

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA

SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**PROGETTO DI REINGEGNERIZZAZIONE DI
DISPENSATORE DI RADIOFARMACI**

Elaborato in

Ingegneria Clinica

Relatore

Prof. Claudio Lamberti

Correlatore

Lorenzo Pompignoli

Presentata da

Enrico Tabanelli

Sessione II

Anno Accademico 2015-2016

*Un ringraziamento va all'azienda Tema Sinergie
la quale mi ha permesso di affrontare un percorso
di tirocinio presso la loro sede, in particolare allo
staff dei product specialist i quali mi hanno seguito
per tutta la durata del progetto aiutandomi su ogni
problematica.*

*Ringrazio anche la mia famiglia per avermi dato la
possibilità di completare questo percorso formativo.*

Indice

Introduzione	- 6 -
Capitolo 1 – Medicina Nucleare.....	- 10 -
1.1.0 Definizione.....	- 10 -
1.2.0 Radioterapia	- 11 -
1.3.0 Diagnostica	- 12 -
1.3.0 Ricerca biomedica.....	- 13 -
1.4.0 Radiofarmaci.....	- 14 -
1.4.1 Ciclotrone.....	- 18 -
1.4.2 Decadimento Radioattivo.....	- 19 -
1.4.3 Stabilità	- 20 -
1.4.4 Tempo di decadimento	- 21 -
1.4.5 FDG-FluoroDeossiGlucosio	- 22 -
1.4.6 Norme di Buona Fabbricazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare (NBP- MN).....	- 23 -
1.5.0 Radioprotezione	- 24 -
1.5.1 Dose assorbita (D).....	- 25 -
1.5.2 Dose equivalente (HT).....	- 25 -
1.5.3 Dose Efficace (E)	- 27 -
1.5.4 Principi di Radioprotezione	- 28 -
1.5.5 Effetti deterministici e stocastici.....	- 29 -
Capitolo 2 – Stato dell’arte μDDS-A	- 31 -
2.0.0 Introduzione al μ DDS-A.....	- 31 -
2.0.1 Certificazioni e conformità	- 32 -

2.0.2	Caratteristiche elettriche ed elettroniche.....	- 33 -
2.1.0	Alimentazione del sistema	- 33 -
2.2.0	Componenti del Sistema	- 34 -
2.2.1	Unità di dispensazione μ DDS-A.....	- 35 -
2.2.2	Control unit μ DDS-A.....	- 35 -
2.2.3	Calibratore di dose	- 36 -
2.3.4	Saliscendi motorizzato per calibratore di dose	- 37 -
2.3.5	Stampante etichette	- 38 -
2.4.0	Set monouso.....	- 38 -
2.5.0	Componenti opzionali.....	- 39 -
2.5.1	Schermatura siringhe	- 40 -
2.5.2	Cella calda.....	- 40 -
2.6.0	Software WinDDS-A	- 40 -
2.7.0	Funzionamento μ DDS-A allo stato dell'arte	- 41 -
2.7.1	Dispensazione senza calcolo di concentrazione	- 44 -
2.7.2	Dispensazione con calcolo di concentrazione.....	- 44 -
2.7.3	Logica di dispensazione.....	- 44 -
	Capitolo 3 – Sviluppo dell'architettura.....	- 46 -
3.0.0	Strumenti di sviluppo.....	- 46 -
3.1.0	Ottimizzazione delle procedure automatiche.....	- 47 -
3.2.0	Operazioni preliminari	- 47 -
3.2.1	Lock kit	- 48 -
3.2.2	Unlock kit.....	- 48 -
3.2.3	Warm-Up.....	- 48 -
3.3.0	Calibrazione kit e inizializzazione linee	- 49 -
3.3.1	Calibrazione	- 49 -
3.3.2	Inizializzazione soluzione fisiologica	- 50 -
3.4.0	Caricamento Radiofarmaco	- 50 -
3.4.1	Dal vial esterno al vial madre	- 51 -
3.4.2	Dal vial esterno al collecting vial.....	- 51 -
3.4.3	Dal collecting vial al vial madre	- 51 -
3.4.4	Dal vial madre al collecting vial	- 52 -
3.4.5	Ricerca DeadVolumeRad	- 52 -

3.5.0	Calcolo concentrazione ad impulsi	- 53 -
3.5.1	Allineamento liquido radioattivo al collecting vial.....	- 53 -
3.5.2	ActivityConcStep	- 53 -
3.6.0	Dispensazione	- 54 -
3.6.1	Microbolo.....	- 54 -
3.6.2	Dispensazione liquido radioattivo.....	- 54 -
3.6.3	Dispensazione soluzione fisiologica.....	- 55 -
3.6.4	Trasferimento in siringa	- 55 -
3.6.5	Recupero aria	- 56 -
3.7.0	Sequenze di servizio	- 56 -
3.7.1	EmptyPipeAir	- 56 -
3.7.2	EmptyPipeDil.....	- 56 -
3.7.3	EmptyPipeRad	- 56 -
3.7.4	RecoverySyringe.....	- 56 -
3.7.5	Diluizione durante il ciclo.....	- 57 -
3.7.6	Svuotamento vial madre	- 57 -
	Capitolo 4 – Ricerca sperimentale dei parametri	- 59 -
4.0.0	Ricerca sperimentale dei parametri.....	- 59 -
4.1.0	Kcw e Kccw	- 60 -
4.1.1	Test Kcw e Kccw	- 60 -
4.1.2	Correlazione Kcw-velocità	- 61 -
4.1.3	Ricerca correlazione Kcw-dispensazione a tubo vuoto	- 66 -
4.1.4	Correlazione Kcw-Velocità a tubo vuoto.....	- 68 -
4.2.0	Durata Warm-Up.....	- 68 -
4.3.0	Parametri di dispensazione	- 69 -
4.3.1	Parametro di Spinta - Imp_Transfer.....	- 70 -
4.3.2	Parametro di aspirazione - Imp_Recovery.....	- 71 -
	Capitolo 5 – Test finali	- 73 -
5.0.0	Prove funzionali.....	- 73 -
5.1.0	Test a freddo.....	- 74 -
5.1.1	Microbolo.....	- 74 -
5.1.2	Prove siringhe da 2 ml	- 76 -
5.1.3	Test siringhe da 3 e 4 ml	- 78 -

5.2.0 Test a caldo.....	- 78 -
5.2.1 Shielding factor.....	- 80 -
5.2.2 Prove 2 ml.....	- 80 -
Conclusioni	- 82 -
Bibliografia	- 85 -

Introduzione

Il progetto μ DDS-A, inteso come progetto di programmazione PLC e software di alto livello Windows su PC, è stato rilasciato in versione 1.0.0 nel 2006 e da allora molteplici aggiornamenti ne hanno adattato la destinazione d'uso originale a continue e diverse richieste dai clienti nel corso degli anni.

