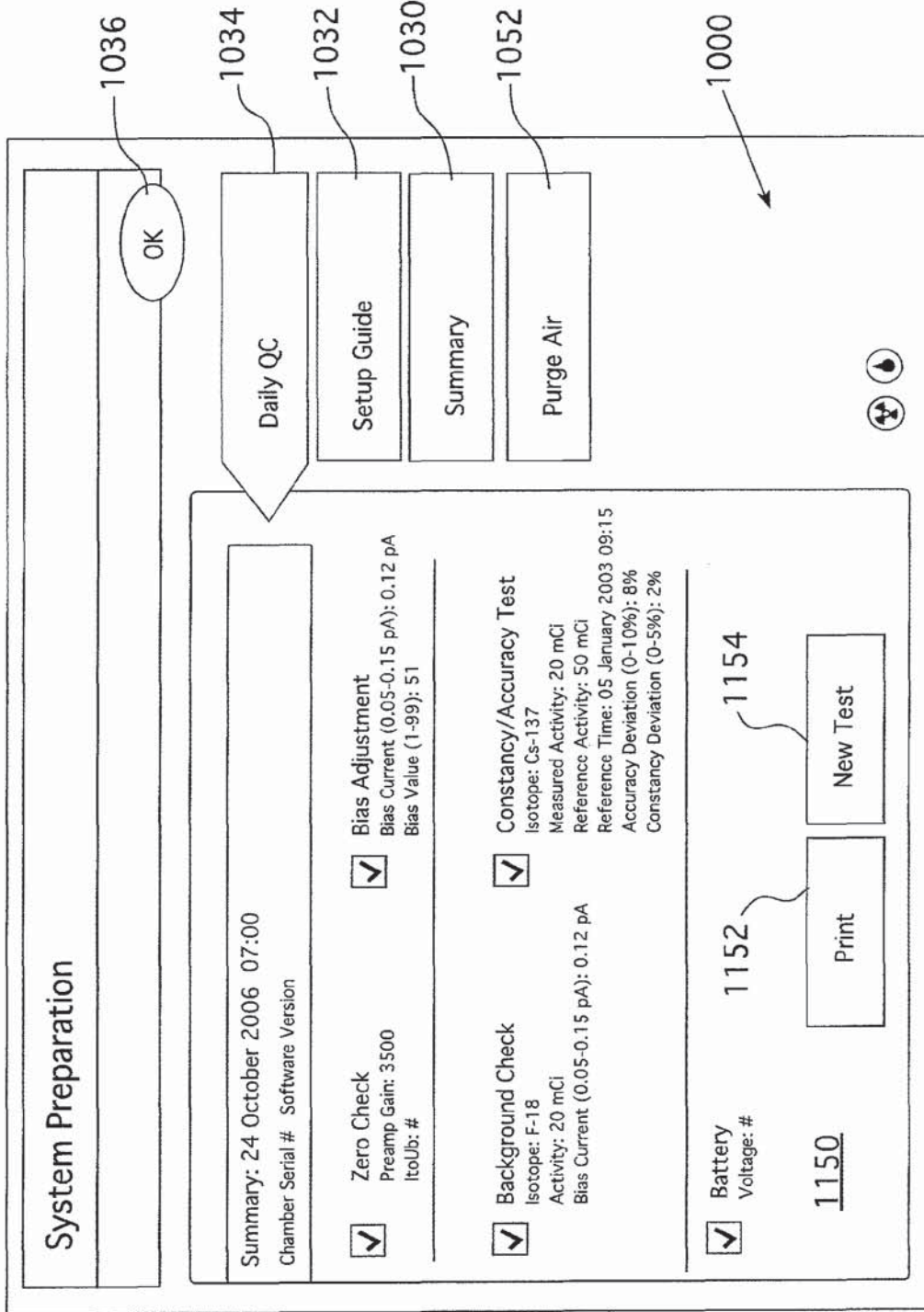


FIG. 21

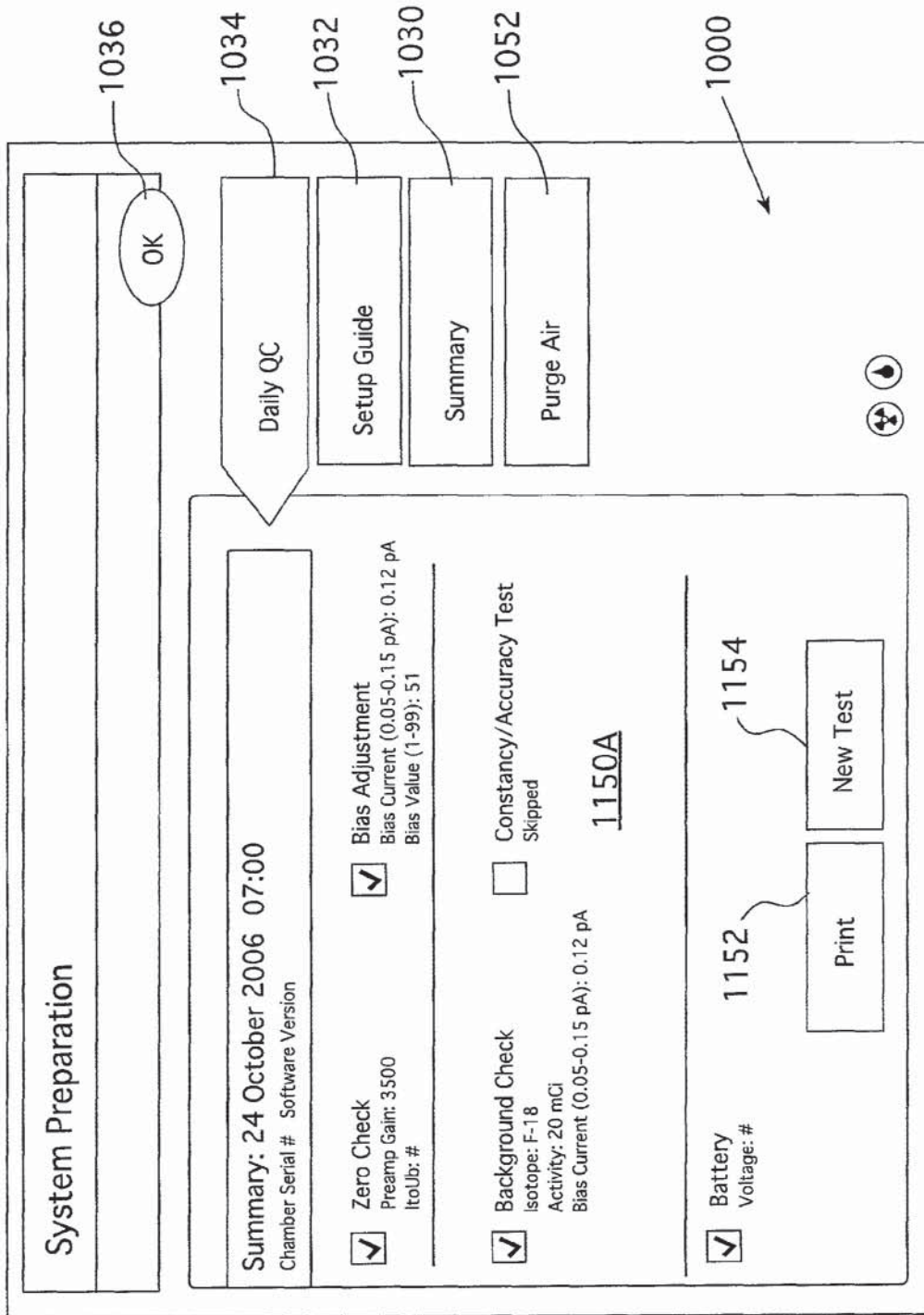


FIG. 22

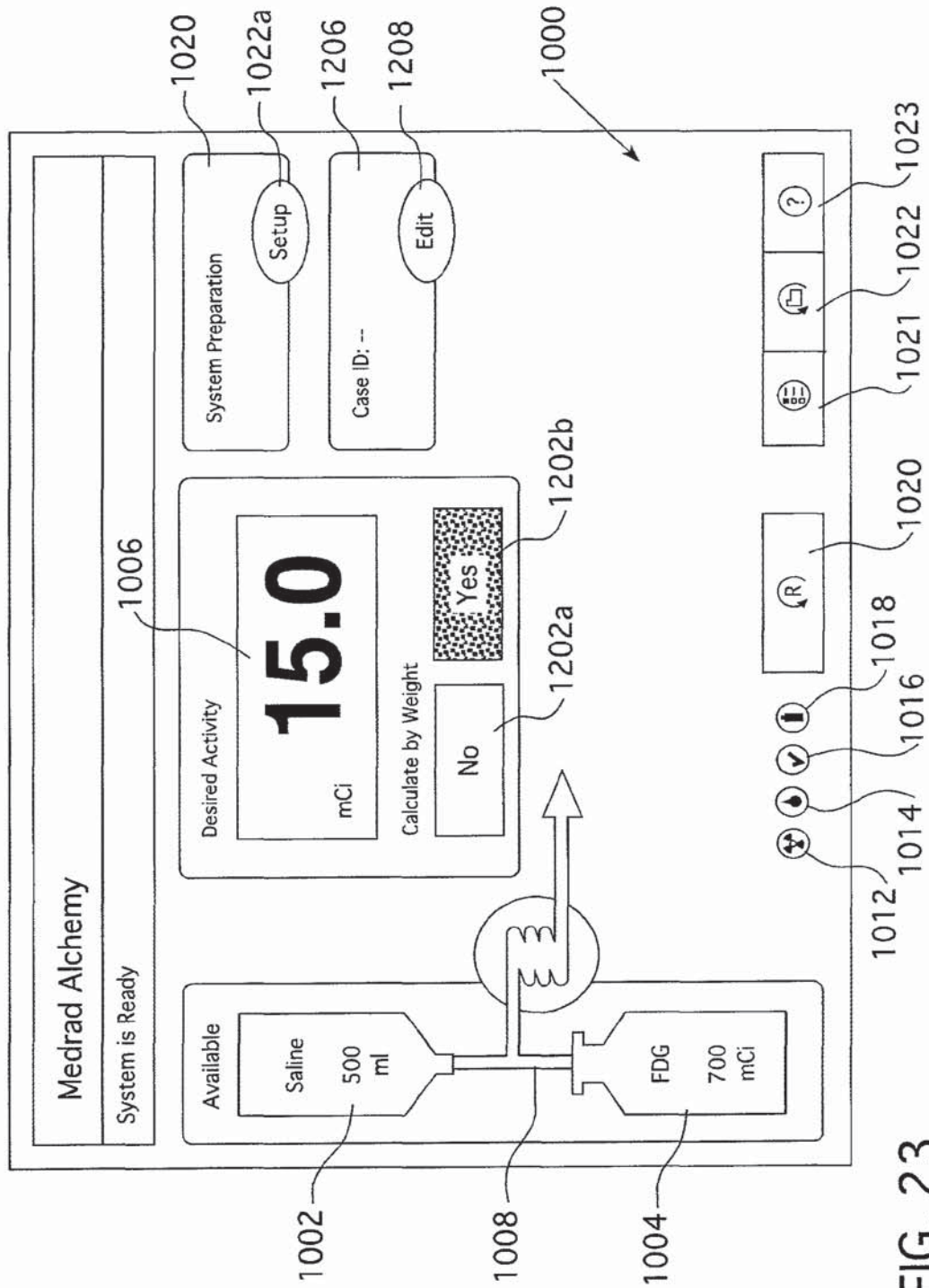


FIG. 23

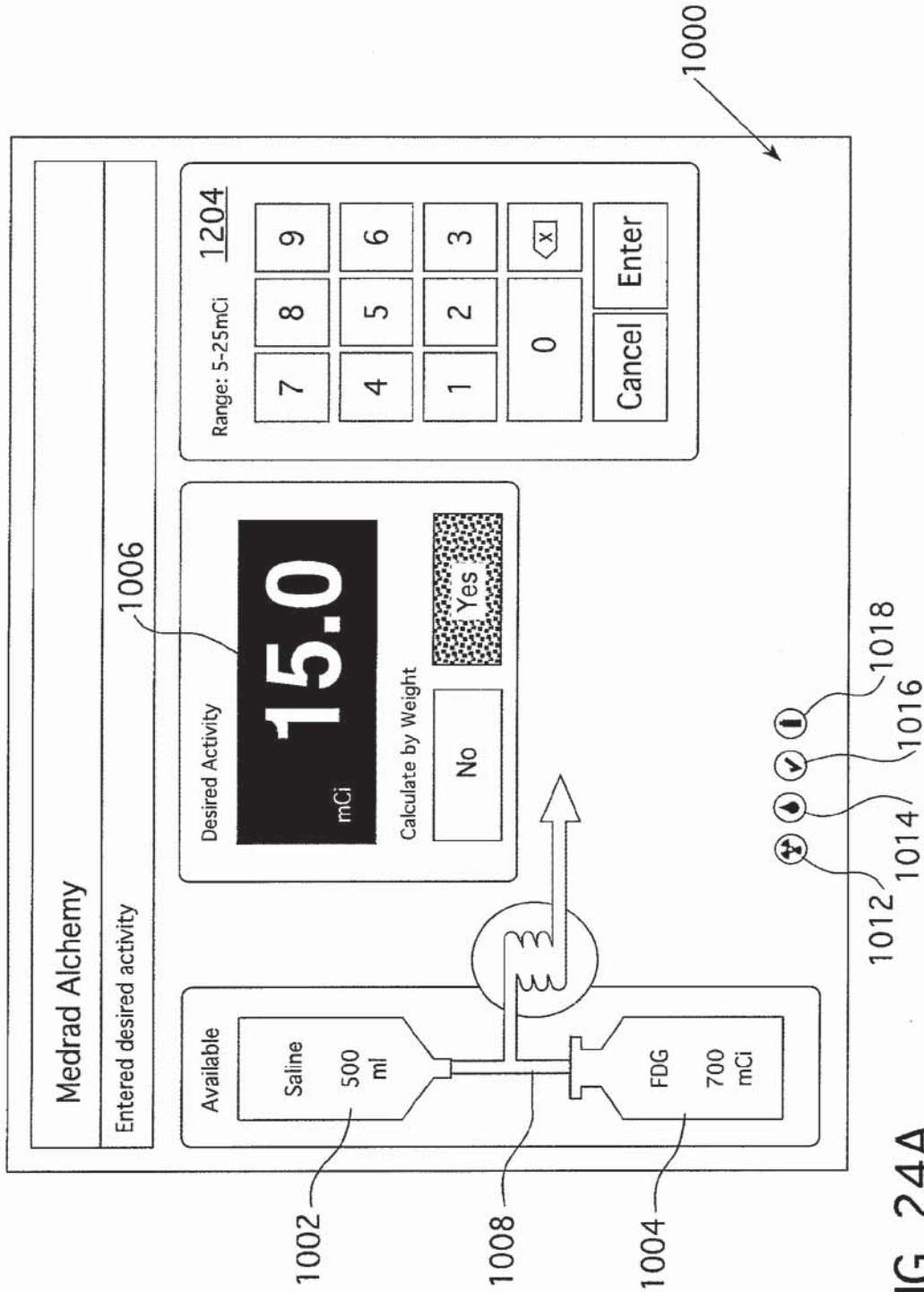


FIG. 24A

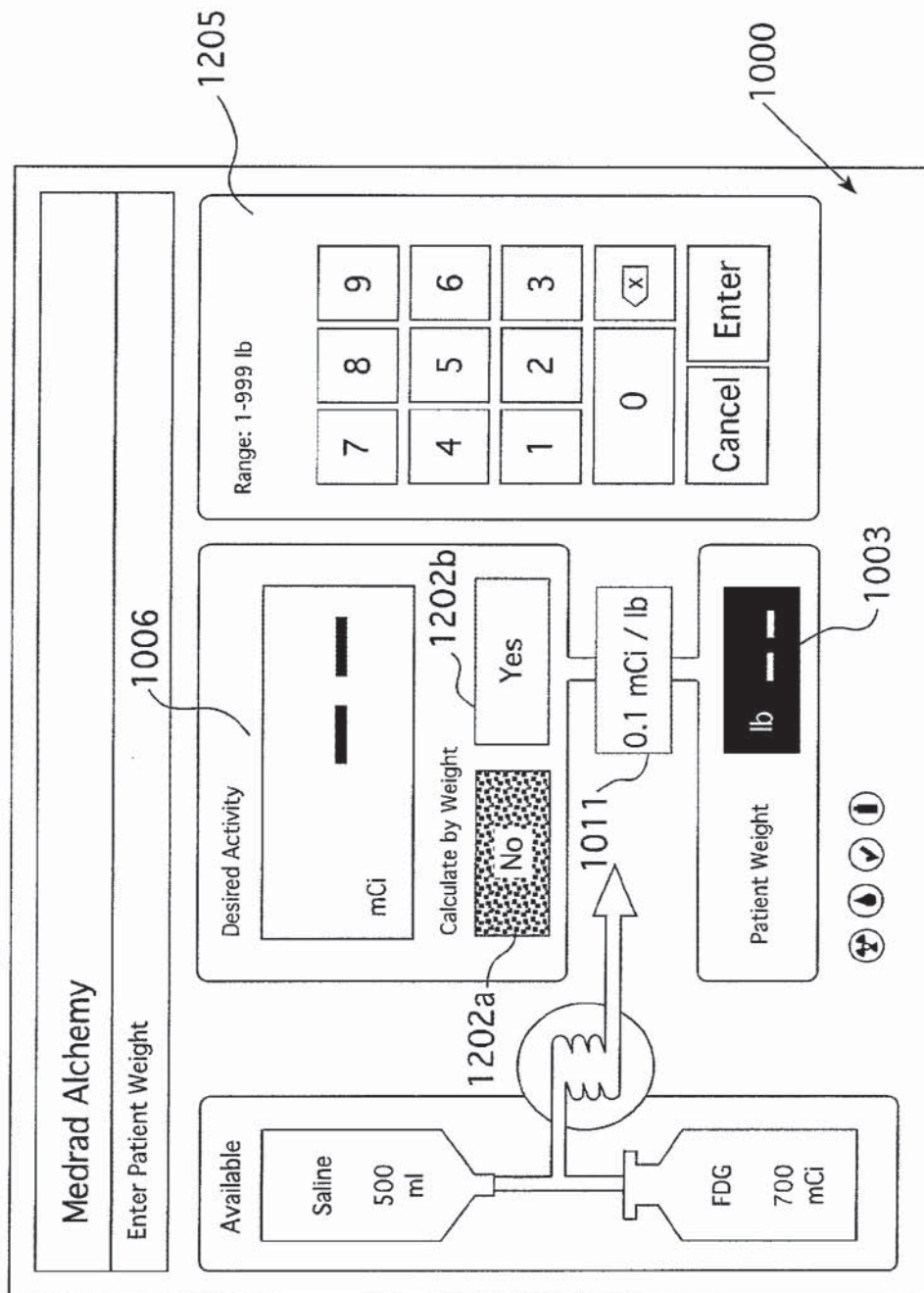


FIG. 24B

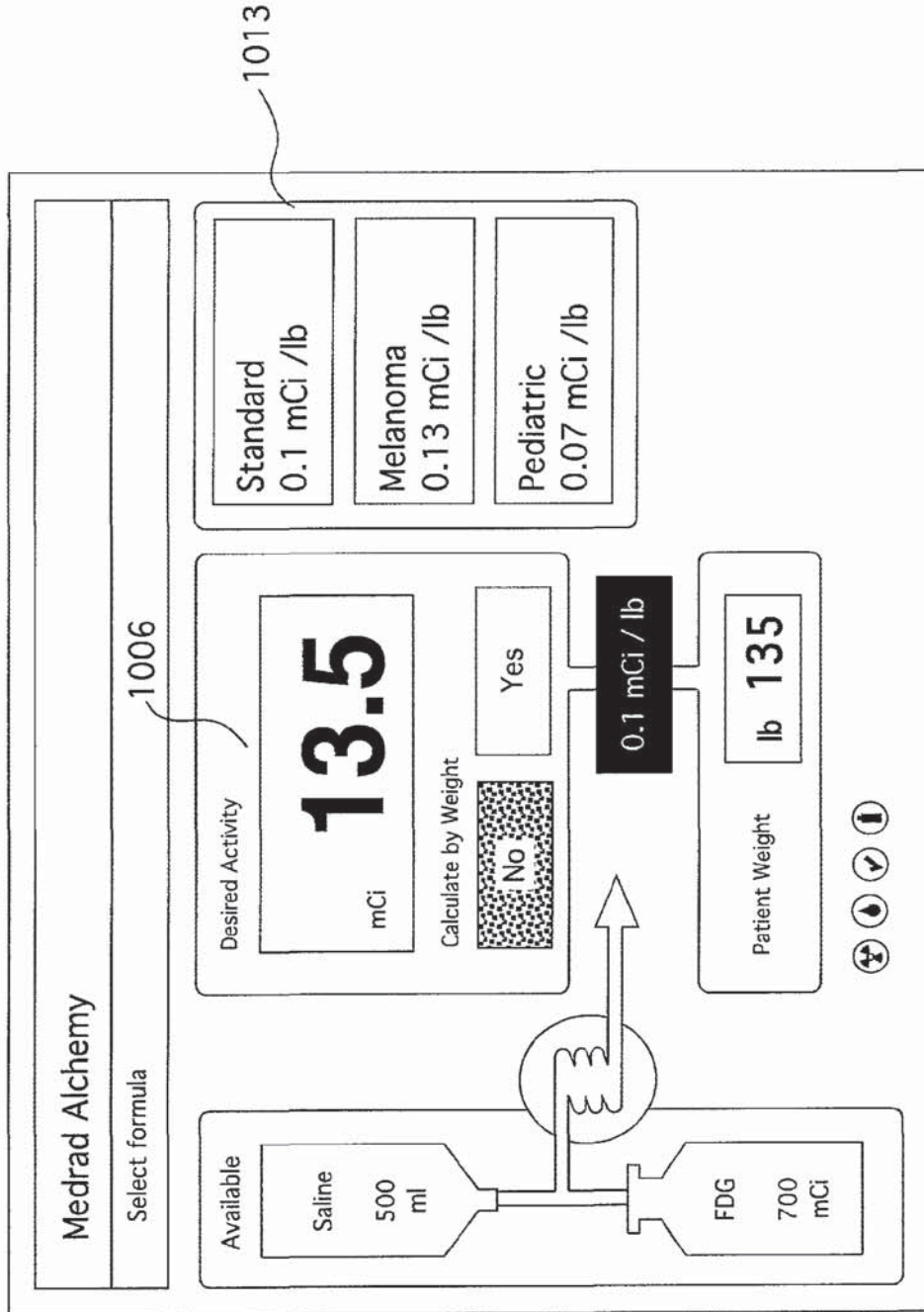


FIG. 24C

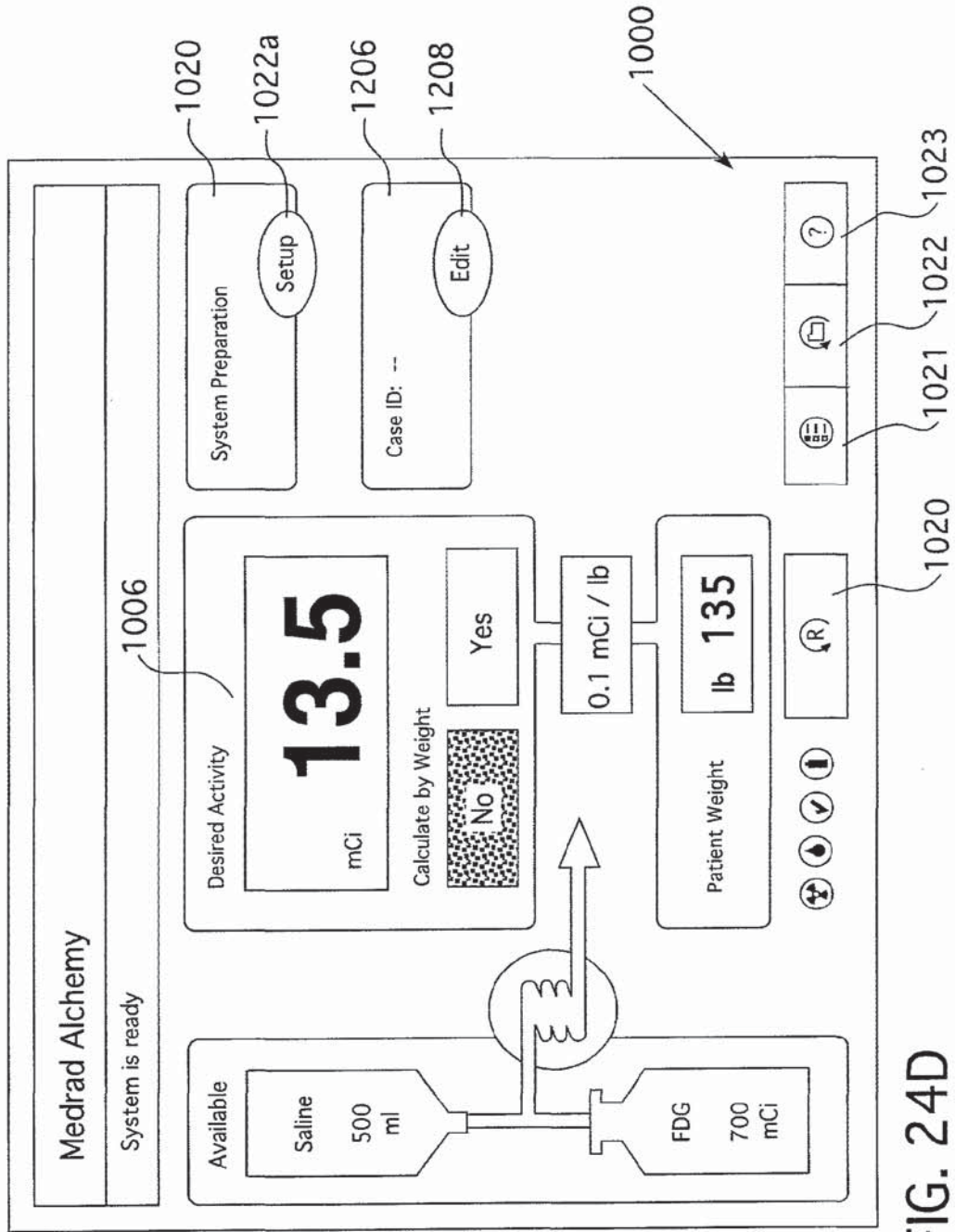


FIG. 24D

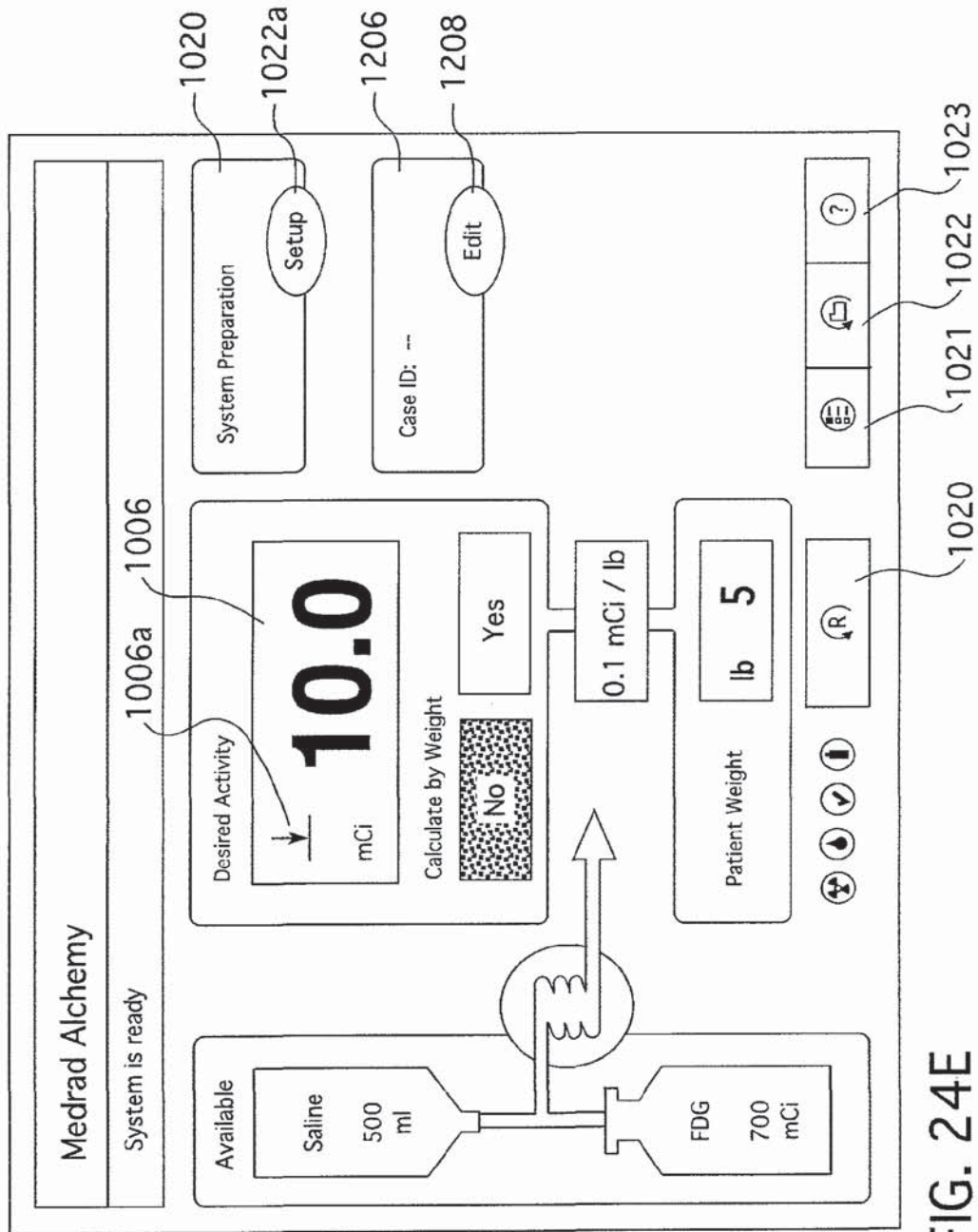


FIG. 24E

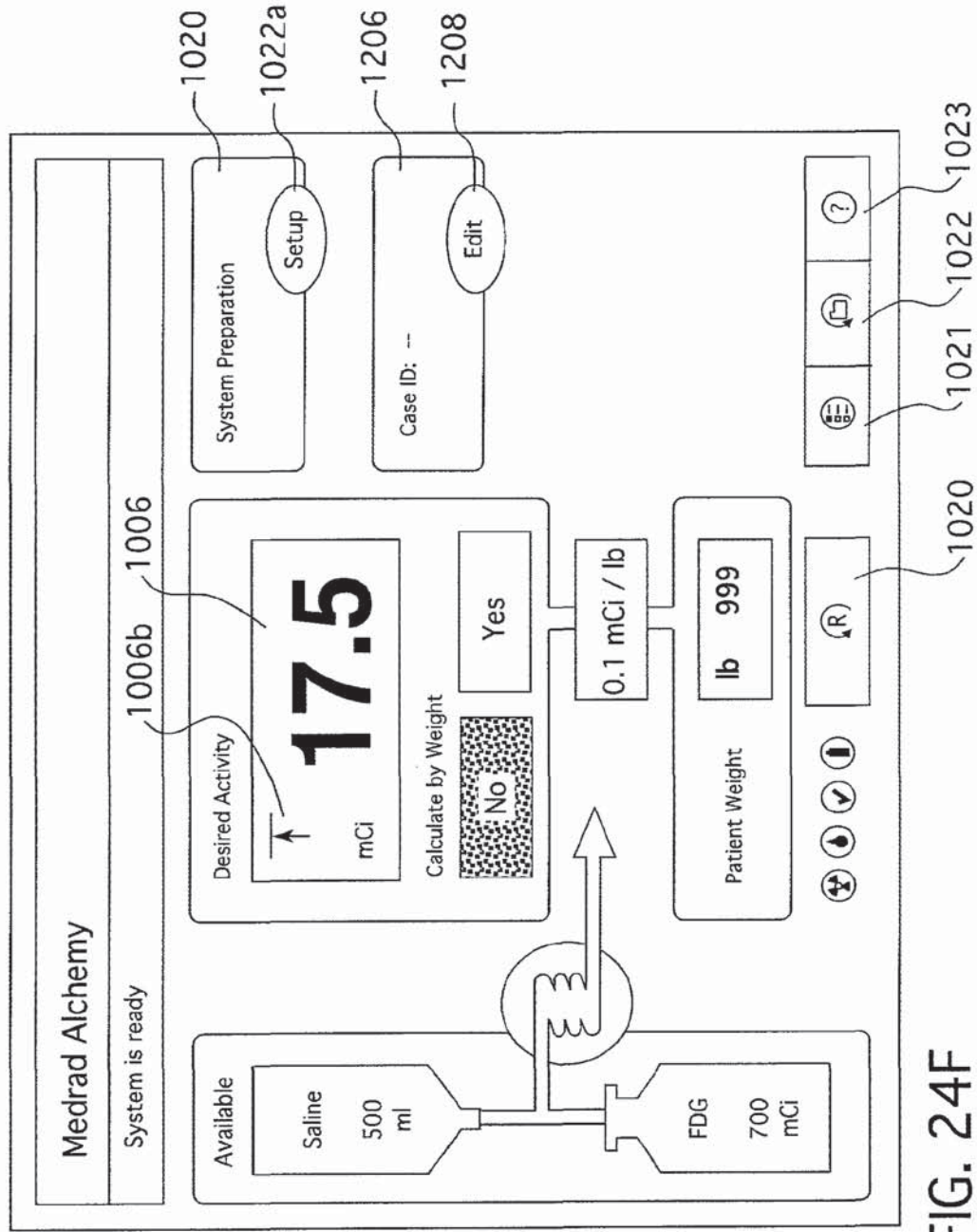


FIG. 24F

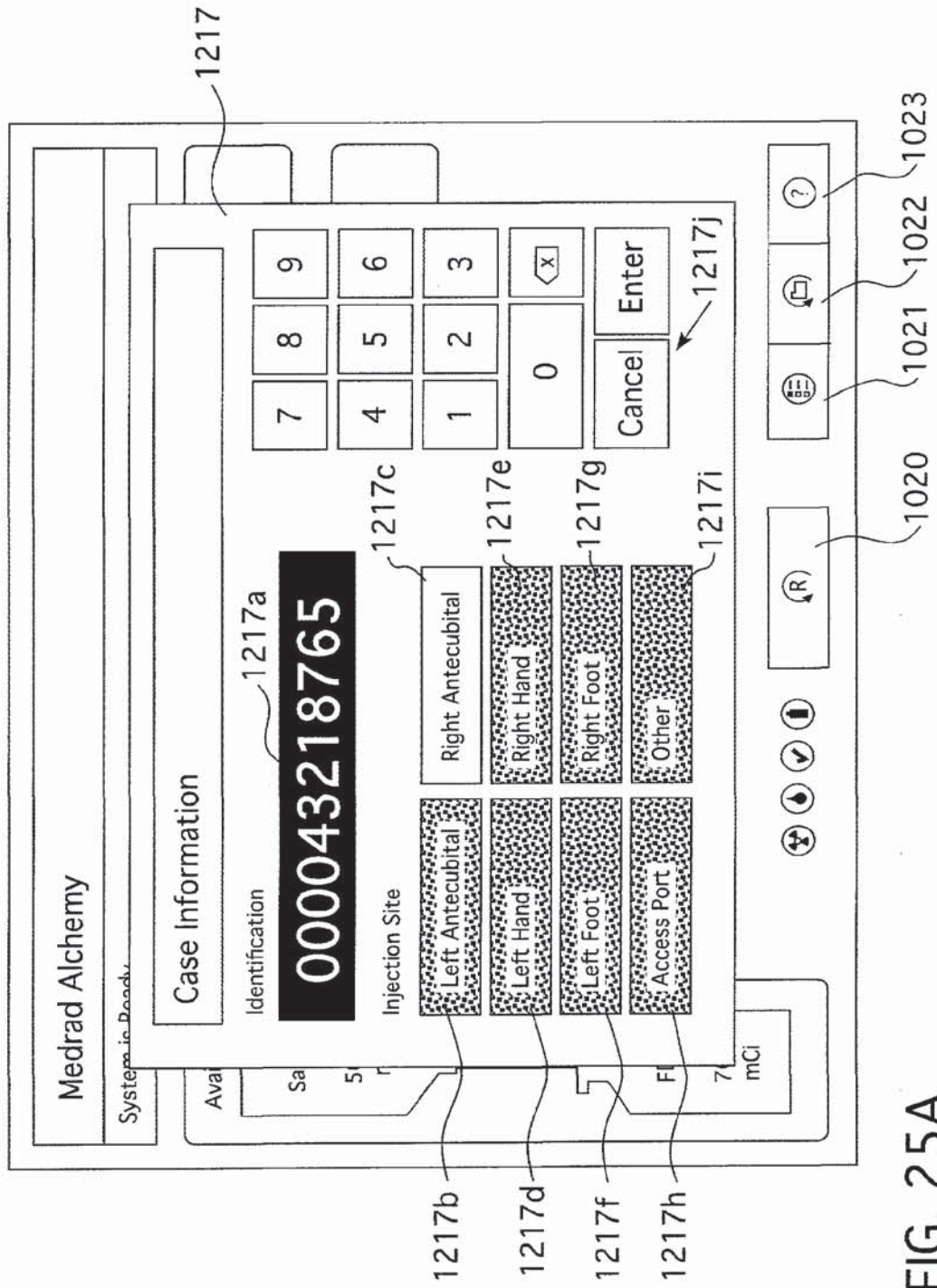


FIG. 25A

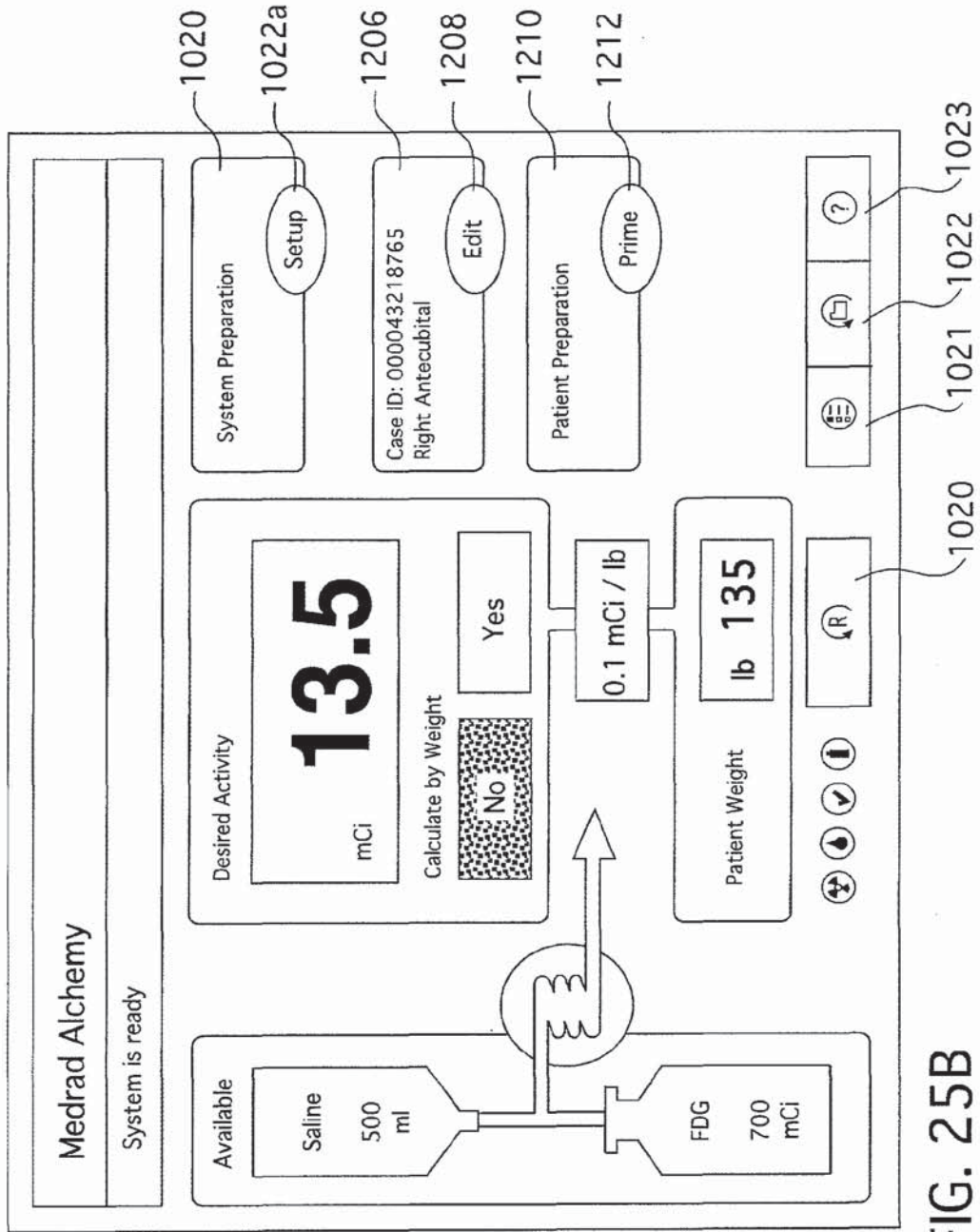


FIG. 25B

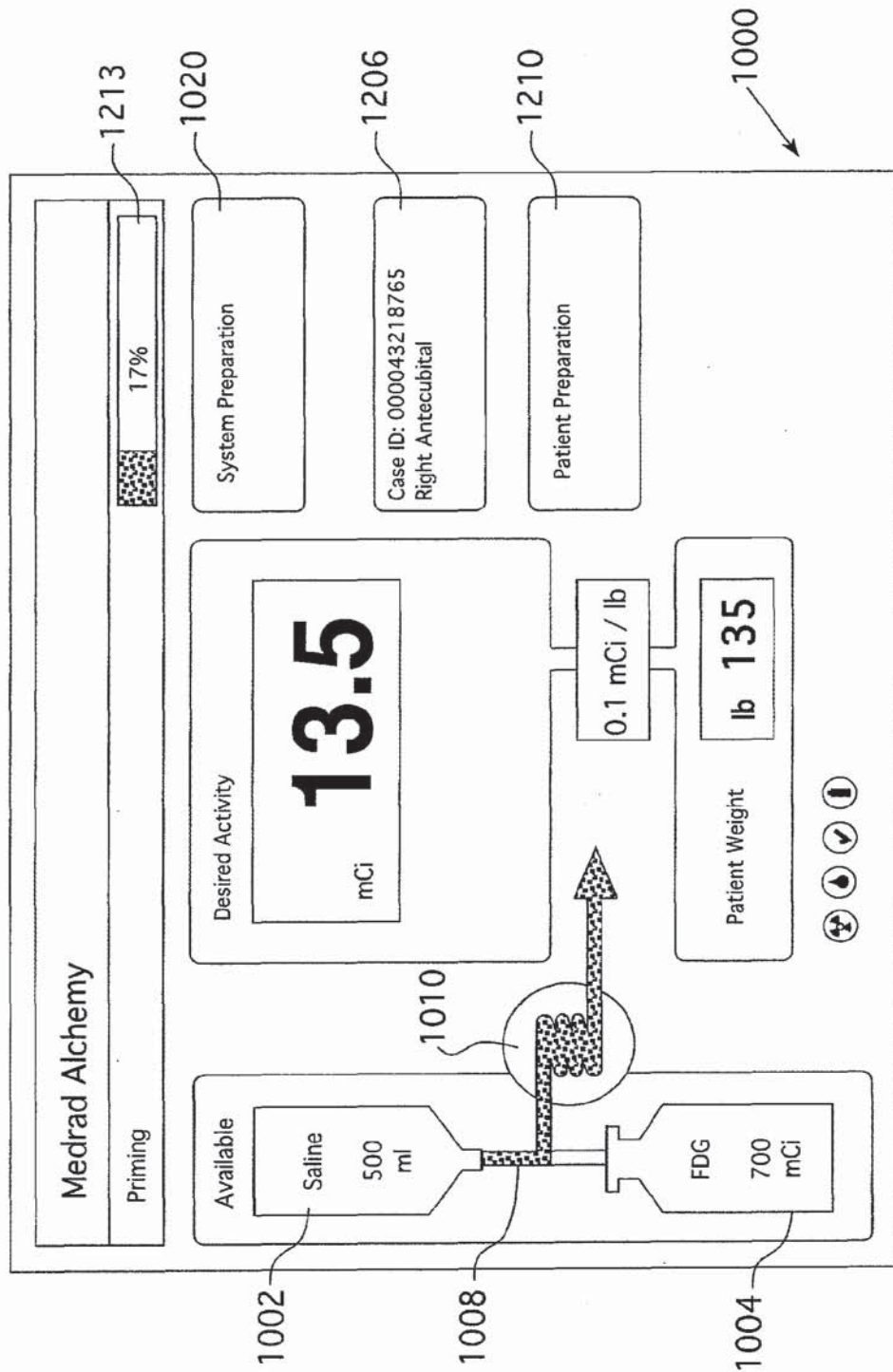


FIG. 26A

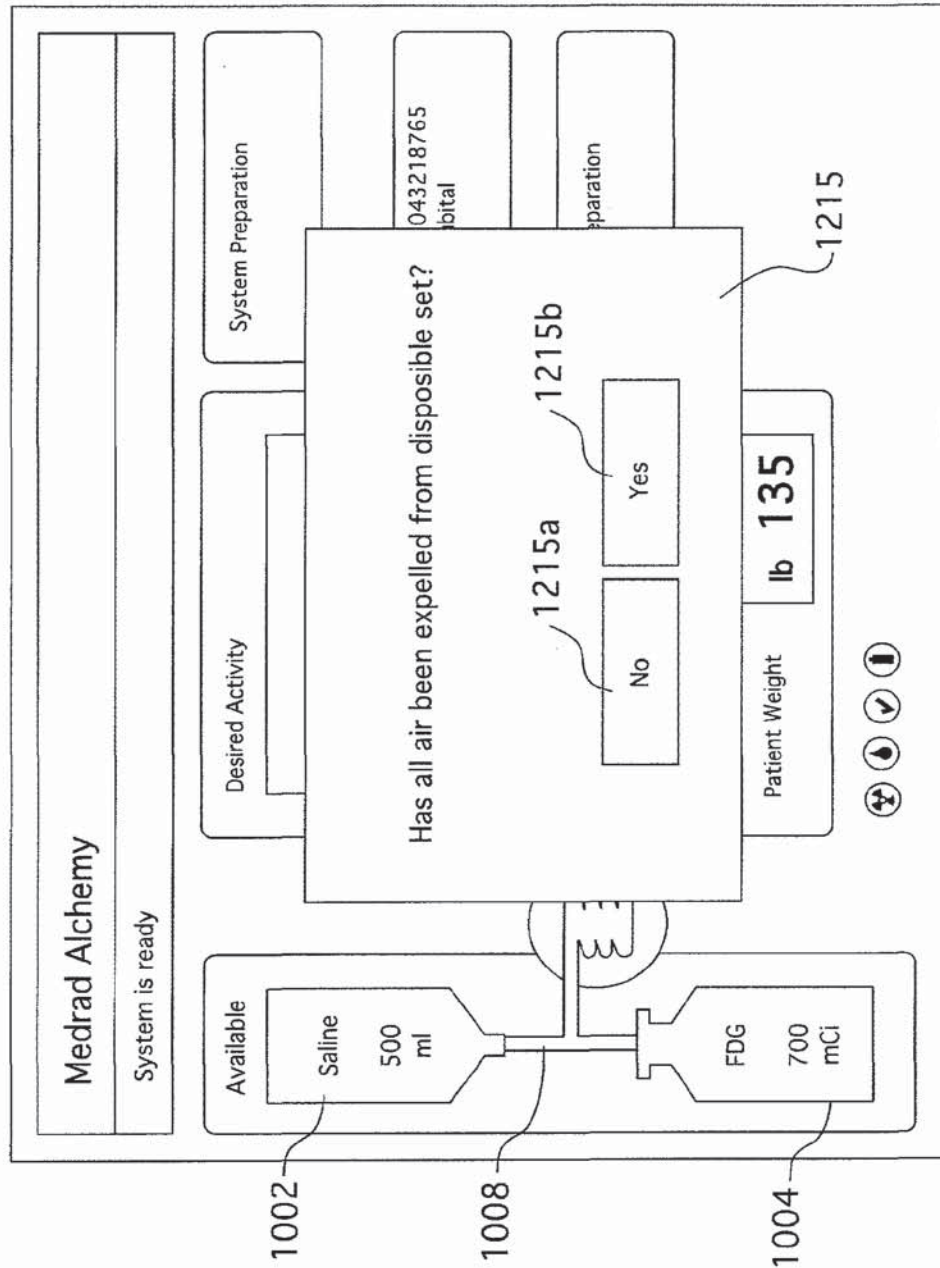


FIG. 26B

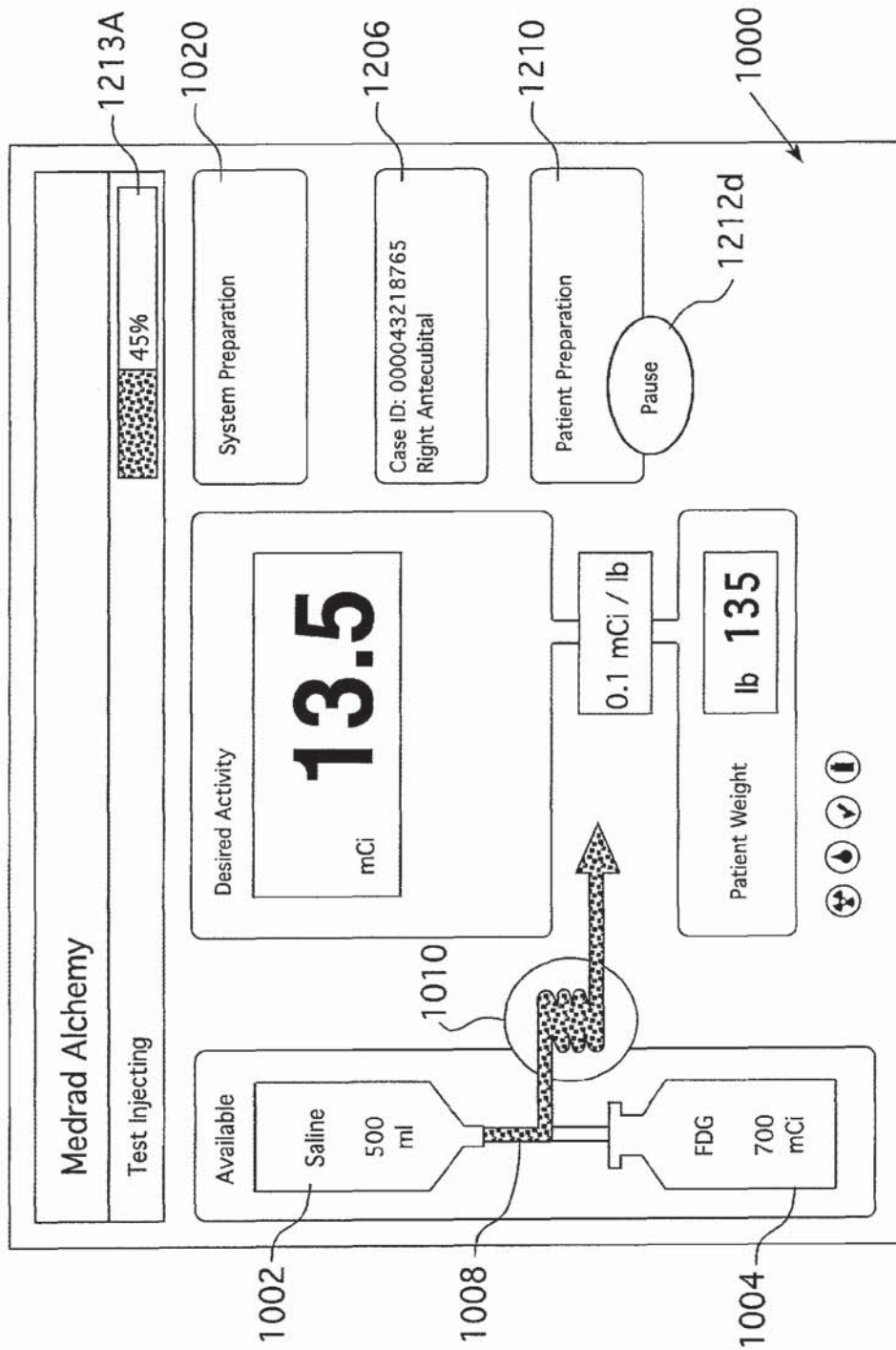


FIG. 27A

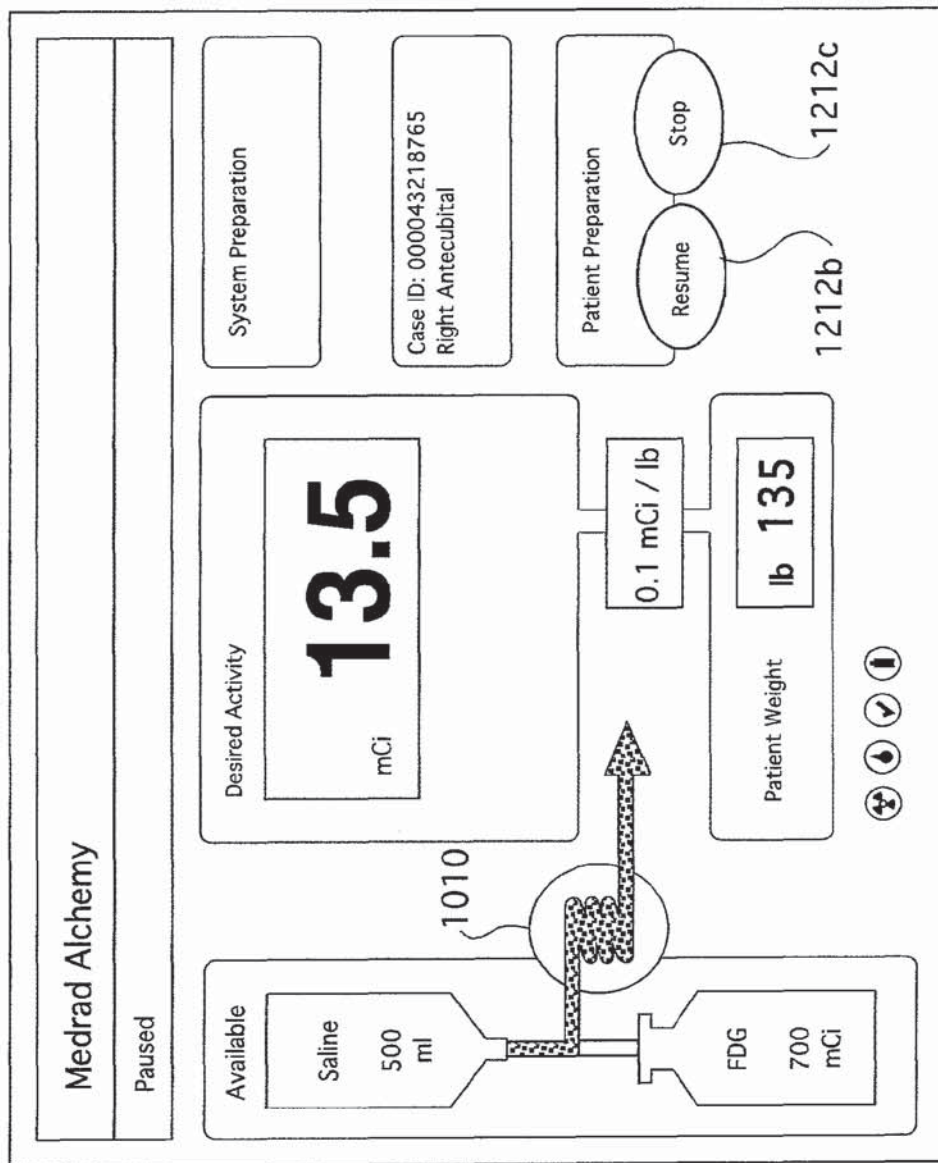


FIG. 27B

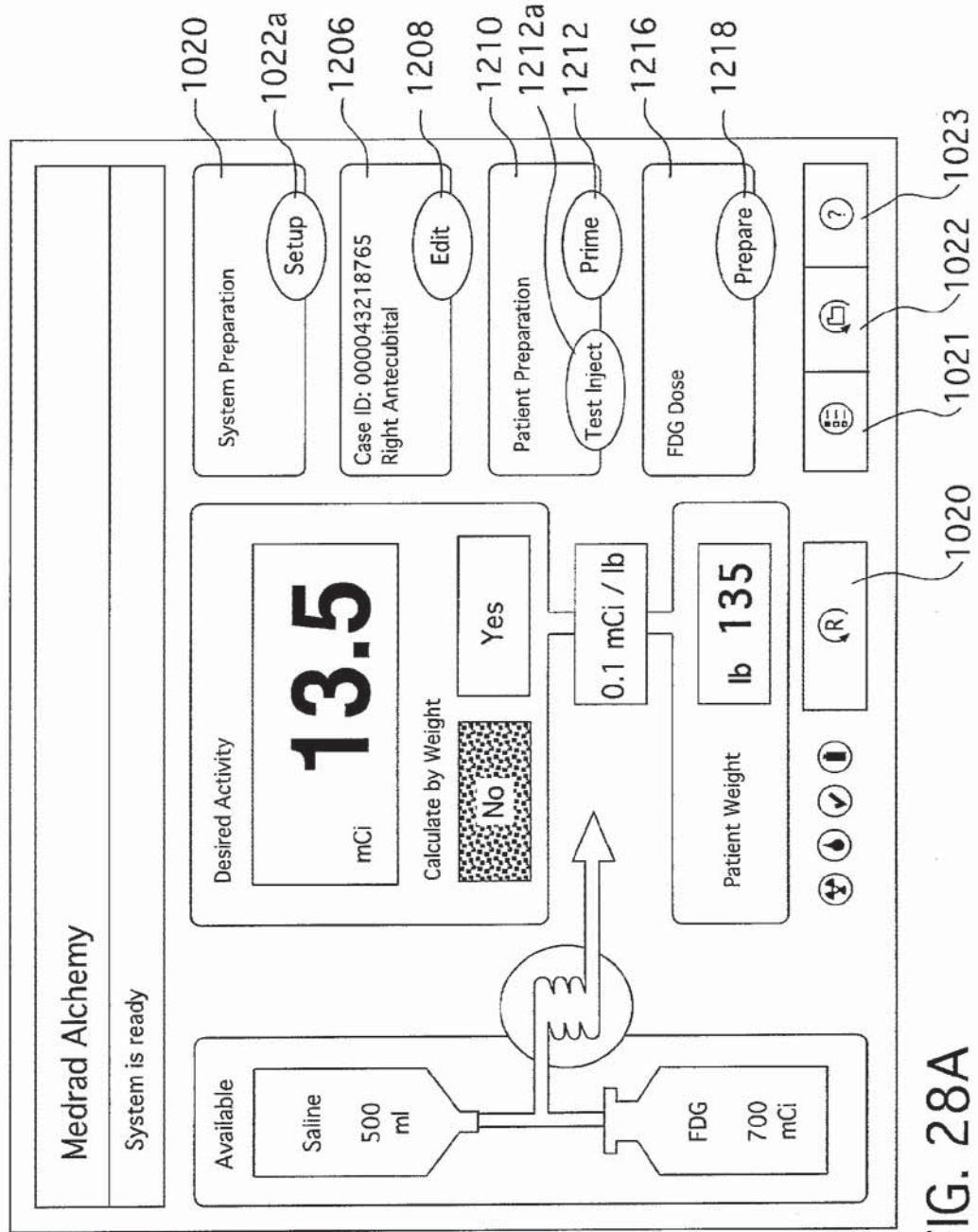


FIG. 28A

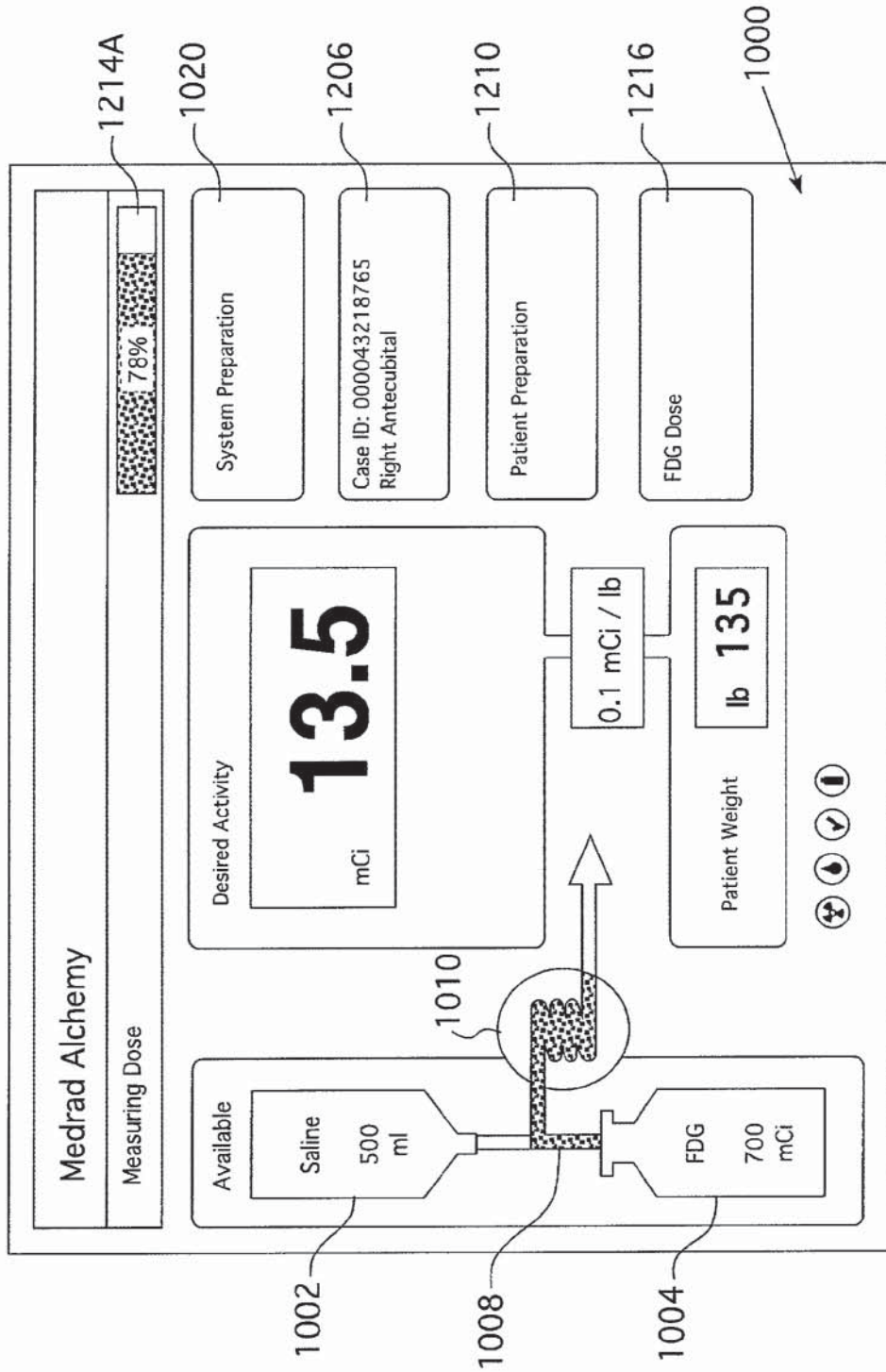


FIG. 28B

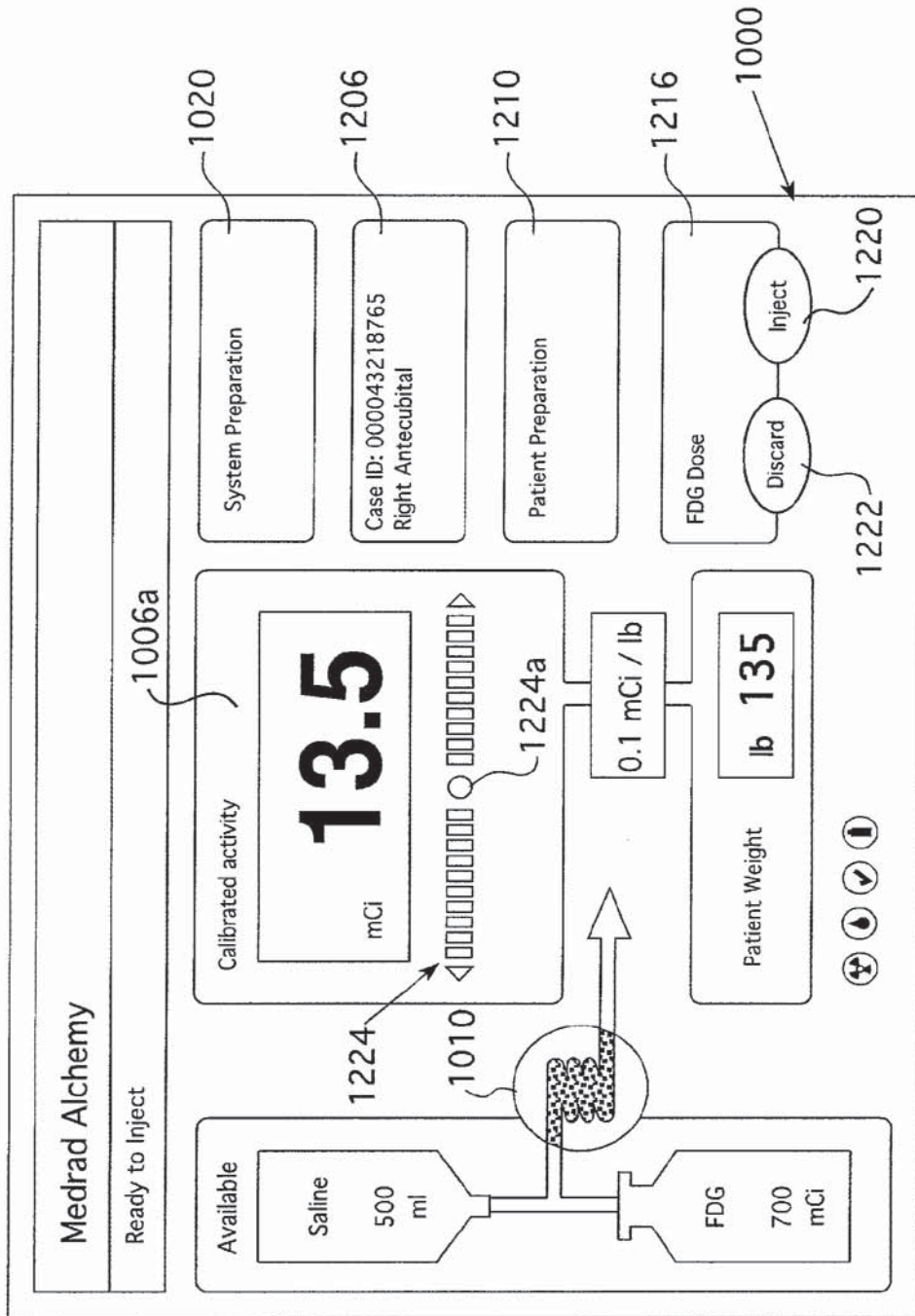


FIG. 29

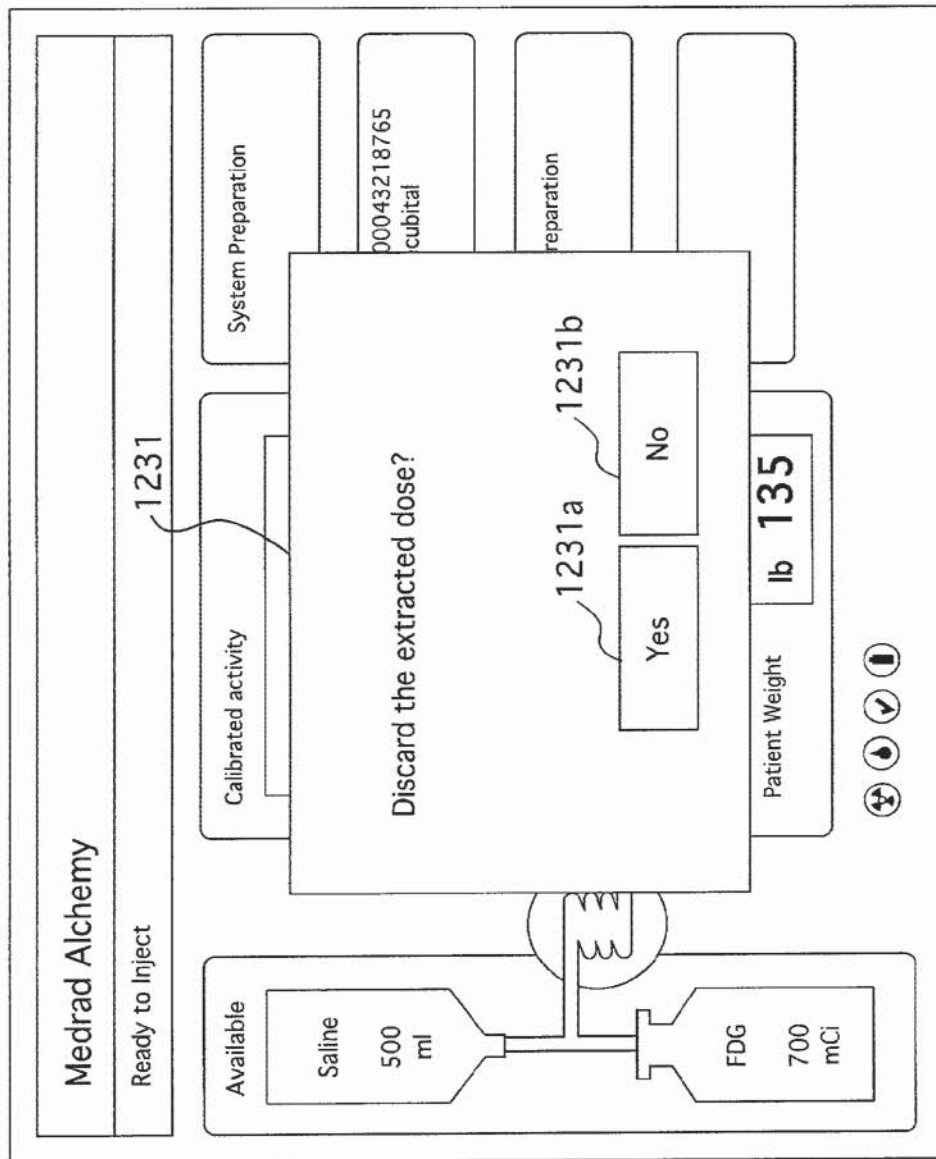


FIG. 30A

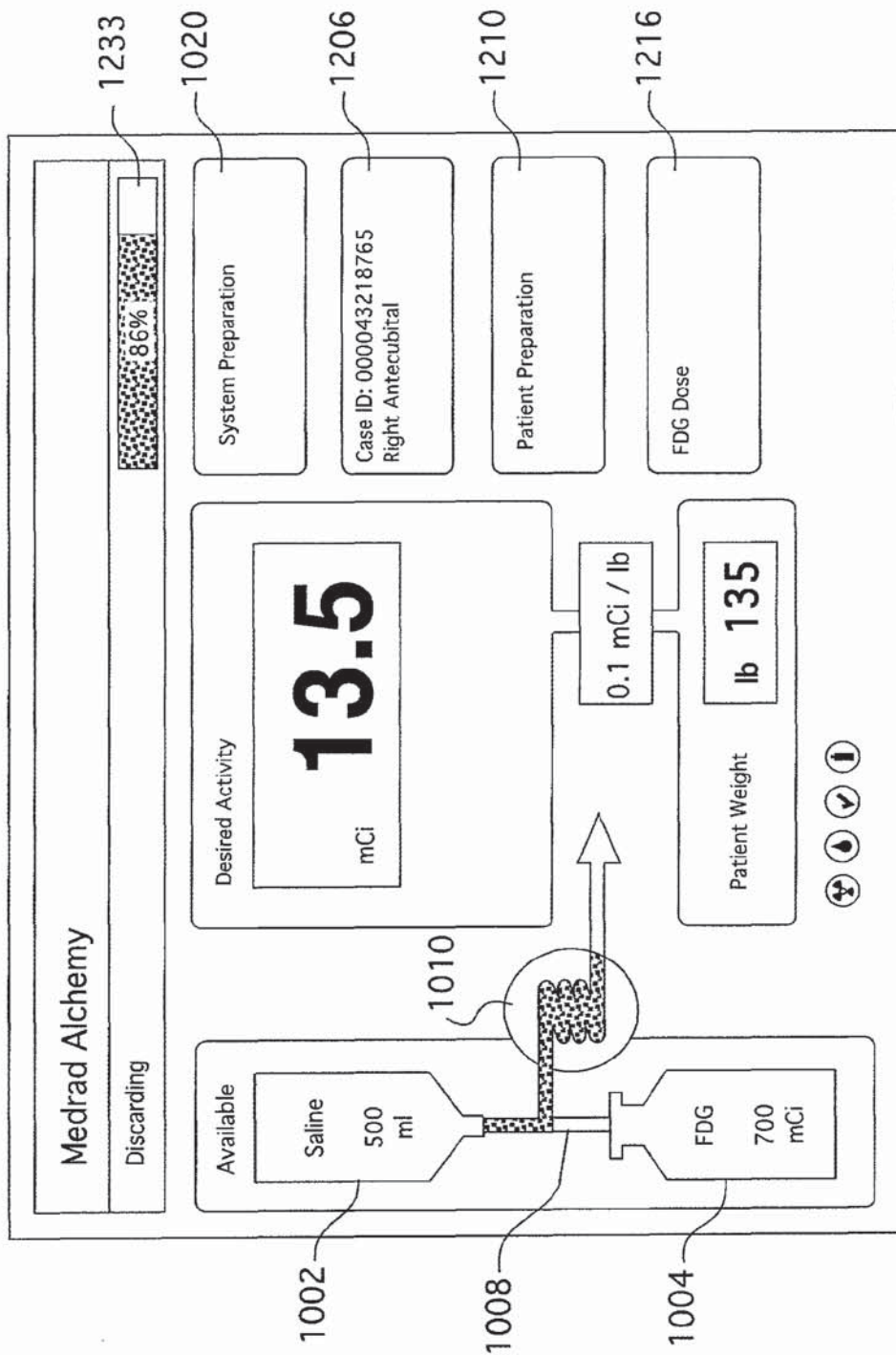


FIG. 30B

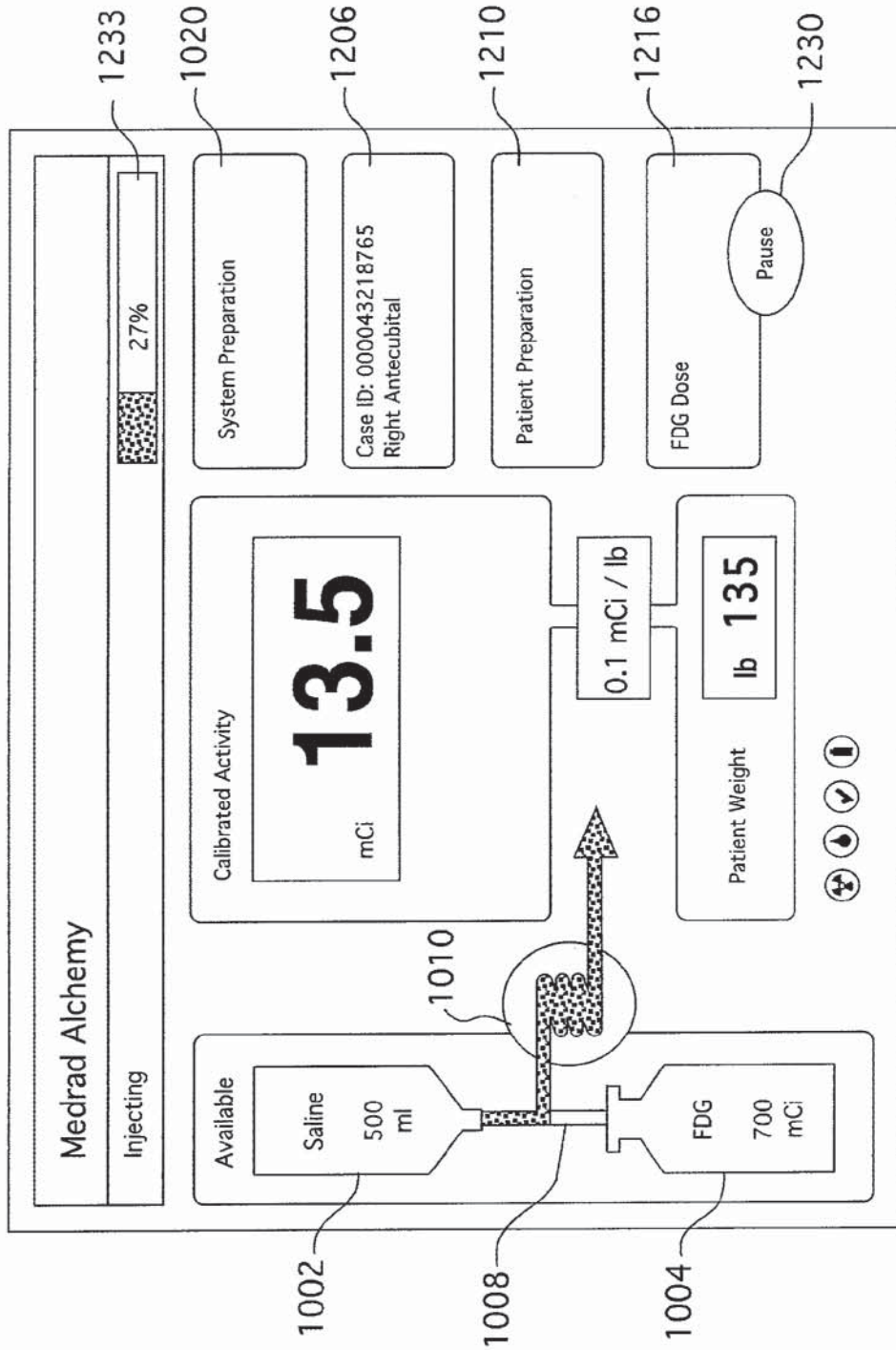


FIG. 31

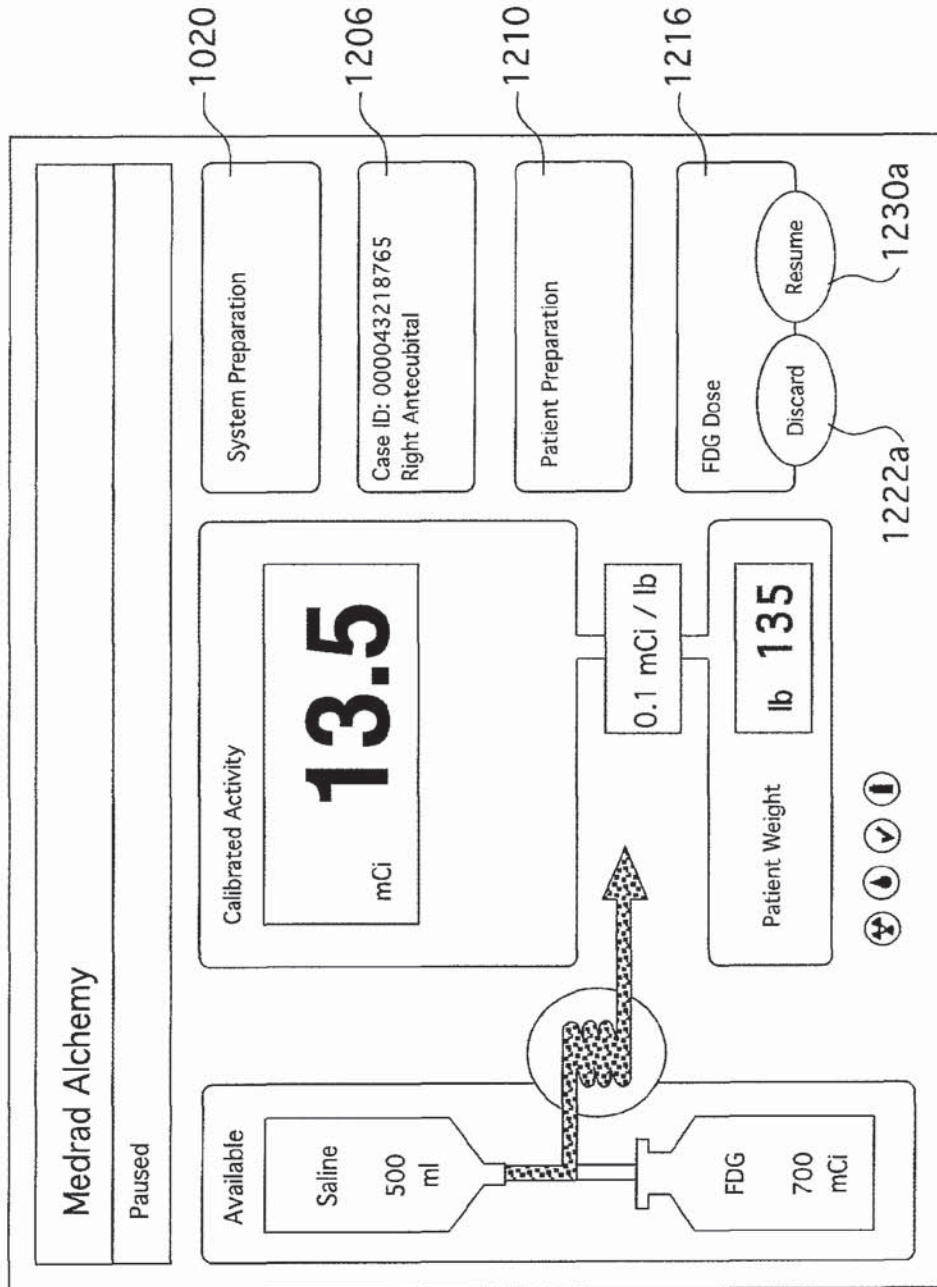


FIG. 32A

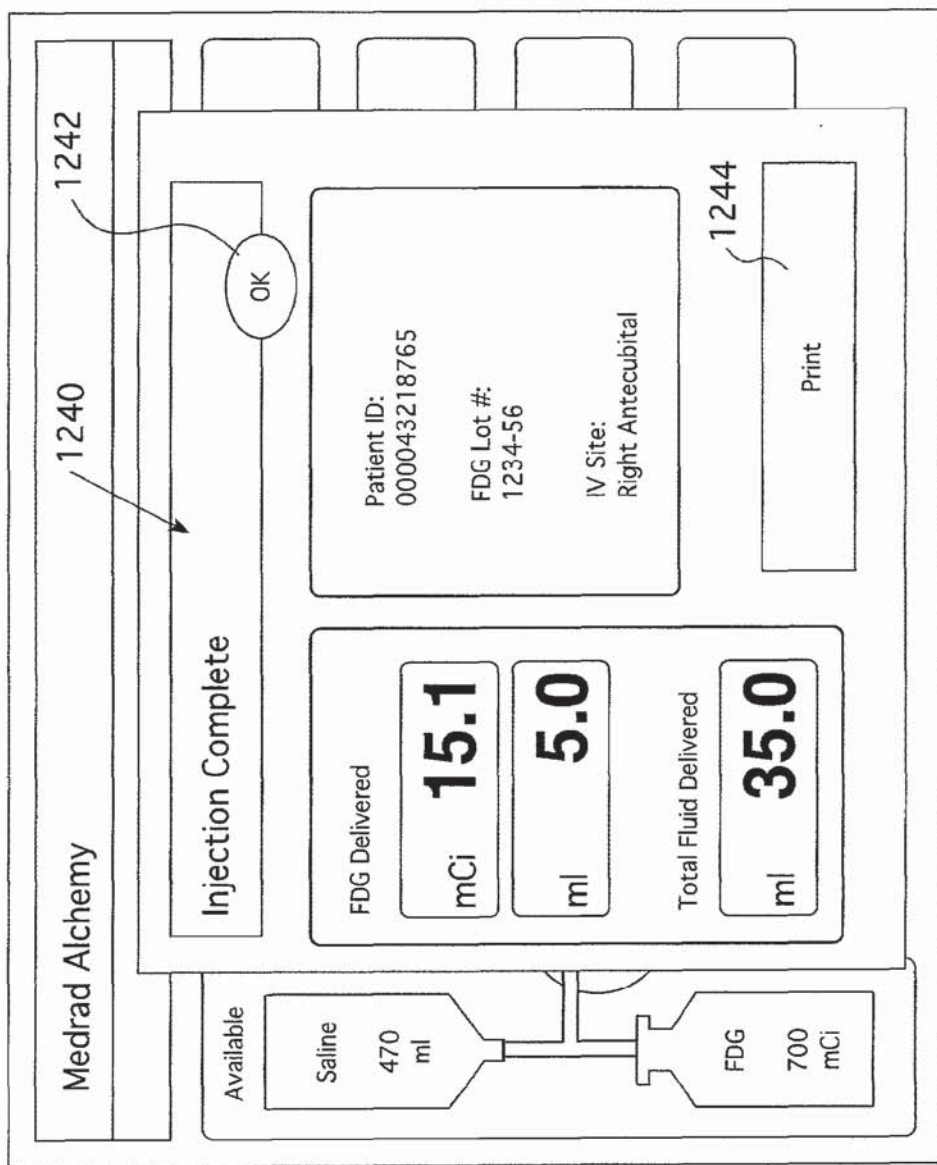


FIG. 32B

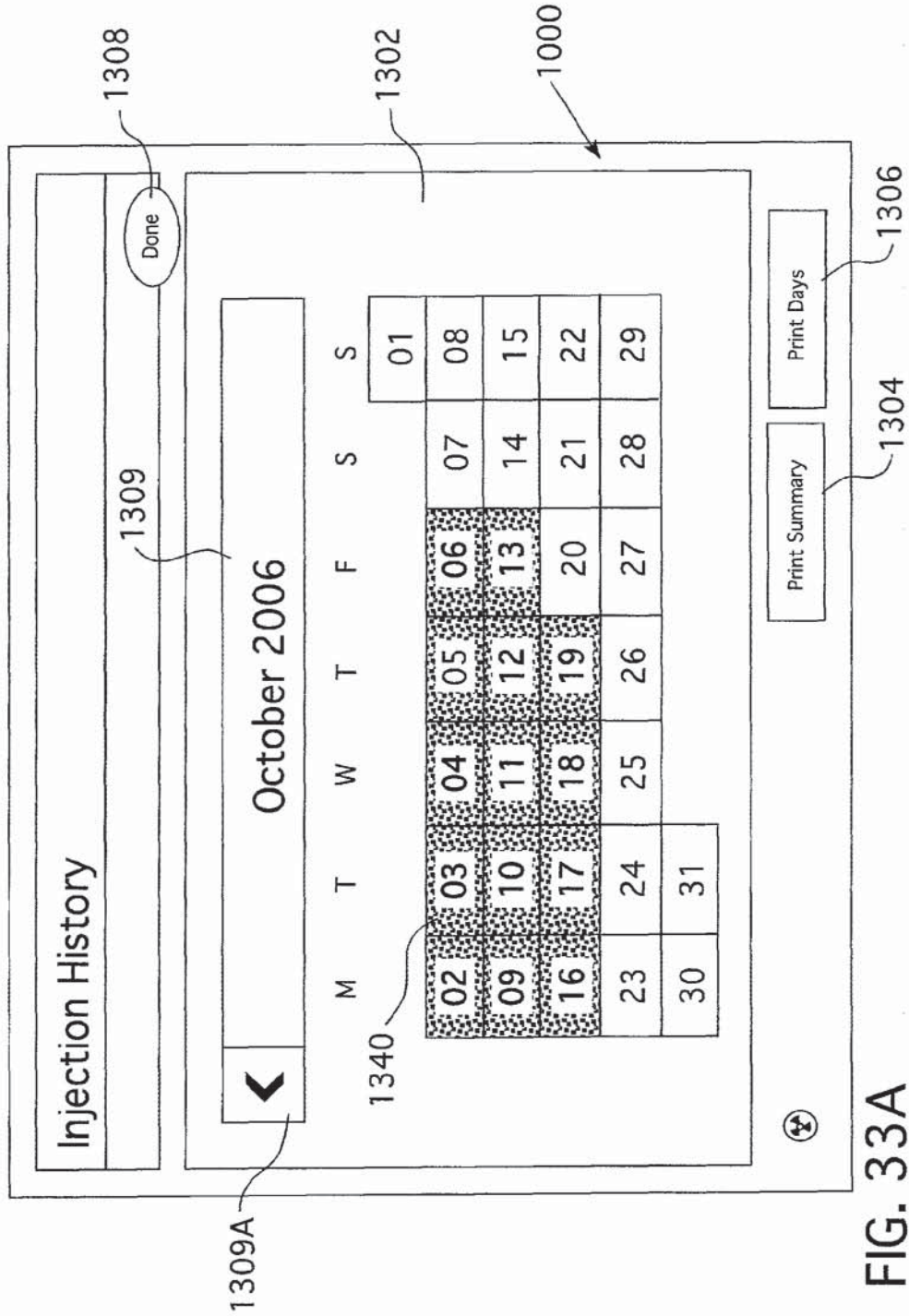


FIG. 33A

62/87

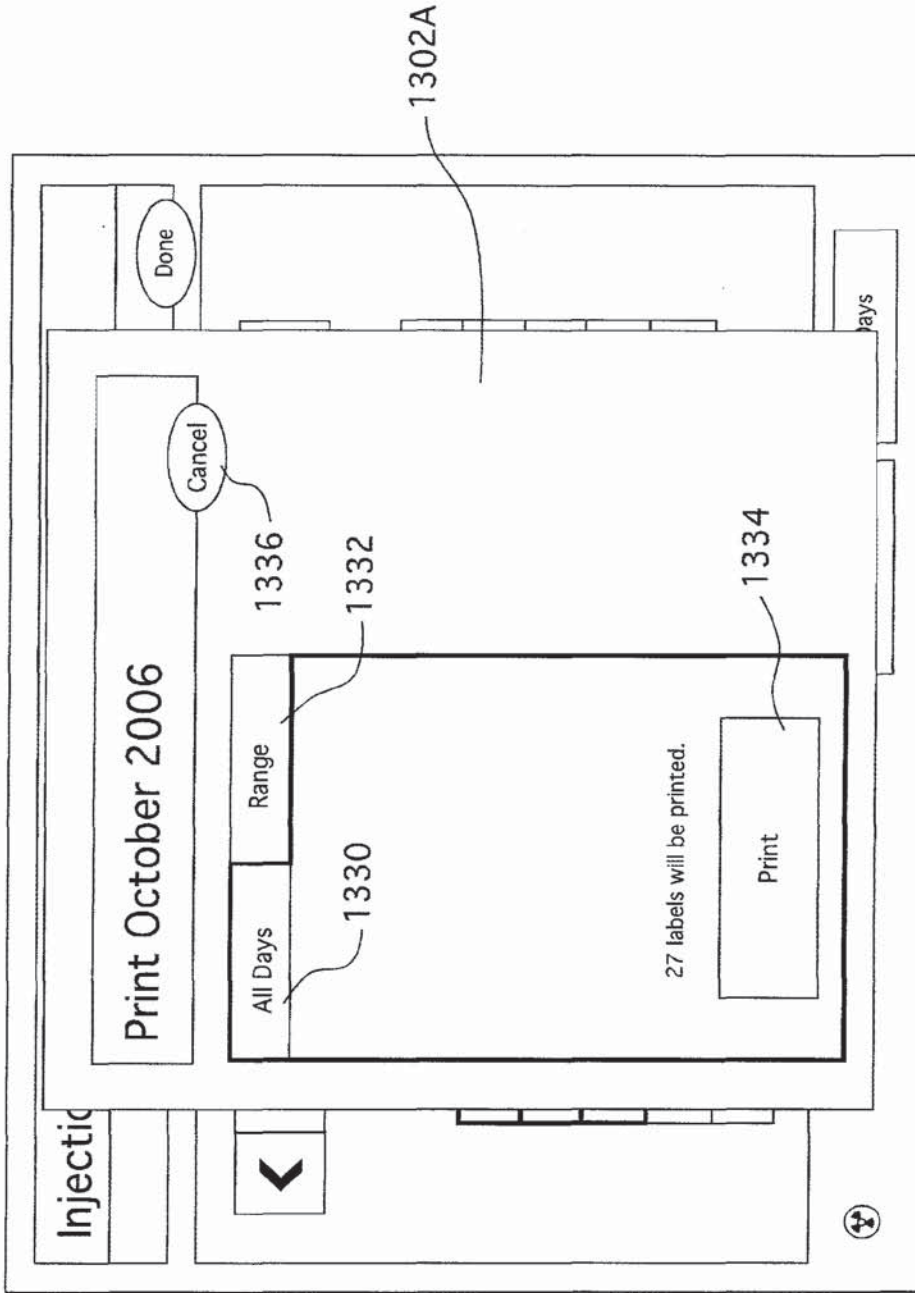


FIG. 33B

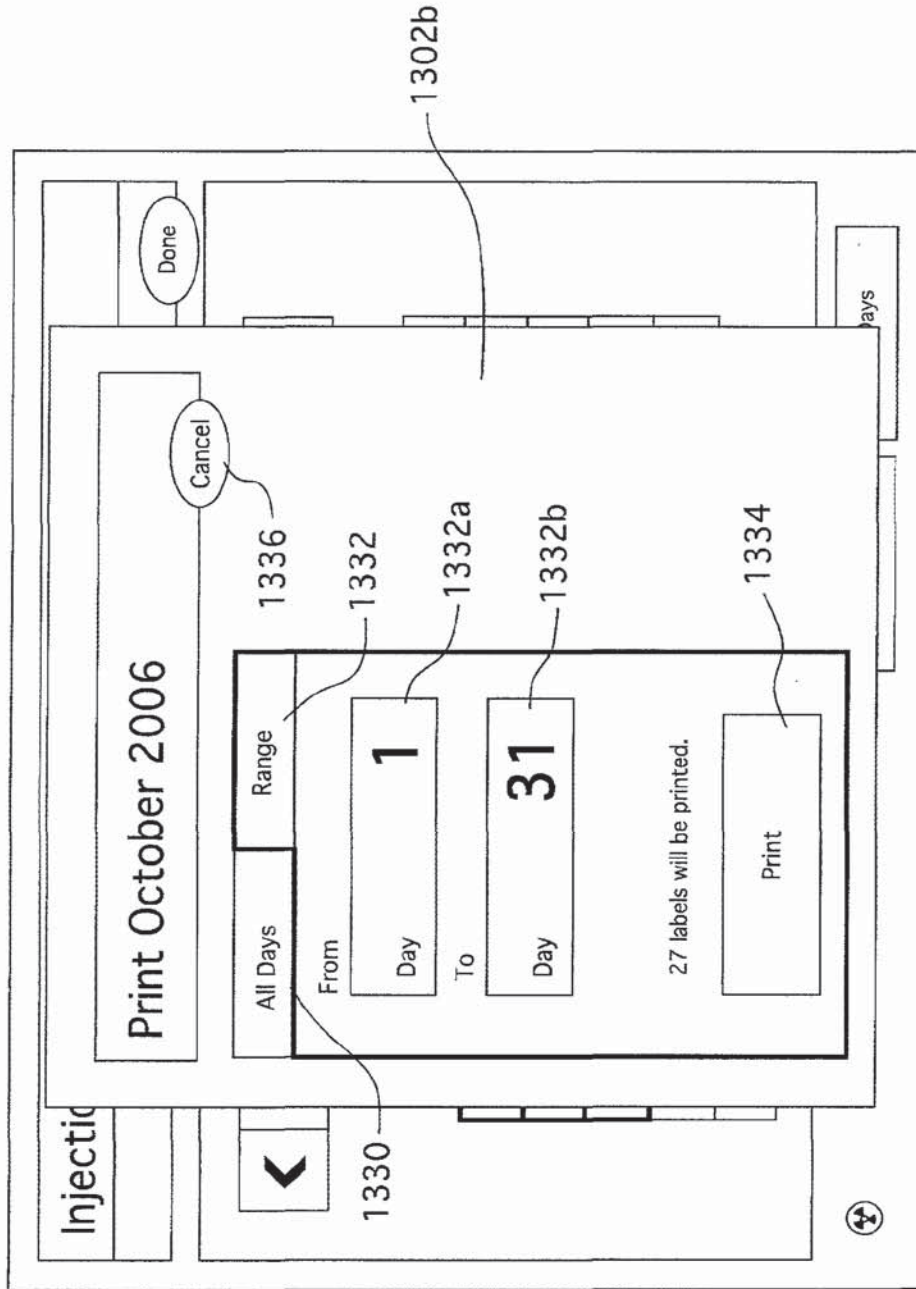


FIG. 33C

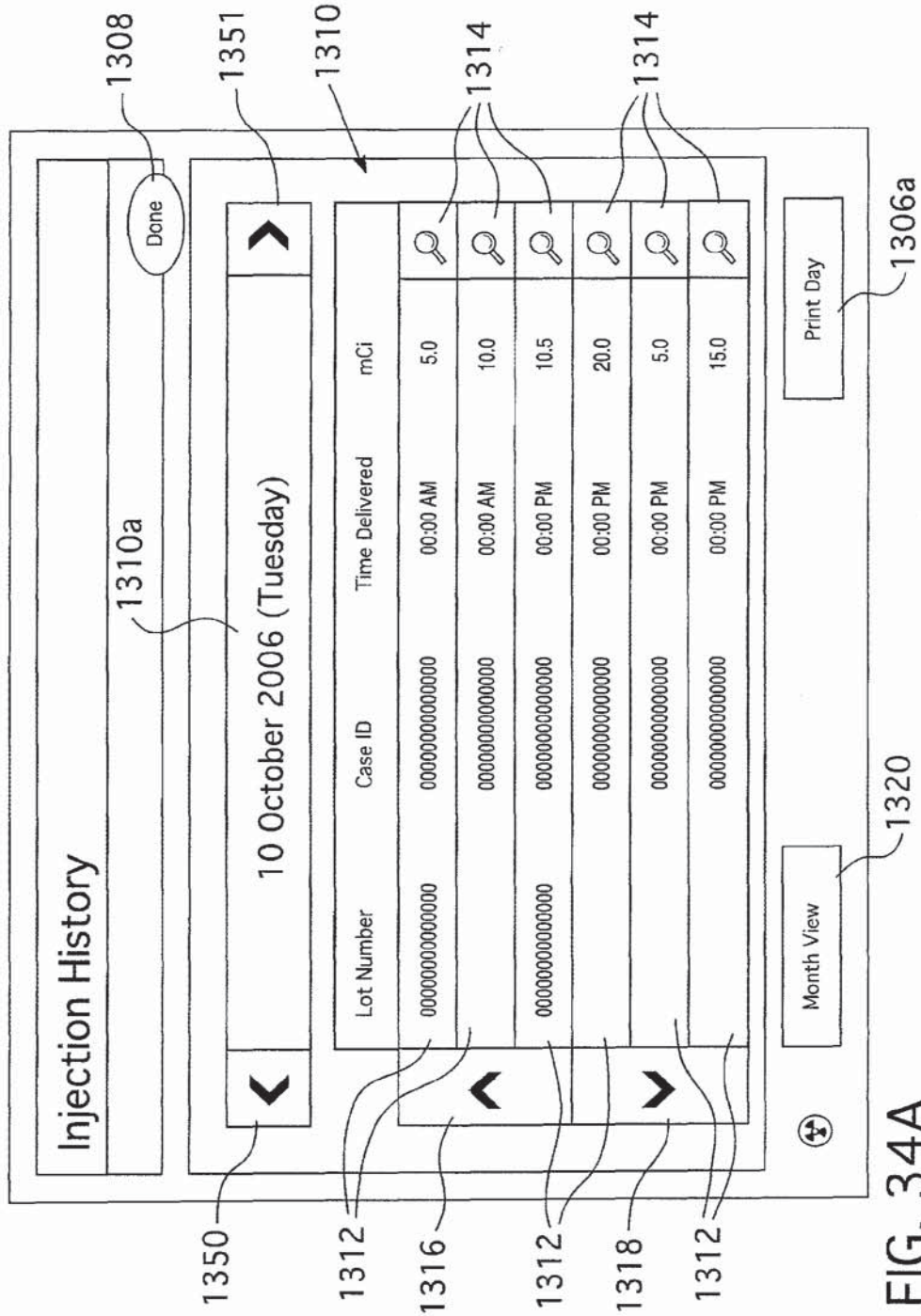


FIG. 34A

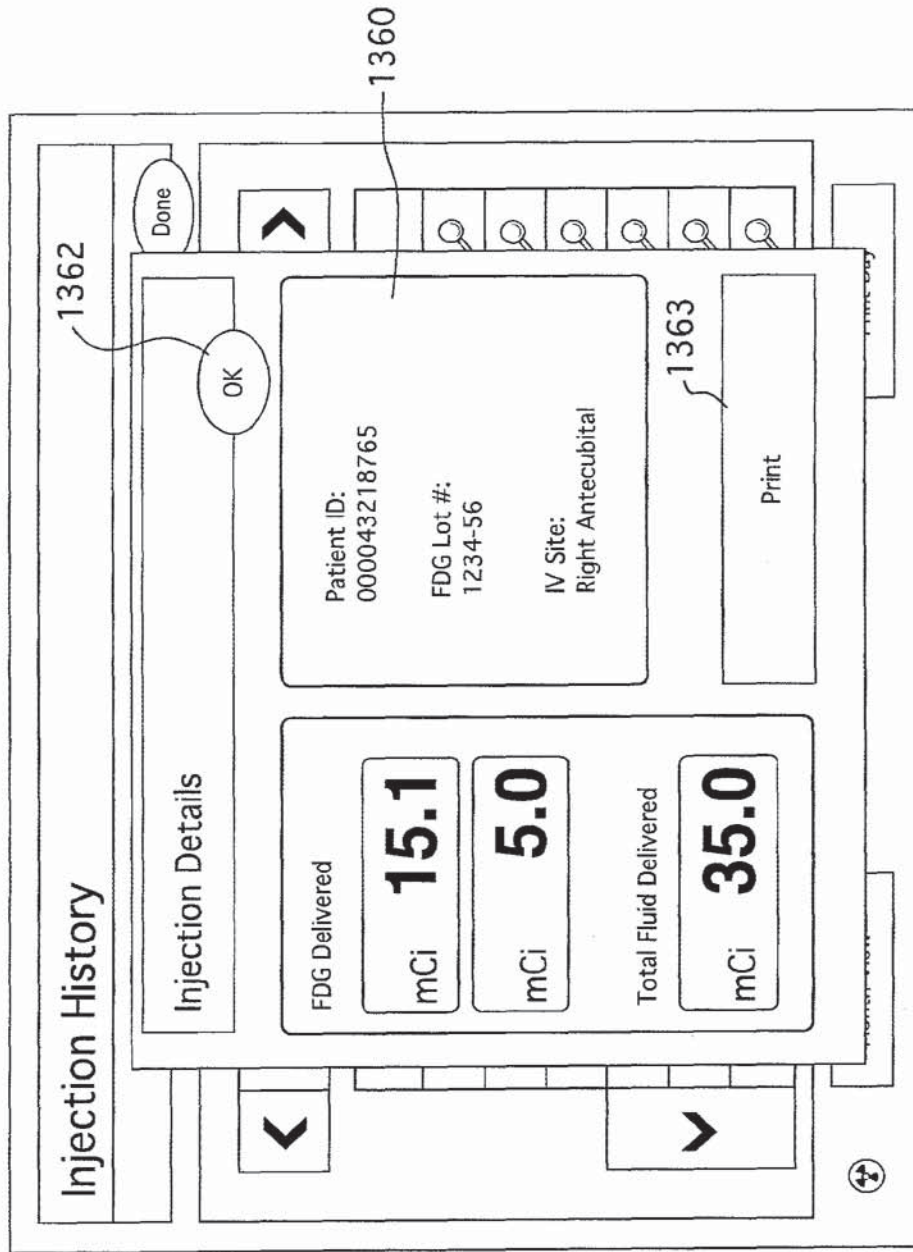


FIG. 34B

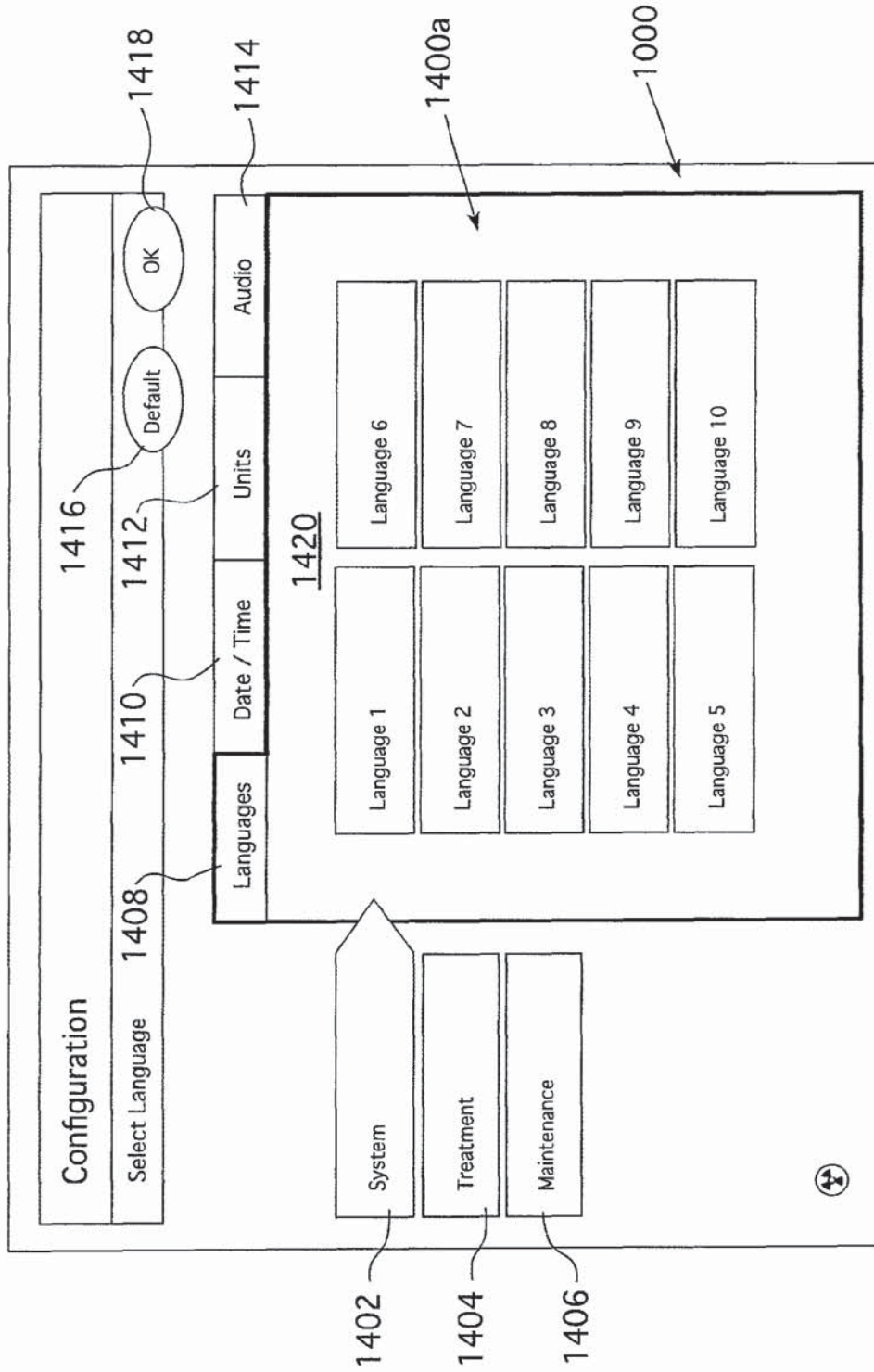


FIG. 35

67/87

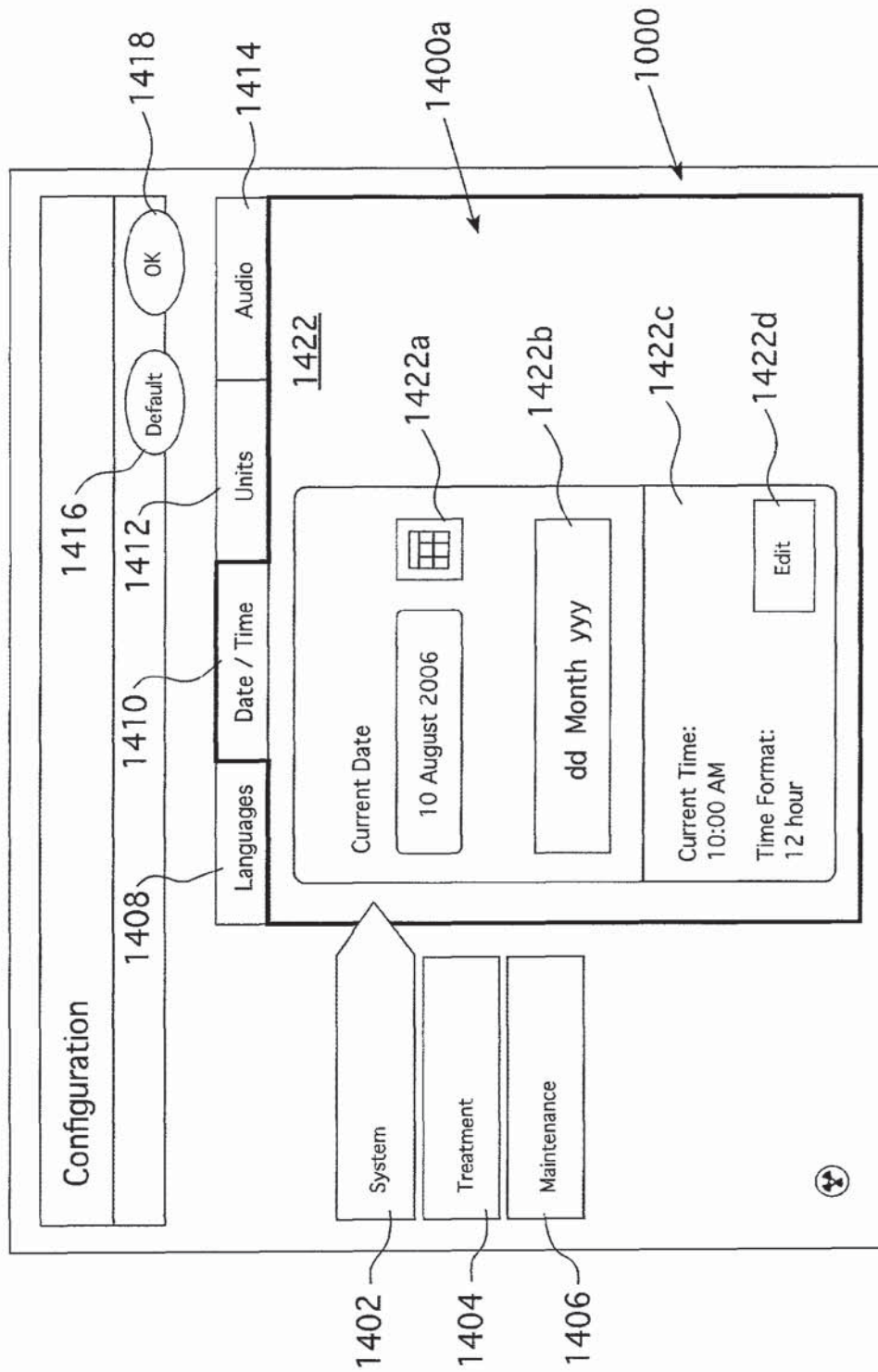


FIG. 36

68/87

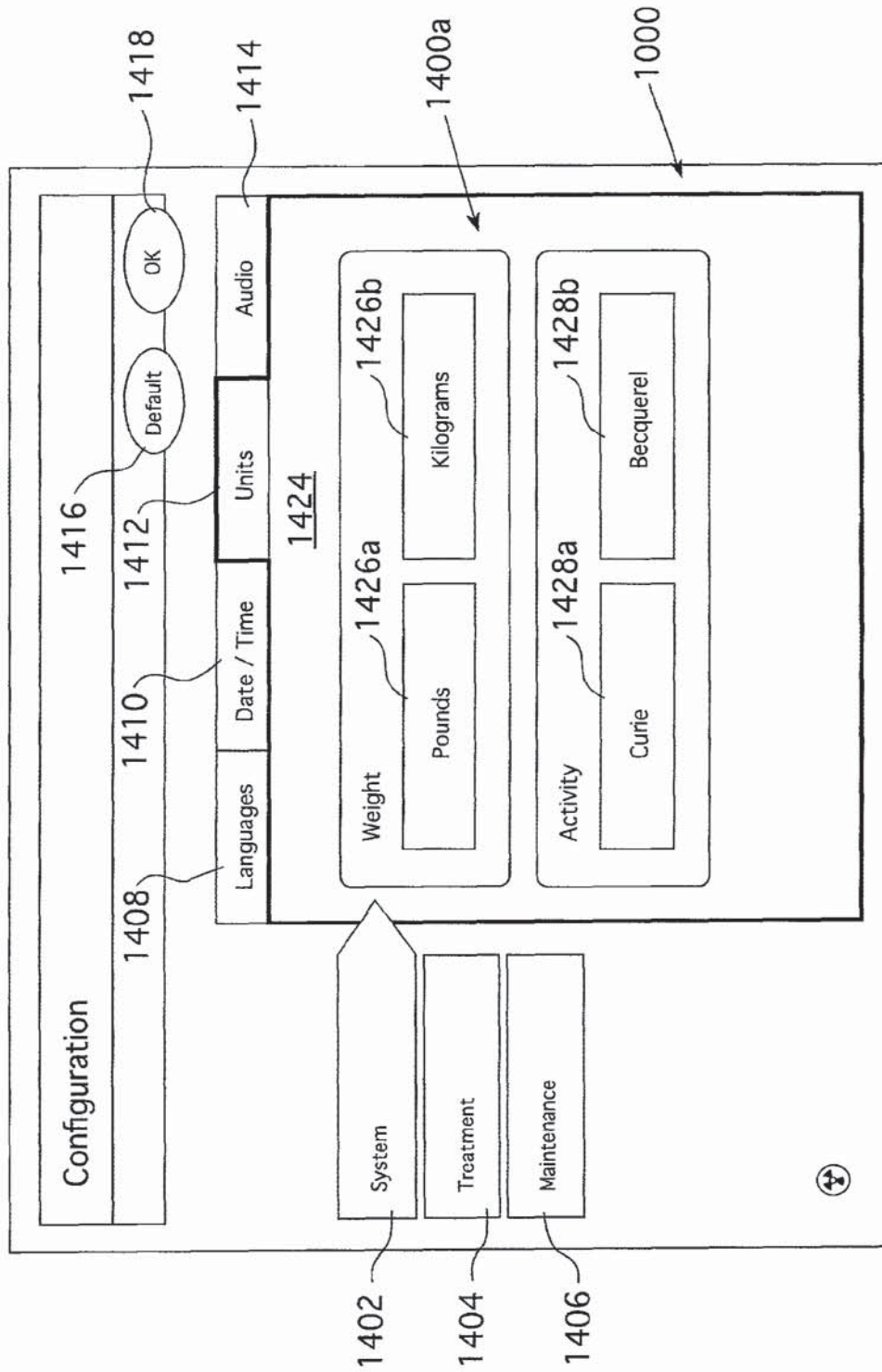


FIG. 37

69/87

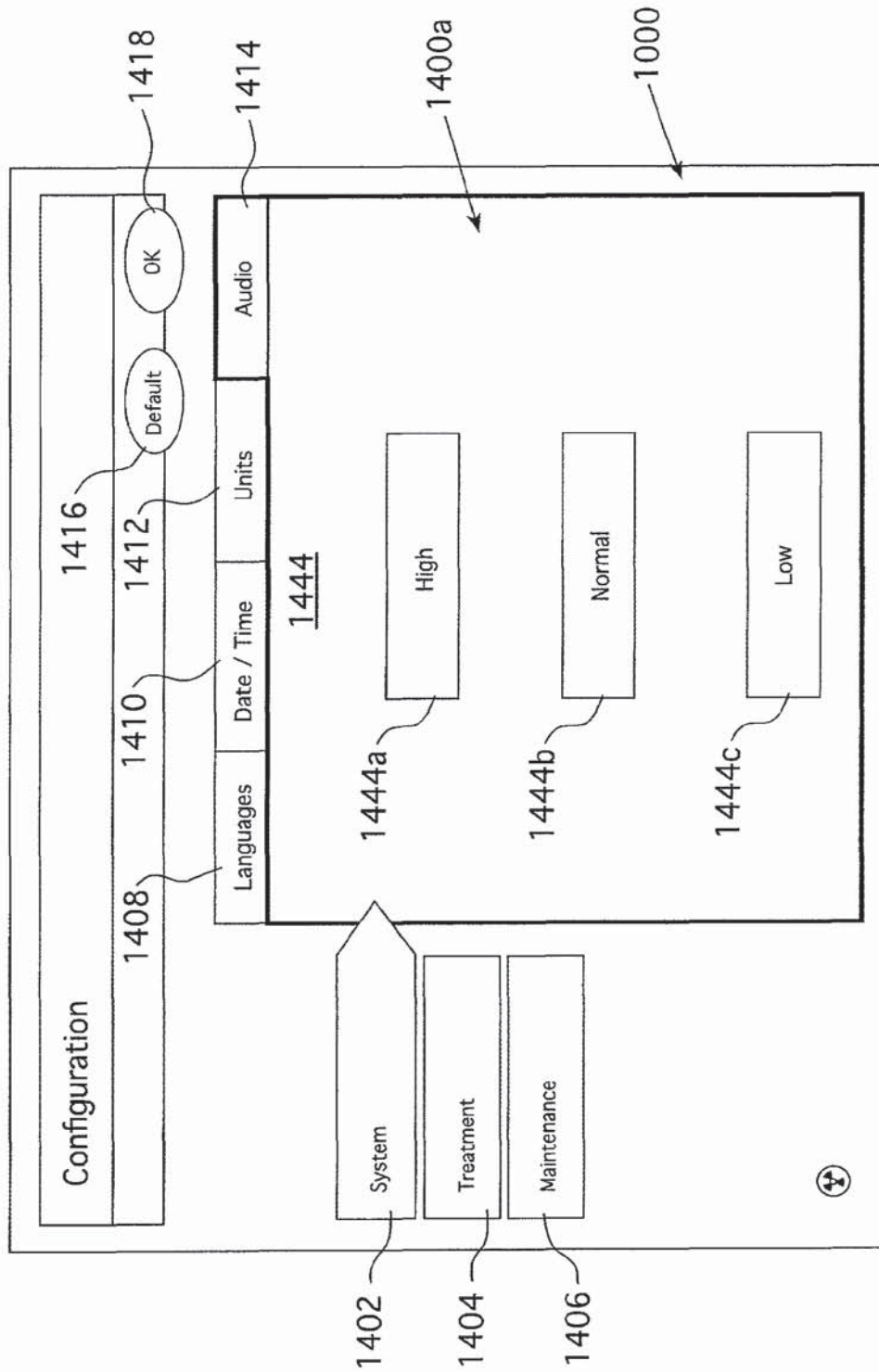


FIG. 38

70/87

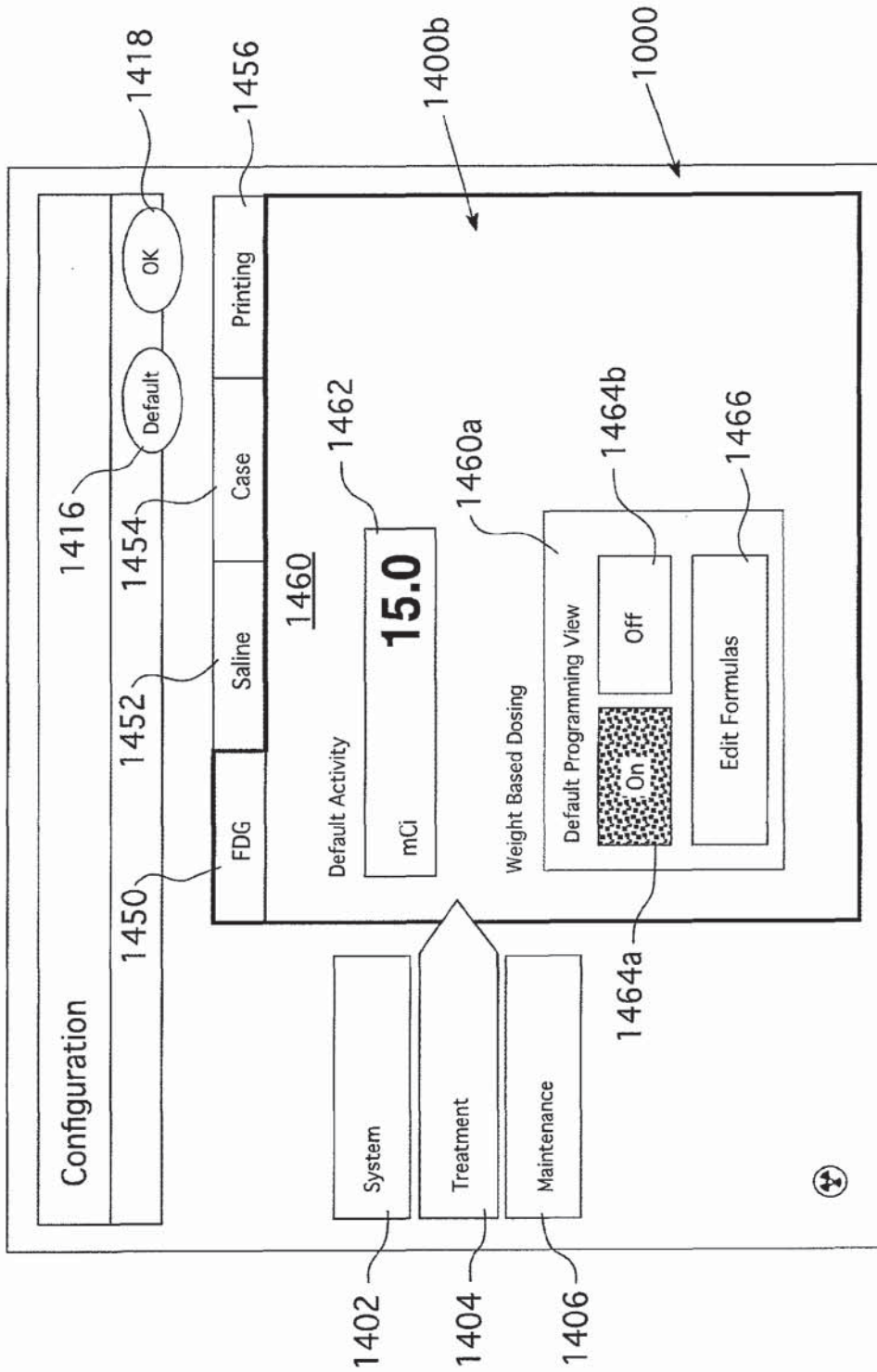


FIG. 39A

71/87

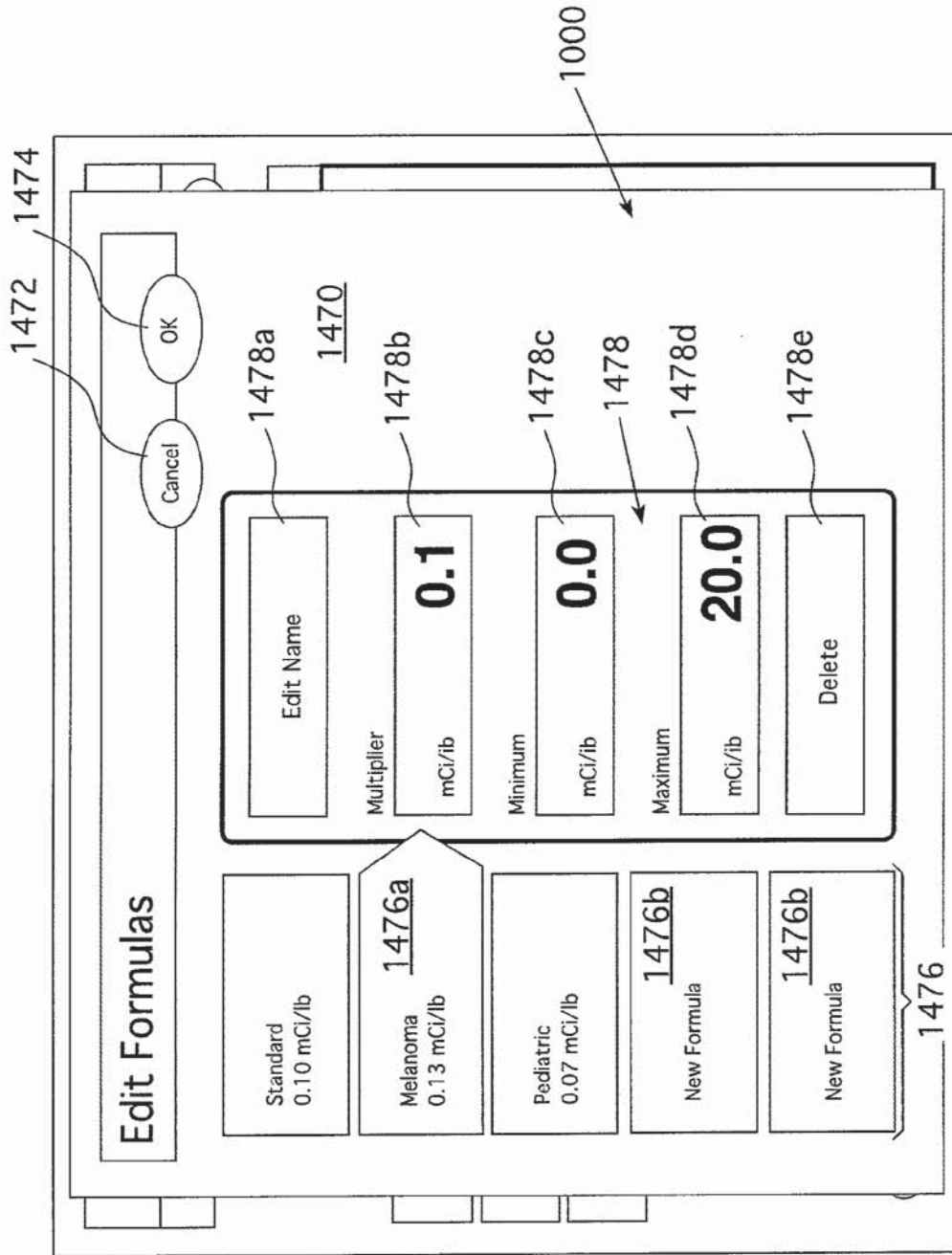


FIG. 39B

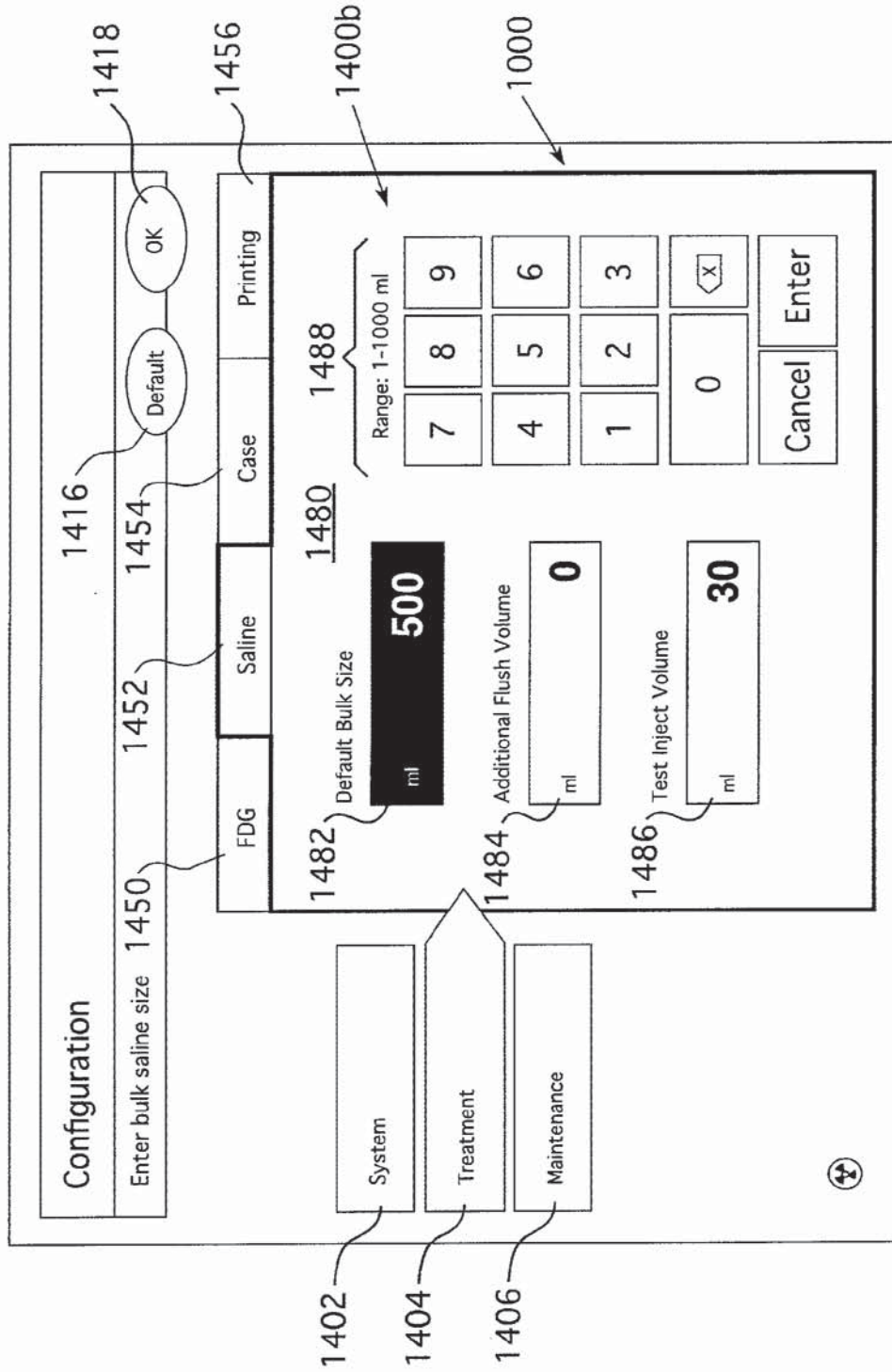


FIG. 40

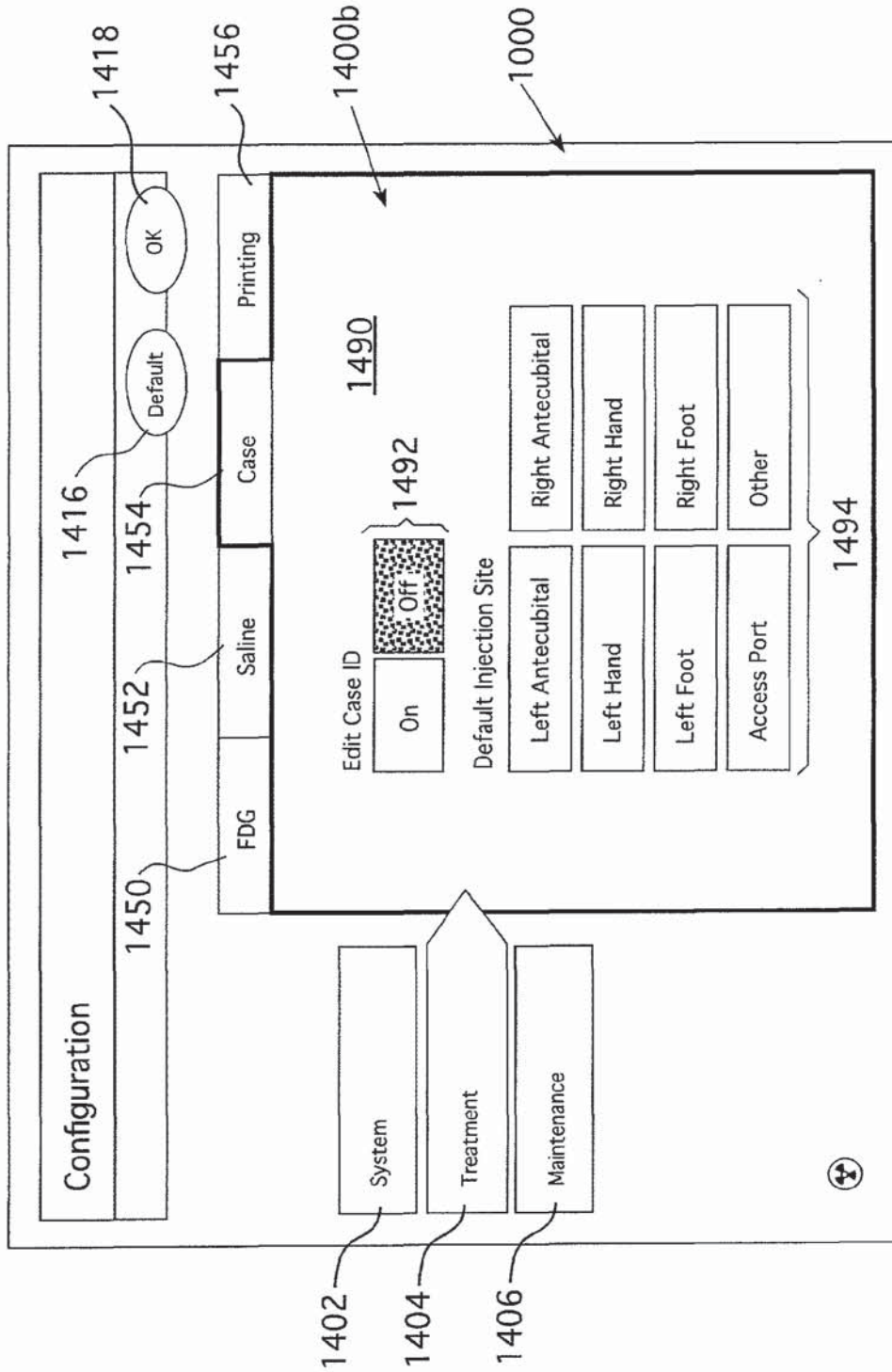


FIG. 41

74/87

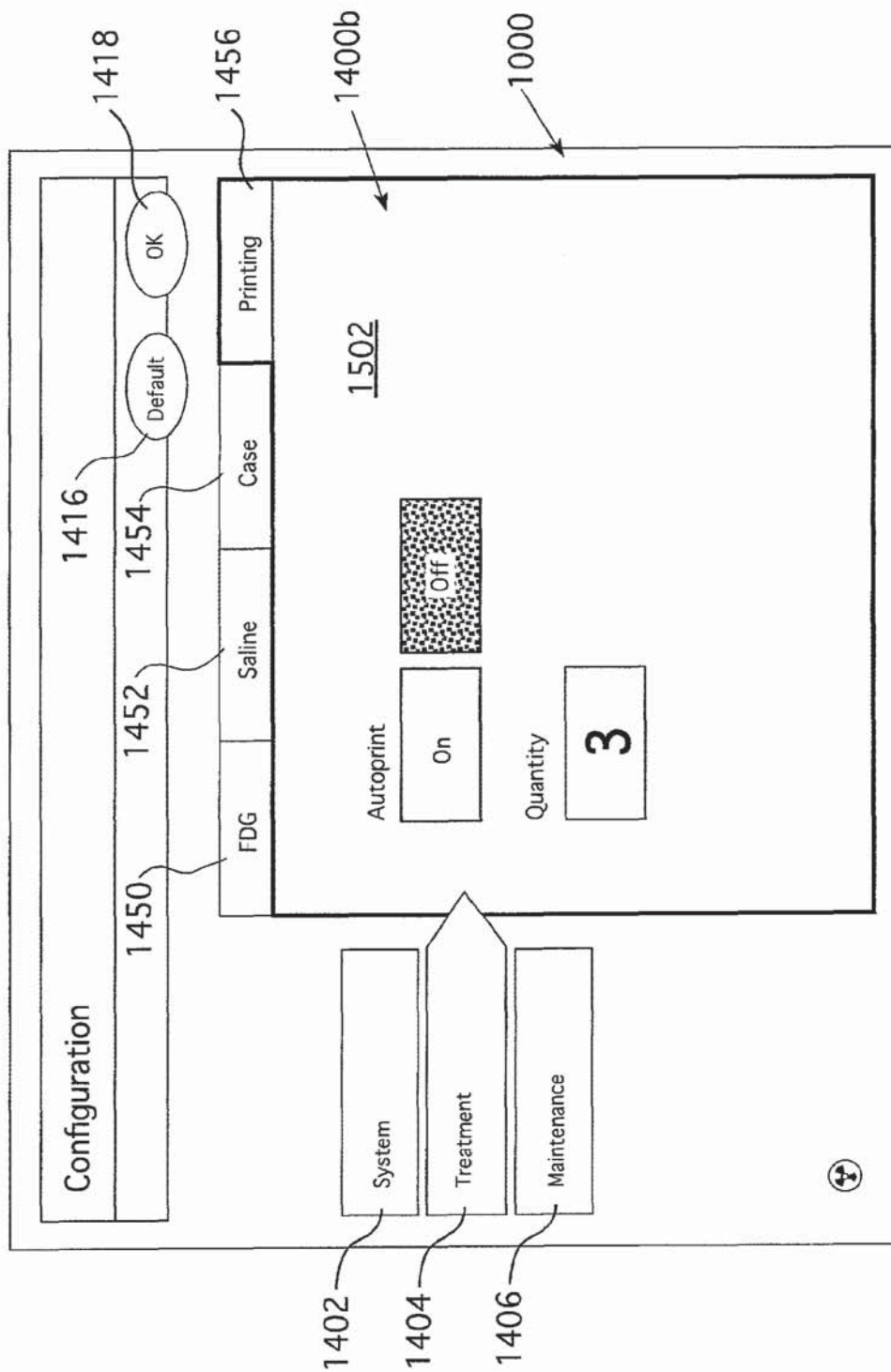


FIG. 42

75/87

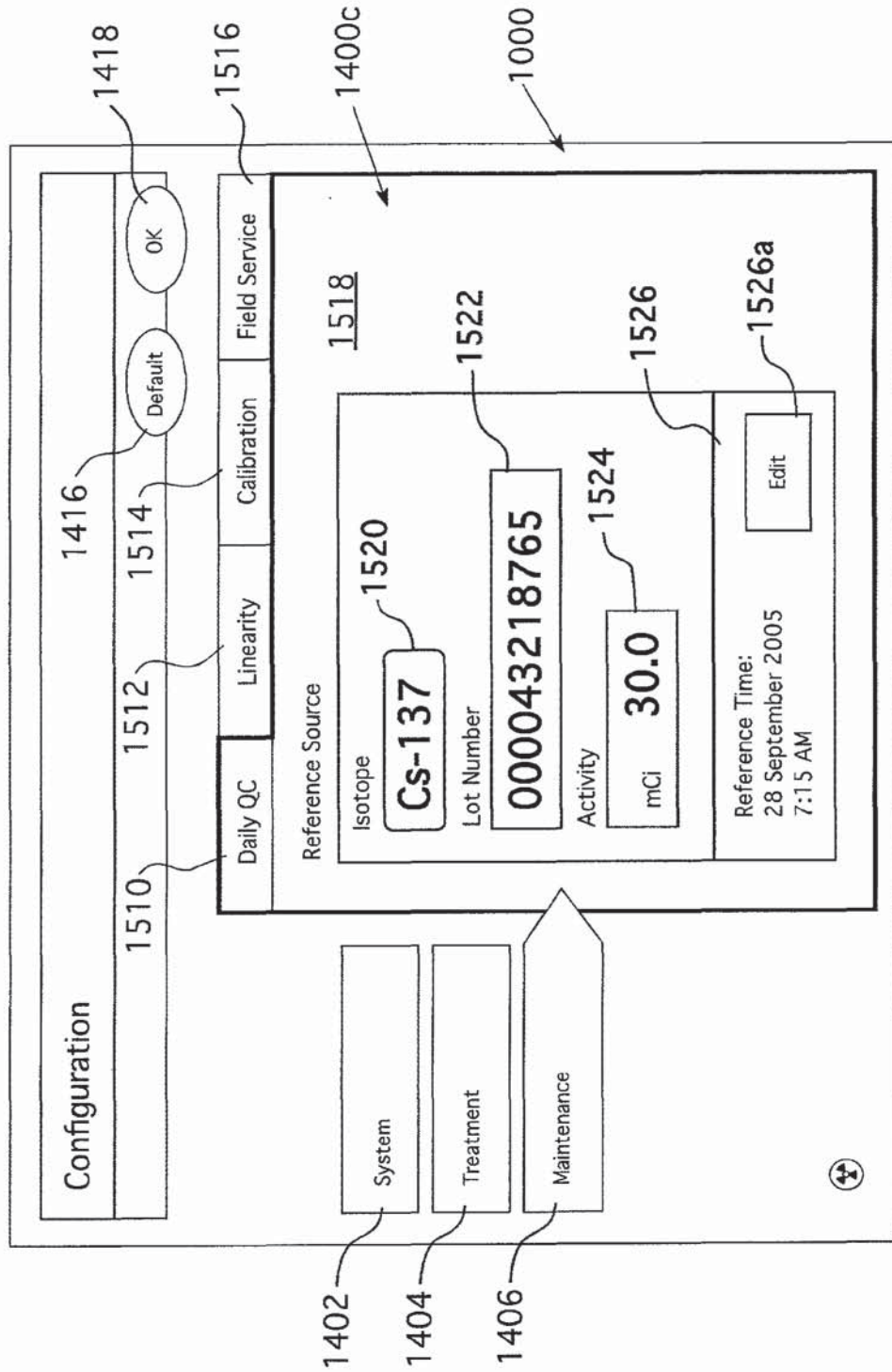


FIG. 43

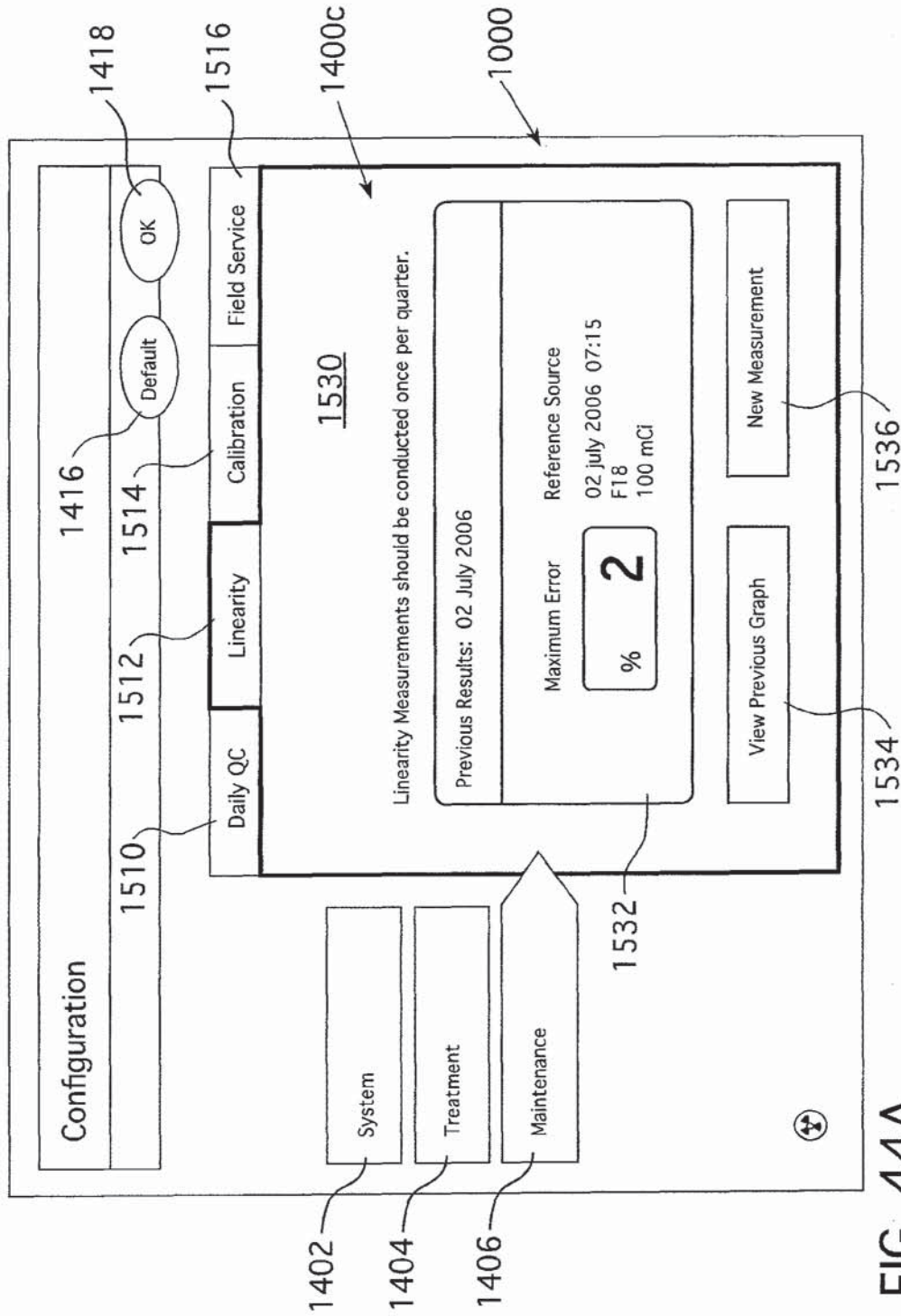


FIG. 44A

77/87

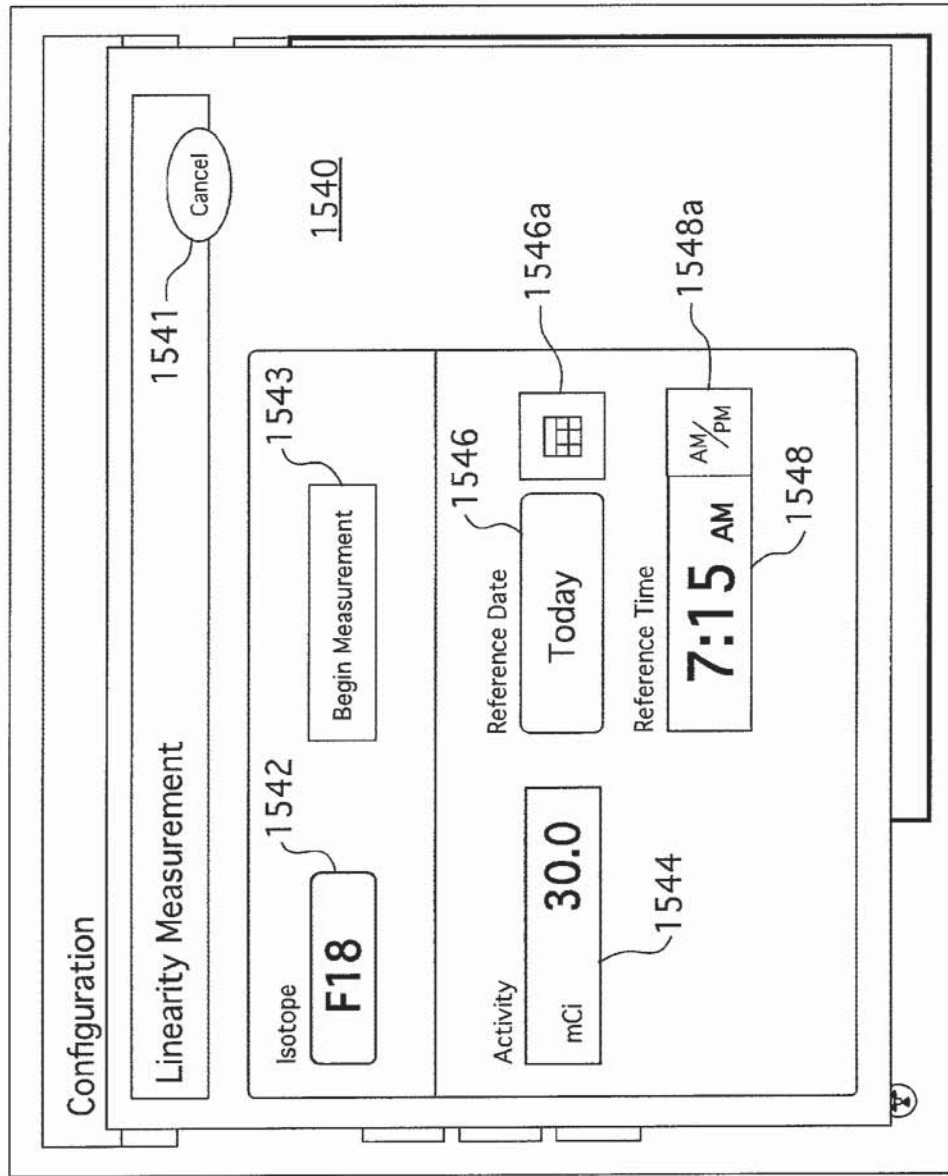


FIG. 44B

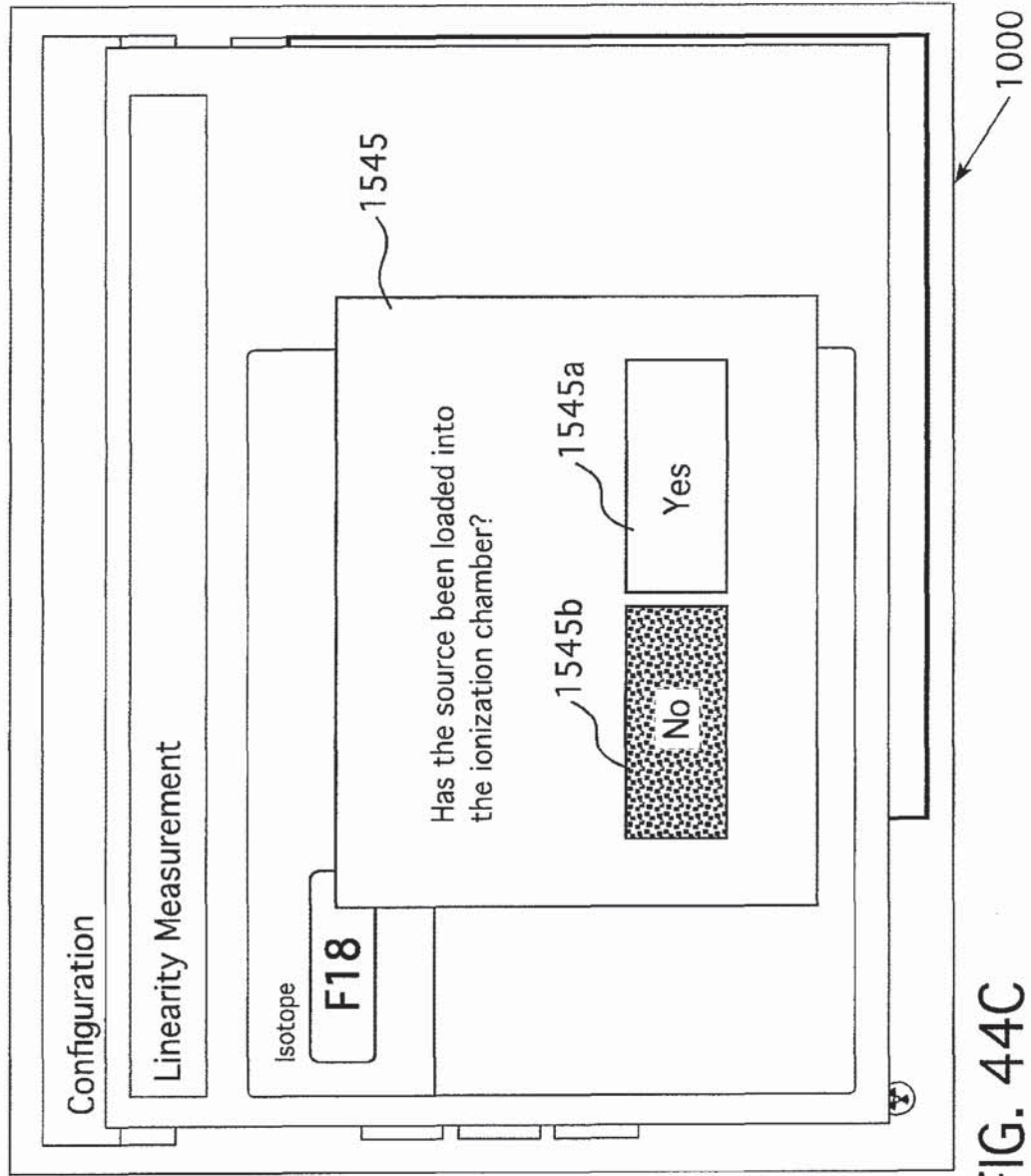


FIG. 44C

79/87

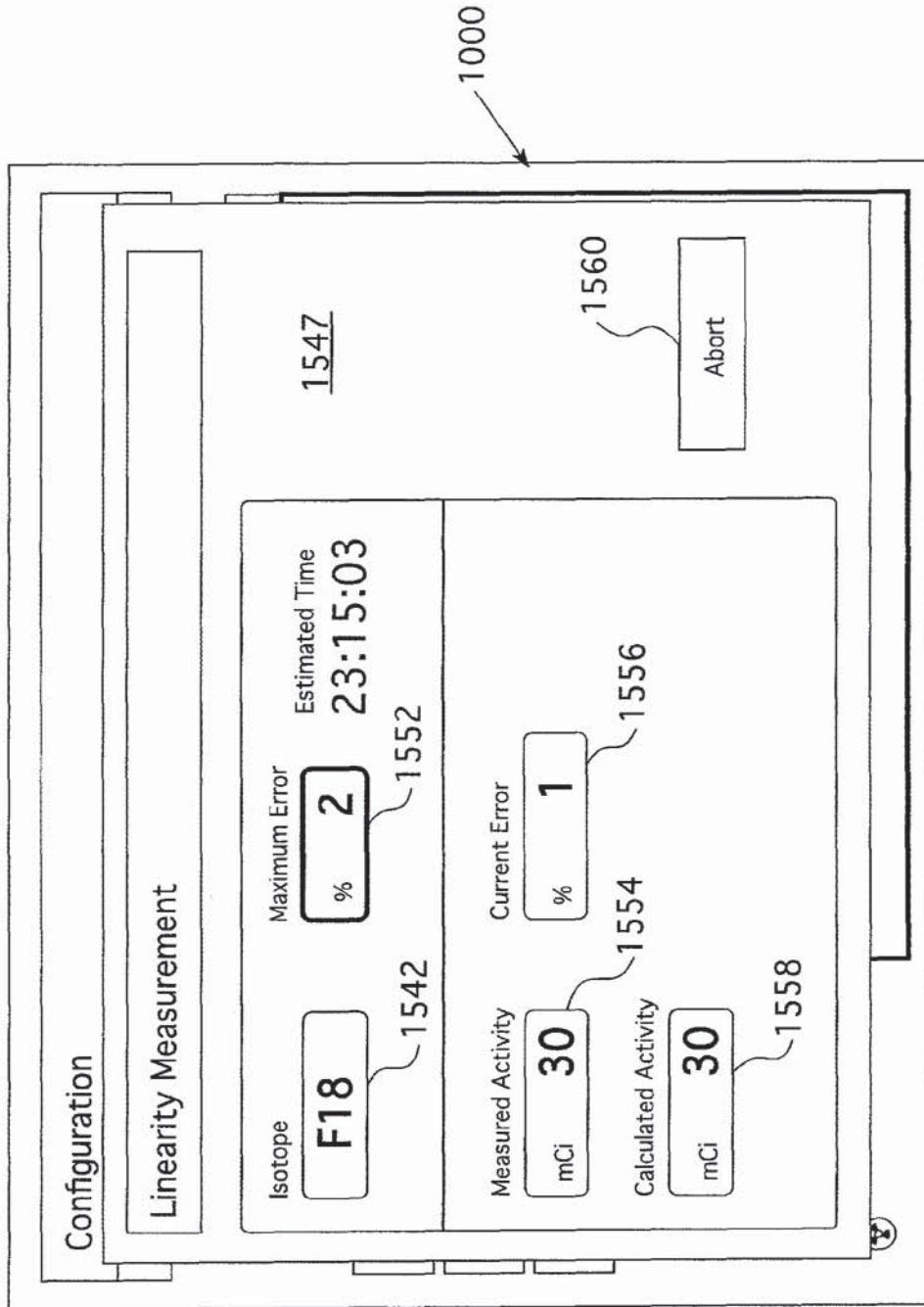


FIG. 44D

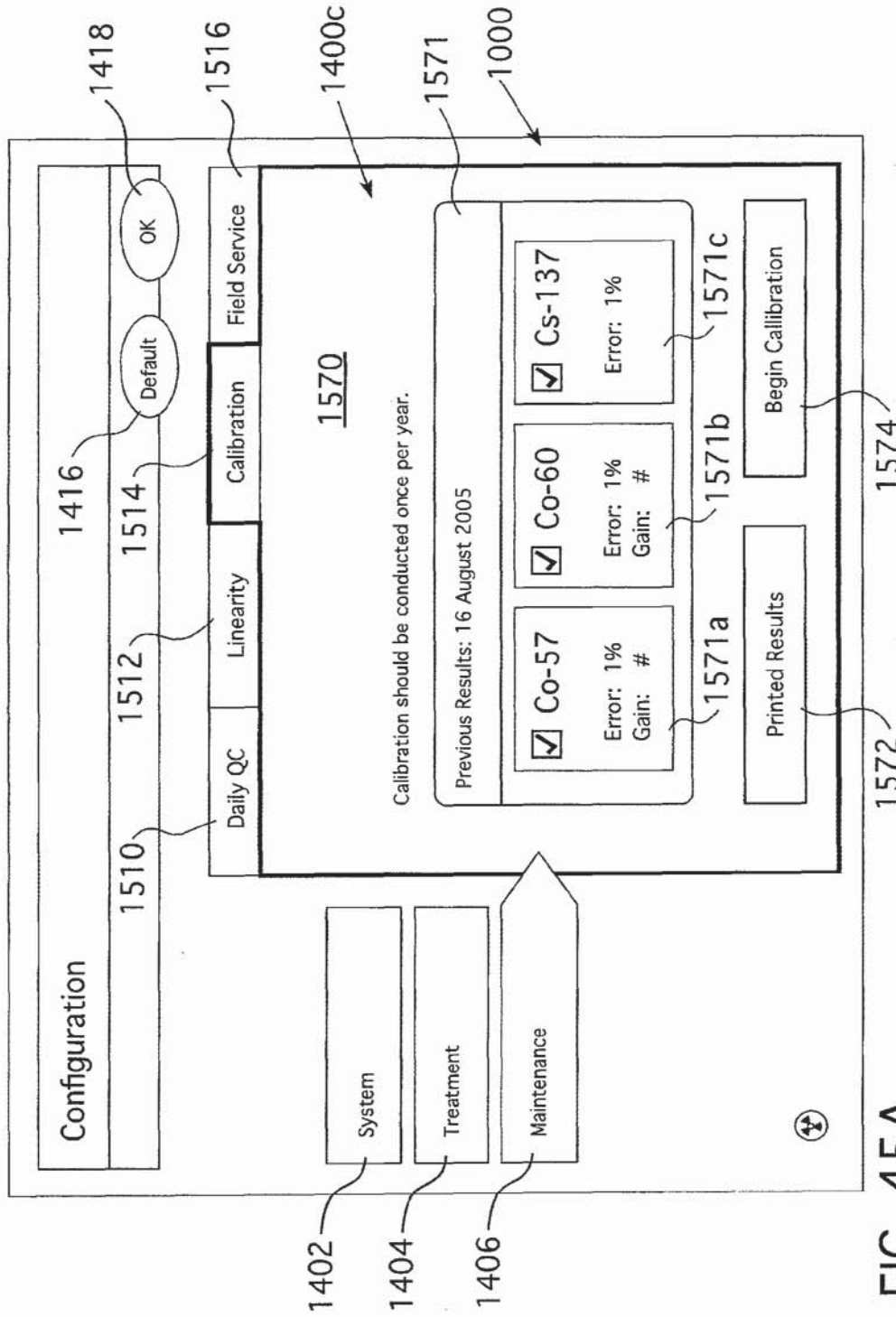


FIG. 45A

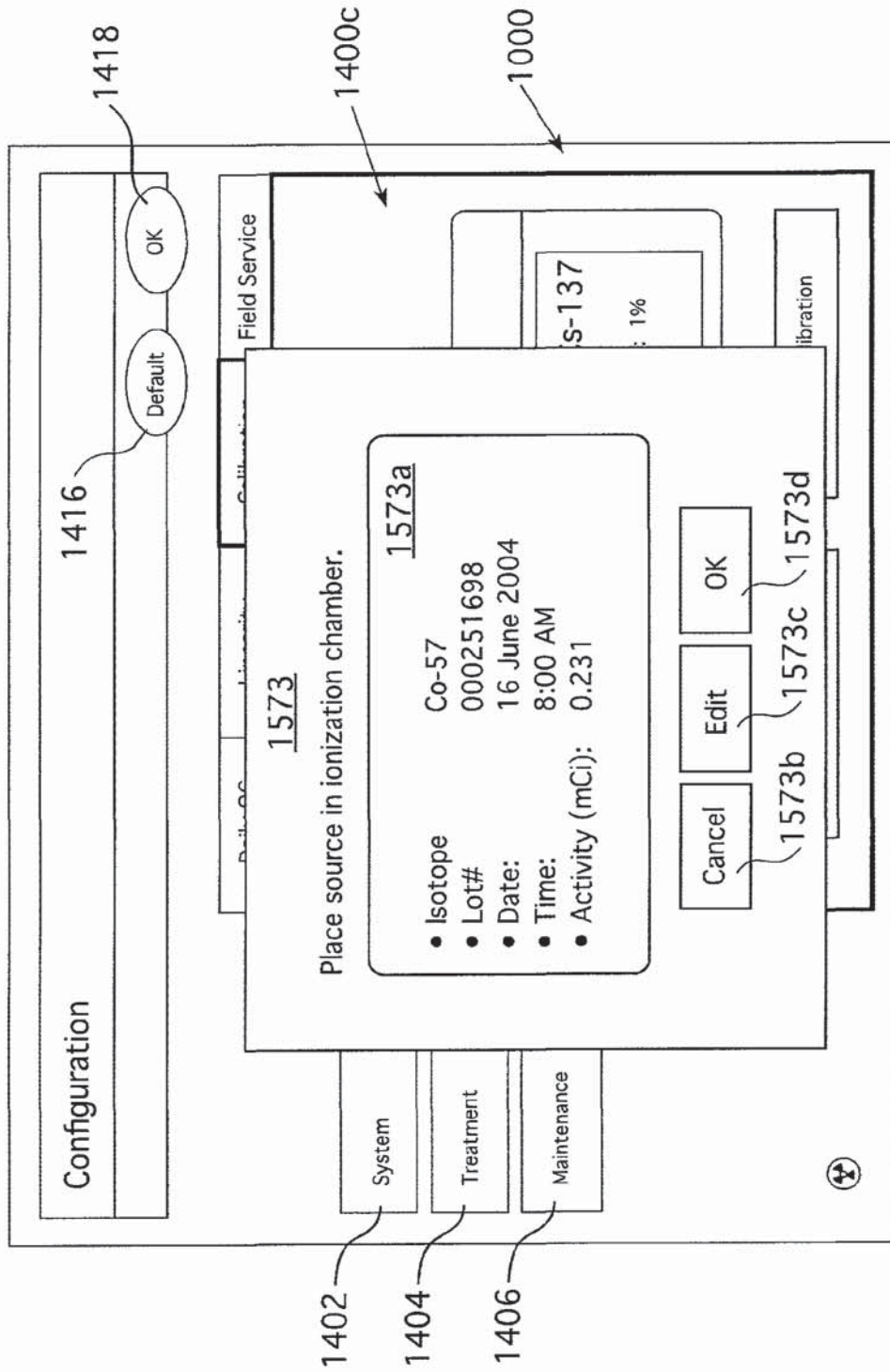


FIG. 45B

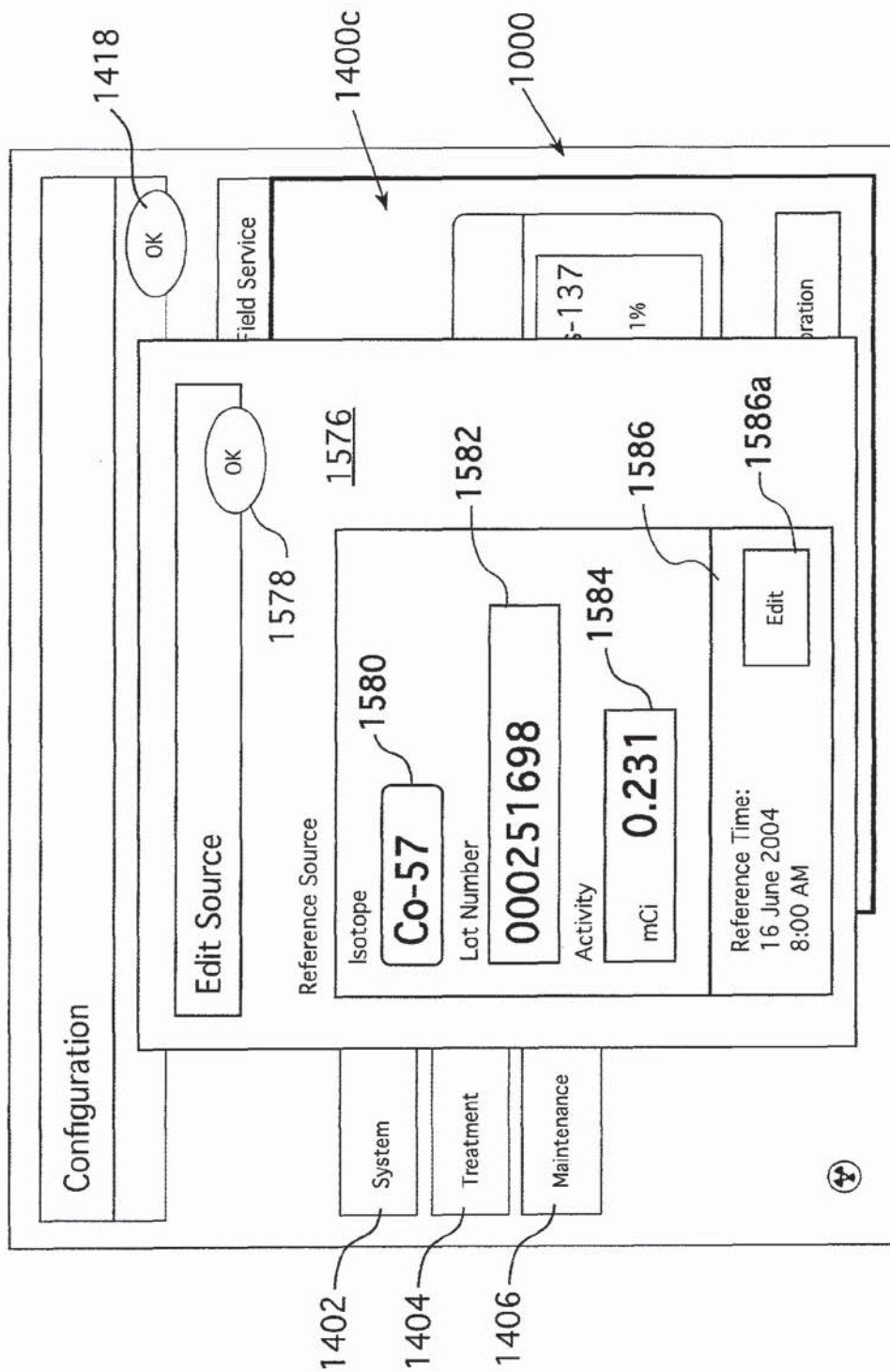


FIG. 45C

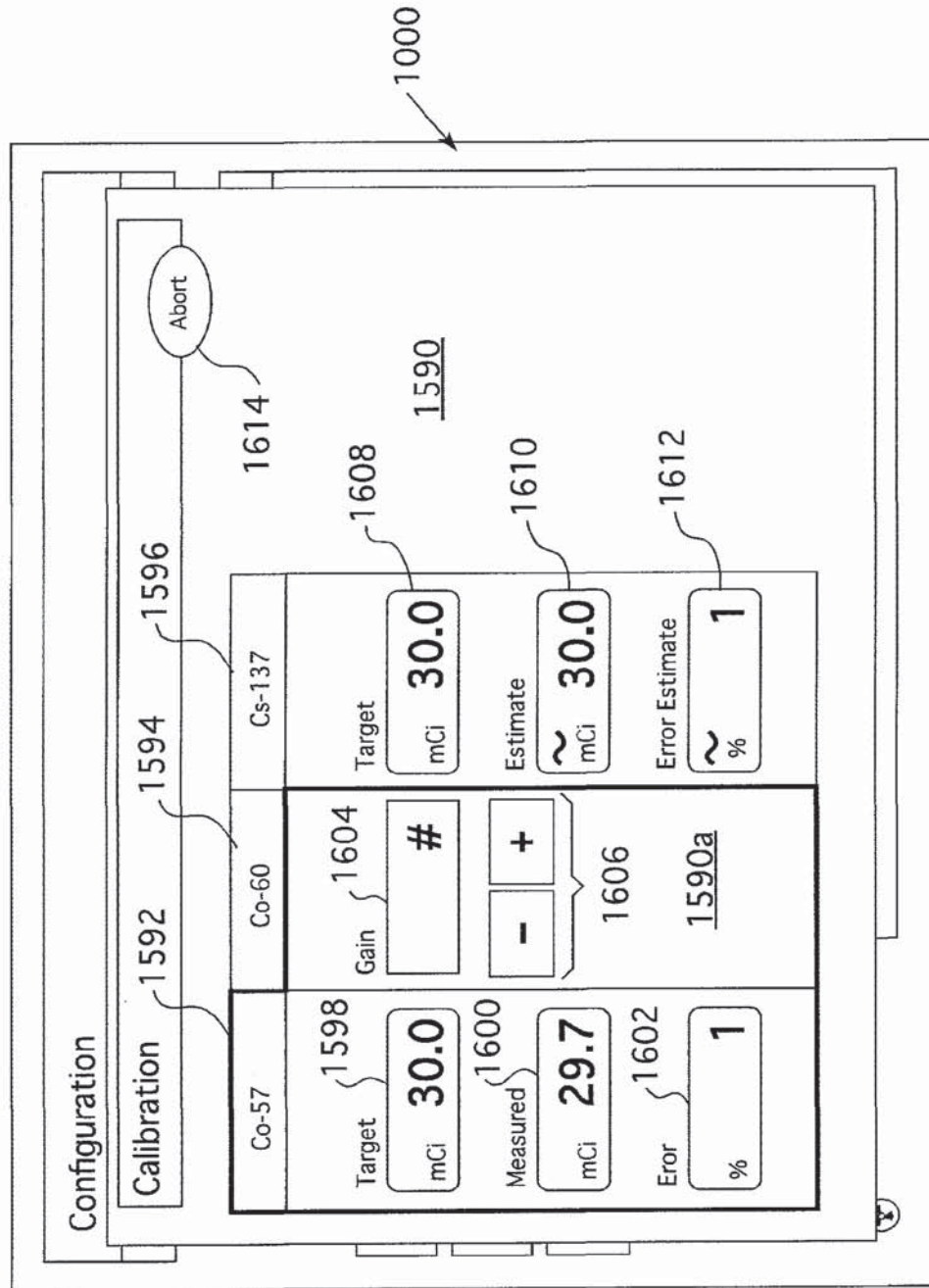


FIG. 45D

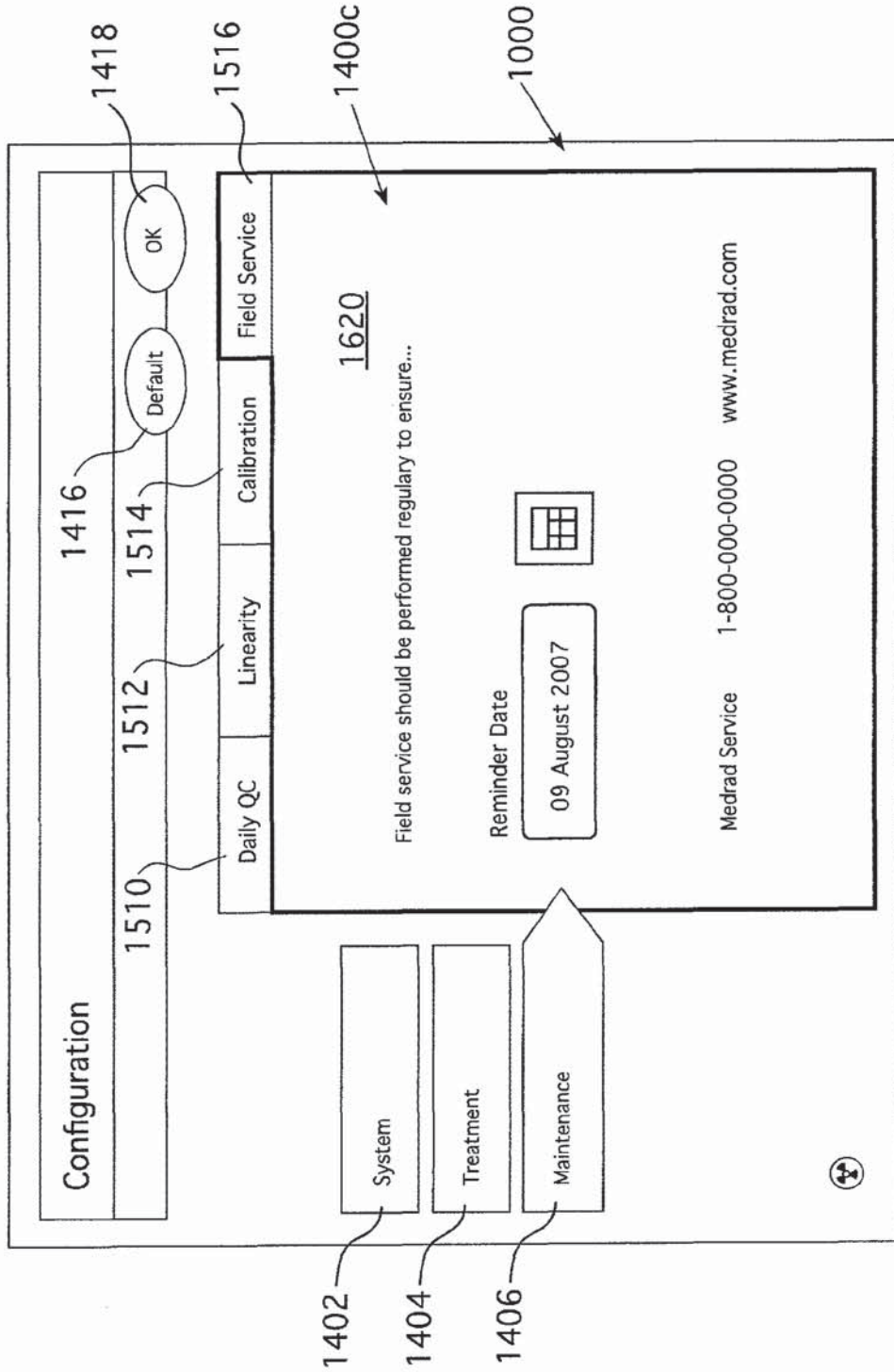


FIG. 46

85/87

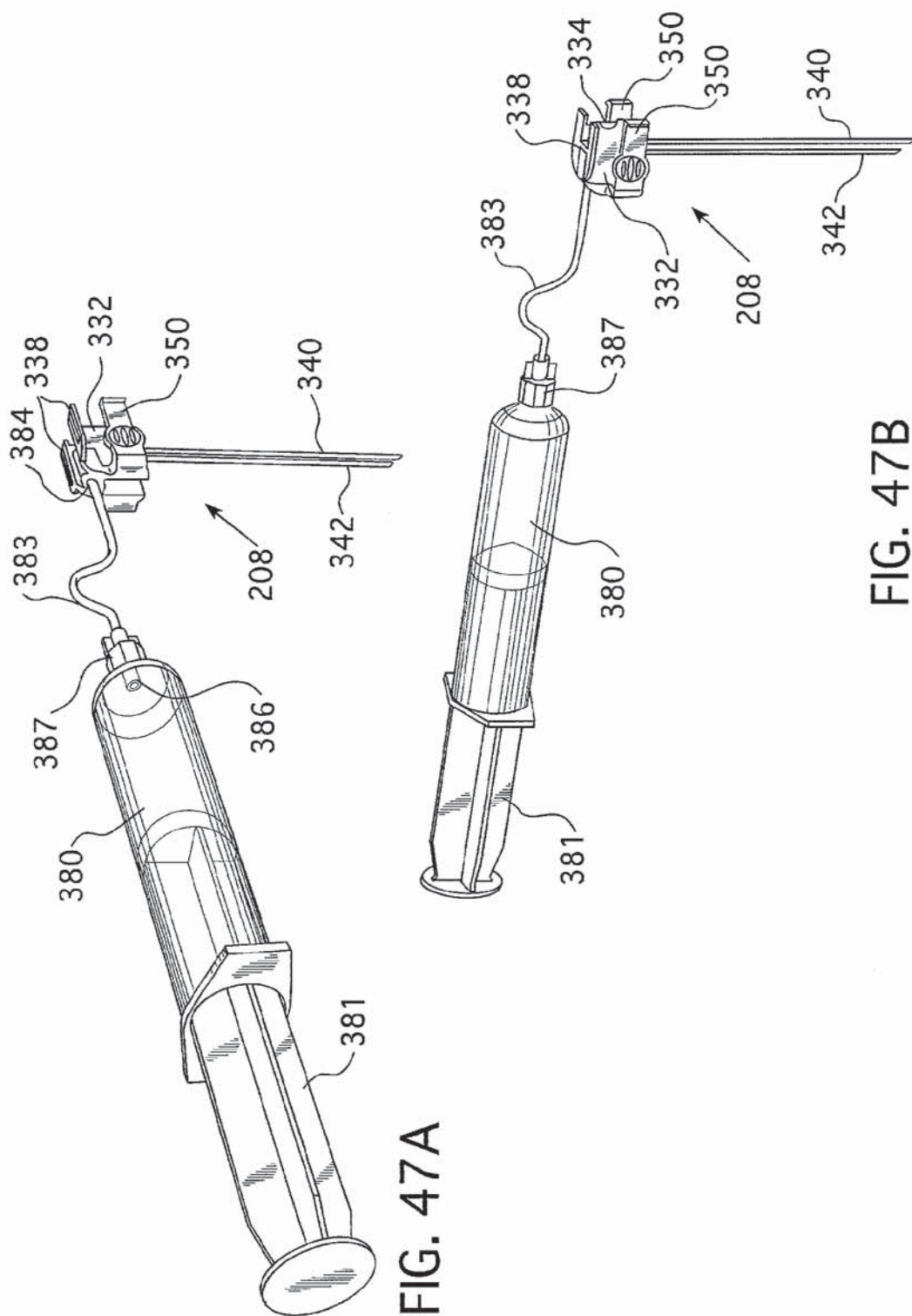


FIG. 47A

FIG. 47B

86/87

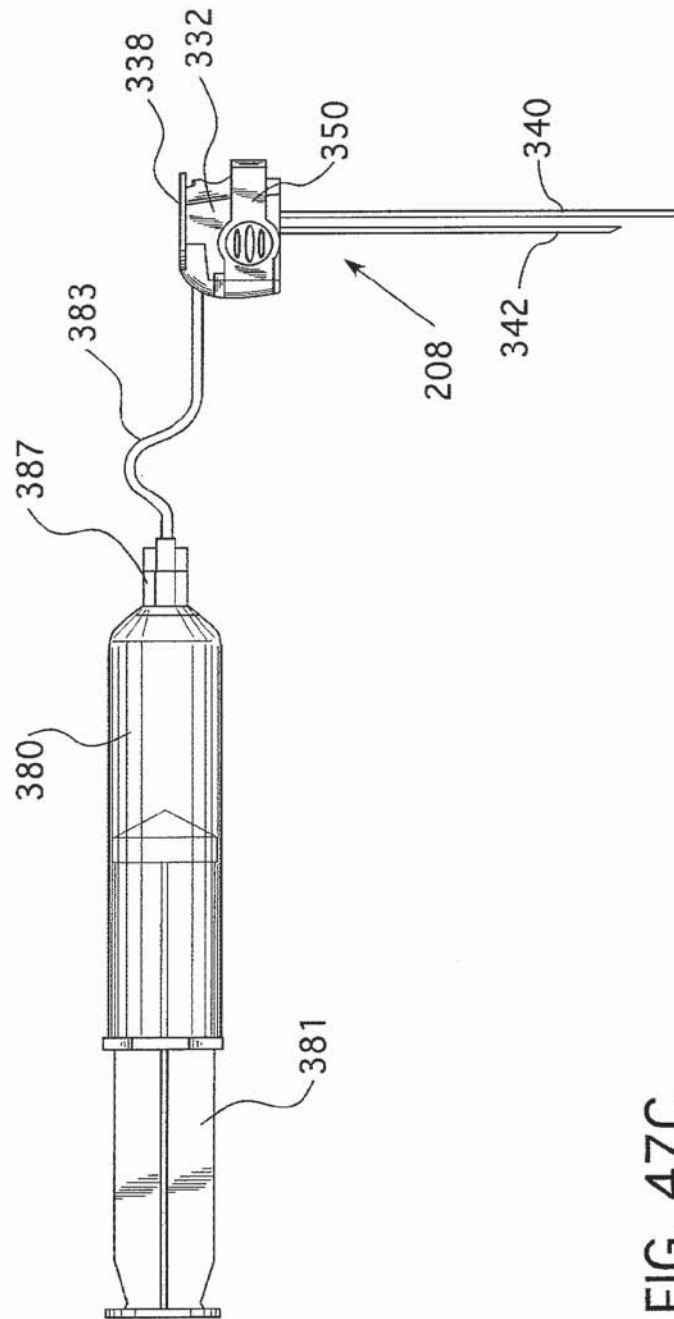


FIG. 47C

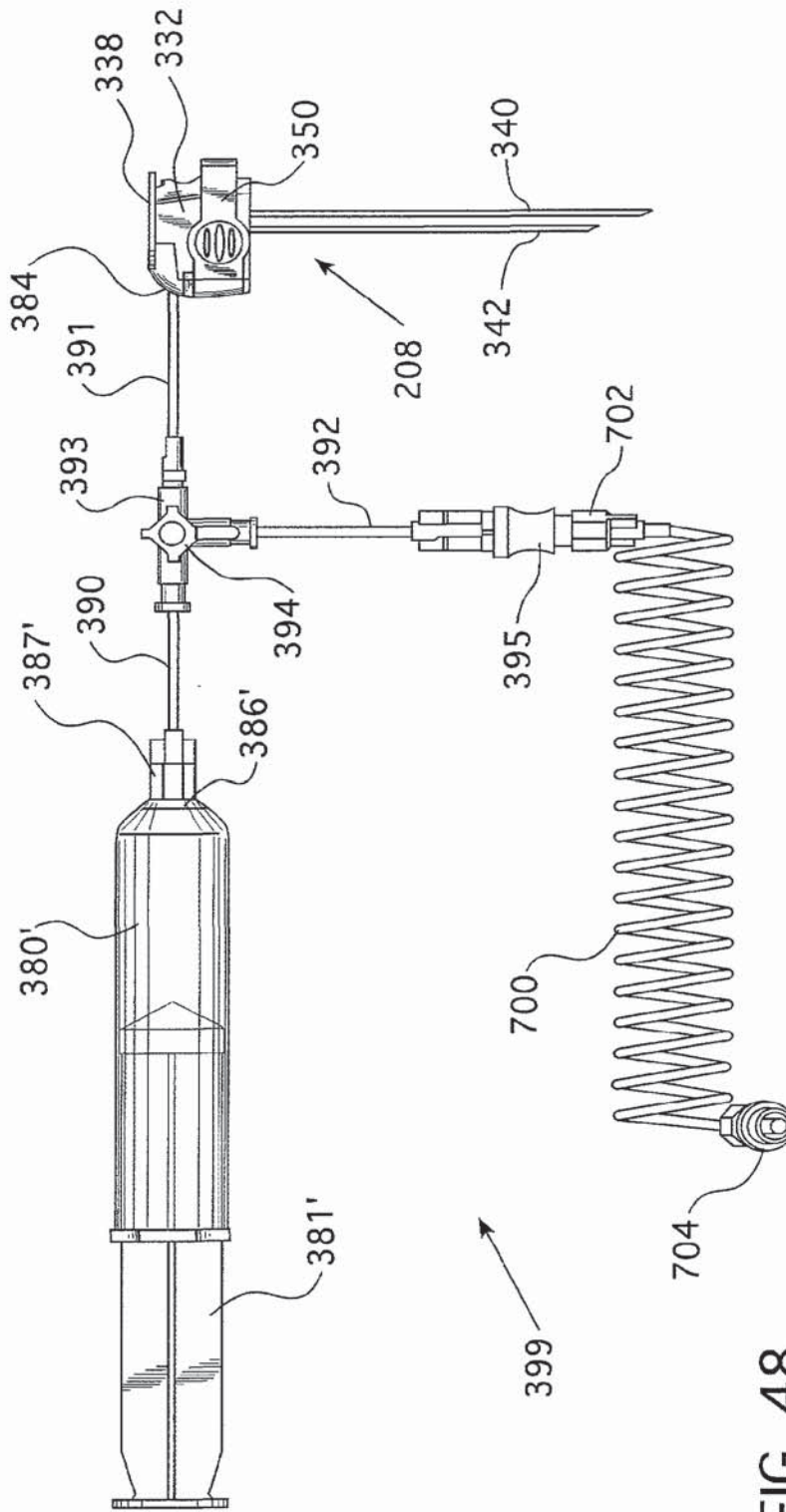


FIG. 48

12

EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application number: 85105293.6

61 Int. Cl.⁴: **A 61 M 5/14**

22 Date of filing: 30.04.85

30 Priority: 01.05.84 US 805758

43 Date of publication of application:
06.11.85 Bulletin 85/45

84 Designated Contracting States:
BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Applicant: **E.R. Squibb & Sons, Inc.**
Lawrenceville-Princeton Road
Princeton, N.J. 08540(US)

72 Inventor: **Bergner, Brian Clarence**
263 Glenn Avenue
Lawrenceville New Jersey 08540(US)

74 Representative: **Vossius Vossius Tauchner Heunemann**
Rauh
Siebertstrasse 4 P.O. Box 86 07 67
D-8000 München 86(DE)

64 **Strontium-rubidium infusion system.**

67 This novel strontium-rubidium infusion system includes means for generating a solution containing Rubidium-82, measuring the radioactivity in the solution, and infusing it into a patient in order to perform various studies on the patient's heart. The new system includes a wash syringe which can be used by a physician to manually inject a bolus containing a large amount of radioactivity directly into a patient in order to perform first pass ventriculography studies.

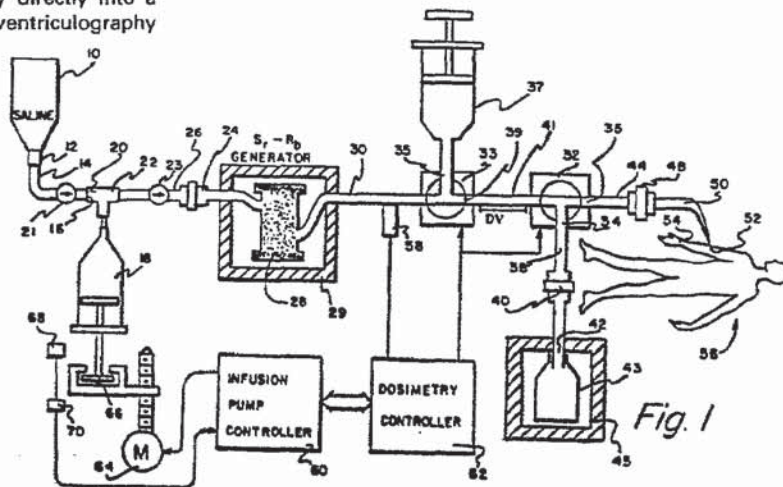


Fig. 1

-1-

STRONTIUM-RUBIDIUM INFUSION SYSTEM

The present invention relates to a strontium-rubidium infusion system. More specifically, it relates to a strontium-rubidium infusion system which has an in-line, real time dosimetry system which can be used to infuse patients with Rubidium-82, particularly for first pass ventriculography studies. More precisely, the present invention provides a strontium-rubidium infusion system comprising:

(a) means for generating rubidium-82 in a solution which can be infused into a patient;

(b) means for collecting a predefined volume of solution containing rubidium-82;

(c) means for measuring the radioactivity present in said predefined volume before it is infused into said patient; and

(d) means for quickly infusing said predefined volume of rubidium-82 into said patient as a single bolus.

The present application is related to European Patent Application 84301269.1, entitled DOSIMETRY SYSTEM FOR STRONTIUM-RUBIDIUM INFUSION PUMP, filed February 27, 1984 and published September 5, 1984 under No. EP 0117752 A2.

-2-

Current statistics show that approximately one-third of all deaths in the United States are related to coronary artery disease. See, for example, Pohost, G., McKusick, K., and Strauss, W., "Physiologic Basis and Utility of Myocardial Perfusion Imaging", Proceedings of the Second International Symposium on Radiopharmaceuticals, Society of Nuclear Medicine, New York 1979, pp. 465-473. This fact has prompted extensive research to more efficiently diagnose and manage this disease. Recent advances in radiopharmaceutical development and instrument design have established myocardial scintigraphy as an important new approach for evaluating coronary artery disease and myocardial perfusion. See, for example, Pierson, R., Friedman, M., Tansley, W., Castellana, F., Enlander, D., and Huang, P., "Cardiovascular Nuclear Medicine: An Overview", Sem. Nucl. Med.,

5

. 10

15

-3-

9, 224-240 (1979); Leppo, J., Scheuer, J., Pohost, G., Freeman, L., and Strauss, H., "The Evaluation of Ischemic Heart Disease Thallium-201 with Comments on Radionuclide Angiography"; Sem. Nucl. Med., 10, 115-126 (1980); Vogel, R., "Quantitative Aspects of Myocardial Perfusion Imaging", Sem. Nucl. Med., 10, 146-156 (1980); Chervu, R., "Radiopharmaceuticals in Cardiovascular Nuclear Medicine", Sem. Nucl. Med., 9, 241-256 (1979); and Pitt, B., and Strauss, H., "Cardiovascular Nuclear Medicine", Sem. Nucl. Med., 7, 3-6 (1977).

Myocardial scintigraphy studies have been performed with several isotopes of potassium, rubidium, cesium, and thallium (Tl-201), although the usefulness of all of these nuclides is limited by their non-optimal physical properties. In spite of its long half-life and low-gamma energy, Tl-201 is currently the most widely used agent for myocardial imaging. See, for example, Poe, N., "Rationale and Radiopharmaceuticals for Myocardial Imaging", Sem. Nucl. Med., 7, 7-14 (1977); Strauss, H. and Pitt, B., "Thallium-201 as a Myocardial Imaging Agent", Sem. Nucl. Med., 7, 49-58 (1977); Botvinick, E., Dunn, R., Hattner, R., and Massie, B., "A Consideration of Factors Affecting the Diagnostic Accuracy of Tl-201 Myocardial Perfusion Scintigraphy in Detecting Coronary Artery Disease", Sem. Nucl. Med., 10, 157-167 (1980); and Wackers, F., "Thallium-201 Myocardial Scintigraphy in Acute Myocardial Infarction and Ischemia", Sem. Nucl. Med., 10, 127-145 (1980).

In diagnostic procedures in which the heart is involved, it is desirable for a diagnostician to be able to view a patient's heart. Heretofore, various radioactive materials have been used

-4-

together with radiological procedures for viewing internal organs of patients. It has been difficult, however, to view a heart, because the radioactive substances which could be used for viewing the heart have had a very long half-life. Thus, using them with patients has involved an element of danger and each use reduces the number of times that a patient could be infused within any given time period. It would, therefore, be desirable to have a diagnostic apparatus and procedure which could be used with relative safety for viewing the heart.

Rubidium-82 is a potassium analog. That means it acts in a manner similar to potassium when it is infused into a patient. Thus it builds up at a very rapid rate, i.e., within seconds, in the patient's heart. Rubidium-82 also has the advantage of having a very short half-life, approximately 76 seconds. Therefore, it decays after a very short period of time following entry into the body, thereby allowing numerous procedures to be performed within a relatively short time period in a given patient. Rubidium-82 also has the advantage of being observable using a modified gamma camera, such as a gamma camera of the type manufactured by Searle Radiographics, Inc., called the PHO Gamma IV. A problem with using Rubidium-82 in a patient involves measuring the amount of radiation infused into the patient. In view of the very short half-life of Rubidium-82, it has heretofore been impractical to measure the radioactivity of a particular dose and to then infuse it into the patient using conventional means. An accurate method for measuring the amount of radiation being infused into the patient would

be highly desirable for this particular application.

The availability of improved instrumentation has stimulated interest in the use of the positron emitter, Rubidium-82, for myocardial imaging. See, for example, Beller G., and Smith, T., "Radionuclide Techniques in the Assessment of Myocardial Ischemia and Infarction", *Circulation*, 53 (3, Supp. 1) 123-125 (1976); Budinger, T., Yano, Y., Derenzo, S., et al., "Myocardial Uptake of Rubidium-82 Using Positron Emission Tomography", *J. Nucl. Med.* 20, 603 (1979); Budinger, T., Yano, Y., Derenzo, S., et al., "Infarction Sizing and Myocardial Perfusion Measurements Using Rb-82 and Positron Emission Tomography", *Amer. J. Cardiol.*, 45, 399 (1980). Rubidium-82, an analog of the alkali metal potassium, is rapidly cleared from the blood and concentrated by the myocardium. The short half-life of the Rubidium-82 (76 sec) offers the unique advantage of permitting repeat perfusion and blood flow studies in patients whose clinical status is rapidly changing.

Rubidium-82 is produced by the decay of its parent, strontium-82. E. R. Squibb and Sons, Inc. has developed a Rubidium-82 generator and infusion system which yields an isotonic saline solution of Rubidium-82 at physiological pH for rapid administration. In animal experiments, the safety and myocardial uptake of Rubidium-82 has been demonstrated. Therefore, this agent has been selected as a candidate for clinical trials.

In the European patent application identified above, a system for infusing Rubidium-82 into a patient while measuring the dose going into the patient

was described. That system is useful in myocardial scintigraphy studies. In a modification to that system, described herein, a system which permits both myocardial scintigraphy studies, as well as
5 first pass ventriculography studies, is described.

In accordance with the present invention, a strontium-rubidium infusion system is described. The system includes means for generating
10 rubidium-82 in a solution which can be infused into a patient. In particular, the strontium-rubidium generator, described above, is typically used. Generated rubidium-82 is then collected in a piece of tubing having a predefined volume. This tubing