Il presente lavoro di tesi si inserisce nell'ambito di una attività di sviluppo promossa da *Tema Sinergie* avente come scopo la reingegnerizzazione del frazionatore automatico di

radiofarmaci μ DDS-A. Il progetto prevede la reingegnerizzazione

dell'architettura di fondo del dispositivo con il mantenimento e il miglioramento di tutte le sue funzioni e caratteristiche ma con la possibilità di poter modificare le funzioni del dispositivo in maniera molto flessibile a seconda delle esigenze dell'operatore.

L'architettura del modello corrente è stata sviluppata su due livelli: PLC e Software; una serie di comandi principali sono stati implementati nel PLC e vengono attivati in blocco quando sono richiamati dal Software, impedendo però di poter andare ad agire sulle singole procedure automatiche che compongono il comando poiché bisognerebbe intervenire direttamente sulla programmazione. Questa tipologia d'ingegnerizzazione ancora totalmente lo sviluppo del prodotto al progettista costituendo così un grosso problema sia dal punto di vista della flessibilità dei comandi e della loro modifica, sia

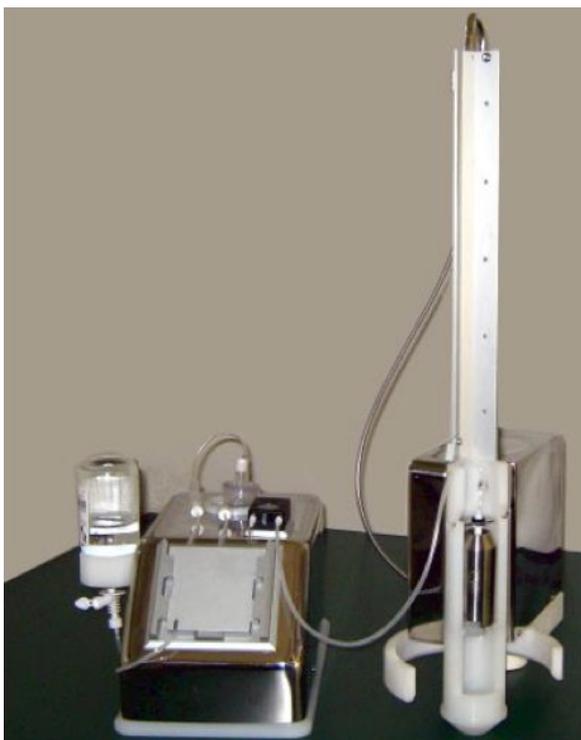


Figura 1 – Sistema di frazionamento automatico μ DDS-A

dal punto di vista di interventi a posteriori sul dispositivo mirati a risolvere anomalie rilevate da operatori durante l'utilizzo.

Tutte queste problematiche hanno condotto allo sviluppo di una nuova architettura, la quale prevede strumenti più flessibili per lo “specialista di prodotto” svincolandolo maggiormente dal progettista PLC e Software PC per poter modellare le procedure automatiche e funzionali.

Da tempo tutti i progetti di macchine automatiche con architettura PLC + PC sono stati reingegnerizzati seguendo una logica di maggior flessibilità unita ad un, non secondario, svecchiamento della interfaccia grafica lato utente.

La filosofia del nuovo dispositivo è quella di inserire un terzo livello nell'architettura che permetta di modificare le procedure automatiche che compongono le funzioni ed intervenire sul dispositivo, senza dovere andare ogni volta a riprogrammare il PLC, ma solamente andando a modificare i singoli passaggi che compongono la funzione attraverso il Software.

Essenzialmente la modifica del dispositivo riguarda la sua parte Software mentre la parte Hardware rimarrà identica tranne l'introduzione di una bilancia con una serie di propri comandi gestibili via software collegata al PLC, la quale verrà utilizzata per misurare il volume di liquido radioattivo dentro un vial e che permetterà di ottenere la sua concentrazione grazie alla misura della sua attività effettuata tramite il calibratore di dose.

La necessità del nuovo dispositivo deriva anche dalla rilevazione di errori in alcuni algoritmi: con il mantenimento della vecchia architettura sarebbe stato molto difficile intervenire mentre con la nuova si potrà intervenire a posteriori su malfunzionamenti rilevati.

Il nuovo dispositivo risulterebbe molto più comodo anche dal punto di vista dell'assistenza tecnica al cliente: con la precedente architettura, di fronte alla segnalazione di un'anomalia, i tecnici dovevano cercare di individuare un errore nel codice di programmazione e correggerlo. Questa soluzione si rilevava sempre dispendiosa e raramente lo specialista era in grado di trovare l'errore nel codice.

Con il nuovo dispositivo l'individuazione dell'errore e la correzione sarebbero molto più semplici ed immediate grazie alla trasformazione del comando in procedure automatiche.

Il risultato finale del lavoro sperimentale sarà una versione beta del prodotto da poter installare in alcuni centri pilota con l'ottica di poter rilasciare la prima versione ufficiale

entro la fine del 2016.

Al fine di poter apprendere come procedere al meglio nella reingegnerizzazione il progetto è stato diviso in 4 fasi:

- Fase 1 – Conoscenza approfondita del prodotto allo stato dell'arte:

Nel primo periodo si è affrontato un training accurato sulla macchina allo stato dell'arte, in modo da poterne comprendere a fondo il funzionamento e le funzionalità in tutte le sue possibili configurazioni, seguito da un percorso di affiancamento in fase di collaudo delle macchine destinate al mercato nel quale sono stati acquisiti tutti gli strumenti necessari per poter procedere alla fase successiva.

- Fase 2 – Conoscenza dell'architettura e strumenti di sviluppo

In questa fase si è venuti in possesso di tutto il know-how legato alla filosofia di progettazione e sviluppo delle sequenze di automazione in modo da poter procedere all'elaborazione ed all'ottimizzazione delle procedure già create dagli specialisti di *Tema Sinergie* e alla creazione di nuove, effettuando al contempo una fondamentale attività di debugging.

- Fase 3 – Test funzionali in azienda

Una volta elaborate le procedure funzionali ed implementate nel software Windows, sono stati eseguiti dei test sperimentali in modo da verificare la robustezza delle procedure e l'accuratezza dei sistemi di dispensazione.