15 is called the "dose volume" tubing, and it contains the dose volume of rubidium-82 solution which is to be infused.

The system also includes means for measuring the radioactivity present in the dose volume before
20 the dose volume is infused into the patient and a wash syringe for quickly infusing the dose volume into the patient as a single bolus.

In the Drawings:-

25 FIG. 1 is an overall schematic diagram of the strontium-rubidium infusion system of the present invention;

FIG. 2 is a front view of the infusion pump control used with the strontium-rubidium infusion
30 system;

FIG. 3 is a front view of the dosimetry control used with the strontium-rubidium infusion system;

35 FIG. 4 is a graph of radioactivity measured (on the y-axis) by the dosimeter probe versus time

-7-

(on the x-axis);

FIG. 5 is a perspective view of the dosimetry probe;

5 FIG. 6 is a schematic diagram of the interface between the dosimetry probe of FIG. 4 and the dosimetry control circuitry;

FIG. 7 is a schematic diagram of the circuit for the Single Channel Analyzer used to convert and shape the raw pulses from the dosimetry probe of
10 FIG. 4;

FIG. 8 is a schematic diagram of the circuit for the Multiply-Divide circuit used to carry out the formula which converts pulses from the Single Channel Analyzer into radioactivity present in
15 front of the dosimetry probe;

FIG. 9 is a schematic diagram of one of the Display Controller circuits used to interface the switches and the displays to the other circuitry;

FIG. 10 is a schematic diagram of the Dose
20 Rate circuit used to provide a display of the amount of radiation present in the eluate;

FIG. 11 is a schematic diagram of the Control Circuit which oversees the operation of the remainder of the circuitry; and

25 FIG. 12 is a schematic diagram of a valve driver circuit.

Referring now to FIG. 1, a saline bag 10 is connected, through a bullet nose fitting 12 and a
30 piece of tubing 14, to a T-shaped two-way check valve 16 having three arms. A first arm 20 is attached to a one-way valve 21 which permits saline to enter the check valve 16, but does not allow it to exit back into the tubing 14. A second arm 22
35 includes a check valve 23 which permits saline to

exit from the check valve 16 into a filter 24 through a tube 26, but does not allow it to re-enter the check valve 16 from the tube 26. An automatic syringe 18, connected to the check valve 5 16 fills from the saline bag 10 and pumps out through the tubing 26 into the filter 24. Saline pumped through the filter 24 enters a strontium-rubidium generator 28 which is of the type described more fully in U. S. Patent 10 4,405,716, issued September 27, 1983, entitled ⁸²Rb GENERATING METHOD AND ELUENT. The generator 28 is preferably enclosed in a lead shield 29.

Saline pumped through the strontium-rubidium 15 generator 28 exits the generator 28 through tubing 30 containing Rubidium-82. The tubing 30 is connected to a diverter valve 33 having a first arm 35 which connects to a manually operated wash syringe 37. The remaining arm 39 is connected to a 20 diverter valve 32 through a length of tubing 41 which is called the "dose volume" tubing 41, which has a length, DV. The length, DV, of the dose volume tubing, times its cross-sectional area, gives its volume, hereinafter referred to as the 25 "dose volume".

Diverter valve 32 has a first arm 34 which leads through tubing 38, an antibacterial filter 40, through a tube 42, and ultimately to a waste collection container 43. The waste collection 30 container 43 is preferably enclosed in a lead shield 45. A second arm 35 of the diverter valve 32 is connected through tubing 44, an antibacterial filter 48, additional tubing 50, and into an infusion needle 52. The infusion needle 52 is 35 typically inserted into the arm 54 of a patient 56.

In the preferred embodiment of the invention, the check valve 16 is a dual back check valve of the type made by Beckton Dickenson Inc., and the antibacterial filters 24, 40, 48 are of the type made by Schleicher & Schull as their type 5 FP030/3.

In the operation of the device to perform first pass ventriculography studies, the amount of radioactivity in the saline eluted from the strontium-rubidium generator 28 must be measured. 10 Accordingly, a dosimetry probe 58 is placed adjacent to the tubing 30 where it measures the radioactivity of the rubidium-containing saline as it enters the the diverter valve 33. The diverter 15 valve 33 is a three-part valve which permits flow from either the generator to the diverter valve 32 or from the wash syringe 37 to the diverter valve 32.

The diverter valves 32, 33 are connected to 20 a dosimetry controller 62 for automatic operation. The operation of the dosimetry controller 62 will be further explained hereinafter. Based upon the signal sent by the dosimetry controller 62 to the valves 32, 33, the elution from the generator 28 is 25 directed through the valves 32, 33 and the dose volume tubing 41 into the waste container 43 until such time as the minimum dose rate is met. Once the minimum dose rate for a first pass study has been reached, the dosimetry controller 62 starts 30 integrating patient volume and dose to fill the dose volume tubing 41 with highly radioactive eluate. At that point, the valve 33 is switched to open the valve between the dose volume tubing 41 and the wash syringe 37 and close the valve leading 35 through tubing 30 to the generator 28. Similarly,

-10-

the diverter valve 32 is switched from the waste position to the patient position, and the physician performing the study quickly injects saline from the wash syringe 37 directly into the patient 56.