- Fase 4 – Test sperimentali con materiale radioattivo

Stabilita la bontà delle procedure con sistemi di test a “freddo”, si è portata la macchina in condizioni operative. Sono stati sostenuti test sperimentali funzionali con il materiale radioattivo che si intende utilizzare con questa tipologia di sistema di frazionamento. Il sito di riferimento per le prove sperimentali a caldo è stato il polo tecnologico del policlinico S.Orsola-Malpighi.

Nei capitoli successivi, prima di poter passare alla parte sperimentale della tesi, verranno forniti alcuni concetti fondamentali riguardo il settore di utilizzo del dispensatore, ovvero la medicina nucleare, e riguardo la pericolosità dei processi coinvolti.

Il primo capitolo mostrerà il perchè l'utilizzo di un prodotto come il microDDS-A, oggi giorno, nei reparti di medicina nucleare e nelle radiofarmacie si è reso indispensabile e

mostrerà i rischi e i pericoli che derivano dall'uso di radiofarmaci e in particolare dalla loro sovraesposizione.

Nel secondo capitolo si procederà alla descrizione del microDDS-A allo stato dell'arte per poi passare nei capitoli successivi alla parte sperimentale e poi successivamente all'esposizione dei risultati.

Va specificato che tutto ciò che viene menzionato prima del quinto capitolo è stato eseguito utilizzando della soluzione fisiologica al posto del liquido radioattivo, avente la sua stessa densità.

Capitolo 1

Medicina Nucleare

1.1.0 Definizione

La Medicina Nucleare rappresenta quella branca della medicina clinica che utilizza elementi o composti radioattivi in vivo o in vitro allo scopo di conseguire finalità diagnostiche, terapeutiche o di ricerca.

In una opportuna forma chimica o coniugati a molecole o cellule che fungono da vettori, i radionuclidi vengono introdotti nell'organismo sotto forma di soluzioni, sospensioni, aerosol o altro e possono comportarsi come traccianti funzionali, permettendo studi diagnostici "in vivo", o concentrarsi in tessuti patologici, permettendone sia il riconoscimento sia l'irradiazione terapeutica.

La medicina nucleare è prima di tutto un servizio diagnostico spesso insostituibile, a disposizione della medicina generale e specialistica, in grado di fornire valide risposte a numerosi quesiti diagnostici. Perché ciò sia possibile oggi giorno è necessario che il medico nucleare abbia una approfondita conoscenza delle moderne problematiche medico-chirurgiche e un costante dialogo con i medici che ne sono fruitori. La medicina nucleare deve quindi progredire insieme alle altre branche della medicina, anche sfruttando le possibilità di sviluppo tecnologico offerte dalla collaborazione di ingegneri, programmatori, fisici, radiochimici e radiofarmacologi.

Le varie metodiche medico nucleari prevedono la somministrazione ai pazienti di un radiofarmaco (un radionuclide o una molecola che incorpori o che sia legata ad esso), scelto opportunamente in modo che si concentri nell'organo oggetto di studio o che si comporti come tracciante di una particolare funzione biologica. La distribuzione

nell'organismo del radiofarmaco dipende dalla costituzione chimico-fisica dello stesso, dalla via di somministrazione, dalla capacità di attraversare barriere biologiche e di essere trasportato dai carrier, dalle condizioni metaboliche del paziente.

La medicina nucleare generalmente può essere divisa in tre sezioni molto ampie: radioterapia, diagnostica e ricerca biomedica.

1.2.0 Radioterapia

La radioterapia si basa sulle azioni biologiche delle radiazioni ionizzanti ed è attuata con radiazioni emesse da elementi radioattivi. Le indicazioni più importanti della radioterapia sono rappresentate da alcune lesioni malformative (ad es. angiomi), da certe forme infiammatorie e degenerative (artriti e artrosi), da alcune endocrinopatie (ipertiroidismo) e soprattutto da lesioni neoplastiche. La cura consiste in un vero e proprio bombardamento di radioattività mirato sul target d'interesse (es. cellule tumorali). Tale bombardamento può provenire sia dall'interno dell'organismo - dove il radioisotopo, opportunamente camuffato in forma di biomolecola specifica per il riconoscimento di determinati sistemi biologici, viene portato direttamente sull'obiettivo o *target* - che dall'esterno.

I radiofarmaci che vengono usati in terapia sono, per lo più, differenti rispetto a quelli usati in diagnostica perchè emettono radiazioni corpuscolate in grado

di dissipare tutta la loro energia in uno spazio molto piccolo ($<1\text{ cm}$); ciò permette una radioterapia metabolica selettiva e mirata. Ovviamente, come per gli usi diagnostici anche per gli usi terapeutici è fondamentale una costante ricerca per la messa a punto di nuovi radiofarmaci che presentino sempre migliori caratteristiche fisiche e farmacologiche.



Figura 2 - Una paziente si sottopone a radioterapia alla pelvi

Impieghi Principali Radioterapia	
<i>Terapia radiometabolica dell'ipertiroidismo: di qualunque origine sia tramite I-131.</i>	<i>Terapia radiometabolica delle metastasi ossee dolorose.</i>
<i>Terapia radiometabolica del carcinoma tiroideo differenziato, sfruttando la capacità residua di fissare lo Iodio-131.</i>	<i>Radioembolizzazione intrarteriosa dell'epatocarcinoma e delle metastasi epatiche.</i>
<i>Terapia delle sinoviti croniche ipertrofiche dolorose (radiosinoviti).</i>	<i>Terapia radiometabolica delle neoplasie neuroendocrine.</i>

1.3.0 Diagnostica

La diagnostica in Medicina Nucleare ha il compito di stabilire gli aspetti radiologici dell'organismo normale e in stato di malattia così da raccogliere e vagliare tutti quegli elementi che possono comunque giovare all'identificazione e al chiarimento di stati patologici. Si sfruttano perciò radioisotopi come traccianti utili per l'osservazione di determinate regioni

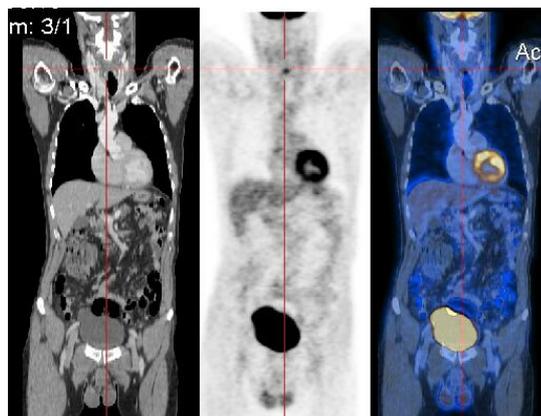


Figura 3 - Immagini TC e PET sovrapposte

interne all'organismo: la metodica diagnostica consiste nello studio della fissazione di questi radioisotopi legati ad una molecola carrier, che "mima" l'attività metabolica di un tessuto o si fissa a quest'ultimo mediante l'interazione con opportuni recettori. Le immagini del corpo umano, ottenute dal rilevamento dei fotoni o delle particelle emesse dal radionuclide iniettato grazie all'impiego di appositi rilevatori, trovano dunque numerose possibilità di applicazione e di supporto alla medicina classica come indagine clinico-diagnostica.