5 That operation performs a number of different functions. In particular, it pushes the dose volume of radioactive eluate from the dose volume tubing 41 into the patient as a single highly radioactive bolus. Thereafter, the remaining

10 saline in the wash syringe 37 clears the lines 41, 44, 50, purging them of radioactivity.

An advantage of the wash solution clearing the patient line of radioactivity is that the line does not "glow" in photos taken of the patient.

15 Such a glowing interferes with data from the patient. An advantage of using the manually operated wash syringe 37 is that it allows a high infusion rate, on the order of 300 milliliters per minute, rather than about 50 milliliters per minute

20 which can be obtained through automatic operation. The dose volume line 41 is typically of a length such that, together with its diameter, it holds between 3 and 10 ccs of fluid. Accordingly, it could be 3 to 4 feet long. Because of the length

25 of the dose volume line 41, the dose volume line 41 can be placed within a standard dose calibrator of the type normally used in such studies. Accordingly, while the probe 58 and associated electronics are used to determine when to switch

30 the divertor valves 32, 33 and while the electronics of the present device can also be used to measure the dose which is to be infused into the patient 56, a standard dose calibrator can also be used in first pass ventricularography applications.

35 As will be explained hereinafter, the

present device can also be used in performing myocardial perfusion studies of the type described in the patent applications referred to earlier.

In order to use the infusion system, various
5 procedures must be performed and controlled. In particular, the syringe 18 must be purged of air, and filled with saline, and the diverter valves 32, 33 must be positioned. These operations are contingent upon a number of factors including the
10 total volume to be infused into the patient 56, the total dosage to be infused into the patient 56, the minimum radioactivity which must be present in the tubing 30 before any eluate is infused into the patient 56, the total volume to be infused (Note:
15 The total volume eluted may differ from the total volume infused into the patient 56 as some volume is likely to be diverted to waste.).

The foregoing parameters may be altered from the front panel of two different controllers shown
20 in FIGS. 2 and 3. These are the infusion pump controller 60 and the dosimetry controller 62, respectively. The infusion pump controller 60 controls the mechanical movement of the syringe's plunger 66 via a stepping motor 64 which is
25 connected to the plunger 66.

In the preferred embodiment of the invention, the syringe 18 is a sterile, disposable plastic syringe of the type made by Sherwood Medical and designated as Part. No. 881-514031.
30 The infusion pump controller 60 limits the movement of the syringe plunger 66 based upon optical limit detectors 68, 70 which limit the fully displaced and fully extended positions of the plunger 66, respectively. The volume control function
35 performed by the infusion pump controller 60 is

-12-

accomplished by counting the number of pulses sent to the stepping motor 64.

With reference to FIG. 2, the front panel of the infusion pump controller 60 is shown. The
5 infusion pump controller 60 includes an on/off power switch 72 which is used to turn on the power to the unit.

A set of thumbwheel switches 74 is used to select the total volume (ml) to be eluted. An LED
10 display 76 shows the total volume (ml) which has been eluted. A momentary contact push-button switch 78 is used to start and to stop the movement of the plunger 66 in the forward (inject) direction.

15 A set of push-button potentiometers comprise the Flow Rate Control 80 which is used to determine the volume per unit time which is infused. The Flow Rate Control 80 sets the pulse rate into the stepping motor 64. An LED 82 lights when the end
20 of travel of the plunger 66, as indicated by the optical limit detectors 68, 70 is reached. A pair of momentary contact push-button switches 84, 86 are used to control the purge and refill functions, respectively, of the syringe 18. Thus, if the
25 purge control switch 84 is pushed, and held, the plunger 66 continues to move in the forward direction until it reaches the forward limit detector 68. Similarly, while the refill control switch 84 is pressed and held, the plunger 66
30 continues to move toward the rear limit detector 70. The speed of movement of the plunger 66 during purge and refill operations are controlled by adjustable screw-type potentiometers 88, 90, respectively.

35 The infusion pump controller 60 is comprised

of a Superior Electric Company STM103 Translator
Module which is interfaced to provide signals
representative of flow rate, volume eluted, and
injection. It is also interfaced to be remotely
5 controlled. A pulse called "INIT" indicates that
the Translator Module has been powered. The "INIT"
pulse is used to reset the displays on the
dosimetry module. An "INJECT" signal indicates
that the pump is injecting. Output pulses,
10 corresponding to .1 ml steps of the syringe 18, are
provided. An "End of Elution" signal is used to
remotely disable the infusion pump controller 60.

With reference now to FIG. 3, the dosimetry
controller 62, is comprised of a number of LED
15 displays and thumbwheel switch sets. In addition,
the dosimetry controller 62 includes an on/off
switch 92 for providing power to the unit.

The first set of thumbwheel switches 94 is
used to set the volume (ml) to be infused into the
20 patient 56. The LED display 96, immediately above
the thumbwheel switches 94, displays the volume of
eluate which has been infused into the patient 56.