La tecnologia che concretizza la realizzazione delle immagini prende il nome di "Diagnostica per Immagini" (*imaging*) e si basa sull'impiego di particolari apparecchiature dotate di cristalli caratterizzati dalla proprietà di emettere fotoni quando colpiti da radiazioni gamma di energia superiore a qualche decina di KeV. La radiazione

emergente dall'organo e contenente le informazioni relative al suo stato clinico, viene così restituita sotto forma di immagine.

L'immagine finale è quindi totalmente generata dalla radiazione emessa dal radionuclide che si è localizzato nell'organo bersaglio sfruttando un ben preciso meccanismo biologico, il suo contenuto diagnostico avrà una valenza funzionale e non un semplice carattere morfologico.

Perciò la diagnostica in Medicina Nucleare si differenzia dalle altre discipline come la Radiologia, l'Ecografia e la Risonanza Magnetica Nucleare perchè non si limita a fornire informazioni di tipo morfologico ma rappresenta le funzioni biochimiche e fisiologiche dell'organo in esame.

Oltre alle svariate indagini PET che possono essere condotte attraverso la diagnostica medico-nucleare vi sono numerose scintigrafie possibili:

<i>Scintigrafia ossea</i>
<i>Scintigrafia miocardica</i>
<i>Scintigrafia tiroidea</i>
<i>Scintigrafia renale</i>
<i>Scintigrafia polmonare</i>
<i>Scintigrafia con granulociti marcati</i>
<i>Scintigrafia con Gallio</i>
<i>Scintigrafia delle ghiandole salivari</i>
<i>SPECT cerebrale perfusionale</i>
<i>Neuroimaging del sistema dopaminergico</i>
<i>Octreoscan</i>
<i>Linfoscintigrafia e ricerca del linfonodo sentinella</i>
<i>Scintigrafia per la ricerca di sanguinamenti</i>
<i>Scintigrafia paratiroidea</i>

1.3.0 Ricerca biomedica

Le metodiche medico nucleari hanno avuto ed hanno un ruolo di primaria importanza nella ricerca biomedica.

Di particolare interesse, a questo riguardo, sono le nuove possibilità fornite dalla

tomografia ad emissione di positroni (PET) che può utilizzare le stesse molecole che normalmente entrano nel metabolismo dei tessuti, come ad esempio il glucosio. Infatti, l'uso di radionuclidi emittenti positroni, come il Carbonio-11, l'Azoto-13, l'Ossigeno-15, il Fluoro-18, permette di marcare le molecole biologiche sostituendo uno o più isotopi stabili con il loro isotopo radioattivo, con il pregio di non modificarne in alcun modo le altre caratteristiche fisiche e chimiche, mantenendo quindi invariate la biodistribuzione e la funzione. Ciò permette di superare l'inconveniente dell'alterazione della molecola che si provoca quando viene marcata con i classici radionuclidi che, essendo in genere di peso atomico elevato ed estranei alla molecola naturale, ne possono modificare più o meno pesantemente il comportamento biologico. E' quindi prevedibile un importante impulso nell'impiego di queste metodiche per la ricerca farmacologica, poichè sono in grado di fornire dati precisi sulla farmacocinetica delle molecole prodotte dall'industria.

1.4.0 Radiofarmaci

Per radiofarmaco si intende qualsiasi medicinale pronto all'uso e formato da isotopi radioattivi (radionuclidi), destinato ad essere utilizzato a scopo diagnostico o terapeutico. Essi sono classificati come specialità medicinali dalla direttiva CEE 89/343 del decreto legislativo n°178 e la loro preparazione deve sottostare alle rigide norme di "Buona Preparazione dei Farmaci" previste dalla F.U.I.

Possiamo dire che il radiofarmaco, contenendo sostanze radioattive che decadono ed emettono varie particelle o fotoni, fa diventare temporaneamente l'organismo umano fonte di radiazioni le quali possono essere rilevate tramite apposita strumentazione. Questi composti, marcati con isotopi radioattivi e preparati in forma idonea all'uso in vivo, sono caratterizzati, oltre che dalla struttura chimica e dalla forma farmaceutica, anche dal radionuclide con cui sono marcati, dalle cui proprietà dipende non solo la possibilità di sintesi del radiofarmaco e la sua stabilità, ma anche l'efficienza di rilevazione e la radioesposizione al paziente.

Pertanto, le caratteristiche ideali di un radionuclide destinato alla preparazione di un radiofarmaco possono essere considerate le seguenti:

- Emissione monoenergetica di sole radiazioni gamma di energia compresa fra i 100 e i 200 keV;

- Breve tempo di dimezzamento, anche detto “emivita”;
- Trasformazione di un nuclide stabile;
- Alta attività specifica;
- Alta purezza radionuclidica;
- Pronta disponibilità;
- Basso costo di produzione;
- Proprietà chimiche che permettono di legarsi facilmente a molecole di interesse biologico;

L'ambito di utilizzo degli isotopi radioattivi in medicina si decide in funzione delle specifiche proprietà nucleari degli stessi. Si utilizzano, in particolare, radionuclidi in grado di emettere radiazioni

	Principali modalità di decadimento (keV)	emivita ($T_{1/2}$)
Gallio-67	E.C. : γ (185,300), X	78.3 h
Tecnezio-99m	I.T. : γ (142), X	6.02 h
Indio-111	E.C. : γ (171, 245), X	67.3 h
Iodio-123	E.C. : γ (159), X	13 h
Tallio-201	E.C. : γ (167), X	73.5 h

Figura 4 - Esempi di radiofarmaci

β^- per la radioterapia. Un esempio di particolare interesse è quello del Renio 186/188, emettitore β e γ : se legato a specifici anticorpi o altre sostanze ad attività recettoriale, esso può consentire sia il trattamento in loco di masse tumorali che studi di biodistribuzione. In base alla localizzazione del radiofarmaco mediante imaging in vivo, è possibile inoltre studiare il danno genotossico in particolari distretti corporei, come per esempio quello emopoietico. Un'altra possibilità di applicazione dei radiofarmaci a base di Re-188 riguarda la terapia dell'artrite reumatoide.

I radionuclidi che emettono radiazioni γ o β^+ vengono utilizzati per la diagnosi, cioè la visualizzazione di tessuti e strutture anatomiche che consente di evidenziarne eventuali anomalie morfologiche o funzionali. Un esempio molto importante di radioisotopo gamma emittente è il Tecnezio 99m, ampiamente utilizzato nei più comuni test diagnostici (SPECT); un noto emettitore di positroni è invece il Fluoro-18, radioisotopo artificiale su cui si fonda il meccanismo di funzionamento della PET.

Se il radiofarmaco ha la proprietà di legarsi in modo specifico, ad esempio, alle cellule tumorali, esso diventa oltre diagnostico anche terapeutico.

Un fattore ulteriore che differenzia i radioisotopi tra di loro sono le strutture che assorbono le radiazioni emesse durante il decadimento: per scopi diagnostici vengono

impiegati radioisotopi che emettono prevalentemente radiazioni γ poiché sono assorbite da strutture biologiche anche di grosso spessore, mentre non è così per i radioisotopi che emettono radiazioni α e/o β , assorbite solo da strutture biologiche di piccolo spessore. Nella seguente tabella sono riportati alcuni dei principali radionuclidi utilizzati in medicina nucleare e le loro applicazioni prevalenti:

Radioisotopo	Impiego	Tempo di dimezzamento
<i>Tecnezio 99m</i>	<i>In vivo. Viene usato per scintigrafie scheletriche, epatiche, renali, cerebrali, tiroidee, funzionalità epatica.</i>	<i>6 ore</i>
<i>Cobalto 60</i>	<i>In vivo. Usato nella radioterapia dei tumori.</i>	<i>5 anni</i>
<i>Fluoro 18</i>	<i>In vivo. Usato per la visualizzazione scintigrafica in campo oncologico, cardiologico (metabolismo cardiaco, del flusso coronario, etc.) e neurologico (diagnosi Alzheimer, epilessia, lesioni cerebrali traumatiche, etc.).</i>	<i>110 minuti</i>
<i>Renio 188</i>	<i>In vivo. Impiegato come agente terapeutico nella cura di tumori e artriti e come tracciante analogo al Tecnezio 99m.</i>	<i>17 ore</i>
<i>Iodio 131</i>	<i>In vivo. Usato per la diagnostica tiroidea e la cura dei tumori della tiroide, le renografie e l'indagine cosiddetta totalbody. Tempo di dimezzamento: 8 giorni.</i>	<i>8 giorni</i>
<i>Tallio 201</i>	<i>In vivo. Serve per scintigrafie del miocardio. Tempo di dimezzamento: 3 giorni.</i>	<i>3 giorni</i>

<i>Iodio 125</i>	<i>In vitro. Serve per tutte le analisi di radioimmunologia per il dosaggio degli ormoni tiroidei.</i>	<i>60 giorni</i>
<i>Trizio</i>	<i>Usato raramente.</i>	<i>12 anni circa</i>
<i>Carbonio 14</i>	<i>Usato raramente.</i>	<i>12 anni circa</i>
<i>Gallio 67</i>	<i>Usato come marcatore nella diagnosi di alcune forme tumorali, come i linfomi. Inoltre è impiegato come agente terapeutico nelle patologie a carattere osteolitico e nelle ipercalcemie.</i>	<i>3 giorni</i>

Il primo radiofarmaco utilizzato in clinica fu lo Iodio-131, utilizzato nello studio delle patologie tiroidee. Oggi tra i radioisotopi più importanti abbiamo Tecnezio 99m, usato in scintigrafie epatiche, renali, ossee. Un vantaggio del Tecnezio 99m è dato dal fatto che, essendo un metallo di transizione non presente in natura, non entra facilmente a far parte della struttura delle molecole biologiche, riducendo al minimo effetti collaterali dose-dipendente. Altro vantaggio del Tecnezio 99m è la sua emivita di 6 ore sufficientemente lunga per gli esami diagnostici e tale da permettere la dimissione del paziente in breve tempo.

La scelta del radionuclide deve essere affrontata cercando di rispettare alcuni fattori biochimici, ovvero la possibilità di sostituire l'atomo radioattivo con un atomo comune delle molecole biologiche senza variarne sensibilmente il comportamento metabolico o comunque sfruttarne la variazione per aumentare l'accumulo del tracciante nella zona di interesse, ma al contempo senza trascurare i fattori fisici, ossia che il tempo di emivita fisica si incompatibile con l'emivita biologica della molecola vettore e con il tempo necessario alla marcatura. Per questa serie di motivi il radionuclide studiato e prodotto maggiormente è il Fluoro-18.

I Radiofarmaci vanno assunti per via orale o endovenosa, la loro somministrazione non causa danni in quanto le dosi impiegate sono minime e i radioisotopi impiegati hanno tossicità ed energia molto bassa.

1.4.1 Ciclotrone

La produzione dei radionuclidi presenti nei radiofarmaci viene eseguita da un potente strumento chiamato “Ciclotrone”. Questo dispositivo mediante l'irraggiamento di un target con fasci di particelle accelerate consente di produrre radionuclidi, i quali poi legati tramite modulo di sintesi ad una molecola facilmente assimilabile dall'organismo genereranno il radiofarmaco.

Non tutti i centri di medicina nucleare possiedono un ciclotrone per la produzione di radiofarmaci, in tal caso il radiofarmaco viene acquistato sul mercato.

Il principio fisico sfruttato da questo strumento è la risonanza ionica ciclotronica, ossia un fenomeno correlato al movimento degli ioni in un campo magnetico: le particelle cariche sotto l'azione di un certo campo magnetico e di una tensione di appropriata

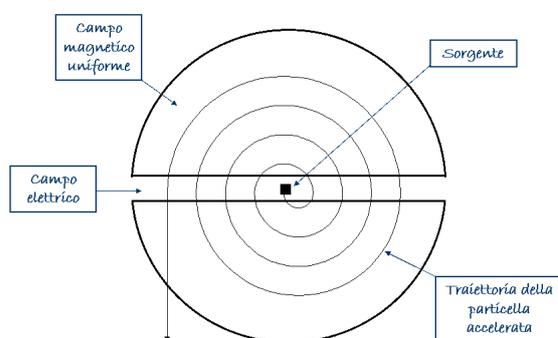


Figura 5 - Schema di un ciclotrone

radiofrequenza iniziano a muoversi secondo una traiettoria a spirale.