The thumbwheel switches 98 are used to set
the total dose (mCi) which is to be infused into
25 the patient 56 and the LED display 100 immediately
above the total dose thumbwheel switches 98
displays the total dose which has been infused into
the patient 56. Similarly, the thumbwheel switches
102 are used to set the dose rate (mCi/sec.) which
30 is to be used to determine when to switch the
diverter valve 32 from the waste position to the
patient 56 position. The actual dose rate which is
present in the eluate within the tube 30 in front
of the dosimetry probe 58 is displayed on the LED
35 display 104. The description of the dose present

in the eluate at any given time from the start of infusion will be provided hereafter. The dosimetry controller 62 further comprises a pair of LED's 106, 108 which indicate the position of the diverter valves 32, 33. Only one of these two

5 LED's 106, 108, should be on at any given time.

While the normal position of the diverter valves 32, 33 is toward waste from the generator 28, except when eluate is being manually infused

10 into a patient 56, provision must be made to clear the tubing 44, 50 of any air prior to infusing a patient 56. Accordingly, the dosimetry controller 62 includes a toggle switch 110 which is used to hard wire the diverter valve 32 in the patient 56

15 position.

The present preferred embodiment of the invention also includes a set of thumbwheel switches 112 which are used to set the flow rate which will be used in internal calculations of

20 dosimetry controller 62. It is presently anticipated by the inventor that a future version of the present invention will include automatic means for determining the flow rate based upon the settings used in the infusion pump controller 60.

Referring now to FIG. 4, a graph of the radioactive dosage present in the tubing 30 in front of the dosimetry probe 58, is shown. In the graph, the dosage is measured on the y-axis and time is measured on the x-axis. The time is

30 referenced with zero being the time that the start/stop inject button 78 on the infusion controller 60 is pushed to commence infusion.

For approximately 10 seconds there will be no radioactivity present in the eluate from the strontium-rubidium generator 28. Thereafter, the

35

dose rate rises at a rapid rate up to a maximum, after which the dose rate falls to a level value indicative of the steady state regeneration rate of the Sr-Rb generator 28. Thus, when the infusion
5 starts, there is a delay initially as the dose rate builds up, a reduction in dosage after the generator 28 is partially eluted, and then there is a dosage representative of the steady state regeneration rate of the generator 28.

10 The setting of the dose rate thumbwheel switches 102 tells the dosimetry controller 62 at what point along the upward slope of the dosage curve to start integrating the patient volume (i.e., the volume in dose volume line 41 which will
15 be infused into the patient 56) and the patient dose. At that point the dose indicated by the LED's 100 will start accumulating from zero, where it had been until that point. Similarly, the patient 56 volume indicated by the LED's 96 will
20 start to accumulate as of that time.

Once highly radioactive eluate is infused into the dose volume line 41 it continues to be infused until one of various stop indications occurs. In particular, when the total patient 56
25 dose, set by the thumbwheel switches 98, is reached, the diverter valve 32 is opened to the patient position, diverter valve 33 is closed from the generator 28 and opened to the wash syringe 37, and the stepping motor 64 stops, thereby preventing
30 further infusion. Similarly, the diverter valves 32, 33 are switched, and the stepping motor 64 is stopped when the patient volume 96, preset by the thumbwheel switches 94 reaches its preset value or after the total volume to be eluted, set by the
35 volume thumbwheel switches 74 reaches its preset

value; or when the purge limit optical stop 68 of the syringe 18 is reached; or if the start/stop inject button 78 is pushed. Any of the foregoing events causes the diverter valves 32, 33 to switch, and causes the stepping motor 64 to stop. Note, however, that the purge and refill switches 84, 86 are disabled as of the time that the start/stop inject button 78 is pushed to commence the infusion.

10 Quantizing Radioactivity in a Liquid Stream

In order to measure the radioactivity in the saline solution which passes through the line 30 in front of the dosimetry probe 58, it is necessary to count the number of disintegrations which occur in front of the probe 58, while at the same time keeping track of the flow rate of the saline through the tube 30. Given that these quantities are known, it is possible to measure the total activity in milliCuries (mCi) in accordance with the following formula:

$$A = \frac{(C)(F)}{(V)(E)(CM)(Y)}$$

- Where, A = total activity (mCi);
- C = net counts;
- 25 F = flow rate (ml/min);
- V = volume in detector view (ml);
- E = net efficiency (counts per minute/disintegration per minute);
- CM = disintegrations/minute to
- 30 milliCurie conversion factor; and
- Y = net yield of photon.

In the case of the present invention, the above formula can be simplified to:

$$A = \frac{(C)(F)}{K}$$

-17-

Where, A = total activity (in milliCuries);
C = net counts (from probe);
F = the flow rate; and
K = the calibration factor.

5 As noted, the calibration factor, K, takes
into account the volume in the detector's view, the
net efficiency of the probe, the conversion factor
in terms of disintegrations per minute to
10 milliCuries, and the net yield of photons. These
factors are substantially constant for any given
probe and tubing combination for a reasonable
amount of time. Accordingly, provision is made on
the circuit board to adjust the calibration
factor, K, when the instrument is serviced.
15 However, the calibration factor, K, is not user
adjustable in the normal course of operation.

Dosimetry Probe

Referring now to FIG. 5, the dosimetry
probe 58 is comprised of a photomultiplier tube
20 120, such as the RCA C83009E 14 mm diameter
10-stage photomultiplier tube manufactured by the
Electro Optics Division of RCA Corporation in
Lancaster, Pennsylvania. The photomultiplier tube
120 has a face 122 through which input signals in
25 the form of light are received. On the face 122, a
plastic scintillator 124, such as a Nuclear
Enterprises Type 102A manufactured in Edinburgh,
Scotland, is mounted. In the preferred embodiment
of the invention, the plastic scintillator 124 is
30 glued or bonded to the face 122 of the
photomultiplier tube 120. After the plastic
scintillator 124 has been bonded to the face 122 of
the photomultiplier tube 120, an aluminum foil
covering (not shown) is placed over the face end of
35 the photomultiplier tube 120, including the plastic

scintillator 124. The purpose of the aluminum foil covering is to reflect back into the tube 120 any light which scintillates from the plastic scintillator 124 away from the tube 120. In addition, the aluminum foil covering prevents any stray light which might come into the area of the face 122 from getting into the tube 120. Following the application of the aluminum foil, a light tight material, such as black electrical tape is wrapped over the aluminum foil covered tube 120 in order to further prevent any light from entering into the tube 120. The tape-wrapped tube 120 is then inserted into a mu metal shield 126 which is intended to prevent any electromagnetic radiation effects from affecting the output of the dosimetry probe 58. In the preferred embodiment of the invention, the dosimetry probe 58 is plugged into a standard photomultiplier tube socket base 128 containing a standard resistive biasing network.

20 Dosimetry Circuitry

Referring now to FIG. 6, the photomultiplier tube socket base 128 includes a resistive network containing biasing resistors for placing appropriate bias voltages on the ten dynodes in the photomultiplier tube 120. Accordingly, the high voltage connection to the photomultiplier tube base 128 is automatically biased to provide appropriate operating voltages to the photomultiplier tube 120. The high voltage supply 130 used in the preferred embodiment of the invention is a 0-1000 volt, adjustable Bertan PMT-10A-P power supply manufactured by Bertan Associates, Inc., Three Aerial Way, Syosset, New York. In the present application, the high voltage supply 130 is adjusted to provide an output voltage

of 950 volts. The photomultiplier tube socket base 128 is an RCA photomultiplier tube socket base, Part No. AJ2273.

5 An output signal goes from the dosimetry probe 58 on a line 132 to a coupling network comprising a pull up resistor 134, a coupling capacitor 136, and a output resistor 138. Accordingly, an AC signal having a peak to peak maximum of approximately 250 millivolts with
10 negative going pulses, is provided on output line 140.

Single Channel Analyzer

Referring now to FIG. 7, the schematic diagram for a Single Channel Analyzer circuit is
15 shown. The Single Channel Analyzer is used, because the pulses on output line 140 from the Dosimetry circuitry are very sharply defined pulses which may occur at very high frequencies. In view of the fact that it is important to count all the
20 pulses, a very high speed comparator, such as an AM685 voltage comparator 142, manufactured by Advanced Micro Devices, 901 Thompson Place, Sunnyvale, California, with emitter-coupled logic (ECL) output, or other suitable very high speed
25 comparator, must be used.

A biasing network 141 consisting of a series of resistors and capacitors is used as one input to the comparator 142. In view of the fact that the pulses which are handled by the comparator 142 are
30 of very short duration, a one-shot circuit 144, comprised in the preferred embodiment of the invention, of a Motorola Type 1670 master-slave flip-flop integrated circuit, is used to stretch the pulse width up to a uniform pulse width of
35 approximately 50 nanoseconds. The output signal

from the one-shot 144 is fed into a programmable divide-by-N circuit 146, which in the preferred embodiment of the invention is comprised of a Motorola Type 10136 universal hexadecimal counter integrated circuit. The divide-by-N circuit 146 is programmable. Accordingly, a very high pulse repetition rate coming into the comparator with very short pulse widths is reformed by the one-shot to have wider, uniform pulses, and the input signal is further reformed by the divide-by-N circuit to bring the pulse repetition rate down into any desirable range. In particular, outputs of the divide-by-N circuit 146 are provided for N equal to 2, 4, 8, and 16.

Up through this point in the circuit, the devices have all been of ECL type in order to be able to handle the very high speed pulses which are detected by the dosimetry probe 58. In view of the fact that it is conventional to use transistor-transistor-logic (TTL) integrated circuits, a type 10125 ECL-to-TTL level converter circuit 150 is hooked to the output of the divide-by-N circuit 146. Thus, the ECL-to-TTL level converter circuit 150 transforms the ECL signal levels into TTL signal levels for further processing. The TTL outputs leave the ECL-to-TTL level converter circuit 150 on four lines 152, 154, 156, 158, which correspond to the TTL level of the counts into the Single Channel Analyzer divided by 2, 4, 8, and 16, respectively. The counts out on the lines 152-158 will be referred to hereafter as the "net counts".

Multiplier-Divider Circuit

Referring now to FIG. 8, there is a Multiplier-Divider circuit 160 which converts the

-21-

net counts from the Single Channel Analyzer circuit, described above, into a meaningful quantity (milliCuries). The Multiplier-Divider circuit 160 accepts the "net counts" on an input
 5 line 162 which is connected to one of the lines 152-158 from the Single Channel Analyzer (i.e., the raw counts converted into TTL levels and then divided by 2, 4, 8, or 16) and multiplies them by the eluate Flow Rate divided by 100. The result is
 10 then divided by a constant, K, in order to carry out the formula:

$$A = \frac{(N)(F)}{K}$$

Where, A = total activity (in milliCuries);
 15 N = net counts (from Single Channel Analyzer);
 F = Flow Rate; and
 K = the calibration factor.

The net counts, N, are first multiplied by a two digit number corresponding to the eluate Flow Rate (entered on the Flow Rate thumbwheel switches 112A, 112B, corresponding to the most significant digit (MSD) and the least significant digit (LSD), respectively, the thumbwheel switches 112A, 112B
 25 are on the front panel of the dosimetry controller 62, shown in FIG. 3. The multiplication is accomplished by cascading two TTL Synchronous Decade Rate Multiplier circuits (F74167), and sending their outputs through a NAND gate 168. The
 30 resulting output corresponds to F_{out} , where:

$$F_{out} = \frac{(N)(F)}{100}$$

The output pulses are of varying duration, so they are next fed through a pair of one-shots

-22-

which process them to have a fixed duration. In the preferred embodiment of the invention, the first one-shot is comprised of one-half of an SN74123 integrated circuit 170. The first one-shot is negative edge triggered, and it provides a pulse output of approximately 200 nanoseconds. Its output is double buffered through buffers 172, 174 into a second one-shot which is comprised of one-half of a CD4098BE integrated circuit 176 in order to increase the width of the output pulses, so they will be acceptable to a CMOS divider integrated circuit 178. The second one-shot is configured to be leading edge triggered.

The output of the second one-shot is then divided by the calibration factor, K, which may have a range of between 3 and 9,999. A CD4059A integrated circuit 178 is used as a programmable divide-by-N counter. Programming is accomplished via a series of 16 DIP switches 180 mounted on the printed circuit card. Each set of four switches corresponds to the BCD settings for 1's, 10's, 100's and 1000's. Pull up resistors (not shown) are employed in the standard manner so that when the DIP switches are open the inputs to the divide-by-N circuit 178 are pulled high.

The output of the divider 178 has pulses of random widths, so another one-shot, made up of the second half of the CD4098BE 176 configured for leading edge triggering, is used. This one-shot provides an output pulse duration of approximately 20 microseconds. Before leaving the Multiplier-Divider circuit 160, the output is double buffered through buffers 182, 184 and the output signal on line 186 is sent to the Dose Rate circuit. There will be one dose corrected output

pulse on line 186 for each 0.01 milliCurie of activity which passes by the dosimetry probe 58.

Display Controller Circuit

Referring now to FIG. 9, the schematic diagram for a Display Controller Circuit 190 is shown. There are three Display Controller Circuits within the dosimetry controller 62. Each Display Controller 190 is used both to interface a set of thumbwheel switches 192 and to display the quantity associated with the particular set of thumbwheel switches 192. Thus, there is one Display Controller of 190 for Dose Rate (which works with thumbwheel switches 102 and LEDs 104), one for Patient Volume (which works with thumbwheel switches 94 and LEDs 96), and one for Dose (which works with thumbwheel switches 98 and LEDs 100). Each Display Controller Circuit 190 drives four seven-segment displays 194, such as MAN71 displays.

The major component of the Display Controller Circuit 190 of the preferred embodiment of the invention is an Intersil ICM7217IJI integrated circuit 196, which is a device which provides a direct interface to the seven-segment displays 194. Each Display Controller Circuit 190 allows the user to set a level, by programming binary coded decimal (BCD) thumbwheel switches 192. The levels can then be detected. In this way, a preset limit for Dose, for example, will be detected and will be used to shut down the infusion pump. For Dose Rate, the preset level is used to switch the position of the diverter valve 32, through the valve driver circuit which will be explained hereinafter. The Patient Volume can also be preset, and the infusion pump can be stopped at the preset limit.

Dose Rate Circuit

The Dose Rate circuit 200, shown in FIG. 10, provides a visual display of the amount of radiation present in the eluate. The Dose Rate circuit 200 employs a Display Controller Circuit, of the type described above. The Dose Rate display is constantly updated to provide the user with Dose Rate information. The Dose Rate circuit 200, with the Display Controller, is programmed to set a trigger level for switching the eluate from waste to the patient 56.

The Dose Rate circuit 200 uses signals from the Multiplier-Divider circuit 160, described above, and from the Control Board which will be described hereinafter. The dose corrected output pulses on line 186 from the Multiplier-Divider circuit 160 described above (i.e., 1 pulse/.01/mCi) enter the Dose Rate circuit 200, and are double buffered by buffers 202, 204. The buffered pulses are then fed through one-half of a one-shot 206, comprised of a CD4098BE integrated circuit in the preferred embodiment of the invention. The output from the one-shot 206 is gated through NAND gate 207 to the Dose Rate Display 104 since there are three Display Controller Circuits 190, which are used for Dose (circuit "A"), Dose Rate (circuit "B"), and Patient Volume (circuit "C"), the designation "B10" at the output of NAND gate 207 means pin 10 on input connector 197 (see FIG. 9).

The heart of the Dose Rate circuit 200 is an Intersil ICM7207A Oscillator Controller integrated circuit 208. This unit, along with a dual one-shot comprised of a CD4098BE integrated circuit 210, in the preferred embodiment of the invention, provides all of the control necessary for gating, storing,

and resetting the display.

The outputs of the Dose Rate Display Controller Circuit provide an easy interface to determine when a predetermined count (corresponding to the dose rate which was set on thumbwheel switches 102) has been reached, and to generate a signal which is used to enable the Dose and Patient Volume Displays, 100, 96, respectively.

In the preferred embodiment of the invention, the signal utilized to enable the Dose and Patient Volume Displays 100, 96, respectively, is derived from one half of a dual D-type flip-flop, such as a CD4013BE integrated circuit 212. The flip-flop 212 is only enabled during an injection. The enabling "INJECT" signal is generated when the pump is injecting. Once an injection is started and a user pre-set Dose Rate limit set on thumbwheel switches 102 is met, the flip-flop 212 latches a positive Q output to enable the Dose Display and the Patient Volume Display.

Control Circuit

Referring now to FIG. 11, the schematic diagram of the Control circuit 220 is shown. The purpose of the Control circuit 220 is to "oversee" all other operations. Specifically, the Control circuit 220 controls the Dose Display and Patient Volume Display. The Control circuit 220 also provides timing for resetting the Multiplier-Divider circuit 160, and it buffers various inputs and outputs to and from the infusion pump control module 60.

The basic function for turning the infusion pump off is the End of Elution signal. The End of Elution signal is derived from either the Dose Display 100 or the Patient Volume Display 96.

These displays 100, 96 are gated to begin counting once the Dose Rate trigger level, the Q output from flip-flop 212, reaches its preset limit, as defined by the Dose Rate thumbwheel switches 102. Then, 5 once the Dose or Patient Volume is met, as defined by the Dose thumbwheel switches 98 and by the Patient Volume thumbwheel switches 94, respectively, the Control circuit 220 signals the pump to stop.

10 Valve Driver Circuit

The Valve Driver circuit 230, shown schematically in FIG. 12, is used to control the switching of the diverter valves 32, 33 which direct the eluate either to the patient 56 or to 15 waste. The Valve Driver circuit 230 accepts its input from the infusion pump controller or from the Patient Line Purge Switch 110. The Patient Line Purge Switch 110 directly controls the valves 32, 33.

20 The diverter valves 32, 33 are two position valves which include electrical switches which close individually when the valves 32, 33 are fully in one of their two positions, i.e., either the patient or waste position for valve 32. Movement 25 of the valves 32, 33 from one position to the other is controlled by an AC motor which includes two windings. When the first winding is energized, the motor moves in a clockwise direction. When the second winding is energized, the motor moves in a 30 counterclockwise direction. In the preferred embodiment, one motor controls both diverter valves 32, 33. At each limit of the valves' movement, there is a microswitch 232, 234 which senses when the valve limit has been reached.

35 When one of the microswitches 232, 234 is

open, i.e. switch 232, the input to an associated inverter 236 is essentially at ground. When the switch 232 closes, the input to the inverter 236 increases to approximately five volts. After the
5 switch 232 again opens, it takes some time, due to the RC time constant of the associated resistors and capacitor, before the voltage at the input of the first inverter 236 returns to approximately zero. Accordingly, the combination of inverters
10 and the RC network to which each of the switches 232, 234 are connected acts as a switch debouncer. Thus, the output of inverter 238 will be low when switch 232 is closed and high when switch 232 is opened. Similarly, the output of inverter 240 will
15 be low when switch 234 is closed and high when switch 234 is opened.

NAND gate 242 normally has a high output voltage. Accordingly, as will be obvious to those of ordinary skill in the digital circuitry art, LED
20 106 will be on when switch 232 is closed. Otherwise, LED 106 will be off. Similarly, LED 108 will be on when switch 234 is closed. Note that these LEDs 106, 108 were previously described with reference to the dosimetry controller 62 (See FIG.
25 3).

When both switches 232, 234 are opened at the same time, there will be two high signals at the input of NAND gate 254. That will cause NAND gate 256 to trigger a monostable multivibrator
30 comprised of one half of a CD4098BE integrated circuit 258 which provides a low going output pulse having a duration of approximately 700 milliseconds in the preferred embodiment of the invention. The particular time period during which this pulse is
35 low must exceed the time period which it would take

for the diverter valves 32, 33 to be moved from one position to the other position. In the preferred embodiment of the invention the movement of the diverter valves 32, 33 takes approximately 600
5 milliseconds. The outputs from the monostable multivibrator are fed via EXCLUSIVE OR gate 260 into a D-type flip-flop 262 comprised of a CD4013BE integrated circuit. In the event that the diverter valves 32, 33 did not move from one position to the
10 other within the prescribed time period, it is presumed that a fault condition occurred, e.g. one of the diverter valves 32, 33 jammed. Accordingly, the operator is advised of the fault condition by both LEDs 106, 108 flashing simultaneously. The
15 flashing occurs as a result of the output of the flip-flop 262 which is connected on line 264 to NAND gate 242 being kept high, thereby causing NAND gate 242 to act as an astable multivibrator which oscillates between high and low outputs thereby
20 causing the EXCLUSIVE OR gates 248, 250 to change states and to flash the LEDs 106, 108.

At the same time that one output of the flip-flop 262 goes high, the other output, on line 266 goes low. The signal on line 266 is normally
25 high, as it is one input to NAND gate 268. The other input to NAND gate 268 is the "End of Elution" signal previously discussed. When both inputs to NAND gate 268 are high the output on line 270 is high. The output signal on line 270 turns
30 off the infusion pump when it is low. This is the signal which remotely controls the infusion pump, as heretofore described. Thus, in the fault condition, when the signal on line 266 goes low the infusion pump is turned off. When there is no
35 fault condition, the infusion pump will be enabled

- 29 -

when the End of Elution signal is high.

The "INJECT" line which indicates when the pump is injecting enters the Valve Controller Circuit 230 on line 252. A series of inverters are
5 used to buffer the INJECT signal in order to obtain an output on line 253. The output on line 253 is used as the input to a pair of solid state relays (not shown) which select between the two windings of the motor which drives the diverter valves 32,
10 33. Thus, when the INJECT line is low the motor drives the diverter valves 32, 33 into the Patient position, and when the INJECT line is high, the motor drives the diverter valves 32, 33 into the Waste position.

What we claim is:

1. A strontium-rubidium infusion system comprising:

(a) means for generating rubidium-82 in a solution which can be infused into a patient;

(b) means for collecting a predefined volume of solution containing rubidium-82;

(c) means for measuring the radioactivity present in said predefined volume before it is infused into said patient; and

(d) means for quickly infusing said predefined volume of rubidium-82 into said patient as a single bolus.

2. The strontium-rubidium infusion system of Claim 1 wherein said means for generating rubidium-82 in a solution which can be infused into a patient comprises a strontium-rubidium generator.

3. The strontium-rubidium infusion system of Claim 1 or 2 wherein said means for infusing said solution into a patient comprises a syringe.

4. The strontium-rubidium infusion system of Claim 3 wherein said means for infusing said solution into a patient further comprises means for electromechanically operating said syringe.

5. The strontium-rubidium infusion system of Claim 4 wherein said means for electromechanically operating said syringe comprises a stepper motor which drives means for moving the plunger of said syringe.

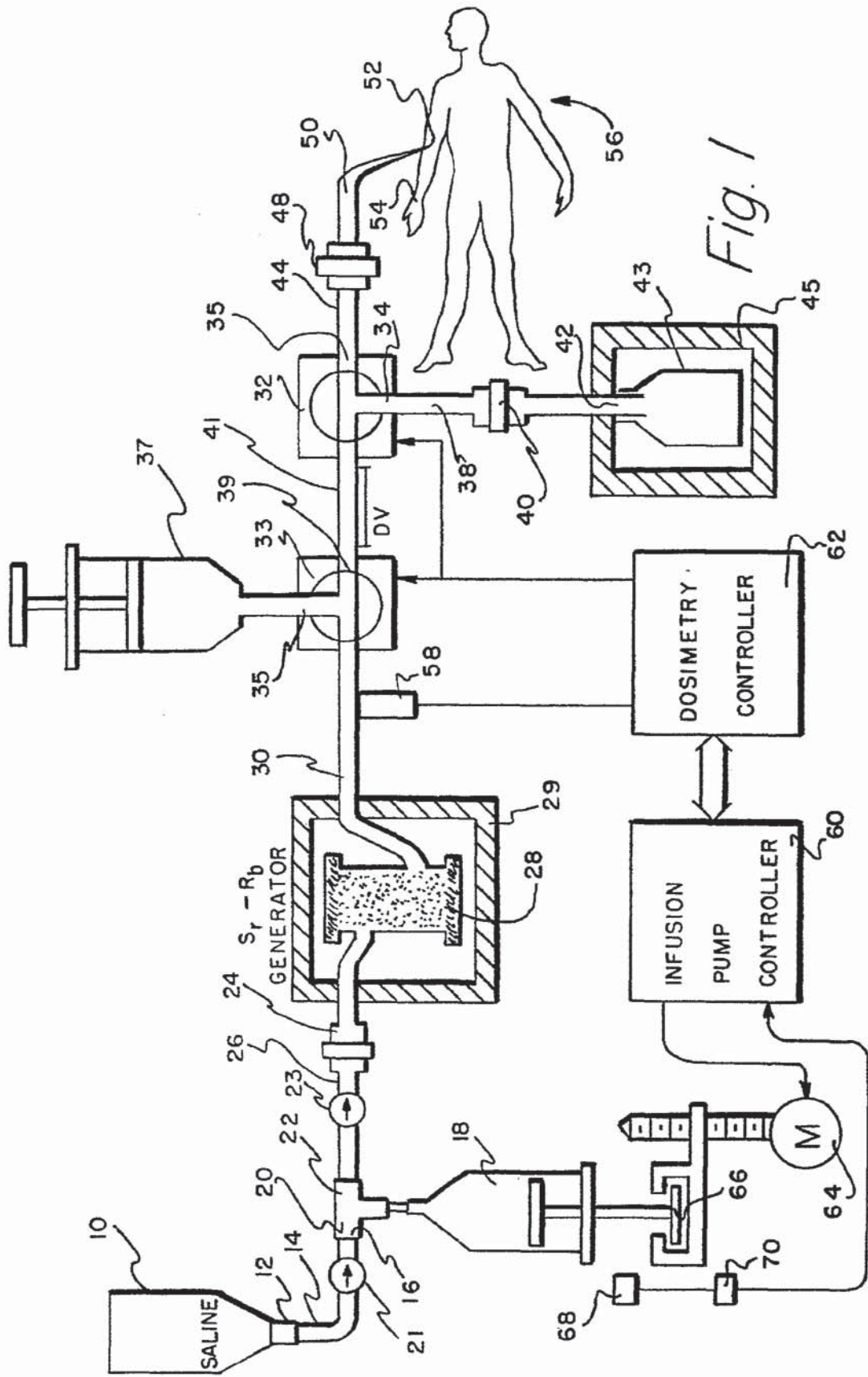
6. The strontium-rubidium infusion system of Claim 5 further comprising electronic means for controlling said stepper motor.

7. The strontium-rubidium infusion system of any one of Claims 1 to 6 wherein said means for measuring the radioactivity present in said solution as it is infused into said patient comprises a dosimetry system.

8. The strontium-rubidium infusion system of Claim 7 wherein said dosimetry system is connected to means for controlling said means for infusing.

9. The strontium-rubidium infusion system of any one of Claims 1 to 8 wherein said means for quickly infusing said predefined volume of rubidium-82 into said patient as a single bolus comprises a manually operated wash syringe.

10. The strontium-rubidium infusion system of Claim 9 wherein said manually operated wash syringe is initially filled with saline solution.



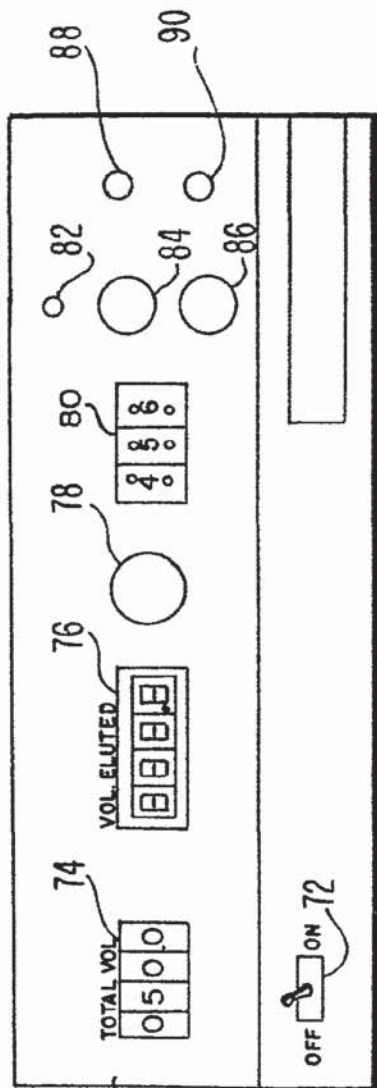


Fig. 2

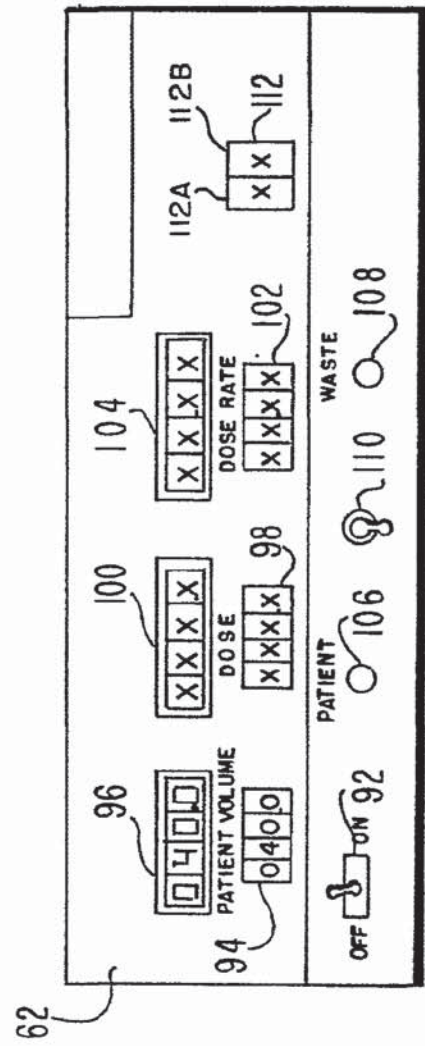
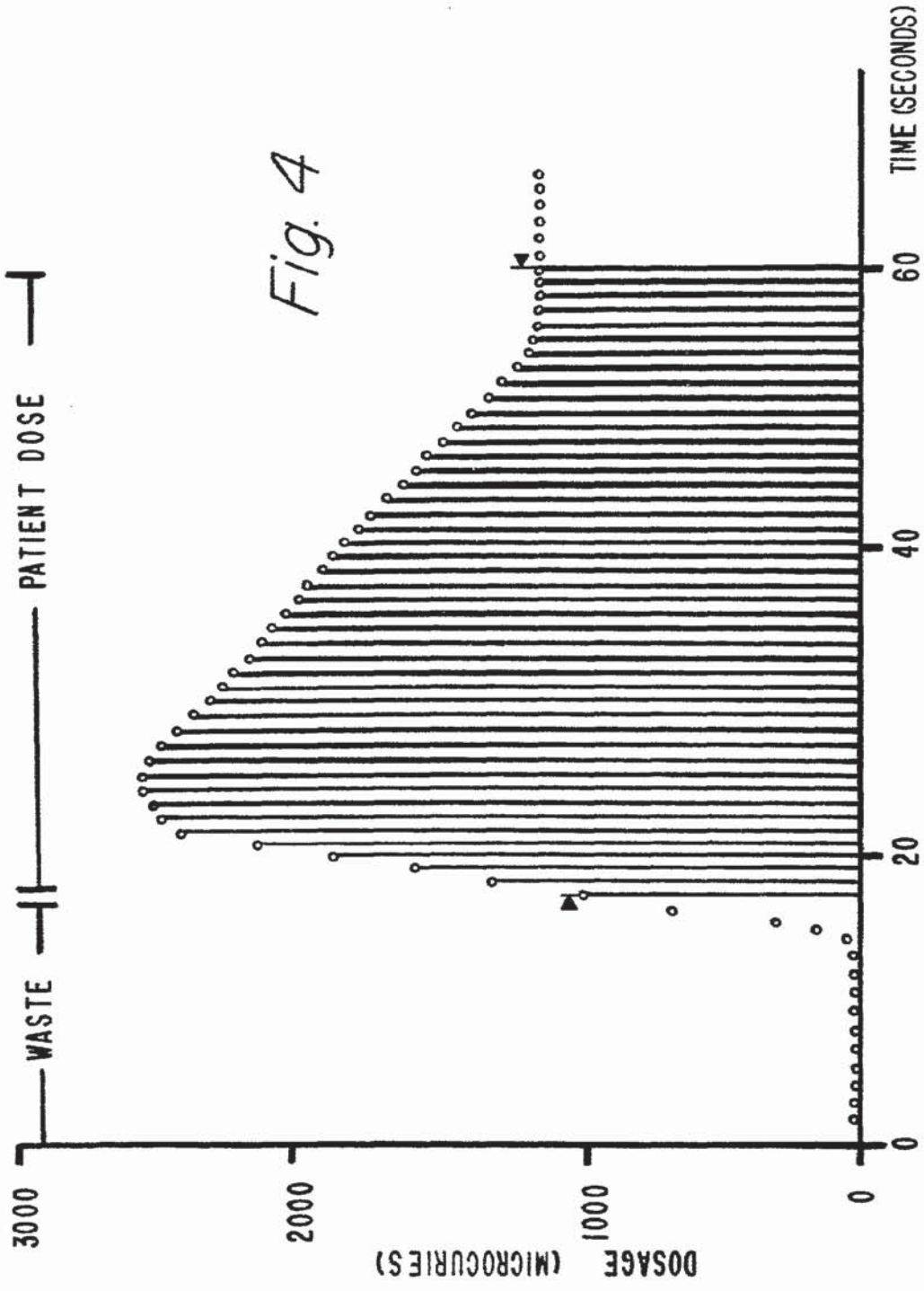