Il ciclotrone è costituito da una camera a vuoto circolare in cui sono presenti due elettrodi semicircolari cavi a forma di D. I due elettrodi, accostati per le aperture (parte piatta della D), possono essere colpiti da particelle spurie che ne causano il riscaldamento e devono

essere perciò raffreddati mediante circolazione di acqua in appositi tubi.

La camera è posta tra le espansioni polari di un potente magnete, in modo che il campo attraversi il piano su cui giacciono gli elettrodi.

Quando una particella viene introdotta tangenzialmente alla camera, ortogonalmente al campo magnetico, essa viene deviata e mantenuta su un'orbita circolare per effetto della forza di Lorentz. Nel vuoto la particella è libera di ruotare, ma, perdendo lentamente energia (tutte le cariche elettriche, se accelerate, emettono fotoni) percorre una traiettoria a spirale fino al centro.

Se ora viene applicata una opportuna differenza di potenziale alternata ad alta frequenza tra i due elettrodi, le particelle subiscono un'accelerazione ogni volta che passano nello spazio tra essi. Accelerando, il diametro dell'orbita aumenta, fino a quando il fascio non fuoriesce tangenzialmente dal bordo del dispositivo ad una velocità prossima a quella della luce.

1.4.2 Decadimento Radioattivo

I radionuclidi generati dal ciclotrone emettono radiazioni ionizzanti secondo un particolare fenomeno detto “Decadimento Radioattivo”, o “Radioattività”: quest'ultimo è composto da un insieme di processi fisico-nucleari attraverso i quali i nuclei atomici instabili o radioattivi (radionuclidi) decadono in un certo lasso di tempo, detto tempo di decadimento, in nuclei di energia inferiore raggiungendo uno stato di maggiore stabilità con emissione di radiazioni ionizzanti in accordo ai principi di conservazione della massa/energia e della quantità di moto. Il processo continua più o meno velocemente nel tempo fintantoché gli elementi via via prodotti, eventualmente a loro volta radioattivi, non raggiungono una condizione di stabilità attraverso la cosiddetta catena di decadimento.

In fisica nucleare la grandezza che definisce il numero di decadimenti nell'unità di tempo di una data quantità di materiale radioattivo è l'attività. Essa ha svariate unità di misura, le più utilizzate in medicina nucleare sono:

- Il Becquerel (Bq) è l'unità di misura del Sistema internazionale dell'attività di un radionuclide, ed è definita come l'attività di un radionuclide che ha un decadimento al secondo. Perciò dimensionalmente equivale a s^{-1} e 1 Bq equivale ad una disintegrazione al secondo.
- Il Curie (Ci) è un'unità di misura dell'attività di un radionuclide ed è pari approssimativamente all'attività di un grammo dell'isotopo radio-226 (^{226}Ra). Equivale a 37 miliardi di decadimenti al secondo. 1 Curie è uguale a 37 Gbq.

Storicamente i decadimenti nucleari sono stati raggruppati in tre classi principali:

- decadimento α ;
- decadimento β ;
- decadimento γ ;

A questa prima classificazione, in seguito a ulteriori investigazioni sul fenomeno, si sono aggiunte l'emissione di neutroni, l'emissione di protoni e la fissione spontanea. Mentre il decadimento α e il decadimento β cambiano il numero di protoni nel nucleo e quindi il numero di elettroni che vi orbitano attorno (cambiando così la natura chimica dell'atomo stesso), il decadimento γ avviene fra stati eccitati dello stesso nucleo e comporta solo la perdita di energia.

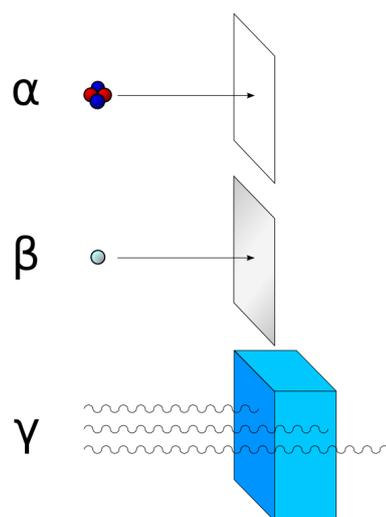


Figura 6 - I diversi tipi di radiazione ionizzante: raggi alfa, radiazione beta e radiazione gamma.

1.4.3 Stabilità

Ogni atomo è formato da un nucleo contenente protoni, neutroni e da un numero di elettroni che gli orbitano intorno, equivalente a quello dei protoni. Essendo tutti carichi positivamente i protoni tendono a respingersi per via della forza di Coulomb e, se non ci fossero altre forze a tenerli uniti, i nuclei non sarebbero stabili. A rendere invece stabili i nuclei atomici è la cosiddetta forza nucleare forte.

Quando le forze all'interno del nucleo non sono però perfettamente bilanciate (ovvero il nucleo è instabile) questo tende spontaneamente a raggiungere uno stato stabile attraverso l'emissione di una o più particelle.

Molti degli isotopi esistenti in natura sono stabili, però alcuni isotopi naturali e buona parte degli isotopi artificiali sono instabili. Tale instabilità induce la spontanea trasformazione in altri isotopi che si accompagna con l'emissione di particelle atomiche. Questi isotopi sono chiamati isotopi radioattivi, radionuclidi, o radioisotopi. La disintegrazione (o decadimento radioattivo) è la trasformazione di un atomo radioattivo che decade in un altro atomo, il quale può essere anch'esso radioattivo oppure stabile. La maggior parte degli isotopi teoricamente possibili è instabile, solo una stretta fascia

di rapporti Z/A (numero atomico su numero di massa, cioè numero di protoni su somma di neutroni e protoni) risulta invece stabile. In particolare, per numeri atomici bassi (fino a circa $Z=20$) sono stabili gli isotopi che hanno un rapporto Z/A di circa $\frac{1}{2}$ (cioè hanno lo stesso numero di protoni e neutroni); per atomi più pesanti il numero di neutroni deve eccedere leggermente in numero di protoni. Per $Z>82$ non ci sono isotopi stabili.

1.4.4 Tempo di decadimento

Il momento esatto in cui un atomo instabile decadrà in uno più stabile è ritenuto casuale e imprevedibile. Ciò che si può fare, dato un campione di un particolare isotopo, è notare che il numero di decadimenti rispetta una precisa legge statistica. Il numero di decadimenti che ci si aspetta avvenga in un intervallo dt è proporzionale al numero N di atomi presenti. Questa legge può essere descritta tramite un'equazione differenziale del primo ordine, in cui λ è la costante di decadimento:

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda N$$

La quale se risolta darà come risultato la legge di decadimento esponenziale:

$$N(t) = N(t_0) \cdot e^{-\lambda t}$$

Bisogna notare che questa rappresenta solamente una soluzione approssimata, in primo luogo perché rappresenta una funzione continua, mentre l'evento fisico reale assume valori discreti, poiché descrive un processo casuale, solo statisticamente vero. Comunque, poiché nella gran parte dei casi N è estremamente grande, la funzione fornisce un'ottima approssimazione.

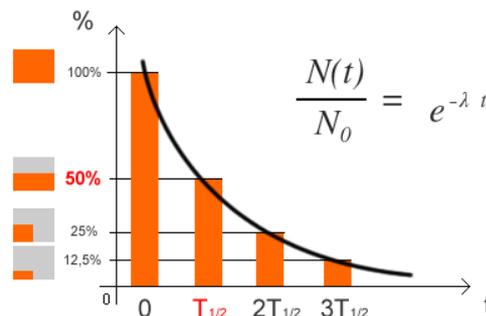


Figura 7 - Curva di decadimento radioattivo

Oltre alla costante di decadimento λ il decadimento radioattivo è caratterizzato da

un'altra costante che è la vita media. Ogni atomo vive per un tempo preciso prima di decadere e la vita media rappresenta appunto la media aritmetica sui tempi di vita di tutti gli atomi della stessa specie. La vita media viene rappresentata dal simbolo τ , legato a λ dalla:

$$\tau = \frac{1}{\lambda}$$

Un altro parametro molto usato per descrivere un decadimento radioattivo è dato dall'emivita o tempo di dimezzamento $t^{1/2}$. Dato un campione di un particolare radionuclide, il tempo di dimezzamento ci dice dopo quanto tempo saranno decaduti un numero di atomi pari alla metà del totale ed è legato alla vita media dalla relazione:

$$t^{1/2} = \frac{\ln(2)}{\lambda}$$

Per avere un'idea degli ordini di grandezza in gioco, si può dire che la vita media dei vari radionuclidi può variare da 109 anni fino a 10^{-6} secondi.

1.4.5 FDG-FluoroDeossiGlucosio

Come detto precedentemente il radiofarmaco più utilizzato in Medicina Nucleare PET (tomografia ad emissione di positroni) -la quale costituisce il 95% degli esami- è il $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$. Il $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ è un analogo del glucosio a cui è stato sostituito un gruppo ossidrilico (-OH) con il fluoro

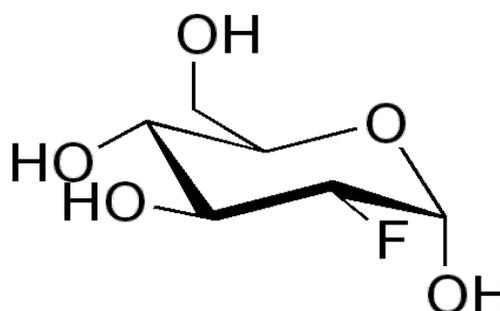


Figura 8 - Molecola FDG

radioattivo, in grado di emettere positroni rilevabili con la PET.

Dopo l'iniezione dell'FDG, l'apparecchio PET è in grado di rilevare con estrema precisione concentrazioni differenti della molecola nei diversi distretti dell'organismo. Tali immagini permettono la diagnosi di diverse condizioni patologiche, come ad esempio i tumori. Il radiofarmaco viene captato da cellule che utilizzano grandi quantità di glucosio, in primis cellule del cervello, del rene, del cuore e da cellule tumorali. In particolare le cellule neoplastiche hanno una intensa attività glicolitica e quindi accumulano maggiori quantità di farmaco. La molecola, una volta captata, viene

fosforilata in posizione 6, in modo tale da non poter fuoriuscire dalla cellula. Nella forma di FDG-6-fosfato non può essere catabolizzato nella via glicolitica e rimane in tale forma radioattiva visibile alla PET, prima del suo decadimento.

Il [18F]-FDG viene usato per diagnosticare e/o valutare la progressione o monitorare l'efficacia della cura di un tumore, per il linfoma di Hodgkin, i linfomi non Hodgkin ed il cancro al polmone. Il suo utilizzo è stato approvato anche per la diagnosi della malattia di Alzheimer. Sebbene il [18F]-FDG abbia fornito in questi anni ottime risposte diagnostiche, esistono altri radiofarmaci che possono evidenziare processi diversi dal metabolismo dei glucidi o che possono fornire indicazioni preziose in quelle zone dove l'esame PET con FDG risulta di difficile interpretazione a causa di un accumulo fisiologico del tracciante. Ricordiamo:

- [18F]-FLT;
- [18F]-MISO;
- [18F]-DOPA;
- [18F]-ET;

1.4.6 Norme di Buona Fabbricazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare (NBP-MN)

Le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBP-MN) sono un complesso di indicazioni tecniche che riguardano l'organizzazione e la gestione delle attività relative alla preparazione dei radiofarmaci, a cui le strutture di medicina nucleare si sono dovute adeguare per rispondere a quanto disposto dal D.M. 30/03/2005. Con il Decreto del 30 marzo 2005, è stato approvato il testo del primo Supplemento alla XI Edizione della Farmacopea Ufficiale nel quale sono state pubblicate le "Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare" (NBP-MN, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana N°168 del 21 luglio 2005), che tutte le strutture sanitarie applicano a partire dalla metà del 2010.

Nella maggior parte dei casi in medicina nucleare i radiofarmaci devono essere preparati immediatamente prima dell'uso clinico, proprio per questo devono rispondere a requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia.

La qualità, requisito imprescindibile per la sicurezza e l'efficacia, deve essere garantita da un Sistema di Assicurazione della Qualità che permetta di ottenere costantemente un prodotto conforme alle specifiche predeterminate.

Tutte le fasi di preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci, siano essi ottenuti per mezzo di kit registrati o attraverso preparazioni estemporanee, devono essere descritte in SOP (procedure operative standard) e accuratamente registrate. Le SOP dovranno essere periodicamente aggiornate.

La documentazione (es. SOP, metodi, registrazioni) deve permettere di seguire tutte le fasi di preparazione di un radiofarmaco a partire dalla prescrizione fino alla somministrazione al paziente della dose individuale.

Tutta la documentazione deve essere conservata in un apposito archivio, efficacemente protetto e accessibile soltanto al personale autorizzato, per un tempo massimo approvato dal responsabile generale. Il fascicolo del lotto/preparazione (batch record) e la documentazione dei controlli di qualità devono essere conservati per almeno un anno dopo la data limite di somministrazione al paziente nel caso di preparazioni consolidate, per almeno due anni dopo la fine della sperimentazione clinica nel caso di preparazioni in sviluppo.