Fig. 3



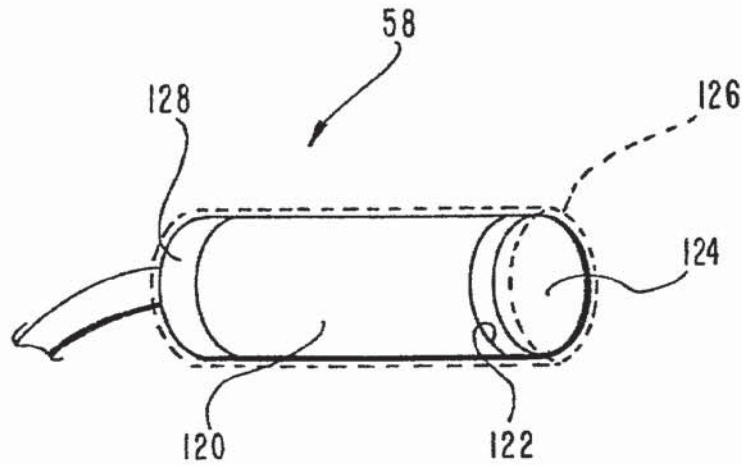


Fig. 5

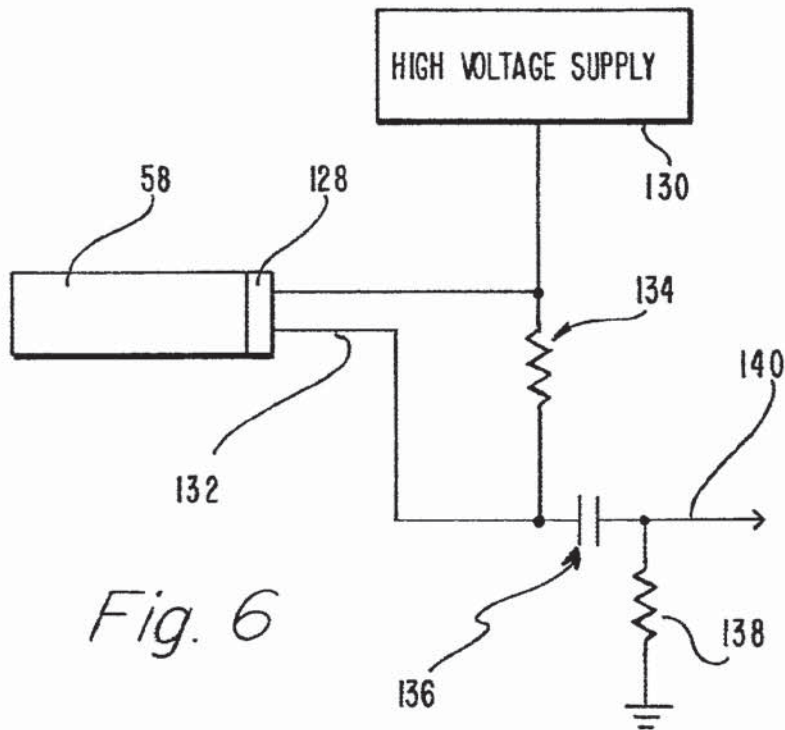


Fig. 6

5/16

0160303

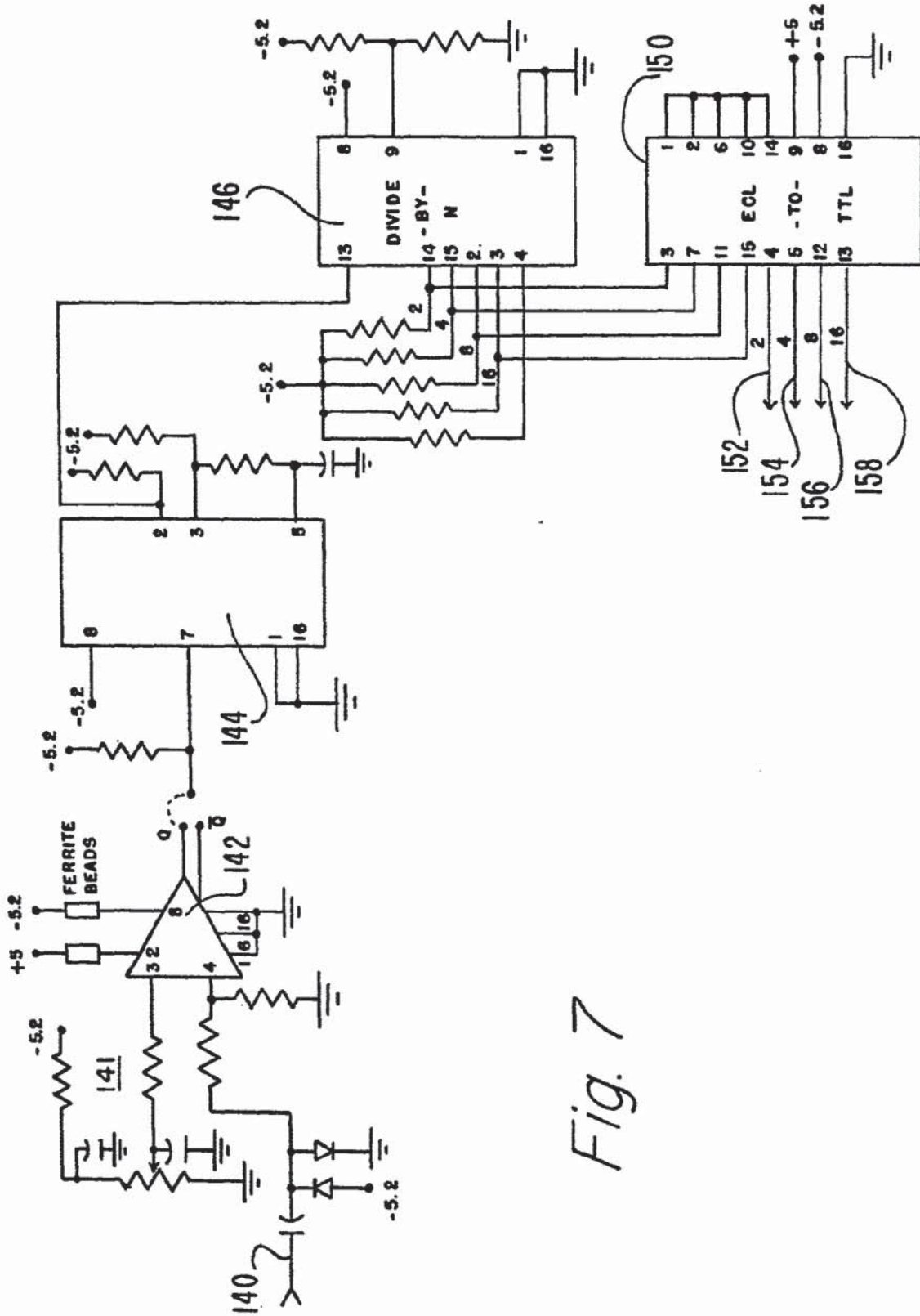


Fig. 7

6/10

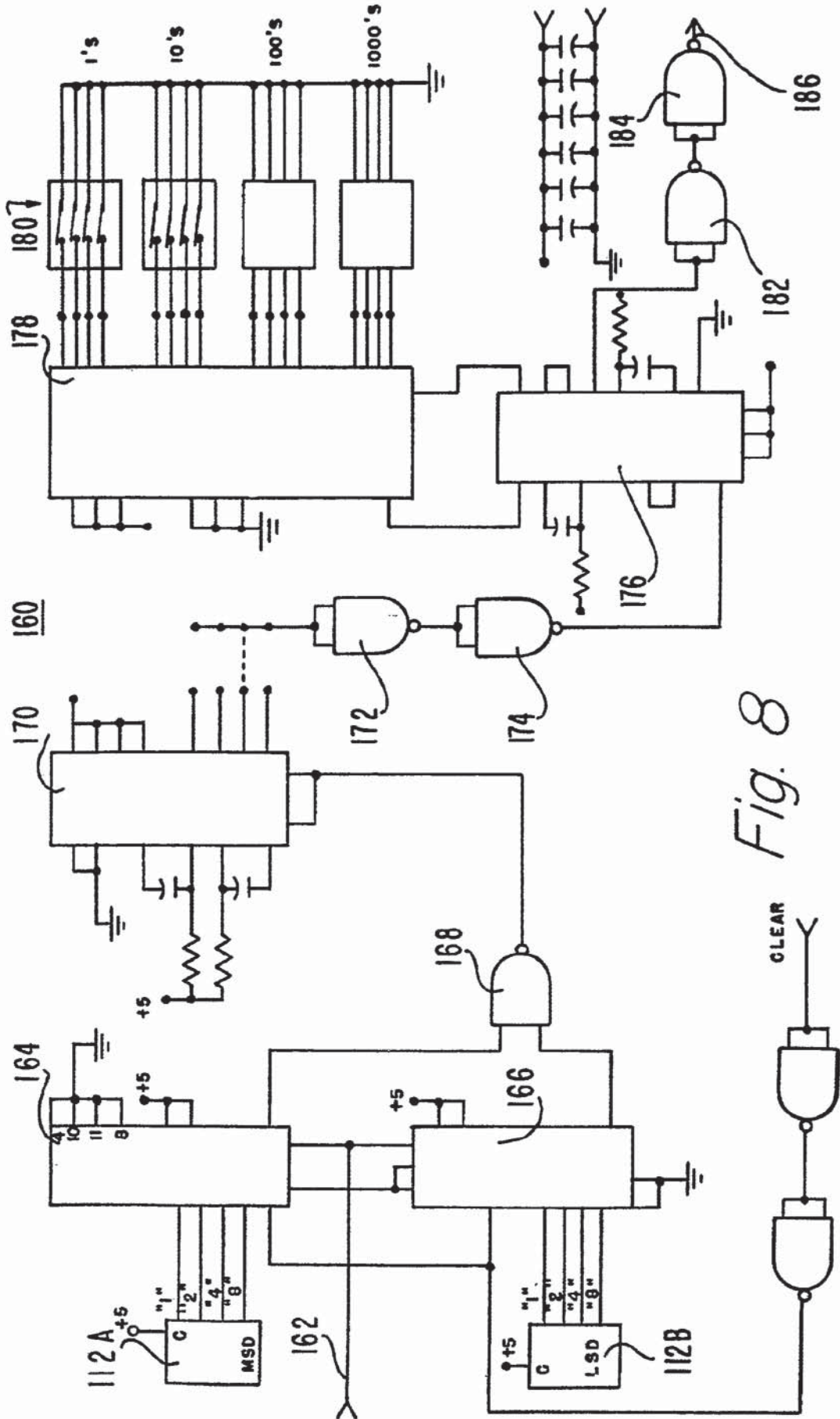


Fig. 8

7/60

0160303

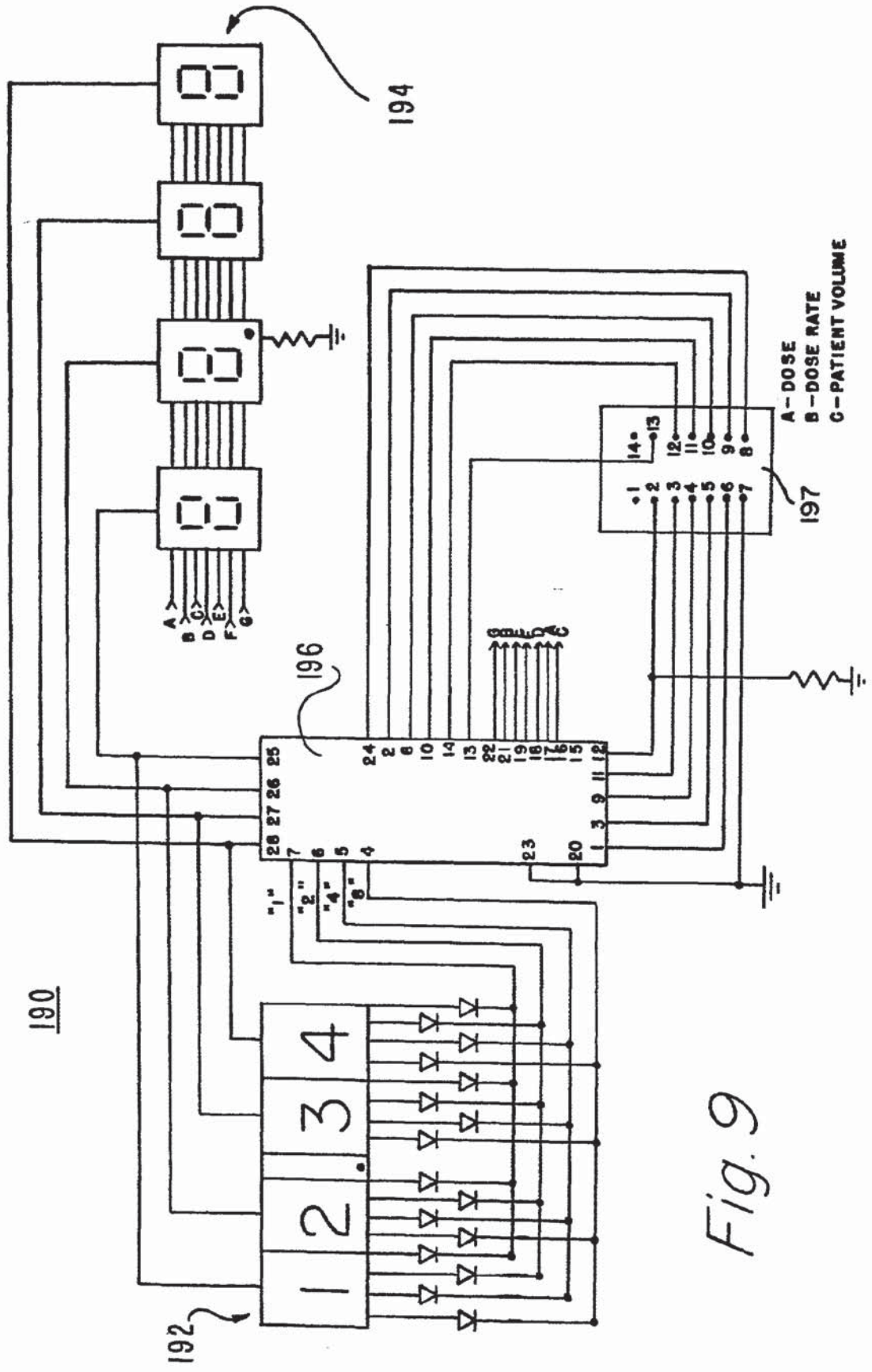


Fig. 9

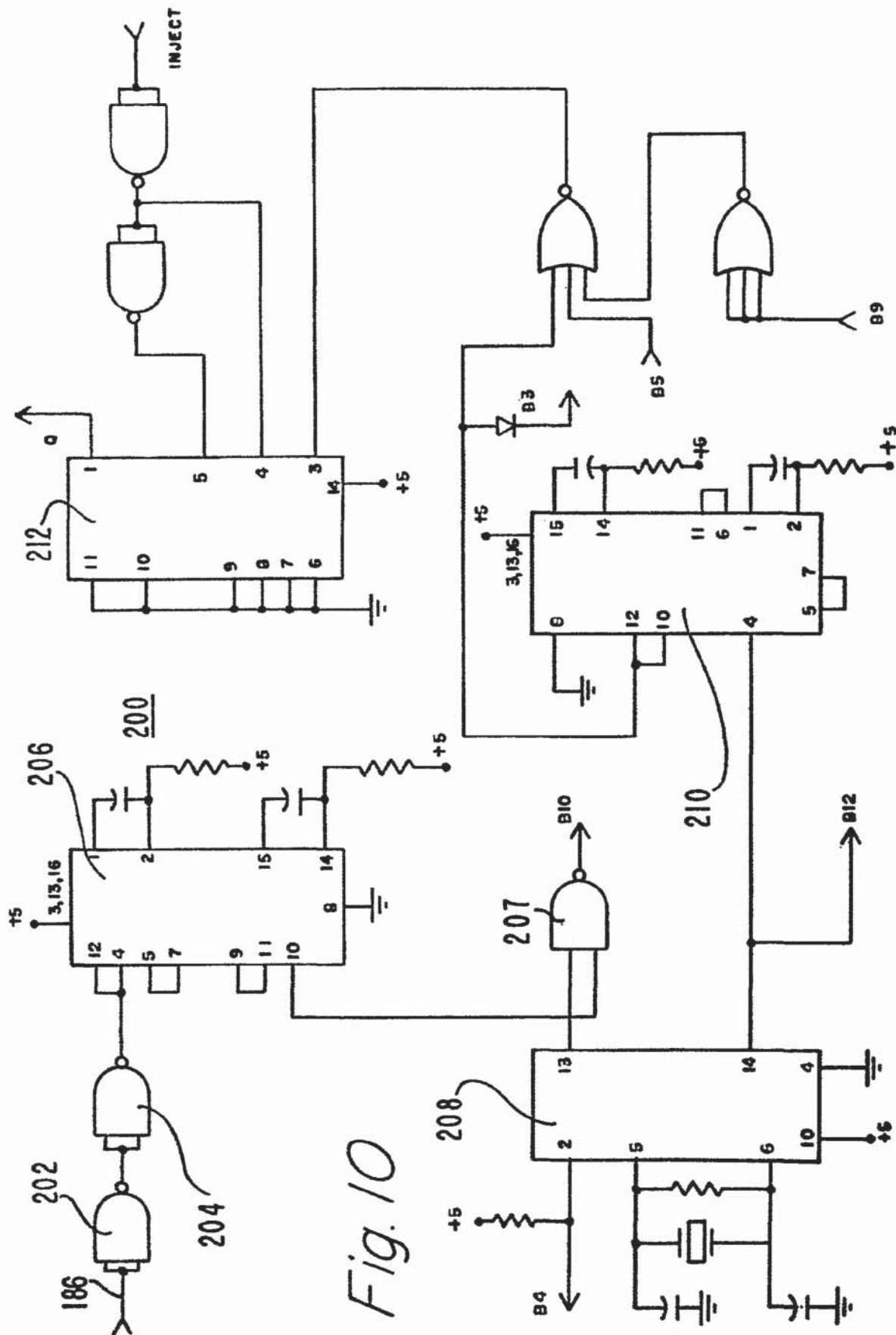


Fig. 10

9/6

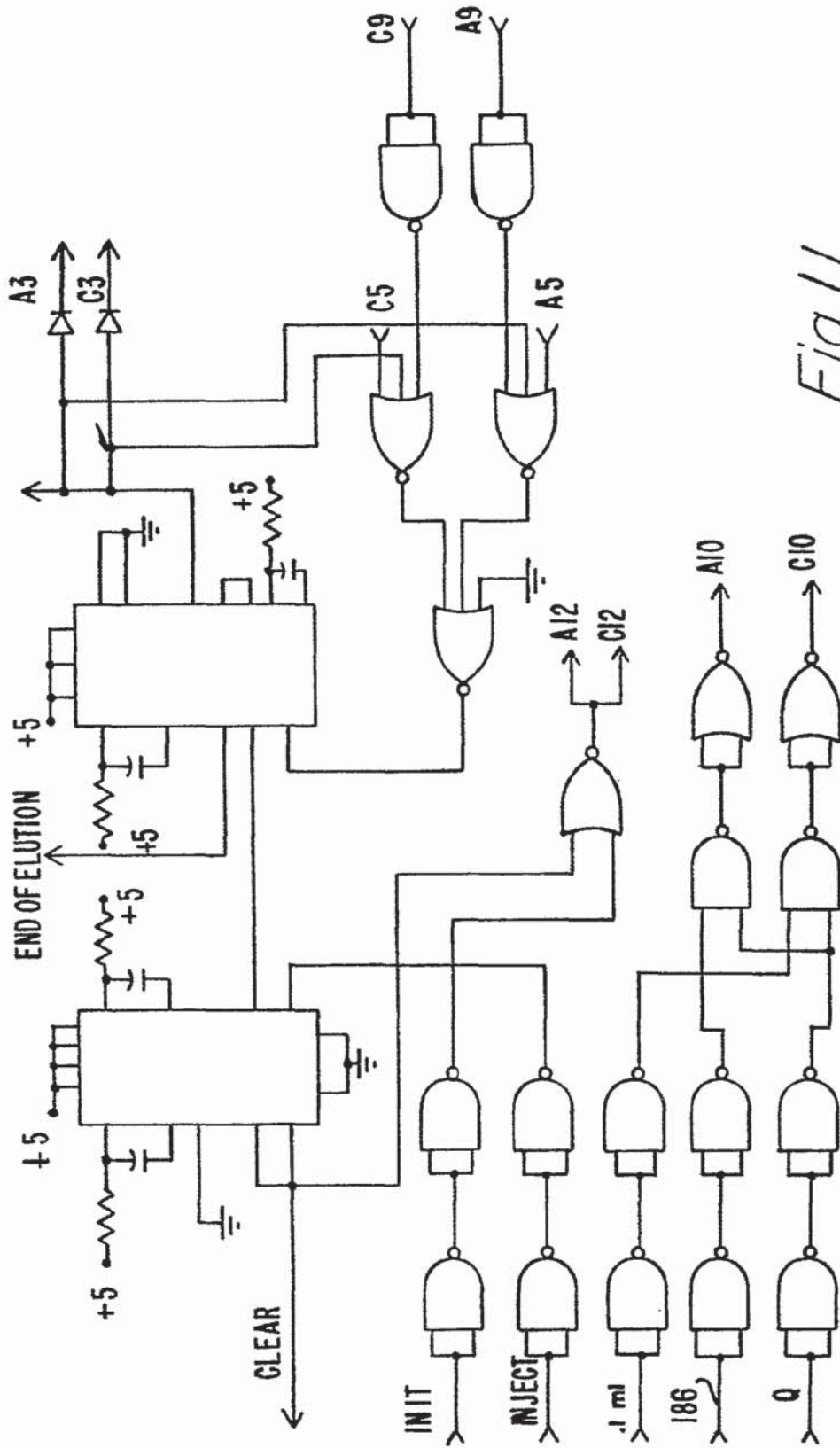


Fig. 11

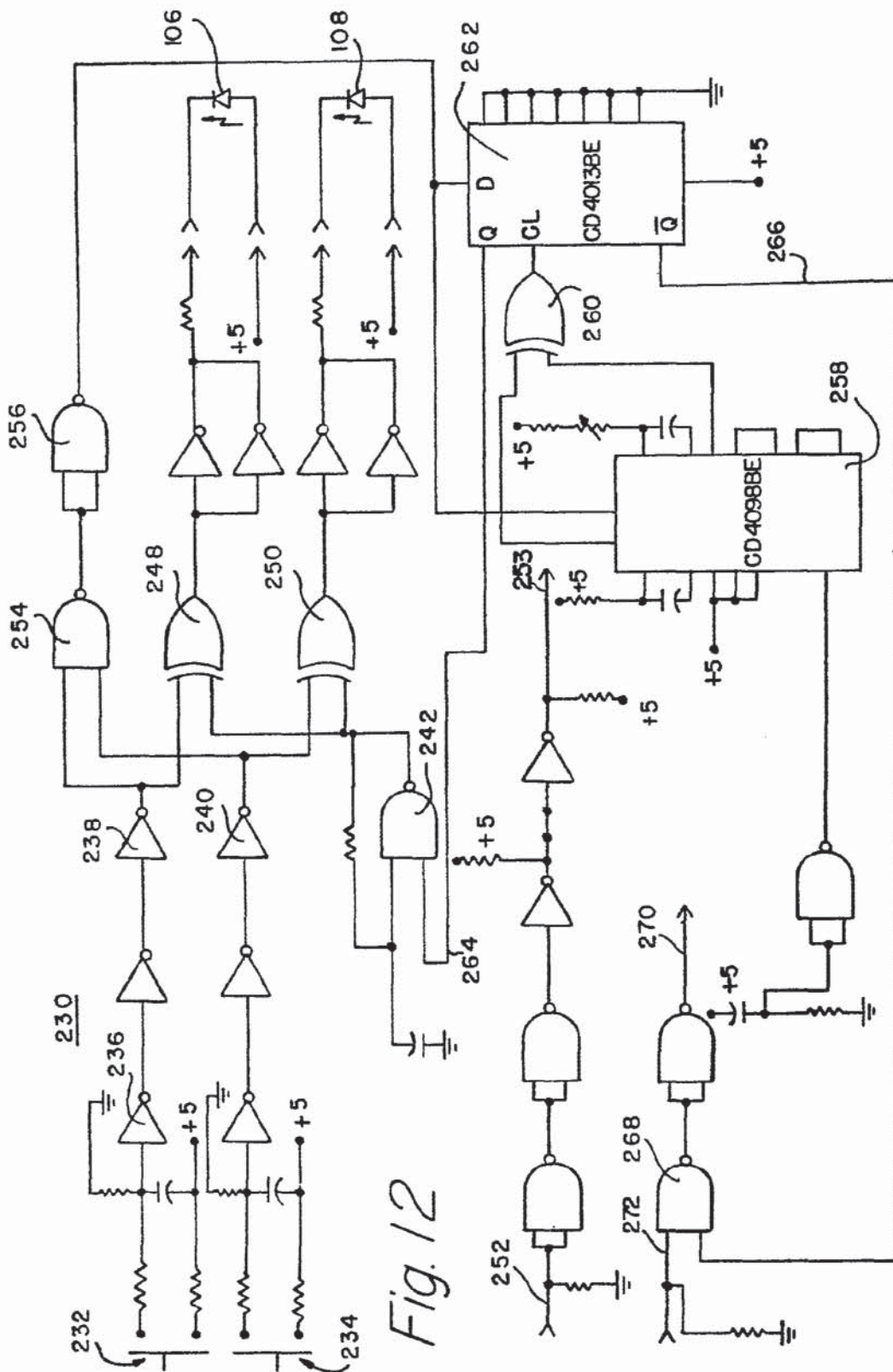


Fig. 12

9



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11

Publication number:

**0 310 148
A2**

12

EUROPEAN PATENT APPLICATION

21

Application number: **88201030.9**

51

Int. Cl.4: **G01T 1/203 , A61M 5/14**

22

Date of filing: **27.02.84**

30

Priority: **28.02.83 US 470840**
28.02.83 US 470841

71

Applicant: **E.R. Squibb & Sons, Inc.**
Lawrenceville-Princeton Road
Princeton, N.J. 08540(US)

43

Date of publication of application:
05.04.89 Bulletin 89/14

72

Inventor: **Bergner, Brian C.**
263 Glenn Avenue
Lawrenceville New Jersey(US)
Inventor: **Barker, Samuel L.**
7 Penlaw Road
Lawrenceville New Jersey(US)
Inventor: **Loberg, Michael D.**
301 Riverside Drive West
Princeton New Jersey(US)

60

Publication number of the earlier application in
accordance with Art.76 EPC: **0 117 752**

64

Designated Contracting States:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

74

Representative: **Thomas, Roger Tamlyn et al**
D. Young & Co. 10 Staple Inn
London WC1V 7RD(GB)

54

Dosimetry system for strontium-rubidium infusion pump.

57

The dosimetry system used with a strontium-rubidium infusion system is a very high speed circuit capable of measuring the radioactive dosage infused into a patient in real time. The dosimetry system is capable of receiving very short duration input pulses generated by a photomultiplier tube in response to the presence of radioactivity.

EP 0 310 148 A2

DOSIMETRY SYSTEM FOR STRONTIUM-RUBIDIUM INFUSION PUMP

The present invention relates to a strontium-rubidium infusion system. In particular, it relates to a strontium-rubidium infusion system which has an in-line, real time dosimetry system which can be used to infuse patients with Rubidium-82.

Current statistics show that approximately one-third of all deaths in the United States are related to coronary artery disease. See, for example, Pohost, G., McKusick, K., and Strauss, W., "Physiologic Basis and Utility of Myocardial Perfusion Imaging" Proceedings of the Second International Symposium on Radiopharmaceuticals, Society of Nuclear Medicine, New York 1979, pp. 465-473, and this fact has prompted extensive research to more efficiently diagnose and manage this disease. Recent advances in radiopharmaceutical development and instrument design have established myocardial scintigraphy as an important new approach for evaluating coronary artery disease and myocardial perfusion. See, for example, Pierson, R., Friedman, M., Tansley, W., Castellana, F., Enlander, D., and Huang, P., "Cardiovascular Nuclear Medicine: An Overview", *Sem. Nucl. Med.*, 9, 224-240 (1979); Leppo, J., Scheuer, J., Pohost, G., Freeman, L., and Strauss, H., "The Evaluation of Ischemic Heart Disease Thallium-201 with Comments on Radionuclide Angiography"; *Sem. Nucl. Med.*, 10, 115-126 (1980); Vogel, R., "Quantitative Aspects of Myocardial Perfusion Imaging", *Sem. Nucl. Med.*, 10, 146-156 (1980); Chervu, R., "Radiopharmaceuticals in Cardiovascular Nuclear Medicine". *Sem. Nucl. Med.*, 9, 241-256 (1979); and Pitt, B., and Strauss, H., "Cardiovascular Nuclear Medicine". *Sem. Nucl. Med.*, 7, 3-6 (1977).

Myocardial scintigraphy studies have been performed with several isotopes of potassium, rubidium, cesium, and thallium (Tl-201), although the usefulness of all of these nuclides is limited by their non-optimal physical properties. In spite of its long half-life and low-gamma energy, Tl-201 is currently the most widely used agent for myocardial imaging. See, for example, Poe, N., "Rationale and Radiopharmaceuticals for Myocardial Imaging", *Sem. Nucl. Med.*, 7, 7-14 (1977); Strauss, H. and Pitt, B., "Thallium-201 as a Myocardial Imaging Agent", *Sem. Nucl. Med.*, 7, 49-58 (1977); Botvinick, E., Dunn, R., Hattner, R., and Massie, B., "A Consideration of Factors Affecting the Diagnostic Accuracy of Tl-201 Myocardial Perfusion Scintigraphy in Detecting Coronary Artery Disease", *Sem. Nucl. Med.*, 10, 157-167 (1980); and Wackers, F., "Thallium-201 Myocardial Scintigraphy in Acute Myocardial Infarction and Ischemia", *Sem. Nucl. Med.*, 10, 127-145 (1980).

In diagnostic procedures in which the heart is involved, it is desirable for a diagnostician to be able to view a patient's heart. Heretofore, various radioactive materials have been used together with radiological procedures for viewing internal organs of patients. It has been difficult, however, to view a heart because the radioactive substances which could be used for viewing the heart have had a very long half-life. Thus, using them with patients involves an element of danger and also reduces the number of times that a patient could be infused within any given time period. It would therefore be desirable to have a diagnostic apparatus and procedure which could be used with relative safety for viewing the heart.

Rubidium-82 is a potassium analog. That means it acts similar to potassium when it is infused into a patient. Thus it builds up at a very rapid rate, i.e., within seconds, in the patient's heart. Rubidium-82 also has the advantage of having a very short half-life, approximately 76 seconds. Therefore, it decays after a very short period of time following entry into the body, thereby allowing numerous procedures to be performed within a relatively short time period in a given patient. Rubidium-82 also has the advantage of being observable using a modified gamma camera such as a gamma camera of the type manufactured by Searle Radiographics, Inc., called the PHO Gamma IV. A problem with using Rubidium-82 in a patient involves keeping track of the amount of radiation infused into the patient. In view of the very short half-life of Rubidium-82, it is impractical to measure the radioactivity of a particular dose and to then infuse it into the patient using conventional means. An accurate method for measuring the amount of radiation being infused into the patient would be highly desirable for this particular application.

The availability of improved instrumentation has stimulated interest in the use of the positron emitter, Rubidium-82, for myocardial imaging. See for example, Beller, G., and Smith, T., "Radionuclide Techniques in the Assessment of Myocardial Ischemia and Infarction," *Circulation*, 53 (3, Supp. 1) 123-125 (1976); Budinger, T., Yano, Y., Derenzo, S., et al., "Myocardial Uptake of Rubidium-82 Using Positron Emission Tomography," *J. Nucl. Med.*, 20, 603 (1979); Budinger, T., Yano, Y., Derenzo, S., et al., "Infarction Sizing and Myocardial Perfusion Measurements Using Rb-82 and Positron Emission Tomography." *Amer. J. Cardiol.*, 45, 399 (1980). Rubidium-82, an analog of the alkali metal potassium, is rapidly cleared from the blood and concentrated by the myocardium. The short half-life of the Rubidium-82 (76 sec) offers

the unique advantage of permitting repeat perfusion and blood flow studies in patients whose clinical status is rapidly changing.

Rubidium-82 is produced by the decay of its parent, strontium-82. E. R. Squibb and Sons, Inc. has developed a Rubidium-82 generator and infusion system which yields an isotonic saline solution of Rubidium-82 at physiological pH for rapid administration. In animal experiments, the safety and myocardial uptake of Rubidium-82 has been demonstrated. Therefore this agent has been selected as a candidate for clinical trials.

In the Drawing:

FIG. 1 is an overall schematic diagram of the strontium-rubidium infusion system used in conjunction with the present invention;

FIG. 2 is a front view of the infusion pump control used with the strontium-rubidium infusion system;

FIG. 3 is a front view of the dosimetry control used with the strontium-rubidium infusion system;

FIG. 4 is a graph of radioactivity measured (on the y-axis) by the dosimeter probe versus time (on the x-axis);

FIG. 5 is a perspective view of the dosimetry probe;

FIG. 6 is a schematic diagram of the interface between the dosimetry probe of FIG. 4 and the dosimetry control circuitry;

FIG. 7 is a schematic diagram of the circuit for the Single Channel Analyzer used to convert

No. 156,285, entitled ⁸²Rb GENERATING METHOD AND ELUENT, filed on June 4, 1980 by Rudi D. Neirinckx, et al.

Saline pumped through the strontium-rubidium generator 28 exits the generator 28 through tubing 30 containing Rubidium-82. The tubing 30 is connected to a diverter valve 32 having a first arm 34 which leads through tubing 38, an antibacterial filter 40, and ultimately to waste 42. A second arm 35 of the diverter valve 32 is connected through tubing 44, an antibacterial filter 48, additional tubing 50, and into an infusion needle 52. The infusion needle 52 is typically inserted into the arm 54 of a patient 56.

In the preferred embodiment of the invention, the check valve 16 is a dual back check valve of the type made by Beckton Dickenson Inc., and the antibacterial filters are of the type made by Schleicher & Schull as their type FP030/3.

In the operation of the device, the amount of radioactivity in the saline eluted from the strontium-rubidium generator 28 must be measured as it is introduced into the patient 56. Accordingly, a dosimetry probe 58 is placed adjacent to the tub-

ing 30 where it measures the radioactivity of the rubidium-containing saline as it leaves the generator 28 and enters the diverter valve 32.

In order to use the infusion system, various procedures must be performed and controlled. In particular, the syringe 18 must be purged of air, and filled with saline, and the diverter valve 32 must be positioned. These operations are contingent upon a number of factors including the total volume to be infused into the patient 56, the total dosage to be infused into the patient 56, the minimum radioactivity which must be present in the tubing 30 before any eluate is infused into the patient 56, the total volume to be infused (Note: The total volume eluted may differ from the total volume infused into the patient 56 as some volume is likely to be diverted to waste.)

The foregoing parameters may be altered from the front panel of two different controllers shown in FIGS. 2 and 3. These are the infusion pump controller 60 and the dosimetry controller 62, respectively. The infusion pump controller 60 controls the mechanical movement of the syringe's plunger 66 via a stepping motor 64 which is connected to the plunger 66.

In the preferred embodiment of the invention, the syringe 18 is a sterile, disposable plastic syringe of the type made by Sherwood Medical and designated as Part. No. 881-514031. The infusion pump controller 60 limits the movement of the syringe plunger 66 based upon optical limit detectors 68, 70 which limit the fully displaced and fully extended positions of the plunger 66, respectively. The volume control function performed by the infusion pump controller 60 is accomplished by counting the number of pulses sent to the stepping motor 64.

With reference to FIG. 2, the front panel of the infusion pump controller 60 is shown. The infusion pump controller 60 includes an on/off power switch 72 which is used to turn on the power to the unit.

A set of thumbwheel switches 74 is used to select the total volume (ml) to be eluted. An LED display 76 shows the total volume (ml) which has been eluted. A momentary contact push-button switch 78 is used to start and to stop the movement of the plunger 66 in the forward (inject) direction.

A set of push-button potentiometers comprise the Flow Rate Control 80 which is used to determine the volume per unit time which is infused. The Flow Rate Control 80 sets the pulse rate into the stepping motor 64. An LED 82 lights when the end of travel of the plunger 66, as indicated by the optical limit detectors 68, 70 is reached. A pair of momentary contact push-button switches 84, 86 are used to control the purge and refill functions, respectively, of the syringe 18. Thus, if the purge

control switch 84 is pushed, and held, the plunger 66 continues to move in the forward direction until it reaches the forward limit detector 68. Similarly, while the refill control switch 84 is pressed and held, the plunger 66 continues to move toward the rear limit detector 70. The speed of movement of the plunger 66 during purge and refill operations are controlled by adjustable screw-type potentiometers 88, 90, respectively.

The infusion pump controller 60 is comprised of a Superior Electric Company STM103 Translator Module which is interfaced to provide signals representative of flow rate, volume eluted, and injection. It is also interfaced to be remotely controlled. A pulse called "INIT" indicates that the Translator Module has been powered. The "INIT" pulse is used to reset the displays on the dosimetry module. An "INJECT" signal indicates that the pump is injecting. Output pulses, corresponding to .1 ml steps of the syringe 18, are provided. An "End of Elution" signal is used to remotely disable the infusion pump controller 60.

With reference now to FIG. 3, the dosimetry controller 62, is comprised of a number of LED displays and thumbwheel switch sets. In addition, the dosimetry controller 62 includes an on/off switch 92 for providing power to the unit.

The first set of thumbwheel switches 94 is used to set the volume (ml) to be infused into the patient 56. The LED display 96, immediately above the thumbwheel switches 94, displays the volume of eluate which has been infused into the patient 56.

The thumbwheel switches 98 are used to set the total dose (mCi) which is to be infused into the patient 56 and the LED display 100 immediately above the total dose thumbwheel switches 98 displays the total dose which has been infused into the patient 56. Similarly, the thumbwheel switches 102 are used to set the dose rate (mCi sec.) which is to be used to determine when to switch the diverter valve 32 from the waste position to the patient 56 position. The actual dose rate which is present in the eluate within the tube 30 in front of the dosimetry probe 58 is displayed on the LED display 104. The description of the dose present in the eluate at any given time from the start of infusion will be provided hereafter. The dosimetry controller 62 further comprises a pair of LED's 106, 108 which indicate the position of the diverter valve 32. Only one of these two LED'S 106, 108, should be on at any given time.

While the normal position of the diverter valve 32 is toward waste, except when eluate is being infused into a patient 56, provision must be made to clear the tubing 44, 50 of any air prior to infusing a patient 56. Accordingly, the dosimetry controller 62 includes a toggle switch 110 which is used to

hard wire the diverter valve 32 in the patient 56 position.

The present preferred embodiment of the invention also includes a set of thumbwheel switches 112 which are used to set the flow rate which will be used in internal calculations of dosimetry controller 62. It is presently anticipated by the inventor that a future version of the present invention will include automatic means for determining the flow rate based upon the settings used in the infusion pump controller 60.

Referring now to FIG. 4, a graph of the radioactive dosage present in the tubing 30 in front of the dosimetry probe 58, is shown. In the graph, the dosage is measured on the y-axis and time is measured on the x-axis. The time is referenced with zero being the time that the start/stop inject button 78 on the infusion controller 60 is pushed to commence infusion.

For approximately 10 seconds there will be no radioactivity present in the eluate from the strontium-rubidium generator 28. Thereafter, the dose rate rises at a rapid rate up to a maximum, after which the dose rate falls to a level value indicative of the steady state regeneration rate of the Sr-Rb generator 28. Thus, when the infusion starts, there is a delay initially as the dose rate builds up, a reduction in dosage after the generator 28 is partially eluted, and then there is a dosage representative of the steady state regeneration rate of the generator 28.

The setting of the dose rate thumbwheel switches 102 tells the dosimetry controller 62 at what point along the upward slope of the dosage curve to switch the diverter valve 32 from the waste position to the patient 56 position whereby the eluate will be infused into the patient 56. At that point the dose indicated by the LED's 100 will start accumulating from zero, where it had been until that point. Similarly, the patient 56 volume indicated by the LED's 96 will start to accumulate as of that time.

Once eluate is infused into the patient 56, it continues to be infused until one of various stop indications occurs. In particular, when the total patient 56 dose, set by the thumbwheel switches 98, is reached, the diverter valve 32 is returned to the waste position, and the stepping motor 64 stops, thereby preventing further infusion. Similarly, the diverter valve 32 is switched, and the stepping motor 64 is stopped when the patient 56 volume, preset by the thumbwheel switches 94 reaches its preset value or after the total volume to be eluted, set by the volume thumbwheel switches 74 reaches its preset value; or when the purge limit optical stop 68 of the syringe 18 is reached; or if the start stop inject button 78 is pushed. Any of the foregoing events causes the diverter valve 32 to

switch to the waste position, and causes the stepping motor 64 to stop. Note, however, that the purge and refill switches 84, 86 are disabled as of the time that the start/stop inject button 78 is pushed to commence the infusion.

Quantizing Radioactivity in a Liquid Stream

In order to measure the radioactivity in the saline solution which passes through the line 30 in front of the dosimetry probe 58, it is necessary to count the number of disintegrations which occur in front of the probe 58, while at the same time keeping track of the flow rate of the saline through the tube 30. Given that these quantities are known, it is possible to measure the total activity in milliCuries (mCi) in accordance with the following formula:

$$A = \frac{(C)(F)}{(V)(E)(CM)(Y)}$$

Where, A = total activity (mCi);
 C = net counts;
 F = flow rate (ml/min);
 V = volume in detector view (ml);
 E = net efficiency (counts per minute/disintegration per minute);
 CM = disintegrations/minute to milliCurie conversion factor; and
 Y = net yield of photon.

In the case of the present invention, the above formula can be simplified to:

$$A = \frac{(C)(F)}{K}$$

Where, A = total activity (in milliCuries);
 C = net counts (from probe);
 F = the flow rate; and
 K = the calibration factor.

As noted, the calibration factor, K, takes into account the volume in the detector's view, the net efficiency of the probe, the conversion factor in terms of disintegrations per minute to milliCuries, and the net yield of photons. These factors are substantially constant for any given probe and tubing combination for a reasonable amount of time. Accordingly, provision is made on the circuit board to adjust the calibration factor, K, when the instrument is serviced. However, the calibration factor, K, is not user adjustable in the normal course of

operation.

Dosimetry Probe

5

10

15

20

25

30

35

40

Referring now to FIG. 5, the dosimetry probe 58 is comprised of a photomultiplier tube 120, such as the RCA C83009E 14 mm diameter 10-stage photomultiplier tube manufactured by the Electro Optics Division of RCA Corporation in Lancaster, Pennsylvania. The photomultiplier tube 120 has a face 122 through which input signals in the form of light are received. On the face 122, a plastic scintillator 124, such as a Nuclear Enterprises Type 102A manufactured in Edinburgh, Scotland, is mounted. In the preferred embodiment of the invention, the plastic scintillator 124 is glued or bonded to the face 122 of the photomultiplier tube 120. After the plastic scintillator 124 has been bonded to the face 122 of the photomultiplier tube 120, an aluminum foil covering (not shown) is placed over the face end of the photomultiplier tube 120, including the plastic scintillator 124. The purpose of the aluminum foil covering is to reflect back into the tube 120 any light which scintillates from the plastic scintillator 124 away from the tube 120. In addition, the aluminum foil covering prevents any stray light which might come into the area of the face 122 from getting into the tube 120. Following the application of the aluminum foil, a light tight material, such as black electrical tape is wrapped over the aluminum foil covered tube 120 in order to further prevent any light from entering into the tube 120. The tape-wrapped tube 120 is then inserted into a mu metal shield 126 which is intended to prevent any electromagnetic radiation effects from affecting the output of the dosimetry probe 58. In the preferred embodiment of the invention, the dosimetry probe 58 is plugged into a standard photomultiplier tube socket base 128 containing a standard resistive biasing network.

45

Dosimetry Circuitry

50

55

Referring now to FIG. 6, the photomultiplier tube socket base 128 includes a resistive network containing biasing resistors for placing appropriate bias voltages on the ten dynodes in the photomultiplier tube 120. Accordingly, the high voltage connection to the photomultiplier tube base 128 is automatically biased to provide appropriate operating voltages to the photomultiplier tube 120. The high voltage supply 130 used in the preferred embodiment of the invention is a 0-1000 volt, adjustable Bertan PMT-10A-P power supply manufac-

5

tured by Bertan Associates, Inc., Three Aerial Way, Syosset, New York. In the present application, the high voltage supply 130 is adjusted to provide an output voltage of 950 volts. The photomultiplier tube socket base 128 is an RCA photomultiplier tube socket base, part No. AJ2273.

An output signal goes from the dosimetry probe 58 on a line 132 to a coupling network comprising a pull up resistor 134, a coupling capacitor 136, and an output resistor 138. Accordingly, an AC signal having a peak to peak maximum of approximately 250 millivolts with negative going pulses, is provided on output line 140.

Single Channel Analyzer

Referring now to FIG. 7, the schematic diagram for a Single Channel Analyzer circuit is shown. The Single Channel Analyzer is used, because the pulses on output line 140 from the Dosimetry circuitry are very sharply defined pulses which may occur at very high frequencies. In view of the fact that it is important to count all the pulses, a very high speed comparator, such as an AM685 voltage comparator 142, manufactured by Advanced Micro Devices, 901 Thompson Place, Sunnyvale, California, with emitter-coupled logic (ECL) output, or other suitable very high speed comparator, must be used.

A biasing network 141 consisting of a series of resistors and capacitors is used as one input to the comparator 142. In view of the fact that the pulses which are handled by the comparator 142 are of very short duration, a one-shot circuit 144, comprised in the preferred embodiment of the invention, of a Motorola Type 1670 master-slave flip-flop integrated circuit, is used to stretch the pulse width up to a uniform pulse width of approximately 50 nanoseconds. The output signal from the one-shot 144 is fed into a programmable divide-by-N circuit 146, which in the preferred embodiment of the invention is comprised of a Motorola Type 10136 universal hexadecimal counter integrated circuit. The divide-by-N circuit 146 is programmable. Accordingly, a very high pulse repetition rate coming into the comparator with very short pulse widths is reformed by the one-shot to have wider, uniform pulses, and the input signal is further reformed by the divide-by-N circuit to bring the pulse repetition rate down into any desirable range. In particular, outputs of the divide-by-N circuit 146 are provided for N equal to 2, 4, 8, and 16.

Up through this point in the circuit, the devices have all been of ECL type in order to be able to handle the very high speed pulses which are detected by the dosimetry probe 58. In view of the

fact that it is conventional to use transistor-transistor-logic (TTL) integrated circuits, a type 10125 ECL-to-TTL level converter circuit 150 is hooked to the output of the divide-by-N circuit 146. Thus, the ECL-to-TTL level converter circuit 150 transforms the ECL signal levels into TTL signal levels for further processing. The TTL outputs leave the ECL-to-TTL level converter circuit 150 on four lines 152, 154, 156, 158, which correspond to the TTL level of the counts into the Single Channel Analyzer divided by 2, 4, 8, and 16, respectively. The counts out on the lines 152-158 will be referred to hereafter as the "net counts".

Multiplier-Divider Circuit

Referring now to FIG. 8, there is a Multiplier-Divider circuit 160 which converts the net counts from the Single Channel Analyzer circuit, described above, into a meaningful quantity (milliCuries). The Multiplier-Divider circuit 160 accepts the "net counts" on an input line 162 which is connected to one of the lines 152-158 from the Single Channel Analyzer (i.e., the raw counts converted into TTL levels and then divided by 2, 4, 8, or 16) and multiplies them by the eluate Flow Rate divided by 100. The result is then divided by a constant, K, in order to carry out the formula:

$$A = \frac{(N)(F)}{K}$$

Where, A = total activity (in milliCuries);
N = net counts (from Single Channel Analyzer);
F = Flow Rate; and
K = the calibration factor.

The net counts, N, are first multiplied by a two digit number corresponding to the eluate Flow Rate (entered on the Flow Rate thumbwheel switches 112A, 112B, corresponding to the most significant digit (MSD) and the least significant digit (LSD), respectively, the thumbwheel switches 112A, 112B are on the front panel of the dosimetry controller 62, shown in FIG. 3. The multiplication is accomplished by cascading two TTL Synchronous Decade Rate Multiplier circuits (F74167), and sending their outputs through a NAND gate 168. The resulting output corresponds to F_{out} , where:

$$F_{out} = \frac{(N)(F)}{100}$$

The output pulses are of varying duration, so they are next fed through a pair of one-shots which process them to have a fixed duration. In the preferred embodiment of the invention, the first one-shot is comprised of one-half of an SN74123 integrated circuit 170. The first one-shot is negative edge triggered, and it provides a pulse output of approximately 200 nano-seconds. Its output is double buffered through buffers 172, 174 into a second one-shot which is comprised of one-half of a CD4098BE integrated circuit 176 in order to increase the width of the output pulses, so they will be acceptable to a CMOS divider integrated circuit 178. The second one-shot is configured to be leading edge triggered.

The output of the second one-shot is then divided by the calibration factor, K, which may have a range of between 3 and 9,999. A CD4059A integrated circuit 178 is used as a programmable divide-by-N counter. Programming is accomplished via a series of 16 DIP switches 180 mounted on the printed circuit card. Each set of four switches corresponds to the BCD settings for 1's, 10's, 100's and 1000's. Pull up resistors (not shown) are employed in the standard manner so that when the DIP switches are open the inputs to the divide-by-N circuit 178 are pulled high.

The output of the divider 178 has pulses of random widths, so another one-shot, made up of the second half of the CD4098BE 176 configured for leading edge triggering, is used. This one-shot provides an output pulse duration of approximately 20 microseconds. Before leaving the Multiplier-Divider circuit 160, the output is double buffered through buffers 182, 184 and the output signal on line 186 is sent to the Dose Rate circuit. There will be one dose corrected output pulse on line 186 for each 0.01 milliCurie of activity which passes by the dosimetry probe 58.

Display Controller Circuit

Referring now to FIG. 9, the schematic diagram for a Display Controller Circuit 190 is shown. There are three Display Controller Circuits within the dosimetry controller 62. Each Display Controller 190 is used both to interface a set of thumbwheel switches 192 and to display the quantity associated with the particular set of thumbwheel switches 192. Thus, there is one Display Controller of 190 for Dose Rate (which works with thumbwheel switches 102 and LEDs 104), one for Patient Volume (which works with thumbwheel switches 94 and LEDs 96), and one for Dose (which works with thumbwheel switches 98 and LEDs 100). Each Display Controller Circuit 190 drives four seven-segment displays

194, such as MAN71 displays.

The major component of the Display Controller Circuit 190 of the preferred embodiment of the invention is an Intersil ICM72171JL integrated circuit 196, which is a device which provides a direct interface to the seven-segment displays 194. Each Display Controller Circuit 190 allows the user to set a level, by programming binary coded decimal (BCD) thumbwheel switches 192. The levels can then be detected. In this way, a preset limit for Dose, for example, will be detected and will be used to shut down the infusion pump. For Dose Rate, the preset level is used to switch the position of the diverter valve 32, through the valve driver circuit which will be explained hereinafter. The Patient Volume can also be preset, and the infusion pump can be stopped at the preset limit.

Dose Rate Circuit

The Dose Rate circuit 200, shown in FIG. 10, provides a visual display of the amount of radiation present in the eluate. The Dose Rate circuit 200 employs a Display Controller Circuit, of the type described above. The Dose Rate display is constantly updated to provide the user with Dose Rate information. The Dose Rate circuit 200, with the Display Controller, is programmed to set a trigger level for switching the eluate from waste to the patient 56.

The Dose Rate circuit 200 uses signals from the Multiplier-Divider circuit 160, described above, and from the Control Board which will be described hereinafter. The dose corrected output pulses on line 186 from the Multiplier-Divider circuit 160 described above (i.e., 1 pulse/0.01/mCi) enter the Dose Rate circuit 200, and are double buffered by buffers 202, 204. The buffered pulses are then fed through one-half of a one-shot 206, comprised of a CD4098BE integrated circuit in the preferred embodiment of the invention. The output from the one-shot 206 is gated through NAND gate 207 to the Dose Rate Display 104 since there are three Display Controller Circuits 190, which are used for Dose (circuit "A"), Dose Rate (circuit "B"), and Patient Volume (circuit "C"), the designation "B10" at the output of NAND gate 207 means pin 10 on input connector 197 (see FIG. 9).

The heart of the Dose Rate circuit 200 is an Intersil ICM7207A Oscillator Controller integrated circuit 208. This unit, along with a dual one-shot comprised of a CD4098BE integrated circuit 210, in the preferred embodiment of the invention, provides all of the control necessary for gating, storing, and resetting the display.

The outputs of the Dose Rate Display Control-

ler Circuit provide an easy interface to determine when a predetermined count (corresponding to the dose rate which was set on thumbwheel switches 102) has been reached, and to generate a signal which is used for switching the diverter valve 32. The valve switching signal is also used to enable the Dose and Patient Volume Displays, 100, 96, respectively.

In the preferred embodiment of the invention, the valve switching signal is derived from one half of a dual D-type flip-flop, such as a CD4013BE integrated circuit 212. The flip-flop 212 is only enabled during an injection, i.e., when the infusion pump is being used to either infuse eluate into a patient 56 or to divert it to waste. The enabling "INJECT" signal is generated when the pump is injecting. Once an injection is started and a user pre-set Dose Rate limit set on thumbwheel switches 102 is met, the flip-flop 212 latches a positive Q output to switch the diverter valve 32 from the waste position to the patient position and to enable the Dose Display and the Patient Volume Display.

Control Circuit

Referring now to FIG. 11, the schematic diagram of the Control circuit 220 is shown. The purpose of the Control circuit 220 is to "oversee" all other operations. Specifically, the Control circuit 220 controls the Dose Display and Patient Volume Display. The Control circuit 220 also provides timing for resetting the Multiplier-Divider circuit 160, and it buffers various inputs and outputs to and from the infusion pump control module 60.

The basic function for turning the infusion pump off is the End of Elution signal. The End of Elution signal is derived from either the Dose Display 100 or the Patient Volume Display 96. These displays 100, 96 are gated to begin counting once the Dose Rate trigger level, the Q output from flip-flop 212, reaches its preset limit, as defined by the Dose Rate thumbwheel switches 102. Then, once the Dose or Patient Volume is met, as defined by the Dose thumbwheel switches 98 and by the Patient Volume thumbwheel switches 94, respectively, the Control circuit 220 signals the pump to stop.

Valve Driver Circuit

The Valve Driver circuit 230, shown schematically in FIG. 12, is used to control the switching of the diverter valve 32 which directs the eluate either to the patient 56 or to waste. The Valve Driver

circuit 230 accepts its input from the Dose Rate circuit or from the Patient Line Purge Switch 110. The Patient Line Purge Switch 110 directly controls the valve 32.

The diverter valve 32 is a two position valve which includes electrical switches which close individually when the valve 32 is fully in either the patient or waste position. Movement of the valve 32 from one position to the other is controlled by an AC motor which includes two windings allowing it to be moved in either direction via an AC motor having two windings. When the first winding is energized, the motor moves in a clockwise direction. When the second winding is energized, the motor moves in a counterclockwise direction. At each limit of the valve movement, there is a micro-switch 232, 234 which senses when the valve limit has been reached.

When one of the microswitches 232, 234 is open, i.e. switch 232, the input to an associated inverter 236 is essentially at ground. When the switch 232 closes, the input to the inverter 236 increases to approximately five volts. After the switch 232 again opens, it takes some time, due to the RC time constant of the associated resistors and capacitor, before the voltage at the input of the first inverter 236 returns to approximately zero. Accordingly, the combination of inverters and the RC network to which each of the switches 232, 234 are connected acts as a switch debouncer. Thus, the output of inverter 238 will be low when switch 232 is closed and high when switch 232 is opened. Similarly, the output of inverter 240 will be low when switch 234 is closed and high when switch 234 is opened.

NAND gate 242 normally has a high output voltage. Accordingly, as will be obvious to those of ordinary skill in the digital circuitry art, LED 106 will be on when switch 232 is closed. Otherwise, LED 106 will be off. Similarly, LED 108 will be on when switch 234 is closed. Note that these LEDs 106, 108 were previously described with reference to the dosimetry controller 62 (See FIG. 3).

When both switches 232, 234 are opened at the same time, there will be two high signals at the input of NAND gate 254. That will cause NAND gate 256 to trigger a monostable multivibrator comprised of one half of a CD4098BE integrated circuit 258 which provides a low going output pulse having a duration of approximately 700 milliseconds in the preferred embodiment of the invention. The particular time period during which this pulse is low must exceed the time period which it would take for the diverter valve 32 to be moved from one position to the other position. In the preferred embodiment of the invention the movement of the diverter valve 32 takes approximately 600 milliseconds. The outputs from the monostable multivibra-

tor are fed via EXCLUSIVE OR gate 260 into a D-type flip-flop 262 comprised of a CD4013BE integrated circuit. In the event that the diverter valve 32 did not move from one position to the other within the prescribed time period, it is presumed that a fault condition occurred, e.g. the diverter valve 32 jammed. Accordingly, the operator is advised of the fault condition by both LEDs 106, 108 flashing simultaneously. The flashing occurs as a result of the output of the flip-flop 262 which is connected on line 264 to NAND gate 242 being kept high, thereby causing NAND gate 242 to act as an astable multivibrator which oscillates between high and low outputs thereby causing the EXCLUSIVE OR gates 248, 250 to change states and to flash the LEDs 106, 108.

At the same time that one output of the flip-flop 262 goes high, the other output, on line 266 goes low. The signal on line 266 is normally high, as it is one input to NAND gate 268. The other input to NAND gate 268 is the "End of Elution" signal previously discussed. When both inputs to NAND gate 268 are high the output on line 270 is high. The output signal on line 270 turns off the infusion pump when it is low. This is the signal which remotely controls the infusion pump, as heretofore described. Thus, in the fault condition, when the signal on line 266 goes low the infusion pump is turned off. When there is no fault condition, the infusion pump will be enabled when the End of Elution signal is high.

The Q output from the dose rate circuit 200 enters the Valve Controller Circuit 230 on line 252. A series of inverters are used to buffer the Q output in order to obtain an output on line 254. The output on line 254 is used as the input to a pair of solid state relays (not shown) which selects between the two windings of the motor which drives the diverter valve 32. Thus, when the Q output is high the motor drives the diverter valve 32 into the Patient position, and when the Q output is low, the motor drives the diverter valve 32 into the Waste position.

Claims

1. A dosimetry system suitable for use in a strontium-rubidium infusion system comprising means for generating rubidium 82 in a solution which can be infused into a patient; means for infusing said solution into a patient; means for measuring the radioactivity present in said solution as it is infused into said patient; and means for controlling said means for infusing in response to the amount of radioactivity which has been infused into said patient; said dosimetry system comprising:

(a) a photomultiplier tube, having a face through which input signals in the form of light are received;

(b) a plastic scintillator mounted on said face;

(c) means for reflecting back into said tube any light which scintillates from the plastic scintillator;

(d) means for preventing stray light from striking said plastic scintillator; and

(e) a single channel analyzer electrically connected to said photomultiplier tube for receiving pulses from said photomultiplier tube, said single channel analyzer comprising:

(i) a very high speed comparator which receives input pulses from said photomultiplier tube; and

(ii) means for accepting input pulses having pulse widths of significantly less than 50 microseconds.

2. The dosimetry system of Claim 1 further comprising means for reducing the pulse repetition rate of said input pulses.

3. The dosimetry system of Claim 2 wherein said means for reducing the pulse repetition rate of said input pulses comprises a programmable divide-by-N circuit capable of receiving a very high pulse repetition rate and bringing the pulse repetition rate down into any desirable range.

4. The dosimetry system of Claim 1, 2 or 3 wherein said means for accepting input pulses having pulse widths of significantly less than 50 microseconds is comprised of a one-shot circuit.

5. The dosimetry system of Claim 4 wherein said one-shot circuit is comprised of an emitter coupled logic flip-flop which can accept input pulses having pulse widths of significantly less than 50 microseconds.

8. The dosimetry system of any one of Claims 1 to 5 further comprising means for converting the output pulses into a measure of radioactivity.

7. The dosimetry system of Claim 6 wherein said means for converting the output pulses into a measure of radioactivity comprises a Multiplier-Divider circuit which accepts said output pulses and multiplies them by a number corresponding to the eluate Flow Rate divided by a constant, K, in order to carry out the formula:

$$A = \frac{(N)(F)}{K}$$

Where, A = total activity (in milliCuries);

N = net counts (from Single Channel Analyzer);

F = Flow Rate; and
K = the calibration factor.

5

10

15

20

25

30

35

40

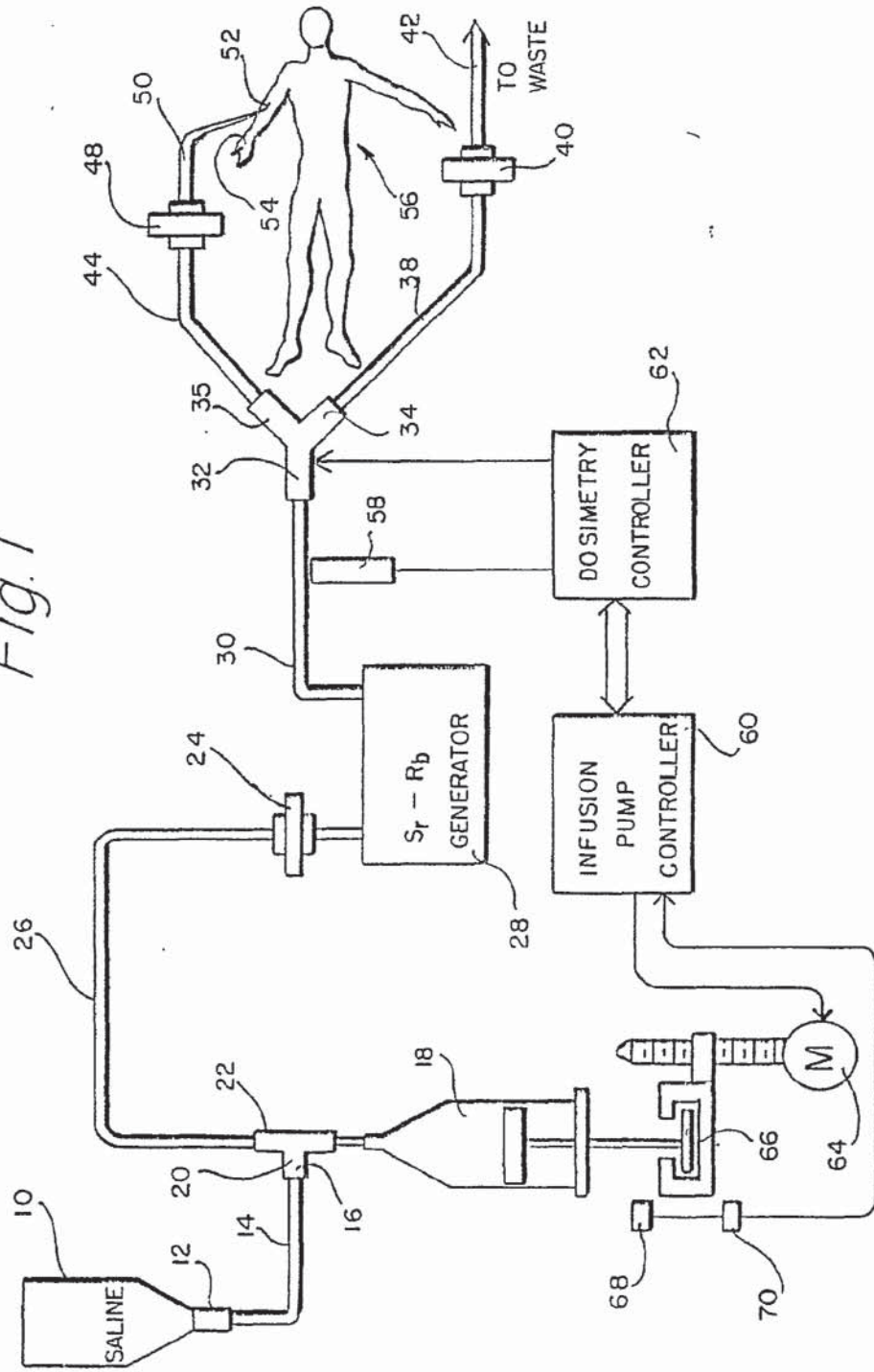
45

50

55

10

Fig. 1



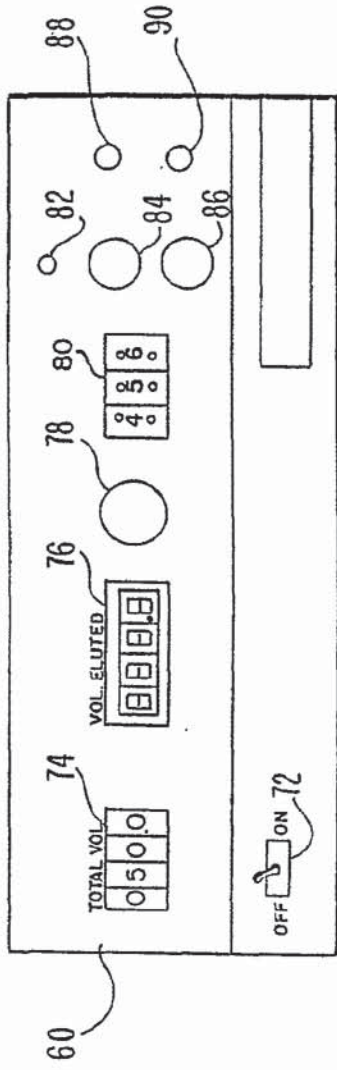


Fig. 2

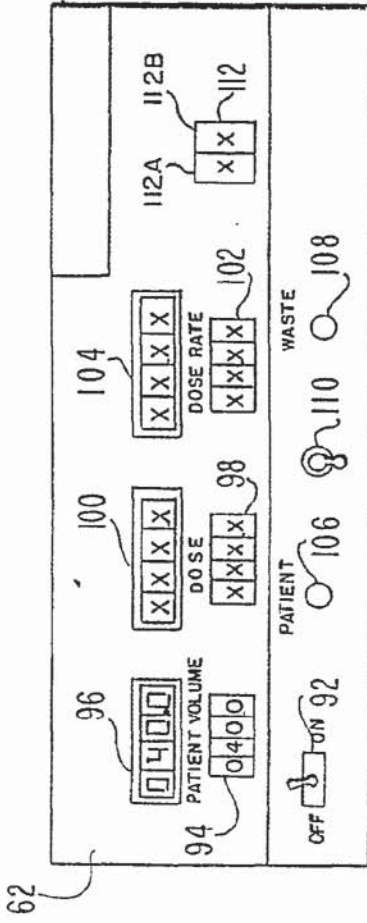
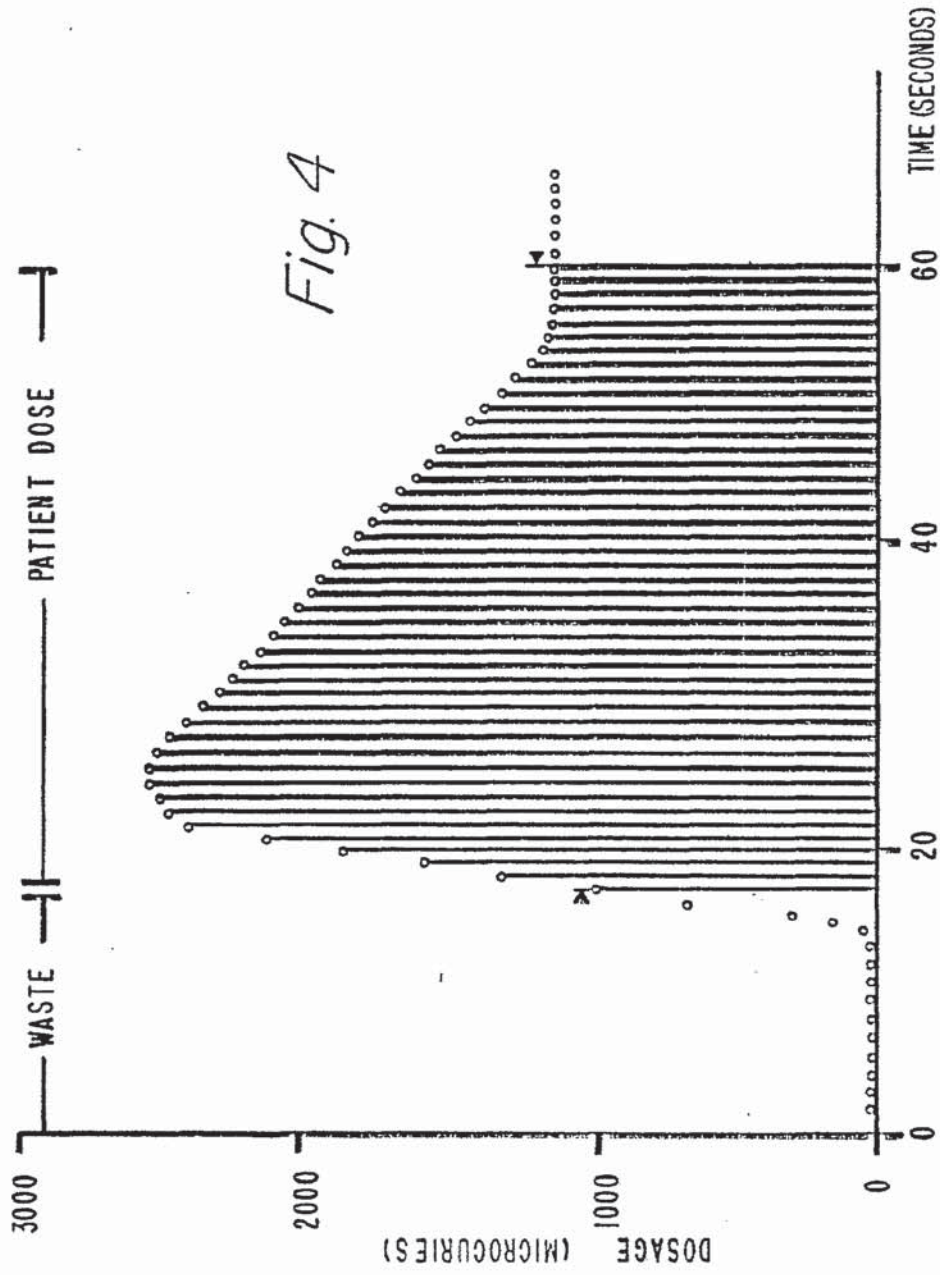


Fig. 3



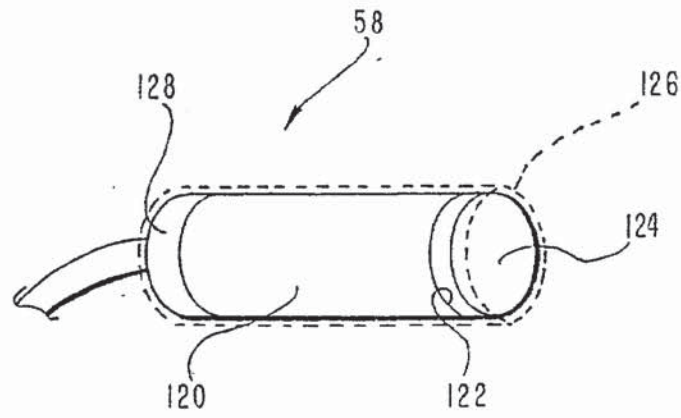


Fig. 5

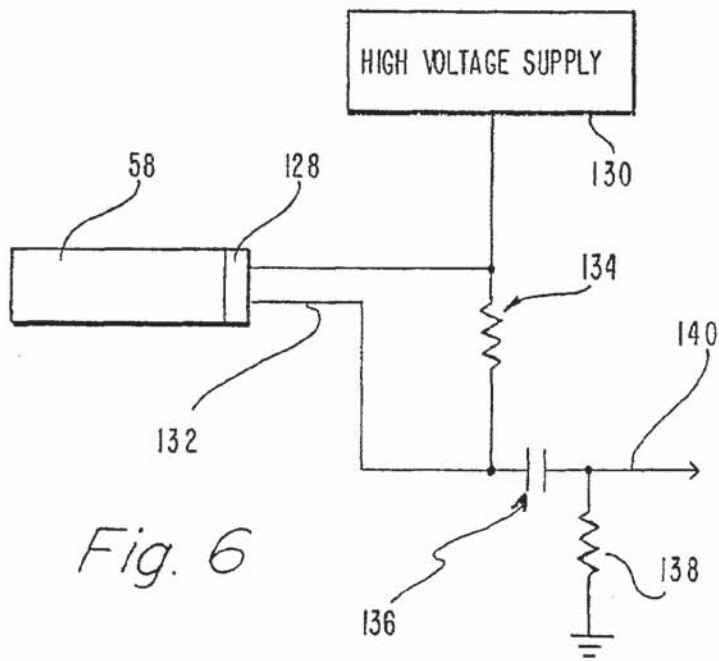


Fig. 6

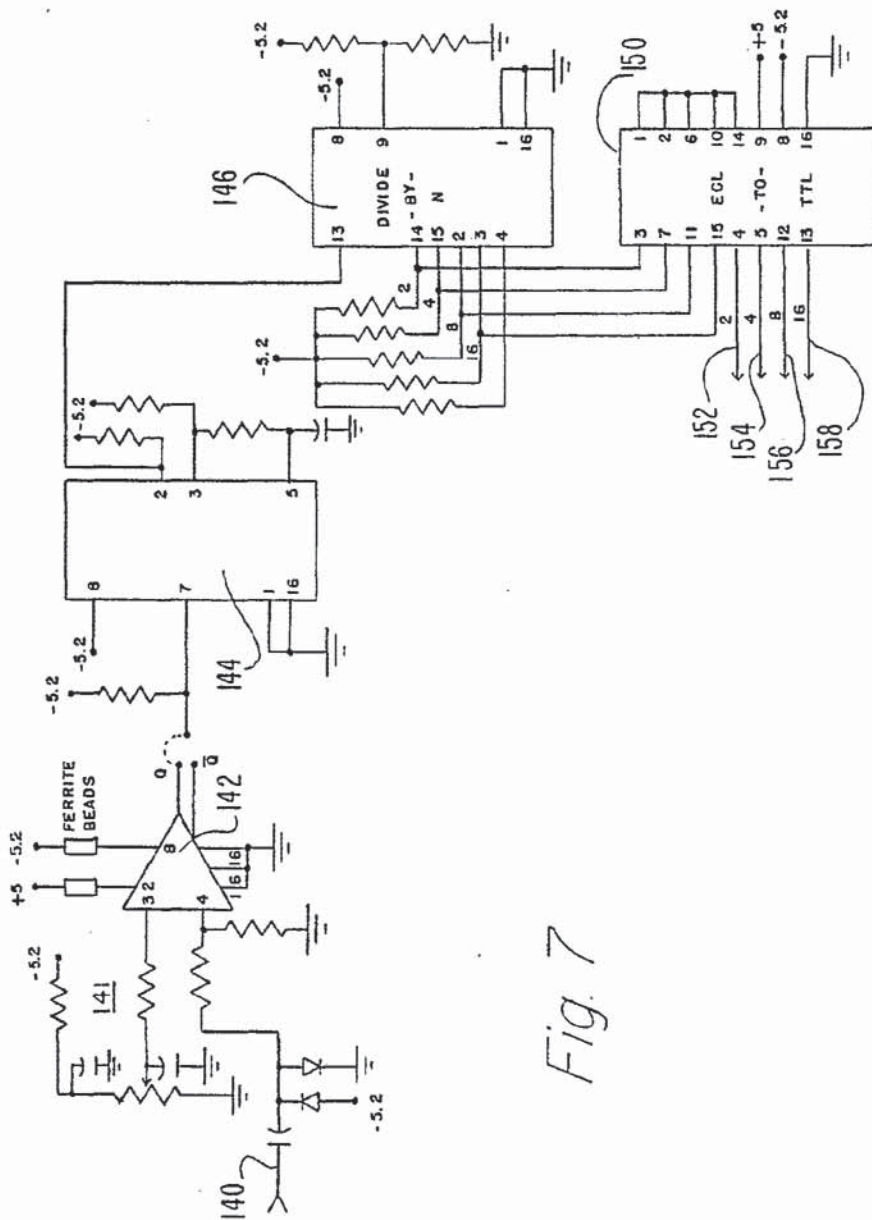


Fig. 7

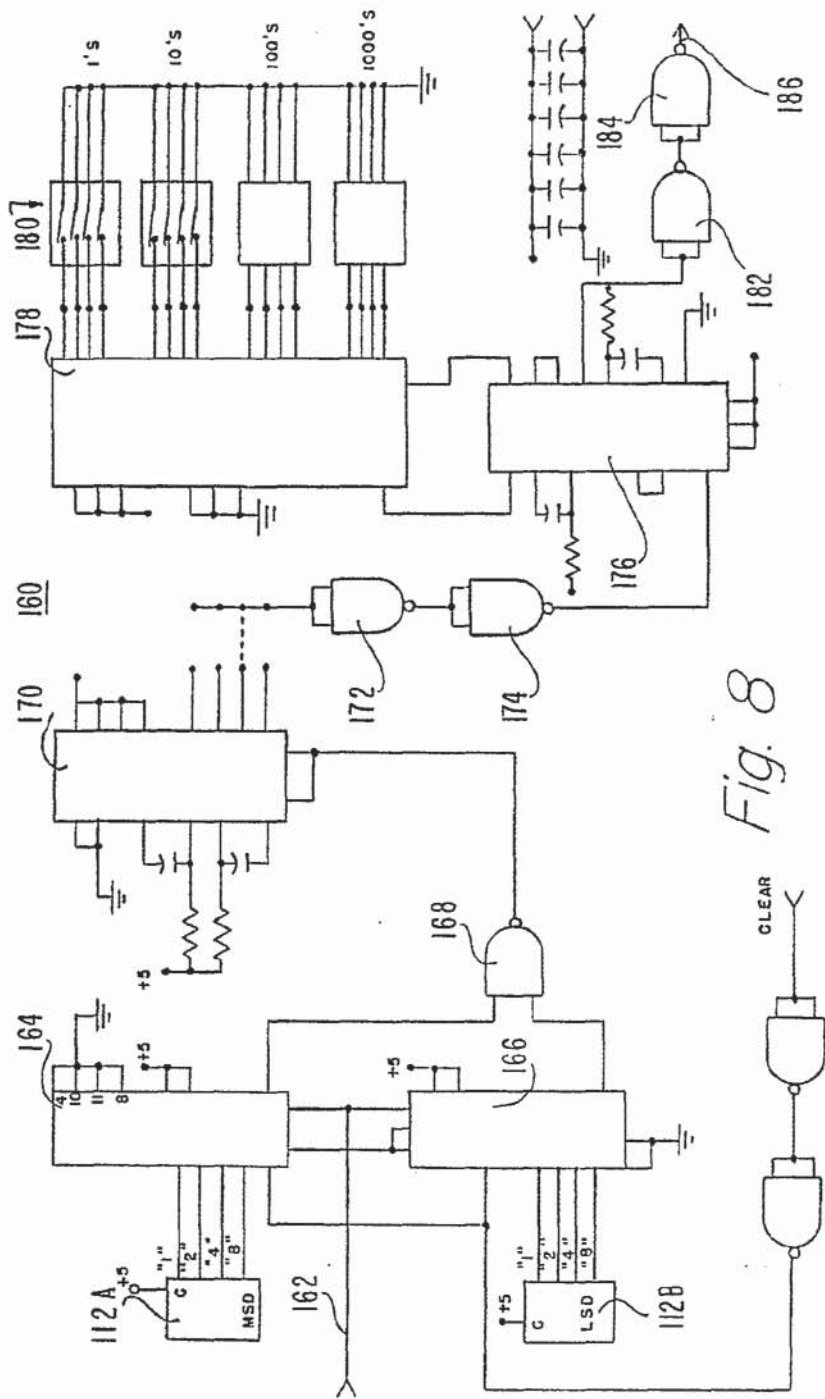


Fig. 8

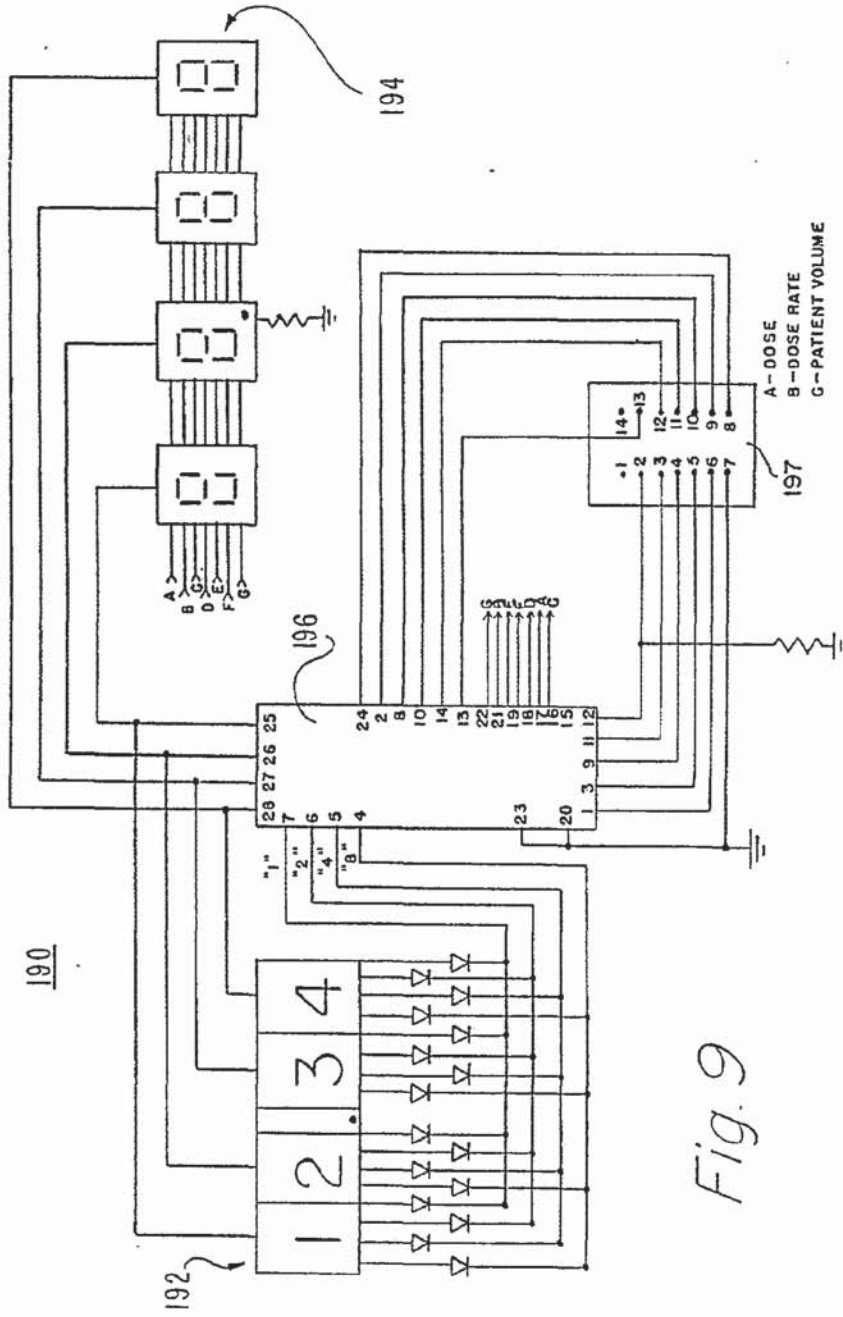


Fig. 9

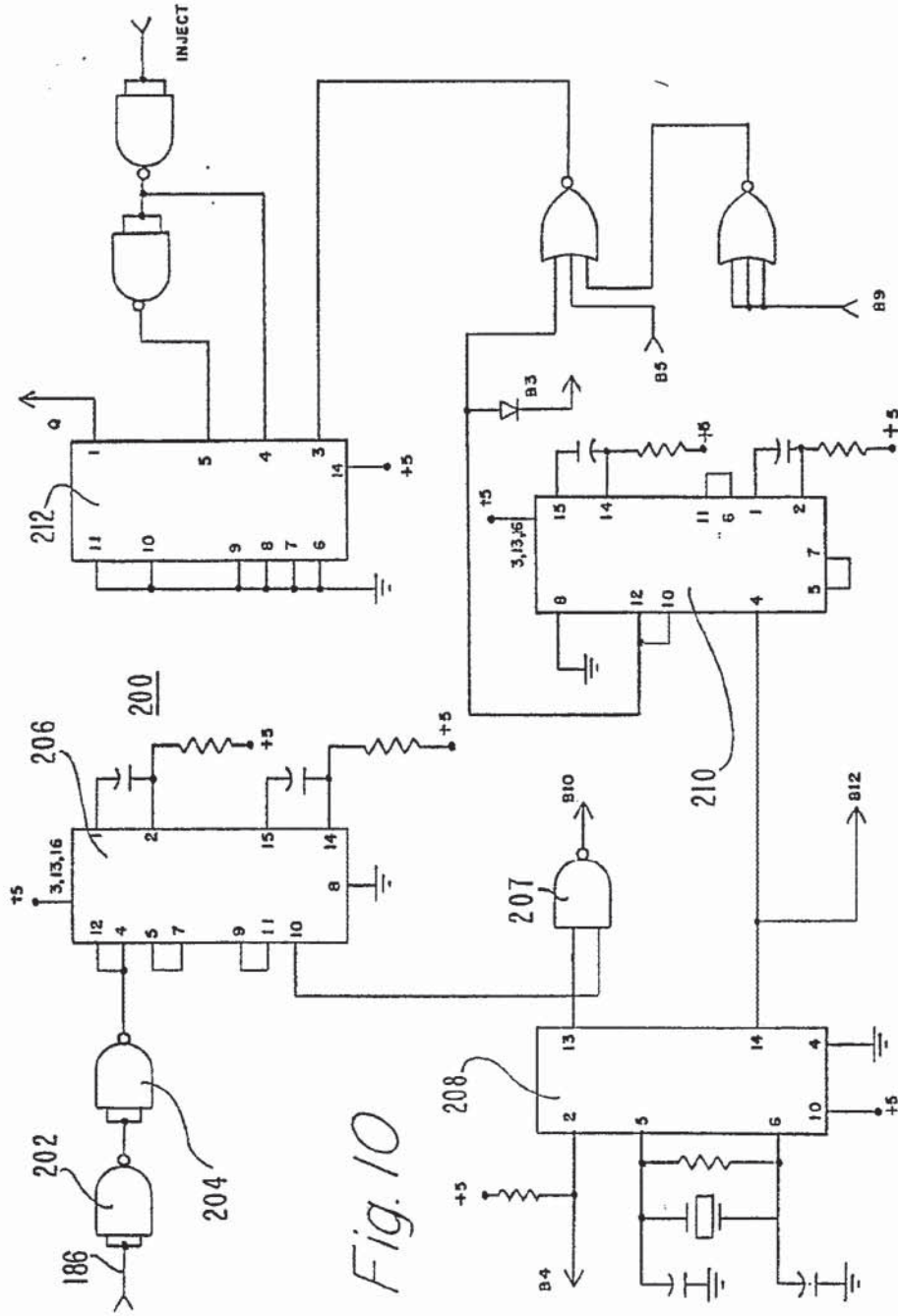


Fig. 10

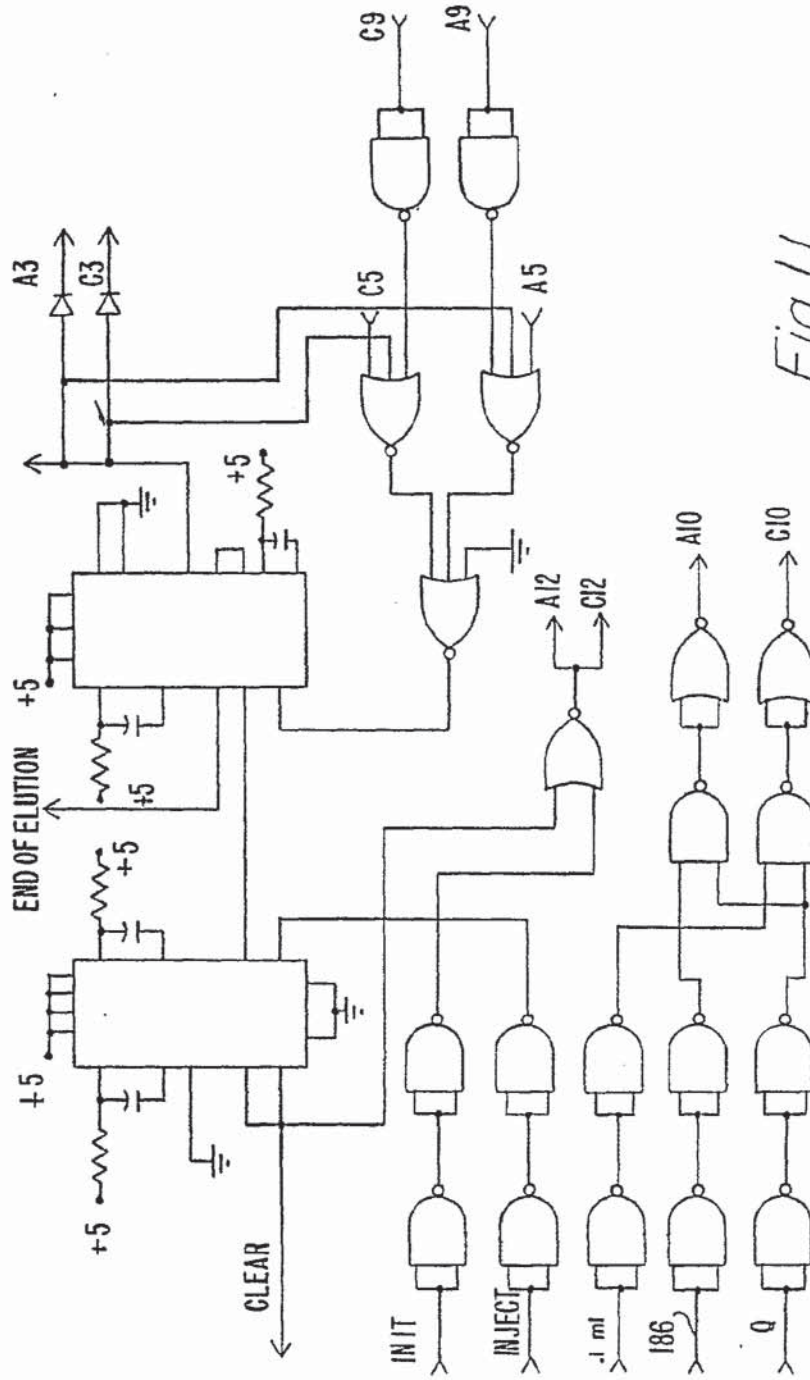


Fig. 11

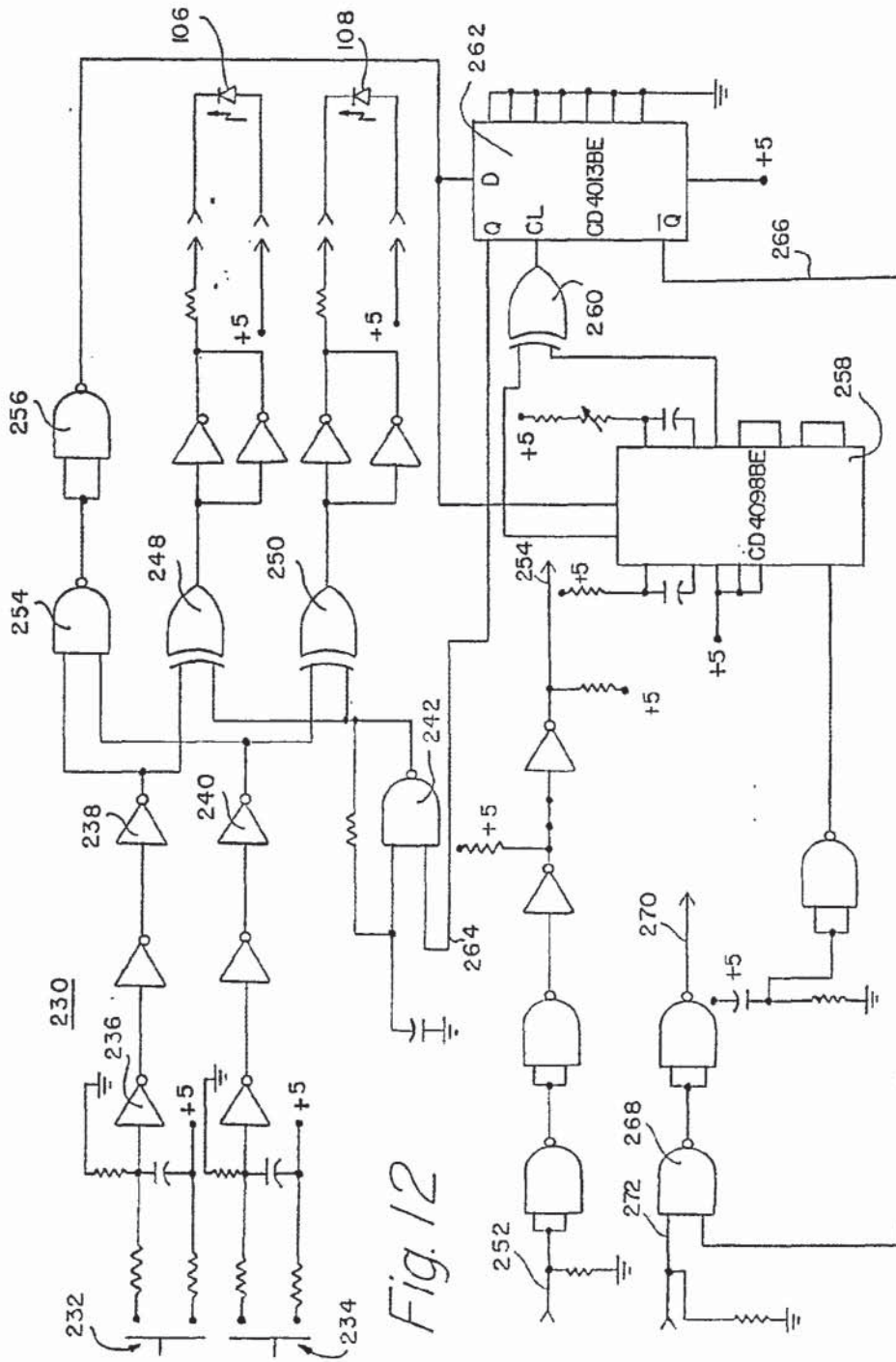


Fig. 12

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication : 2 867 084
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national : 05 01689

51 Int Cl⁷ : A 61 M 36/06, G 21 F 5/015, 5/14, A 61 B 6/00, 6/03

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 18.02.05.

30 Priorité : 02.03.04 US 10792683.

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 09.09.05 Bulletin 05/36.

56 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : GENERAL ELECTRIC COMPANY — US.

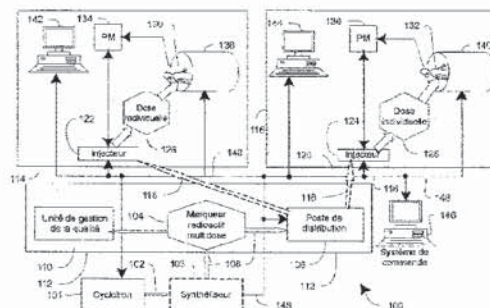
72 Inventeur(s) : JACKSON MARK ALAN, DHAWALE PARITOSH JAYANT, LARA HERMAN RODRIGO, BRUSSERMANN MICHAEL et KETZSCHER ULRICH.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : CASALONGA ET JOSSE.

54 SYSTEMES, PROCEDES ET APPAREILS DE PERFUSION DE PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES.

57 Systèmes, appareils et procédés à l'aide desquels un système d'injection (122 ou 124) automatise un procédé d'injection d'une dose individuelle (126 ou 128) prise sur une dose multiple (104) d'un marqueur radioactif. Dans certaines formes de réalisation, le système d'injection (122 ou 124) comprend un premier système d'étalonnage de dose qui reçoit un flacon multidose de marqueur radioactif, un deuxième système d'étalonnage de dose, une pompe à perfusion et une aiguille intraveineuse. Dans certaines formes de réalisations, le premier système d'étalonnage de dose et le flacon multidose ont une forme correspondante. Dans certaines formes de réalisation, le premier système d'étalonnage de dose comporte un bras pneumatique qui reçoit le flacon multidose.



FR 2 867 084 - A1



SYSTEMES, PROCEDES ET APPAREILS DE PERFUSION DE PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES

5 La présente invention concerne d'une façon générale la tomographie par émission de positons, et plus particulièrement des injecteurs.

10 Dans les systèmes de commande de tomographie par émission de positons selon la technique antérieure, une dose individuelle d'un marqueur radioactif prédosé est administrée à un patient. Le marqueur radioactif prédosé individuel est préparé par un fournisseur de marqueurs radioactifs (couramment appelé une radiopharmacie). Le plus fréquemment, on utilise un cyclotron pour préparer le marqueur radioactif. Le marqueur radioactif est livré à un établissement médical qui administre le marqueur radioactif prédosé individuel en tant que produit
15 radiopharmaceutique. Le marqueur radioactif prédosé individuel est préparé par le fournisseur de marqueurs radioactifs conformément à une prescription établie par un médecin. La prescription comprend une quantité donnée de radioactivité à un moment à venir et une date de l'administration prescrite d'un volume connu d'un liquide injectable dans un sujet vivant.

20 Le procédé classique de production de marqueur radioactif dans un cyclotron, mis en œuvre par un fournisseur de marqueurs radioactifs, est le suivant : le fournisseur de marqueurs radioactifs irradie une matière cible dans le cyclotron à l'aide d'un faisceau de protons ou de deutons pour produire une quantité voulue de radioactivité dans la matière cible. Le degré d'irradiation est prévu pour satisfaire le
25 besoin en radioactivité au moment à venir et à la date prescrits. La matière cible irradiée est un isotope radioactif. On peut citer comme exemples d'isotopes radioactifs produits par un cyclotron l'azote-13, le fluor-18, le carbone-11 et l'oxygène-15. Souvent, des composés sont liés à l'isotope radioactif pour produire des marqueurs radioactifs tels que le fluorodésoxyglucose (FDG) qui est produit à
30 l'aide de fluor-18. Parmi les autres marqueurs radioactifs figurent l'ammoniac à azote-13 utilisé pour le myocarde, les marqueurs au carbone-11 couramment employés en neurologie et l'oxygène-15 gazeux ainsi que des marqueurs dérivés de celui-ci, couramment employés en cas de problème de circulation sanguine. Le FDG est de loin le marqueur radioactif le plus couramment employé et a une période de

109 minutes, ce qui permet sa distribution depuis une radiopharmacie centralisée vers de multiples sites d'imagerie.

Le fournisseur de marqueurs radioactifs emballe ordinairement le marqueur radioactif dans un flacon individuel contenant une dose, comme dans le cas du FDG. Ensuite, le flacon contenant une dose individuelle est conditionné dans un conteneur individuel à blindage de plomb. Chaque conteneur à blindage de plomb pèse environ 23 à 27 kg. Ordinairement, le fournisseur de marqueurs radioactifs prépare chaque jour, pour chaque établissement médical, un certain nombre de flacons individuels contenant une dose. Chacun des flacons contenant une dose est conditionné dans un conteneur individuel. De ce fait, un certain nombre de conteneurs pesant de 23 à 27 kg sont livrés quotidiennement à chaque établissement médical. En outre, pour faire face à des changements imprévus dans les besoins en marqueurs radioactifs d'un établissement médical, ainsi que pour répondre à d'autres besoins logistiques, ordinairement deux livraisons ou plus de flacons individuels contenant une dose dans des conteneurs individuels sont réalisées chaque jour. Les deux livraisons ou plus sont ordinairement réalisées tôt le matin avant 7 heures et en fin de matinée entre 10 heures et 11 heures, ou selon les souhaits de l'établissement médical. Les frais impliqués par la préparation de flacons de doses individuelles, le conditionnement et le transport, deux fois par jour, des lourds conteneurs sont très élevés.

De plus, lorsque le produit radiopharmaceutique est administré au patient, l'opérateur pratiquant la tomographie est exposé à la radioactivité. L'opérateur pratiquant la tomographie raccorde une tubulure d'injection intraveineuse (IV) dans le conteneur de produit radiopharmaceutique, insère dans le patient une aiguille montée à l'autre extrémité de l'IV, commence l'injection de l'isotope radioactif via l'IV, surveille le déroulement de l'injection et met fin à l'injection, en restant constamment auprès du patient et de l'IV contenant le produit radiopharmaceutique. Le fait de se tenir tout près de la source de radioactivité occasionne de nombreuses expositions à de faibles doses de radioactivité qui peuvent être préjudiciables à la santé de l'opérateur pratiquant la tomographie par émission de positons.

La gestion de la qualité quant à la quantité de radionucléides et à la pureté chimique du lot en vrac est ordinairement réalisée manuellement par le fournisseur. Du fait des aspects manuels de la gestion de la qualité, les critères de gestion de la qualité sont subjectifs. En outre, les systèmes classiques peuvent être lents, ce qui nécessite que le radioisotope doit être produit à un niveau de radioactivité plus élevé afin d'avoir au moment de l'injection la quantité de radioactivité requise.

Un certain nombre de radioisotopes ont une période tellement courte que le radioisotope doit être produit par un cyclotron à proximité immédiate de l'établissement médical. L'ammoniac à azote-13 a une période de 10 minutes et l'oxygène-15 a une période de 2,1 minutes. En raison de leur courte période, l'ammoniac à azote-13 et l'oxygène-15 nécessitent une production tout près du site de l'établissement médical. Par conséquent, l'utilisation d'ammoniac à azote-13 et d'oxygène-15 pour la TEP est limitée aux sites qui ont un accès immédiat à leur production.

Plus généralement, les systèmes classiques ont un déroulement séquentiel et par étape. Les principales fonctions, comme la production du marqueur radioactif et l'injection du produit radiopharmaceutique, la collecte de données cliniques suivant un protocole d'imagerie spécifique, sont gérées par des organismes séparés, par du personnel différent, souvent avec un certain manque de coordination et de liens.

Pour les raisons évoquées ci-dessus et pour d'autres raisons mentionnées plus loin, qui apparaîtront aux spécialistes de la technique à la lecture de la présente description et après compréhension de celle-ci, il y a dans la technique un besoin de réduire le nombre de flacons de doses individuelles et de conteneurs blindés que les fournisseurs de radioisotope préparent et livrent chaque jour à chaque établissement médical. Il est également nécessaire de réduire le nombre de voyages de livraison qu'un fournisseur de marqueurs radioactifs effectue quotidiennement vers chaque établissement médical. De plus, il est nécessaire de réduire l'exposition des personnes, par exemple les opérateurs de TEP, à la radioactivité pendant les étapes manuelles d'administration d'un produit radiopharmaceutique à des patients. Il est également nécessaire d'améliorer la gestion de la qualité de l'administration des produits radiopharmaceutiques aux patients. De plus, il est nécessaire de réduire la gestion et le contrôle sans liens des fonctions de préparation et d'injection de radioisotope dans des patients. En outre, il est nécessaire de disposer d'un procédé commode pour produire et administrer sur place un produit radiopharmaceutique tel que l'ammoniac à azote-13 en vue d'examens cardiologiques.

Une solution est apportée aux inconvénients, défauts et problèmes évoqués ci-dessus, ce que l'on comprendra à la lecture et à l'étude de la description ci-après.

Selon un premier aspect, un système comprend un réseau local d'entreprise coopérant avec un ou plusieurs systèmes d'imagerie de tomographie par émission de positons. Le système comprend également un poste de distribution qui sert à recevoir

une partie ou un flacon de plusieurs doses d'un produit radiopharmaceutique. Le poste de distribution sert à distribuer des parties du produit radiopharmaceutique à un ou plusieurs systèmes d'imagerie de tomographie par émission de positons. Le poste de distribution coopère également avec le réseau local d'entreprise. Le poste de distribution administre un produit radiopharmaceutique aux patients dont une image est ensuite réalisée à l'aide des systèmes d'imagerie de tomographie par émission de positons. Le poste de distribution permet de distribuer aux patients une partie en plusieurs doses du produit radiopharmaceutique, ce qui permet des économies d'échelle et constitue un moyen commode de distribution du produit radiopharmaceutique.

Dans un autre exemple, le système comprend également une unité de gestion de la qualité. L'unité de gestion de la qualité sert à contrôler la pureté radiochimique et isotopique du produit radiopharmaceutique distribué par le poste de distribution. L'unité de gestion de la qualité coopère avec le réseau local d'entreprise et coopère avec le poste de distribution.

Dans encore un autre exemple, un appareil de synthèse de produit chimique coopère entre un dispositif de production de radioisotope (par exemple un cyclotron, un accélérateur linéaire ou un générateur de radioisotopes) et le poste de distribution. Le dispositif de synthèse reçoit un radioisotope du dispositif de production de radioisotope, lie le radioisotope à un composé biologique et transfère dans le poste de distribution le marqueur radioactif ainsi obtenu.

Dans encore un autre exemple, l'appareil comprend un système de commande qui coopère avec le réseau local d'entreprise, pour recevoir des informations de bilan de l'un quelconque des dispositifs du système, et envoyer des instructions à l'un quelconque des dispositifs du système tels que le/les systèmes d'imagerie de tomographie par émission de positons, le poste de distribution, le dispositif de synthèse de produit chimique et l'unité de gestion de la qualité. Le système de commande détermine une quantité de radioactivité et une quantité de radioisotope à produire et envoie en conséquence des instructions au dispositif de production de radioisotope.

Dans certains exemples, un système d'imagerie de tomographie par émission de positons comprend un système d'injection, un moniteur physiologique coopérant avec l'injecteur et un scanner de tomographie par émission de positons coopérant avec le moniteur physiologique et le système d'injection. Le système d'injection sert à recevoir de multiples doses du produit pharmaceutique et sert à

injecter des doses individuelles du produit radiopharmaceutique dans un patient, à lancer une tomодensitométrie à un instant prédéfini suivant un protocole clinique spécifique prédéfini. Le système d'injecteur est également apte à injecter d'autres produits pharmaceutiques définis dans le protocole.

5

L'invention sera mieux comprise à l'étude de la description détaillée d'un mode de réalisation pris à titre d'exemple non limitatif et illustré par les dessins annexés, sur lesquels :

la Fig. 1 est un schéma présentant une vue générale d'une forme de réalisation au niveau du système ;

10

la Fig. 2 est un schéma de principe d'un appareil pour injecter une ou plusieurs doses individuelles d'un produit radiopharmaceutique à partir d'une dose multiple du produit radiopharmaceutique ;

la Fig. 3 est un schéma de principe d'un poste de distribution selon une forme de réalisation ;

15

la Fig. 4 est un schéma de principe d'un système d'injection automatisée pour médicaments de TEP selon une forme de réalisation ;

la Fig. 5 est un schéma de principe d'un système médical d'administration de produit radiopharmaceutique selon une forme de réalisation ;

20

la Fig. 6 est un schéma de principe d'un système médical d'administration de produit radiopharmaceutique selon une forme de réalisation ;

la Fig. 7 est un organigramme d'une forme de réalisation d'un procédé de fonctionnement d'une forme de réalisation du système d'injection ;

la Fig. 8 est un organigramme d'une forme de réalisation d'un procédé de préparation d'un système d'injection à utiliser par plusieurs patients ;

25

la Fig. 9 est un organigramme d'une forme de réalisation d'un procédé de préparation d'un système d'injection pour chaque patient individuel ;

la Fig. 10 est un organigramme d'une forme de réalisation d'un procédé d'administration d'une injection à l'aide du système d'injection de la Fig. 4 pour chaque patient individuel ;

30

la Fig. 11 est un organigramme d'un procédé exécuté par un système de commande selon une forme de réalisation ; et

la Fig. 12 est un schéma de principe de l'environnement matériel et opérationnel dans lequel peuvent être mises en œuvre différentes formes de réalisation.

35

Dans la description détaillée qui suit, il est fait référence aux dessins annexés qui font partie de celle-ci et sur lesquels sont représentées à titre d'illustration des formes de réalisation spécifiques pouvant être mises en œuvre. Ces formes de réalisation sont décrites d'une manière suffisamment détaillée pour permettre aux spécialistes de la technique de mettre en œuvre les formes de réalisation.

La description détaillée est divisée en cinq chapitres. Dans le premier chapitre, une vue générale au niveau du système est présentée. Dans le deuxième chapitre, un appareil selon une forme de réalisation est proposé. Dans le troisième chapitre, des procédés selon des formes de réalisation sont présentés. Dans le quatrième chapitre est décrit l'environnement matériel et opérationnel en liaison avec lequel peuvent être mises en œuvre des formes de réalisation. Dans le cinquième chapitre est présentée une conclusion de la description détaillée.

Présentation générale au niveau du système

La Fig. 1 est un schéma de principe qui présente une vue générale, au niveau du système, d'un système médical 100 d'administration de produit radiopharmaceutique. Le système médical 100 d'administration de produit radiopharmaceutique est un système intégré pour la production, la gestion de la qualité et la distribution de produits radiopharmaceutiques médicaux en imagerie de tomographie par émission de positons (TEP).

Le système 100 comprend un cyclotron 101. Le cyclotron 101 irradie une matière cible à l'aide d'un rayonnement en produisant un radioisotope 102. De multiples doses du radioisotope 102 sont produites par le cyclotron 101. On peut citer comme autres exemples de dispositifs produisant des radioisotopes les accélérateurs linéaires (LINIAC) et les générateurs de radioisotopes. Du rubidium 82 est produit par un générateur de radioisotopes. Dans certaines formes de réalisation, le radioisotope 102 est chimiquement lié à un composé biologique dans un dispositif de synthèse 103 de produit chimique, en produisant un marqueur radioactif 104.

La partie du radioisotope 102 ou du marqueur radioactif 104 représentant plusieurs doses est transférée dans un poste de distribution 106. Dans les formes de réalisation où le marqueur radioactif 104 ou le radioisotope 102 a une courte période (par exemple le carbone-11, l'oxygène-15 et l'azote-13), le transfert s'effectue par l'intermédiaire d'une conduite assurant une protection contre la radioactivité, par

exemple une conduite 108 à blindage de plomb, comme représenté sur la Fig. 1. Dans les formes de réalisation où le marqueur radioactif 104 ou le radioisotope 102 a une période plus longue (par exemple le fluor-18), le transfert peut s'effectuer en plaçant dans un réservoir la partie de radioisotope 102 ou de marqueur radioactif 104
5 représentant plusieurs doses et en transportant le réservoir jusqu'au poste de distribution 106 et en vidant le contenu du réservoir dans le poste de distribution 106. Quelle que soit la manière dont la matière est transportée, la partie de radioisotope 102 ou de marqueur radioactif 104 représentant plusieurs doses est stockée dans le poste de distribution 106.

10 Dans certaines formes de réalisation, le système 100 comprend également une unité de gestion de la qualité (QC) 110 qui contrôle la quantité de radioactivité et d'autres mesures qualitatives et quantitatives de la partie de radioisotope représentant plusieurs doses qui est stockée dans le poste de distribution 106. La QC 110 permet de vérifier la pureté des radionucléides et des produits chimiques, à savoir la qualité
15 du radioisotope en ce qui concerne la quantité de radioactivité de l'isotope voulue et la pureté chimique du marqueur radioactif. Dans certaines formes de réalisation de contrôle par gestion de la qualité, une analyse et une vérification sont effectuées à intervalles particuliers dans le temps ou pour des lots de production particuliers ou pour un échantillon représentatif d'un marqueur radioactif produit en vrac. Les
20 intervalles de temps et les lots peuvent être prédéterminés et modifiés par un opérateur. De ce fait, la QC 110 permet l'exécution des fonctions de gestion de qualité par un processus automatisé qui est plus efficace, assure moins d'exposition professionnelle et est plus fiable que les systèmes classiques. Ainsi, le système 100 améliore la gestion de la qualité de l'administration de produits
25 radiopharmaceutiques à des patients. Dans un système qui produit et distribue de l'ammoniac à azote-13, la QC 110 peut être encore présente mais peut n'être utilisée que pour certaines productions prédéterminées.

30 Dans certaines formes de réalisation, la QC 110 comprend un dispositif de chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) et/ou un détecteur de NaI. Dans certaines formes de réalisation, la QC 110 comprend aussi un filtre pour la partie de radioisotope représentant plusieurs doses qui est stockée dans le poste de distribution 106. De la sorte, la QC 110 assure des fonctions de gestion de la qualité et de filtrage qui sont automatisées, ce qui est plus commode et plus fiable que les systèmes selon la technique antérieure.

Dans la forme de réalisation illustrée sur la Fig. 1, la QC 110 échantillonne le marqueur radioactif 104 représentant plusieurs doses délivrées par le poste de distribution 106. Dans d'autres formes de réalisation, la QC 110 échantillonne un
5 marqueur radioactif 104 représentant plusieurs doses, provenant d'une cible dans le cyclotron 101. Dans certaines autres formes de réalisation, la QC 110 estime la quantité de radioactivité dans le marqueur radioactif 104 par un calcul reposant sur la période du marqueur radioactif 104 et le temps écoulé depuis la production du
marqueur radioactif 104.

Dans certaines formes de réalisation, le système 100 comprend un ou
10 plusieurs écrans 112 de protection radiologique qui entourent des parties radioactives du système. L'écran 112 de protection radiologique comprend ordinairement du plomb. L'écran 112 de protection radiologique protège toutes les personnes contre les rayonnements, et, en particulier, l'écran 112 de protection radiologique protège le personnel qui fait fonctionner le cyclotron 101, le poste de distribution 106.

15 Depuis le poste de distribution 106, des parties du marqueur radioactif 104 représentant plusieurs doses sont distribuées à un ou plusieurs systèmes d'imagerie TEP 114 et 116. Dans certaines formes de réalisation, le transfert ou le transport des parties du marqueur radioactif 104 représentant plusieurs doses vers les systèmes d'imagerie TEP 114 ou 116 s'effectue par l'intermédiaire d'une conduite, 118 ou
20 120, par exemple une conduite à blindage de plomb qui protège de la radioactivité. Dans d'autres formes de réalisation, les parties du marqueur radioactif 104 représentant plusieurs doses sont transférées ou transportées en plaçant dans un réservoir la partie du marqueur radioactif 104 représentant plusieurs doses et en transportant le réservoir jusqu'aux systèmes d'imagerie TEP 114 et 116.

25 Chacun des systèmes d'imagerie TEP 114 et 116 comporte respectivement un système d'injecteur 122 et 124. Une mise en œuvre des systèmes d'injection 122 ou 124 est examinée plus en détail ci-après en référence à la Fig. 4. Les systèmes d'injection 122 et 124 extraient des doses individuelles 126 et 128 d'une préparation radiopharmaceutique et injectent ou administrent la dose dans des sujets vivants,
30 respectivement 130 et 132. Dans certaines formes de réalisation, les sujets vivants 130 et 132 sont des patients humains. Ainsi, le système 100 permet la distribution du marqueur radioactif 104 représentant plusieurs doses sous la forme de doses individuelles 126 et 128. En comparaison des systèmes selon la technique antérieure qui nécessitent une irradiation et une expédition de nombreuses doses individuelles
35 de produit radiopharmaceutique, la préparation et l'expédition d'une partie de

marqueur radioactif 104 représentant plusieurs doses par le système 100 sont plus commodes. Le système 100 permet également un processus plus automatisé qui est plus fiable que les systèmes classiques nécessitant davantage d'interventions humaines. En outre, le système 100 réduit les expositions indésirables du personnel aux rayonnements.

5 Dans certaines formes de réalisation, des dispositifs de surveillance physiologique (PM) 134 et 136 coopèrent respectivement avec les systèmes d'injection 122 et 124 et avec les sujets vivants 130 et 132. Les PM 134 et 136 surveillent un certain nombre de mesures de la santé du sujet vivant, comme la pression sanguine et l'activité cardiaque, représentée par un électrocardiogramme (ECG). Les PM 134 et 136 détectent des anomalies dans les mesures de la santé du sujet vivant et signalent les anomalies au système de commande ainsi qu'au personnel médical.

10 Chaque système d'imagerie de TEP 114 et 116 comporte également respectivement un tomographe 138 et 140. Chaque système d'imagerie de TEP peut comporter un ou plusieurs tomographes.

Les sujets vivants 130 et 132 sont placés à l'intérieur des tomographes 138 et 140 après ou pendant l'injection des produits radiopharmaceutiques 126 et 128 pour détecter la radioactivité des produits radiopharmaceutiques injectés 126 et 128 respectivement chez les sujets vivants 130 et 132.

20 Un ordinateur à interface graphique (GUI) 142, 144 est situé dans les systèmes d'imagerie TEP 114 et 116. Un opérateur de TEP fait fonctionner la GUI 142, 144 d'ordinateur afin de commander, de gérer et de superviser tout le processus de TEP, dont les activités du système d'injection, comme la distribution et l'injection de la dose individuelle de produit radiopharmaceutique 126, 128 dans le sujet vivant 130, 132 et l'examen du sujet vivant à l'aide d'un protocole clinique approprié. Une forme de réalisation d'ordinateur 142 ou 144 est constituée par l'ordinateur 1202 de la Fig. 12.

30 Dans certaines formes de réalisation, l'ordinateur 142, 144 reçoit des PM 134 et 136 un avis signalant des anomalies dans les mesures de la santé du sujet vivant, et il demande par conséquent aux systèmes d'injection respectivement 122 et 124 d'arrêter l'injection ou de prendre une autre mesure correctrice appropriée. Dans encore d'autres formes de réalisation, l'ordinateur 142, 144 demande au tomographe 138 ou 140 de lancer une opération de tomographie dans un délai approprié après l'injection par le système d'injection, respectivement 122 ou 124. Dans encore

d'autres formes de réalisation, un seul système d'injection est commandé par son interface utilisateur autonome et sert à injecter une quantité donnée de radioactivité dans des patients qui sont examinés soit successivement sur un seul tomographe, soit en parallèle sur de multiples tomographes.

5 Les parties des systèmes d'imagerie TEP 114 ou 116 sont appelées postes de dosage. Un premier poste de dosage sur la Fig. 1 comporte un système d'injection 122, un PM 134 et un ordinateur 142. Un autre poste de dosage sur la Fig. 1 comporte le système d'injection 124, le PM 136 et l'ordinateur 144.

10 Dans certaines formes de réalisation, le système 100 comprend un système de commande 146. Le système de commande 146 sert à recevoir des informations de bilan des dispositifs de TEP, et envoie des instructions aux dispositifs de TEP tels que le cyclotron 101, le poste de distribution 106, le dispositif de gestion de la qualité 110, les systèmes d'injection 122 et 124, les moniteurs physiologiques 130 et 136, les tomographes 138 et 140 et les ordinateurs 142 et 144. Dans certaines formes de
15 réalisation, un programme informatique enregistré dans le système de commande 146 sert à calculer des quantités de marqueur radioactif 104 représentant plusieurs doses, à transporter jusqu'au système d'injection 124, d'après des variables de commande spécifiques du site. Une forme de réalisation de l'ordinateur 146 est constituée par l'ordinateur 1202 de la Fig. 12.

20 Dans certaines autres formes de réalisation, les variables de commande comprennent la distance et le temps de transfert entre le tomographe 138 ou 140 et un cyclotron 101 qui produit de l'ammoniac à azote-13. Dans ces formes de réalisation, le système 100 constitue un procédé commode pour produire et administrer sur place un produit radiopharmaceutique constitué par de l'ammoniac à
25 azote-13 pour des études cardiologiques.

Dans encore d'autres formes de réalisation, un programme informatique enregistré dans le système de commande 146 stocke des données de production et de dosage. Ainsi, le système 100 permet un stockage plus centralisé d'archives lors de la
30 préparation, de la livraison, du contrôle et de l'injection de marqueurs radioactifs pour des patients, ce qui réduit la gestion sans liens de ces fonctions, contrairement aux systèmes selon la technique antérieure.

Dans encore une autre forme de réalisation, des données décrivant des descripteurs de haut niveau d'un ou plusieurs sujets vivants à traiter par le système
35 100 sont extraites d'un tomographe de TEP 138 ou 140 ou d'un autre dispositif. Un autre exemple des autres dispositifs consiste en un système d'information sur les

patients au sein de l'établissement médical. Les données sont reçues par le système de commande 146. Les descripteurs de haut niveau comprennent la dose prescrite pour chaque sujet vivant et le temps d'injection prévu pour le sujet vivant. Dans encore d'autres formes de réalisation, les données comprennent le type de produit radiopharmaceutique (par exemple, de l'oxygène-15), une équation paramétrique prédéfinie et/ou un protocole clinique suivi dans la procédure médicale.

D'après ces données, l'activité requise de la dose de marqueur radioactif est calculée et comparée avec l'activité totale disponible dans la partie du marqueur radioactif 104 représentant plusieurs doses. En cas de manque, le système 100 avise l'opérateur. Si le cyclotron 101 est géré par un fournisseur extérieur de radioisotopes, le fournisseur est avisé par une liaison Internet ou autre moyen électronique. Le fournisseur est informé de l'activité requise de la dose supplémentaire et du temps nécessaire à l'administration des marqueurs radioactifs supplémentaires.

Le système 100 permet des économies d'échelle rentables.

Une économie d'échelle est assurée par l'utilisation de plusieurs systèmes d'imagerie TEP pour chaque poste de distribution 106, l'unité de gestion de la qualité 110 et chaque système de commande 146.

Dans certaines formes de réalisation, le système de commande 146 est un système informatique, comme représenté sur la Fig. 12. Dans certaines formes de réalisation, le système de commande 146 coopère avec les dispositifs de TEP par un réseau local d'entreprise (LAN) 148. Des liaisons de communication du LAN peuvent être réalisées soit par des câblages physiques, soit par une liaison radioélectrique. Les liaisons de communication entre le LAN 148 et les systèmes d'imagerie de TEP 114 et 116 et le cyclotron sont assurées par l'intermédiaire d'interfaces LAN bien connues dans la technique. Dans certaines formes de réalisation, les dispositifs de surveillance physiologiques 134 et 136 coopèrent également directement avec le LAN 148. Dans des formes de réalisation où le cyclotron 120, les dispositifs situés à l'intérieur de l'écran 112 de protection radiologique, et/ou les systèmes de tomographie 114 et 116 se trouvent dans des établissements différents, les liaisons de communication par LAN entre ces parties du système sont des réseaux étendus. A la place d'un LAN 148, les dispositifs du système 100 peuvent coopérer par une liaison de communication directe.

Dans certaines formes de réalisation, le système de commande 146 gère le processus de production du marqueur radioactif 104 et de livraison du radioisotope en fonction des besoins immédiats d'un système d'imagerie de TEP. Le système de

commande 146 est apte à recevoir des informations décrivant une quantité d'une dose individuelle requise 126 ou 128, à envoyer les instructions au cyclotron 101 pour produire la quantité individuelle du radioisotope, à envoyer des instructions au poste de distribution pour distribuer la quantité individuelle du radioisotope au système d'imagerie de TEP demandeur. Dans certaines formes de réalisation, la demande est lancée par un opérateur de l'interface graphique d'un ordinateur 142 ou 144 dans un système d'imagerie de TEP 114 ou 116. Dans certaines formes de réalisation, le système de commande 146 est avisé par les PM 134 et 136 en cas d'anomalie dans les mesures de la santé du sujet vivant, et il demande par conséquent aux systèmes d'injection, respectivement 122 et 124, d'arrêter l'injection. Dans encore certaines autres formes de réalisation, lorsque la QC 110 indique que la qualité est en deçà de critères minimaux acceptables, le système de commande 146 fournit à l'opérateur du système de commande 146 des indications de la qualité non acceptable et demande aux systèmes de purger l'appareil contenant le marqueur radioactif.

Dans encore d'autres formes de réalisation, le système de commande 146 demande au tomographe 138 ou 140 de lancer une opération de tomographie dans un délai approprié après l'injection par le système d'injection, respectivement 122 ou 124. Dans encore d'autres formes de réalisation, le tomographe 138 ou 140 suit un ensemble prédéfini de stratégie d'acquisition en fonction du marqueur radioactif et du protocole clinique utilisés. Dans certaines formes de réalisation, les stratégies d'acquisition comprennent le démarrage d'une tomographie après un laps de temps prédéfini suivant l'injection du marqueur radioactif, l'introduction d'un agent d'induction d'efforts suivie de l'injection d'un marqueur radioactif et de la réalisation d'une nouvelle image après un laps de temps prédéfini.

En outre, dans certaines formes de réalisation, des parties du système 100 sont montées à l'intérieur d'une structure mobile, avec ou sans roues, pour constituer un système médical portatif ou déplaçable 100 d'administration de produit radiopharmaceutique pour la préparation et l'injection de produits radiopharmaceutiques à partir de multiples doses du produit radiopharmaceutique. Dans un exemple, l'écran de protection radiologique 112 est monté sur une structure ayant des roues de façon que les parties du système présentes dans l'écran de protection radiologique et qui sont radioactives soient plus facilement déplacées d'un endroit à un autre.

La vue générale, au niveau du système, du fonctionnement d'une forme de réalisation a été décrite dans le présent chapitre de la description détaillée. Le système 100 est un système intégré pour la production, la gestion de la qualité, la distribution et l'imagerie à l'aide de produits radiopharmaceutiques de TEP. Le système 100 réduit la gestion sans liens des fonctions de préparation et d'injection de radioisotopes chez des sujets vivants. Le système 100 constitue un système de commande entier qui considère comme un seul problème les difficultés cliniques de l'administration d'isotopes radioactifs à des sujets vivants, et il permet, d'une manière automatisée, un programme intégré de production, de distribution, de gestion de qualité, d'injection et d'acquisition de données. En outre, il constitue une manière automatisée d'administrer des protocoles d'imagerie TEP successifs par exemple dans le cas de l'imagerie TEP cardiaque de repos-effort.

Bien que le système 100 ne soit pas limité à un cyclotron particulier 101, à la partie de marqueur radioactif 104 représentant plusieurs doses, au poste de distribution 106, à la partie individuelle de produit pharmaceutique 126 et 128, aux systèmes d'imagerie TEP 114 et 116, à l'écran 112, au dispositif de gestion de la qualité 110, aux systèmes d'injection 122 et 124, aux moniteurs physiologiques 134 et 136, aux tomographes 138 et 140, aux ordinateurs 142 et 144, au système de commande 146 et au LAN 148, des organes simplifiés ont été décrits pour plus de clarté.

Appareil selon une forme de réalisation

Dans le chapitre précédent, une vue générale au niveau du système du fonctionnement d'une forme de réalisation a été décrite. Dans le présent chapitre, l'appareil selon une telle forme de réalisation est décrit en référence à une série de schémas de principe. La description de l'appareil permet à un spécialiste de la technique de réaliser et d'utiliser l'appareil.

La Fig. 2 est un schéma de principe d'un appareil 200 pour injecter une ou plusieurs doses individuelles 126 ou 128 d'un produit radiopharmaceutique à partir d'une dose multiple du produit radiopharmaceutique. L'appareil 200 comprend un dispositif d'extraction 202. L'extrémité inférieure du dispositif d'extraction 202 est placée dans une dose multiple du produit radiopharmaceutique. Une dose individuelle 126 ou 128 est retirée de la dose multiple du produit radiopharmaceutique par le dispositif d'extraction 202, par aspiration ou mise en dépression. L'extraction d'une dose individuelle 126 ou 128 d'un produit

radiopharmaceutique à partir d'une dose multiple du produit radiopharmaceutique réduit le nombre de flacons de doses individuelles et de conteneurs blindés que les fournisseurs de radioisotopes préparent et livrent quotidiennement à chaque établissement médical. L'extraction d'une dose individuelle 126 ou 128 réduit également le nombre de trajets de livraison parcourus chaque jour par un fournisseur de marqueurs radioactifs vers chaque établissement médical. La Fig. 2 représente un exemple de dispositif d'extraction 202 qui est un système d'administration de médicament.

Le dispositif d'extraction 202 coopère avec un dispositif d'injection intraveineuse 204 comportant une aiguille à injection intraveineuse. Le dispositif d'extraction 202 est raccordé par l'intermédiaire d'une tubulure de perfusion intraveineuse 206. La tubulure permet un raccordement par l'intermédiaire duquel des liquides peuvent être transférés, transportés et/ou distribués. Dans certaines formes de réalisation, la tubulure 206 est une conduite à blindage de plomb qui réduit l'exposition des personnes, par exemple les opérateurs de TEP, à la radioactivité pendant les étapes manuelles d'administration d'un produit radiopharmaceutique à des patients. La dose individuelle du produit radiopharmaceutique est distribuée par l'intermédiaire de la tubulure 206 et injectée dans un sujet vivant à l'aide du dispositif d'injection intraveineuse 204.

Ainsi, l'appareil 200 permet de distribuer des doses individuelles 126 ou 128 d'un produit radiopharmaceutique à partir d'une dose multiple du produit radiopharmaceutique et de les injecter dans un sujet vivant au sein du même établissement médical. L'appareil 200 constitue également un moyen pour préparer et distribuer des doses individuelles 126 ou 128 d'un produit radiopharmaceutique qui est plus commode que les systèmes selon la technique antérieure qui nécessitent une irradiation et une expédition de chaque dose individuelle de produit radiopharmaceutique.

La Fig. 3 est un schéma de principe d'un système d'étalonnage 300 de doses selon une forme de réalisation. Le système d'étalonnage 300 de doses permet de distribuer une dose multiple de produit radiopharmaceutique sous la forme d'une ou de plusieurs doses individuelles. Une dose multiple d'un produit radiopharmaceutique est une quantité d'un marqueur radioactif 104, soumise à un contrôle de qualité, qui est calculée d'une manière convenable pour assurer de la radioactivité pour plus d'une dose de radioactivité. Une dose individuelle d'un produit radiopharmaceutique est une quantité d'un produit radiopharmaceutique

calculée de manière adéquate pour assurer la radioactivité pour une dose de radioactivité.

Le système d'étalonnage 300 de doses contient un réservoir 302 destiné à recevoir une dose multiple d'un produit radiopharmaceutique, comme sur la Fig. 1. Le réservoir 302 est logé dans une cavité du système d'étalonnage 300 de dose. Le réservoir 302 est également appelé flacon multidose. Un dispositif mécanique de tenue 304, tel qu'un bras de transport, tient le réservoir 302 à l'intérieur du poste de distribution. Dans certaines formes de réalisation, le dispositif mécanique de tenue 304 est monté à l'intérieur de la cavité du système d'étalonnage 300 de dose. Le flacon multidose 302 du système 300 réduit le nombre de flacons de doses individuelles qu'un fournisseur de marqueurs radioactifs doit livrer quotidiennement à un établissement médical, ce qui réduit à son tour le nombre de trajets de livraison qu'un fournisseur de marqueurs radioactifs doit effectuer chaque jour vers chaque établissement médical.

Le système d'étalonnage 300 de doses extrait des doses individuelles 126 ou 128 de produit radiopharmaceutique du réservoir 302, à l'aide d'un dispositif d'extraction 202. Le dispositif d'extraction 202 est monté sur le système d'étalonnage 300 de doses, par exemple en étant monté à l'intérieur de la cavité du système d'étalonnage 300 de doses. La dose individuelle 126 ou 128 de produit radiopharmaceutique est distribuée à un ou plusieurs systèmes d'imagerie TEP 112 et 114, comme sur la Fig. 1. Ainsi, le système d'étalonnage 300 de doses permet de distribuer à partir du réservoir 302 une dose multiple de produit radiopharmaceutique sous la forme d'une ou plusieurs doses individuelles. Le système d'étalonnage 300 de doses constitue un moyen de préparation et de distribution de doses individuelles 126 ou 128 de produit radiopharmaceutique qui est plus commode que les systèmes selon la technique antérieure qui nécessitent une irradiation et une expédition de nombreuses doses individuelles de produit radiopharmaceutique.

La Fig. 4 est un schéma de principe d'un système d'injection automatisé pour médications de TEP 400 selon une forme de réalisation. Le système d'injection 400 est une forme de réalisation des systèmes d'injection 122 et 124.

Le système 400 permet de distribuer à partir d'un flacon multidose 302 une dose individuelle d'un produit radiopharmaceutique 126 ou 128. Le flacon multidose 302 est livré par un fournisseur de marqueurs radioactifs sur le site du système 400 dans un conteneur d'expédition 402 à blindage de plomb. Le flacon multidose 302 du système 400 réduit le nombre de flacons de doses individuelles que le fournisseur de

marqueurs radioactifs doit livrer quotidiennement à un établissement médical, ce qui réduit à son tour le nombre de trajets de livraison que le fournisseur de marqueurs radioactifs doit effectuer chaque jour vers chaque établissement médical.

5 Le conteneur d'expédition 402 est mis dans une position fixe sous un système d'étalonnage 404 de doses à blindage de plomb (ce système est également appelé chambre d'ionisation) et le couvercle 306 sur le dessus du flacon multidose 302 est retiré. Le couvercle 406 sur le dessus du flacon peut être retiré manuellement ou par un moyen mécanique automatisé. On peut citer comme exemple de moyen automatisé un moyen dans lequel un bras pneumatique 304 descend dans le
10 conteneur d'expédition 402 et se fixe au flacon multidose 302. Le flacon multidose 302 est soulevé hors du conteneur d'expédition 402 pour être placé dans le système d'étalonnage 404 de doses et une aiguille 408 est automatiquement insérée dans le flacon multidose 302. Une dose individuelle 126 ou 128 est extraite de la dose multiple du produit radiopharmaceutique par le dispositif d'extraction 202, par
15 aspiration ou mise en dépression. Ainsi, le système 400 permet la distribution d'une partie d'une dose multiple de produit radiopharmaceutique sous la forme de doses individuelles 126 ou 128. Le système 400 constitue un moyen de préparation et d'injection d'une dose individuelle d'un produit radiopharmaceutique qui est plus commode que les systèmes selon la technique antérieure qui nécessitent l'irradiation
20 et l'expédition de nombreuses doses individuelles de produit radiopharmaceutique. Le système 400 permet de grandes économies d'échelle dans la préparation et la distribution de doses de produits radiopharmaceutiques.

Le moyen d'extraction 302 extrait une quantité de produit radiopharmaceutique qui est calculée de manière adéquate pour constituer une dose
25 individuelle du produit radiopharmaceutique 126 ou 128. La quantité de la dose individuelle 126 ou 128 est calculée en fonction du type de produit radiopharmaceutique, de la période radioactive du produit radiopharmaceutique, d'une équation paramétrique prédéfinie, du protocole clinique suivi, de la durée prévue de l'injection dans un sujet vivant 124 et de descripteurs de haut niveau du
30 sujet vivant, comme le poids, le sexe et les dimensions physiques du sujet vivant.

Les organes du système 400 ont des dimensions et des formes prédéfinies qui sont conçues pour s'harmoniser physiquement les unes avec les autres. Dans un premier exemple, le flacon multidose 302 et le conteneur d'expédition blindé 402 ont des dimensions et des formes prédéfinies qui sont conçues pour qu'ils s'harmonisent
35 physiquement l'un avec l'autre. Dans un autre exemple, le flacon multidose 302 et le

5 système d'étalonnage 404 à blindage de plomb ont des dimensions et des formes prédéfinies qui permettent leur harmonisation physique l'un avec l'autre. Ces formes intégrées permettent aux organes de s'assembler l'un l'autre dans le respect de tolérances données pour réduire les fuites de matière radioactives et pour permettre des manœuvres automatisées comme la sortie du flacon multidose 302 du récipient d'expédition blindé 402 par un bras de transport et son installation dans le système d'étalonnage 404 de doses. Dans certaines formes de réalisation, les dimensions et formes prédéfinies sont spécifiées par un fournisseur de marqueurs radioactifs et sont exclusives pour ce fournisseur de marqueurs radioactifs. Le fait d'avoir des organes de dimensions et de formes prédéfinies incite fortement un établissement médical à rester fidèle au fournisseur de marqueurs radioactifs si le flacon multidose 302 et le conteneur d'expédition blindé 402 risquent de ne pas avoir des dimensions et des formes physiquement compatibles avec le système d'étalonnage 404 de doses dans la mesure où le système d'étalonnage 404 de doses risque de ne pas recevoir le flacon multidose 302.

10 Dans certaines formes de réalisation, le moyen d'extraction 202 coopère par l'intermédiaire d'une tubulure intraveineuse 206 avec un dispositif qui régule l'écoulement de multiples liquides, par exemple un robinet d'arrêt 410 à trois voies commandé par un solénoïde ou un autre type de vanne à plusieurs orifices. Le robinet d'arrêt 410 coopère également avec un réservoir d'un autre produit pharmaceutique liquide, par exemple une poche d'administration intraveineuse de chlorure de sodium (NaCl) à concentration appropriée 412, couramment appelé solution saline. La dose individuelle 126 ou 128 est mélangée au NaCl 412 par le robinet d'arrêt 410. Le mélange est pompé à partir du robinet d'arrêt 410, à l'aide d'une pompe 414 telle qu'une pompe péristaltique.

20 Dans certaines formes de réalisation, un deuxième réservoir 416 d'un deuxième étalonneur 418 de doses reçoit le mélange à partir de la pompe péristaltique 414. Dans certaines formes de réalisation, le réservoir 416 est un flacon qui possède un fond en "V" et est appelé flacon de patient. Le mélange passe à travers un filtre 415, par exemple un filtre pour marqueurs radioactifs de 0,22 micromètres, et est stocké dans le deuxième réservoir 416. Dans certaines formes de réalisation, une pompe à perfusion coopère avec la pompe péristaltique 414 plutôt qu'au réservoir 416 d'un deuxième étalonneur 418 de doses. Dans certaines formes de réalisation, l'étalonneur de doses comprend une chambre d'ionisation qui mesure la quantité de radioactivité du mélange. La mesure de la radioactivité permet de vérifier

que la radioactivité de chaque dose individuelle est adéquate juste avant l'injection et à proximité immédiate du site d'injection.

Le mélange est pompé vers le sujet vivant par un système de perfusion 420 tel qu'une pompe à perfusion, par l'intermédiaire d'un deuxième dispositif qui régule l'écoulement de multiples liquides, par exemple un deuxième robinet d'arrêt 422 à trois 5 voies commandé par un solénoïde. Le robinet d'arrêt 422 coopère également avec un réservoir d'un autre produit pharmaceutique liquide tel qu'une poche d'administration intraveineuse contenant un produit pharmaceutique non radiologique 424 tel qu'un agent pharmacologique d'effort. On peut citer comme exemples d'agents d'effort 10 utilisés dans les examens du myocarde par perfusion le dipyridamole et l'adénosine. Dans certaines formes de réalisation, un réceptacle pour produits usés 426 coopère avec la tubulure d'injection intraveineuse 206 entre le dispositif qui régule l'écoulement de multiples liquides 422 et la pompe à perfusion 420.

La pompe à perfusion 420 envoie par pompage le mélange dans le sujet 15 vivant 124 par l'intermédiaire d'un dispositif d'injection 204 par voie intraveineuse, en administrant ainsi une dose individuelle 126 ou 128 d'un produit radiopharmaceutique à un sujet vivant 124 à partir d'une dose multiple 104 du produit radiopharmaceutique. Dans diverses formes de réalisation, le produit radiopharmaceutique est également mélangé à d'autres produits pharmaceutiques tels 20 que la solution saline 412 et/ou un produit pharmaceutique 424, ce qui assure donc une certaine souplesse de configuration pour permettre diverses applications médicales.

Dans certaines formes de réalisation du système 400, un dosimètre vérifie la 25 quantité de la dose individuelle 126 ou 128 du produit radiopharmaceutique. Le dosimètre peut coopérer soit avec la tubulure intraveineuse 206 soit avec la tubulure intraveineuse 428. La tubulure intraveineuse est également appelée tubulure de patient. Dans d'autres formes de réalisation, le système 400 comprend également un ou plusieurs étalonneurs supplémentaires 404 de doses. Le/les étalonneurs supplémentaires 404 de doses permettent au système d'injecter un ou plusieurs 30 produits radiopharmaceutiques autres que le produit radiopharmaceutique du système d'étalonnage 404 de dose.

Afin de protéger les sujets vivants contre l'exposition aux produits pharmaceutiques et aux microorganismes de sujets vivants qui ont utilisé 35 précédemment le système 400, de nombreux organes du système sont remplacés à chaque utilisation. Les organes remplacés après chaque utilisation du système sont

tous les éléments jetables situés entre le filtre 415 et le sujet vivant 124. Les éléments jetables comprennent la tubulure intraveineuse 428 et le dispositif d'injection intraveineuse 204.

5 Un exemple du fonctionnement du système 400 est décrit en détail en référence au procédé 800 de la Fig. 8.

La Fig. 5 est un schéma de principe d'un système médical d'administration de produit radiopharmaceutique selon une forme de réalisation 500. Le système médical 500 d'administration de produit radiopharmaceutique est un système intégré pour la production, la gestion de la qualité et l'injection de doses individuelles d'un produit radiopharmaceutique en imagerie de tomographie par émission de positons (TEP).
10

Dans le système 500, une cible 502 de cyclotron produit un isotope radioactif tel que l'ammoniac à azote-13. Dans les formes de réalisation à ammoniac à azote-13, la matière formant cible placée dans la cible 502 de cyclotron peut être soit un mélange d'alcool éthylique à concentration molaire appropriée dans de l'eau à forte résistivité, du méthane en surpression sur de l'eau ou simplement de l'eau, subissant ensuite une réduction d'anions à l'aide d'un alliage de DeVarda. En outre, la cible 502 de cyclotron a une cavité d'un volume compris entre environ 0,5 millilitres et moins d'une dizaine de millilitres.
15

20 Une pompe 503 reçoit le radioisotope et dépose le radioisotope dans un réservoir de stockage 504. Le radioisotope est amené à circuler à l'intérieur du réservoir de stockage 504.

Ultérieurement, la pompe reçoit le radioisotope du réservoir de stockage 504. La pompe reçoit aussi éventuellement une solution de rinçage 506. La pompe 503 renvoie également les produits usés dans le réservoir 508. Les produits usés sont les parties supplémentaires non nécessaires du radioisotope et/ou de la solution de rinçage 506.
25

Les organes du système 500 qui produisent le mélange contenant le radioisotope, comme la pompe 503, la cible 502 de cyclotron, le réservoir 504 de radioisotope, la solution de rinçage 506 et le réservoir 508 de produits usés sont tous situés dans la même salle 509 qu'un cyclotron. Les autres organes du système 500 peuvent être situés dans le même bâtiment que la salle 509 du cyclotron ou dans un bâtiment voisin du même complexe médical.
30

Dans certaines formes de réalisation, le mélange d'ammoniac à azote-13 ou d'un autre radioisotope et de la solution de rinçage 506 sort de la pompe 503 pour
35

entrer dans un filtre 415, par exemple un filtre de 0,22 micromètres pour marqueurs radioactifs.

Le mélange entre dans un système d'étalonnage 404 de dose. Le système d'étalonnage 404 de dose extrait une dose individuelle 126 ou 128 du mélange. La dose individuelle entre dans un dispositif de perfusion tel qu'un pousse-seringue 512 ou une pompe à perfusion. Dans certaines formes de réalisation, de l'eau stérile à injecter à partir du réservoir 514 et/ou un agent d'effort issu d'un réservoir 516 d'agent d'effort entrent également dans le pousse-seringue 512. L'eau sert à rincer les conduites 206. Depuis le pousse-seringue, le mélange de la dose individuelle, de l'eau et de l'agent d'effort pénètre dans un dispositif d'injection intraveineuse 204 comportant une aiguille d'injection intraveineuse, passe par une tubulure intraveineuse pour être injecté dans un sujet vivant. Ainsi, le système d'étalonnage 404 de dose permet l'administration d'une dose multiple d'un produit radiopharmaceutique à un ou plusieurs sujets vivants sous la forme de doses individuelles, éventuellement avec un agent d'effort, de l'eau stérile et une solution de rinçage. Le système d'étalonnage 404 de dose réduit le nombre de flacons de doses individuelles qu'un fournisseur de marqueurs radioactifs doit livrer chaque jour à un établissement médical, ce qui réduit à son tour le nombre de trajets de livraison qu'un fournisseur de marqueurs radioactifs doit effectuer quotidiennement vers chaque établissement médical.

Les produits usés issus du pousse-seringue 512 entrent également dans un réservoir 518 de produits usés. La qualité du mélange constituant une dose est contrôlée par l'unité de gestion de la qualité 110. La tubulure intraveineuse 506 sert, dans le système 500, à transporter les liquides et les mélanges.

Le système 500 peut être placé, en partie ou dans sa totalité, sur une table 520 ou monté sur une structure de support. En outre, des parties du système 500 peuvent également être montées à l'intérieur d'une structure mobile munie de roues afin de constituer un système médical portatif 500 d'administration de produit radiopharmaceutique pour préparer et injecter des doses individuelles d'un produit radiopharmaceutique à partir de multiples doses du produit radiopharmaceutique.

Le système 500 constitue un procédé commode pour produire et administrer sur place un marqueur radioactif tel que de l'ammoniac à azote-13.

La Fig. 6 est un schéma de principe d'un système médical d'administration de produit radiopharmaceutique selon une forme de réalisation 600. Le système médical 600 d'administration de produit radiopharmaceutique est un système intégré

pour la production, la gestion de la qualité et l'injection de doses individuelles d'un produit radiopharmaceutique en imagerie de tomographie par émission de positons (PET).

5 Dans le système 600, une cible 502 d'un cyclotron produit un radioisotope tel que de l'ammoniac à azote-13. Dans les formes de réalisation à ammoniac à azote-13, la matière formant cible placée dans la cible 502 du cyclotron pour produire de l'ammoniac à azote-13 peut être soit un mélange d'alcool éthylique à concentration molaire appropriée dans de l'eau à forte résistivité, du méthane en surpression sur de l'eau ou simplement de l'eau, soumis ensuite à une réduction d'anions à l'aide d'un
10 alliage de DeVarda. En outre, la cible 502 du cyclotron a une cavité d'un volume compris entre 0,5 millilitres et moins d'une dizaine de millilitres.

Une pompe 503 reçoit le radioisotope et dépose le radioisotope dans un réservoir de stockage 504. Le radioisotope est amené à circuler à l'intérieur du réservoir de stockage 504.

15 Ultérieurement, la pompe reçoit le radioisotope du réservoir de stockage 504. La pompe reçoit également éventuellement une solution de rinçage 506. La pompe 503 renvoie également des liquides usés dans le réservoir 508. Les liquides usés sont les parties supplémentaires inutiles du radioisotope et/ou de la solution de rinçage 506.

20 Dans certaines formes de réalisation, le mélange du radioisotope et de la solution de rinçage passe de la pompe 503 à un filtre 415, par exemple un filtre de 0,22 micromètres pour marqueurs radioactifs. La qualité du mélange est contrôlée par l'unité de gestion de la qualité 110.

Le mélange entre dans un système d'étalonnage 404 de dose. Le système
25 d'étalonnage 404 de dose extrait une dose individuelle 126 ou 128 du mélange par l'intermédiaire d'un dispositif d'extraction 102, par aspiration ou mise en dépression. Ainsi, le système 600 permet la distribution d'une dose multiple d'un produit radiopharmaceutique sous la forme de doses individuelles 126 ou 128. Le système 600 constitue un moyen de préparation et d'injection d'une dose individuelle d'un
30 produit radiopharmaceutique qui est plus commode que les systèmes selon la technique antérieure nécessitant l'irradiation et l'expédition de nombreuses doses individuelles de produit radiopharmaceutique. Le système 600 permet de grandes économies d'échelle dans la préparation et la distribution de doses de produits radiopharmaceutiques. Le flacon multidose 302 du système 600 réduit le nombre de
35 flacons de doses individuelles qu'un fournisseur de marqueurs radioactifs doit livrer

quotidiennement à un établissement médical, ce qui réduit à son tour le nombre de trajets de livraison qu'un fournisseur de marqueurs radioactifs doit effectuer chaque jour vers chaque établissement médical.

5 Le moyen d'extraction 302 extrait une quantité de produit radiopharmaceutique qui est calculée de manière adéquate pour réaliser une dose individuelle du produit radiopharmaceutique 126 ou 128. La quantité de la dose individuelle 126 ou 128 est calculée en fonction de la période radioactive du produit radiopharmaceutique, de la durée prévue de l'injection dans un sujet vivant 124 et du poids du sujet vivant 124.

10 Dans certaines formes de réalisation, le moyen d'extraction 202 coopère, par l'intermédiaire d'une tubulure d'injection intraveineuse 206, avec un dispositif qui régule l'écoulement de multiples liquides, par exemple un robinet d'arrêt 410 à trois voies commandé par un solénoïde, ou un autre type de vanne à plusieurs orifices. Le robinet d'arrêt 410 coopère également avec un réservoir d'un autre produit
15 pharmaceutique liquide, par exemple une poche d'administration intraveineuse de chlorure de sodium (NaCl) 412, couramment appelé solution saline. La dose individuelle 126 ou 128 est mélangée avec le NaCl 412 par le robinet d'arrêt 410. Le mélange est pompé depuis le robinet d'arrêt 410 par une pompe péristaltique 414.

20 Dans certaines formes de réalisation, un deuxième réservoir 416 présent dans un deuxième étalonneur 418 de dose reçoit le mélange venant de la pompe péristaltique 414. Le mélange est stocké dans le deuxième réservoir 416. Dans certaines formes de réalisation, une pompe à perfusion coopère avec la pompe péristaltique 414 plutôt qu'avec le réservoir 416 dans un deuxième étalonneur 418 de dose.

25 Le mélange est pompé vers le sujet vivant par une pompe à perfusion 420, par l'intermédiaire d'un deuxième dispositif qui régule l'écoulement de multiples liquides, par exemple un deuxième robinet d'arrêt 422 à trois voies commandé par un solénoïde. Le robinet d'arrêt 422 coopère aussi avec un réservoir d'un autre produit pharmaceutique liquide, par exemple une poche d'administration intraveineuse
30 contenant un produit pharmaceutique 424. Dans certaines formes de réalisation, un réceptacle pour produits usés 426 coopère avec la tubulure d'injection intraveineuse 206 entre le dispositif qui régule l'écoulement de multiples liquides 422 et la pompe à perfusion 420.

35 La pompe à perfusion 420 envoie le mélange dans le sujet vivant 124 par l'intermédiaire d'un dispositif d'injection intraveineuse 204 comportant une aiguille

d'injection intraveineuse, en administrant ainsi une dose individuelle 126 ou 128 d'un produit radiopharmaceutique à un sujet vivant 124 à partir d'une multiple dose 104 du produit radiopharmaceutique. Dans diverses formes de réalisation, le produit radiopharmaceutique est également mélangé à d'autres produits pharmaceutiques tels que le NaCl 412 et/ou un produit pharmaceutique 424, ce qui assure une certaine souplesse des configurations pour permettre diverses applications médicales.

Procédés de mise en œuvre d'une forme de réalisation

Dans les chapitres précédents, une vue générale du fonctionnement d'une forme de réalisation au niveau du système a été présentée et des formes de réalisation d'appareils ont été décrites. Dans le présent chapitre, les procédés particuliers mis en œuvre par les opérateurs de TEP et le système de commande 146 d'une telle forme de réalisation sont décrits en référence à une série d'organigrammes. Le fait de décrire les procédés en référence à un organigramme permet à un spécialiste de la technique d'élaborer des procédures manuelles ou des instructions informatiques.

La Fig. 7 est un organigramme d'une forme de réalisation d'un procédé 700 de mise en œuvre de l'appareil 400. Le procédé 700 est mis en œuvre par un opérateur de TEP. Ordinairement, le procédé 700 est exécuté une fois pour chaque journée de fonctionnement d'un système de tomographie par TEP.

Lors de l'étape 702, décrite plus en détail en référence à la Fig. 8, un opérateur de TEP prépare le système 400 en vue de son utilisation par un certain nombre de patients. Ensuite, le système 400 est préparé de manière répétée, à l'étape 704, pour chaque patient individuel, de la manière décrite à propos de la Fig. 9, et l'injection pour chaque patient est administrée, à l'étape 706, comme décrit en référence à la Fig. 10.

Ensuite, dans certaines formes de réalisation, un fournisseur de marqueurs radioactifs fournissant le produit radiopharmaceutique est avisé du nombre de doses et de l'activité totale utilisée pour la journée et des besoins pour le lendemain.

La Fig. 8 est un organigramme d'une forme de réalisation d'un procédé 800 de préparation du système d'injection 400 en vue de son utilisation par un certain nombre de patients. Le procédé 800 est une forme de réalisation de l'étape 702 de la Fig. 7.

Selon le procédé 800, le système informatique 142 ou 144 est mis en marche, à l'étape 802.

Le procédé 800 comprend également la fourniture, à l'étape 804, d'un flacon multidose 302 de radioisotope au système 400. Le flacon multidose 302 est levé, à l'étape 806, jusque dans le système d'étalonnage 404 de dose.

5 La Fig. 9 est un organigramme d'une forme de réalisation du procédé 900 de préparation d'un système d'injection 400 pour chaque patient individuel. Le procédé 900 est une forme de réalisation de l'étape 704 de la Fig. 7. Les étapes du procédé 900 servent à installer des éléments jetables neufs.

10 Le procédé 900 comprend l'installation 902 d'un flacon 416 de patient propre, stérile et apyrogène dans l'étalonneur 418 de dose. Le procédé 900 comprend également le raccordement 904 d'une aiguille de sortie à une conduite 206 venant de la pompe péristaltique 414. L'aiguille de sortie est insérée en 906 ou placée au fond du flacon 416. Ensuite, l'opérateur de TEP place, à l'étape 908, le flacon 416 dans l'étalonneur 418 de dose.

15 Le procédé 900 comprend également l'installation 910 d'un robinet d'arrêt neuf 422. Une tubulure intraveineuse neuve 428 est également installée, à l'étape 912, à travers le robinet d'arrêt neuf 422 en introduisant la tubulure intraveineuse 428 dans une première entrée du robinet d'arrêt 410 à trois voies. Une tubulure intraveineuse neuve 204 est également installée, à l'étape 914. Une tubulure intraveineuse provenant d'une poche de solution saline ou d'une poche d'un autre produit pharmaceutique 412 est fixée, à l'étape 916, à une deuxième entrée du robinet d'arrêt 410 à trois voies.

20 Ainsi, dans le procédé 900, un flacon 416, une tubulure intraveineuse 428, un robinet d'arrêt 422 et une tubulure intraveineuse 204 neufs sont utilisés pour chaque patient.

25 Ensuite, le système 400 est prêt pour commencer à administrer une dose individuelle à un patient.

30 La Fig. 10 est un organigramme d'une forme de réalisation d'un procédé 1000 d'administration d'une injection à l'aide du système d'injection 400 pour chaque patient individuel. Le procédé 1000 est une forme de réalisation de l'étape 706 de la Fig. 7.

Le procédé 1000 comprend l'extraction 1002 d'une dose individuelle d'un produit radiopharmaceutique à partir d'un flacon multidose 302. Le produit radiopharmaceutique est envoyé par pompage, via un robinet d'arrêt 410 à trois voies, dans un flacon 416 de patient situé dans l'étalonneur 418 de dose d'un patient.

Lorsque la quantité requise de radioactivité est présente dans le flacon 416 du patient, une comparaison est faite pour vérifier, à l'étape 1004, que la quantité de radioactivité dans le flacon 416 du patient est égale à la quantité de radioactivité qui a été évacuée du flacon multidose 302. Dans l'affirmative, une solution saline supplémentaire est ajoutée, à l'étape 1006, dans le flacon 416 du patient via le robinet d'arrêt 410 à trois voies et la poche 412 de solution saline.

La dose destinée au patient est enregistrée par le système 142 ou 144 et la dose enregistrée qui est enregistrée sur les systèmes informatiques est vérifiée, à l'étape 1008, avec le flacon du patient par l'opérateur de TEP. L'activité initiale de la dose destinée au patient à un instant initial est enregistrée, à l'étape 1010.

Une injection 1012 est alors réalisée dans le patient à un débit donné. On notera que, si le marqueur radioactif est du FDG, l'injection est réalisée dans une salle séparée, environ une heure avant la tomographie.

Lorsque le flacon de produit radioactif est vide, l'entrée du robinet d'arrêt 422 à trois voies du patient est mise en position de solution saline pour permettre au flux de chasser ou de purger, à l'étape 1014, les substances radioactives présentes dans la tubulure 428 du patient. Après un laps de temps donné, la perfusion de solution saline est terminée et la tubulure 428 du patient est retirée, le robinet d'arrêt 422 et la tubulure de solution saline sont débranchés, à l'étape 1016.

La tubulure de solution saline, la tubulure 428 du patient et le robinet d'arrêt 422 sont mis, à l'étape 1018, dans l'étalonneur 418 de dose de patient et l'activité résiduelle dans l'étalonneur 418 de dose du patient à cet instant final est mesurée, à l'étape 1020. L'activité initiale de la dose et l'activité résiduelle, ainsi que les repères chronologiques correspondants, sont transmis, à l'étape 1022, au tomographe de TEP par le système d'injection 400.

Le fait de décrire le procédé ci-après en référence à un organigramme permet à un spécialiste de la technique d'élaborer des programmes, des microprogrammes ou du matériel informatique, dont les instructions pour mettre en œuvre les procédés sur des clients informatisés et/ou des serveurs appropriés en exécutant les instructions fournies par des supports lisibles par un ordinateur. De même, les procédés exécutés par des programmes, microprogrammes ou matériels informatiques sont également composés d'instructions exécutables par un ordinateur.

La Fig. 11 est un organigramme d'un procédé 1100 exécuté par le système de commande 146 selon une forme de réalisation. Le procédé sert à gérer l'isotope radioactif dans le système 1100. Le procédé 1100 est mis en œuvre par un

programme exécuté sur ou par un microprogramme ou un matériel qui fait partie d'un ordinateur tel que l'ordinateur 1202 de la Fig. 12.

Le procédé 1100 comprend la réception 1102 d'informations décrivant une quantité requise de radioactivité, le type de radioisotope, la durée prévue de l'injection du radioisotope, des descripteurs de niveau élevé du patient et l'identification du système d'imagerie TEP à l'origine de la demande. Ensuite, le procédé comprend la détermination 1104 d'une quantité de matière formant cible à utiliser pendant le processus d'irradiation, et une quantité de radioactivité du radioisotope à produire pendant l'irradiation. La détermination 1104 est calculée d'après les informations descriptives. Ensuite, le procédé comprend l'envoi 1106 d'instructions à une cible dans le cyclotron 101 pour produire la quantité requise du radioisotope. Après cela, le procédé comprend l'envoi 1108 d'instructions au poste de distribution 106 pour distribuer la quantité du radioisotope au système d'imagerie TEP demandeur. Le procédé 1100 réduit la gestion et la commande sans liens des fonctions de préparation et d'injection de radioisotopes dans des sujets vivants en gérant les radioisotopes à l'aide du système de commande 146. Un effet technique du procédé 1100 est que la préparation et l'injection de radioisotopes dans des sujets vivants sont gérées et commandées par des processus informatisés.

Dans certaines formes de réalisation, le procédé 1100 est mis en œuvre sous la forme d'un signal de données informatiques sous la forme d'une onde porteuse, qui représente une suite d'instructions qui, lorsqu'elles sont exécutées par un processeur, comme le processeur 1204 de la Fig. 12, amènent le processeur à exécuter le procédé correspondant. Dans d'autres formes de réalisation, le procédé 1100 est mis en œuvre sous la forme d'un support accessible par un ordinateur, contenant des instructions exécutables permettant de demander à un processeur tel que le processeur 1204 de la Fig. 12 d'exécuter le procédé correspondant. Dans diverses formes de réalisation, le support est un support magnétique, un support électronique ou un support optique.

Le procédé 1100 peut être mis en œuvre sous la forme de circuits matériels d'un ordinateur ou sous la forme d'un programme lisible par un ordinateur, ou sous la forme d'une combinaison des deux. Dans une autre forme de réalisation, le procédé 1100 est mis en œuvre dans un système de prestations de services d'applications (ASP).

Plus particulièrement, dans la forme de réalisation à programme lisible par un ordinateur, les programmes peuvent avoir une structure par objets utilisant un langage à objets tel que Java, Smalltalk ou C++, et les programmes peuvent avoir

une structure adaptée à des procédures, utilisant un langage de procédure tel que COBOL ou C. Les composants logiciels communiquent par l'un quelconque d'un certain nombre de moyens bien connus des spécialistes de la technique, comme les interfaces de programmes d'applications (API) ou les techniques de communication
5 entre processus telles que l'appel de procédure à distance (RPC), l'architecture CORBA, la spécification COM de modèle d'objet composant, la spécification DCOM de modèle d'objet composant distribué, la spécification DSOM de modèle d'objet système réparti et le protocole RMI d'invocation à distance de méthodes.

10 Environnement matériel et d'exploitation

La Fig. 12 est un schéma de principe de l'environnement matériel et d'exploitation 1200 dans lequel peuvent être mises en œuvre différentes formes de réalisation. La description de la Fig. 12 donne une idée générale du matériel informatique et d'un environnement informatique approprié en liaison avec lequel
15 peuvent être mises en œuvre certaines formes de réalisation. Les formes de réalisation sont décrites en fonction d'un ordinateur exécutant des instructions exécutables par un ordinateur. Cependant, certaines formes de réalisation peuvent être mises en œuvre entièrement dans du matériel informatique dans lequel les instructions exécutables par un ordinateur sont exécutées dans la mémoire morte.
20 Certaines formes de réalisation peuvent également être mises en œuvre dans des environnements informatiques client/serveur où des dispositifs distants qui exécutent des tâches sont en liaison par l'intermédiaire d'un réseau de communications. Des modules de programmes peuvent se trouver dans des dispositifs de mémorisation locaux et distants dans un environnement de traitement distribué.

25 L'ordinateur 1202 comprend un processeur 1204, commercialisé par Intel, Motorola, Cyrix et autres. L'ordinateur 1202 est une forme de réalisation de l'ordinateur 142, 144 ou 146 de la Fig. 1.

L'ordinateur 1202 comprend également une mémoire vive (RAM) 1206, une mémoire morte (ROM) 1208 et une ou plusieurs mémoires externes 1210, et un bus système 1212, qui fait coopérer divers organes du système avec le processeur 1204.
30 Les mémoires 1206, 1208 et les mémoires externes, 1210, sont des supports du type accessibles par un ordinateur. Les mémoires externes 1210 sont plus spécifiquement des types de supports rémanents accessibles par un ordinateur et peuvent contenir un ou plusieurs lecteurs de disques durs, lecteurs de disquettes, lecteurs de disques

optiques et lecteurs de chargeurs à bandes. Le processeur 1204 exécute des programmes informatiques enregistrés sur les supports accessibles par ordinateur.

L'ordinateur 1202 peut être relié à l'Internet 1214 via un dispositif de communication 1216. La connexion à l'Internet 1214 est bien connue dans la technique. Dans une première forme de réalisation, un dispositif de communication 5 1216 est constitué par un modem qui réagit à des pilotes de communication pour se connecter à l'Internet par ce qu'on appelle dans la technique un "accès à ligne commutée". Dans une autre forme de réalisation, un dispositif de communication 1216 est constitué par un Ethernet® ou une carte de réseau physique similaire connectée à un réseau local (LAN) lui-même connecté à l'Internet par ce qu'on 10 appelle dans la technique une "connexion directe" (par exemple, une ligne T1, etc.).

Un utilisateur saisit des instructions et des informations sur l'ordinateur 1202 par l'intermédiaire de dispositifs de saisie tels qu'un clavier 1218 ou un dispositif de pointage 1220. Le clavier 1218 permet d'entrer dans l'ordinateur 1202 15 des informations sous forme de texte, comme on le sait dans la technique, et les formes de réalisation ne sont limitées à aucun type de clavier particulier. Le dispositif de pointage 1220 permet de commander le pointeur affiche à l'écran, grâce à une interface graphique (GUI) de systèmes d'exploitation tels que les versions de Microsoft Windows®. Les formes de réalisation ne se limitent à aucun dispositif de 20 pointage particulier 1220. Ces dispositifs de pointage comprennent les souris, les pavés de touches, les boules roulantes, les télécommandes et les ergots de pointage. D'autres dispositifs de saisie (non représentés) peuvent être constitués par un microphone, un manche à balai, une poignée de jeu, une antenne parabolique, un scanner ou autre.

Dans certaines formes de réalisation, l'ordinateur 1202 coopère avec un 25 dispositif d'affichage 1222. Le dispositif d'affichage 1222 est connecté au bus système 1212. Le dispositif d'affichage 1222 permet d'afficher des informations, dont des informations informatisées, vidéo et autres, pour permettre leur examen par un utilisateur de l'ordinateur. Les formes de réalisation ne se limitent à aucun dispositif 30 d'affichage particulier 1222. Ces dispositifs d'affichage peuvent être constitués par des afficheurs (écrans) à tube cathodique ainsi que par des écrans plats tels que des écrans à cristaux liquides. En plus d'un écran, les ordinateurs comportent ordinairement d'autres périphériques d'entrée/sortie tels que des imprimantes (non représentées). Des enceintes acoustiques 1224 et 1226 permettent une sortie audio de

signaux. Les enceintes acoustiques 1224 et 1226 sont elles aussi connectées au bus système 1212.

5 L'ordinateur 1202 comprend également un système d'exploitation (non représenté) stocké sur les supports accessibles par ordinateur, la mémoire vive 1206, la mémoire morte 1208 et la mémoire externe 1210, et qui est exécuté par le processeur 1204. On peut citer comme exemples de systèmes d'exploitation Microsoft Windows®, Apple MacOS®, Linux®, UNIX®. Cependant, le système d'exploitation ne se limite pas à un système particulier et la structure et l'utilisation de tels systèmes d'exploitation sont bien connues dans la technique.

10 L'ordinateur 1202 peut fonctionner à l'aide d'au moins un système d'exploitation pour avoir une interface graphique (GUI) comportant un pointeur commandable par l'utilisateur. L'ordinateur 1202 peut avoir au moins un programme d'application de navigation sur la toile, exécuté au sein d'au moins un système d'exploitation, pour permettre aux utilisateurs de l'ordinateur 1202 d'accéder à des pages de sites intranet ou Internet atteintes grâce à des adresses URL. On peut citer
15 comme exemples de programmes de navigation Netscape Navigator® et Microsoft Internet Explorer®.

L'ordinateur 1202 peut fonctionner dans un environnement en réseau utilisant des connexions logiques à un ou plusieurs ordinateurs distants, par exemple
20 l'ordinateur distant 1228. Ces connexions logiques sont réalisées par un dispositif de communication couplé à l'ordinateur 1202 ou faisant partie de l'ordinateur 1202. Les formes de réalisation ne se limitent à aucun type de dispositif de communications particulier. L'ordinateur distant 1228 peut être un autre ordinateur, un serveur, un routeur, un PC en réseau, un client, un dispositif homologue ou autre nœud d'un
25 réseau commun. Les connexions logiques illustrées sur la Fig. 12 comprennent un réseau local d'entreprise (LAN) 1230 et un réseau étendu (WAN) 1232. De tels environnements en réseau sont courants dans les bureaux, les réseaux informatiques d'entreprise, les intranets et l'Internet.

Lorsqu'on les utilise dans un environnement en réseau LAN, l'ordinateur
30 1202 et l'ordinateur distant 1228 sont connectés à un réseau local 1230 par des interfaces ou une carte réseau 1232, qui constituent un type de dispositif de communications 1216. L'ordinateur distant 1228 comporte également un dispositif 1234 de réseau. Utilisés dans un environnement en réseau WAN classique, l'ordinateur 1202 et l'ordinateur distant 1228 communiquent avec un WAN 1236 par
35 l'intermédiaire de modems (non représentés). Le modem, qui peut être interne ou

externe, est connecté au bus système 1212. Dans un environnement en réseau, les modules de programmes indiqués concernant l'ordinateur 1202, ou des parties de ceux-ci, peuvent être enregistrées dans l'ordinateur distant 1228.

L'ordinateur 1202 comprend également une alimentation électrique 1238.
5 L'alimentation électrique peut être une pile. Dans certaines formes de réalisation, l'ordinateur 1202 coopère également avec un dispositif de réseau 1240 de zones de mémoire (SAN) qui est un réseau très rapide connectant de multiples dispositifs de stockage de façon que les multiples dispositifs de stockage soient accessibles sur tous les serveurs d'un LAN tels que le LAN 1230 ou d'un WAN tel que le WAN 1236.

10 Les formes de réalisation de 1200 fonctionnent dans un environnement de fonctionnement multitraitement, multifeuille d'un ordinateur.

Conclusion

On a décrit un système de distribution de produit radiopharmaceutique.
15 Bien que des formes de réalisation spécifiques aient été illustrées et décrites ici, les spécialistes ordinaires de la technique comprendront que n'importe quel agencement conçu pour parvenir au même but peut être substitué aux formes de réalisation spécifiques présentées. La présente demande est destinée à couvrir les éventuelles adaptations ou variantes. Par exemple, un spécialiste ordinaire de la technique
20 comprendra que des mises en œuvre peuvent être réalisées dans un environnement pour procédures ou pour objets ou tout autre environnement assurant les relations nécessaires.

La terminologie utilisée dans la présente demande est destinée à couvrir tous les environnements médicaux, de technologie à objets, de base de données et de
25 communication et d'autres technologies assurant la même fonctionnalité que celle décrite ici.

REVENDICATIONS

1. Système automatisé comprenant :
au moins un injecteur (122 ou 124) de produit radiopharmaceutique
5 comprenant :
 - un dispositif d'extraction (202) pour extraire une dose individuelle (126 ou 128) de produit radiopharmaceutique d'une dose multiple (104) d'un produit radiopharmaceutique ;
 - 10 un système d'étalonnage (300) de dose coopérant avec le dispositif d'extraction (202) pour recevoir la dose individuelle (126 ou 128) du produit radiopharmaceutique ;
 - une pompe à perfusion (420) coopérant avec le système d'étalonnage (300) de dose, pour prélever par pompage la dose individuelle (126 ou 128) du produit radiopharmaceutique dans le système d'étalonnage (300) de dose; et
 - 15 un dispositif d'injection intraveineuse, par exemple une aiguille intraveineuse (204), coopérant avec la pompe à perfusion (420) pour injecter la dose individuelle (126 ou 128) du produit radiopharmaceutique dans un sujet vivant.
2. Système selon la revendication 1, comprenant en outre
20 une tubulure (206) à blindage de protection radiologique, pour transférer la dose individuelle du produit radiopharmaceutique, ayant une première extrémité et une deuxième extrémité, la première extrémité coopérant avec le dispositif d'extraction.
3. Système selon la revendication 1 ou 2, dans lequel le système d'étalonnage (300) de dose comprend un dispositif de tenue (304) monté à l'intérieur
25 d'un injecteur (404) pour tenir un réservoir (302) de doses multiples (104) du produit radiopharmaceutique, et dans lequel le dispositif d'extraction (202) est monté à l'intérieur de l'injecteur (404).
4. Système selon la revendication 3, dans lequel le système d'étalonnage (300) de dose coopère en outre avec le dispositif d'injection intraveineuse (204).
- 30 5. Système selon la revendication 3 ou 4, dans lequel que le système d'étalonnage (300) de dose comporte en outre un cylindre pneumatique (304) pour lever et abaisser le réservoir (302) afin de l'introduire dans le poste de distribution (106) et de le sortir du poste de distribution (106).
6. Système selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, dans lequel le
35 dispositif de tenue (304) est un bras de transport (304) adapté pour tenir un flacon