1.5.0 Radioprotezione

La radioprotezione, intesa come studio e prevenzione degli effetti dannosi delle radiazioni sul corpo umano, si rende necessaria in questo campo poiché i radiofarmaci utilizzati emettono radiazioni ionizzanti, cioè radiazioni dotate di sufficiente energia da ionizzare le strutture cellulari con le quali interagiscono danneggiando in maniera temporanea o permanente le funzioni delle stesse cellule. La caratteristica di una radiazione di poter ionizzare un atomo, o di penetrare più o meno in profondità all'interno della materia, dipende oltre che dalla sua energia anche dal tipo di radiazione e dal materiale con il quale avviene l'interazione.

Le radiazioni ionizzanti si possono dividere in due categorie principali: quelle che producono ioni in modo diretto (le particelle cariche, quali particelle α , β^- , β^+), dette direttamente ionizzanti, e quelle che producono ioni in modo indiretto (neutroni, raggi γ e raggi X, in generale le particelle elettricamente neutre), dette indirettamente ionizzanti; a queste vanno aggiunte le porzioni di radiazione ultravioletta di alta

frequenza. La radiazione ionizza le molecole di DNA ad esempio delle cellule cutanee, inducendo basi adiacenti di timina a formare legami covalenti, interferendo con i meccanismi di copia e in generale con il funzionamento dell'acido nucleico. Il tutto può portare delle mutazioni genetiche, che possono sfociare in episodi di cancro.

A questo punto per poter comprendere la pericolosità che deriva dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti è necessario introdurre una serie di grandezze fisiche utilizzate in campo radiologico.

1.5.1 Dose assorbita (D)

La dose assorbita è una grandezza fisica che rappresenta l'energia ceduta ad un dato elemento di volume di materia dalle particelle ionizzanti per unità di massa del materiale irradiato nel punto interessato:

$$D = \frac{E}{m}$$

La dose assorbita è misurata in Gray (simbolo Gy) nel Sistema internazionale, dove 1 Gy rappresenta 1 J di radiazione assorbita da 1 kg di massa. Prima dell'introduzione del Gray, come unità di misura era impiegato il Rad (1 Gy = 100 rad).

La dose assorbita è una grandezza estensiva che non è direttamente legata al danno biologico causato ad un organismo o ad un tessuto organico. Infatti, una stessa quantità di energia assorbita da un organismo produce danni biologici differenti a seconda del tipo di radiazione a cui è stato esposto. 1 Gray dovuto a raggi α è circa 20 volte più dannoso di 1 Gray dovuto a raggi γ .

E' possibile inoltre definire la "Intensità o Rateo di Dose Assorbita" la quale rappresenta la dose assorbita nell'unità di tempo e si misura in Gray per secondo (Gy/s).

1.5.2 Dose equivalente (H_T)

Una grandezza fisica più pertinente per misurare il danno biologico e gli effetti su un organismo o un tessuto organico è la Dose Equivalente. Rispetto alla Dose Assorbita che misura in assoluto una dose di energia assorbita da un'unità di massa, la Dose Equivalente riflette piuttosto gli effetti biologici della radiazione sull'organismo. I diversi tipi di radiazione possono essere infatti più o meno dannosi per l'organismo a

parità di Dose Assorbita.

La dose equivalente H_T si ottiene moltiplicando la dose assorbita D_T per un fattore di pericolosità w_R :

$$H_T = w_R \cdot D_T$$

Dove D_T è la dose assorbita media nel tessuto o organo T dovuta alla radiazione R mentre w_R è il fattore di ponderazione per la radiazione R, i fotoni in quanto meno pericolosi vengono considerati come radiazione di riferimento: ad essi si associa per definizione il valore di w_R uguale a 1.

La dose equivalente nel Sistema Internazionale si misura in Sievert (Sv), anche se sopravvive ancora soprattutto in ambiente anglosassone la vecchia unità di misura Rem. In sintesi 1 Sv a differenza di 1 Gy, produce gli stessi effetti biologici indipendentemente dal tipo di radiazione considerata per cui non è più importante conoscere il tipo di radiazione assorbita.

Il significato fisico di questa definizione è che ogni tipologia di radiazione ha una pericolosità intesa come entità del danno biologico a parità di dose assorbita provocato direttamente dalla radiazione primaria (e non indirettamente dagli ioni, fotoni, elettroni secondari che essa genera, per i quali va calcolata separatamente) quali la mutazione del DNA cellulare e quindi l'alterazione dell'indice mitotico, che può provocare l'incontrollato accrescimento canceroso, o la morte delle cellule in misura maggiore sopra la soglia deterministica: questo secondo effetto invece rimane di gravità molto minore del primo sotto la soglia deterministica.

<i>Radiazione</i>	<i>Fattore di ponderazione w_R</i>
<i>Fotoni di tutte le energie</i>	<i>1</i>
<i>Elettroni e muoni di tutte le energie</i>	<i>1</i>
<i>Neutroni con energia < 10 keV</i>	<i>5</i>
<i>Neutroni con energia 10 keV - 100 keV</i>	<i>10</i>
<i>Neutroni con energia > 100 keV - 2 MeV</i>	<i>20</i>
<i>Neutroni con energia > 2 MeV - 20 MeV</i>	<i>10</i>
<i>Neutroni con energia > 20 MeV</i>	<i>5</i>
<i>Protoni con energia > 2 MeV</i>	<i>5</i>
<i>Particelle alfa, prodotti di fissione, nuclei pesanti</i>	<i>20</i>

1.5.3 Dose Efficace (*E*)

La dose efficace *E* rappresenta la somma ponderata delle dosi equivalenti H_T ai vari organi e tessuti; i pesi W_T che si usano in questo contesto tengono conto della diversa radiosensibilità degli organi e dei tessuti irraggiati. È quindi possibile scrivere la relazione matematica che la lega alla dose equivalente:

$$E = \sum W_T \cdot H_T$$

Come la dose equivalente si misura in sievert (Sv). I fattori di sensibilità W_T sono in costante revisione da parte di organi internazionali preposti allo scopo, e variano anche in funzione dell'evoluzione delle conoscenze mediche. I valori dei fattori di sensibilità per i vari organi sono riportati nella tabella:

<i>Organo o Tessuto</i>	<i>Fattore di ponderazione W_T</i>
<i>Gonadi</i>	<i>0.2</i>
<i>Midollo osseo</i>	<i>0.12</i>
<i>Colon</i>	<i>0.12</i>
<i>Polmone (vie respiratorie toraciche)</i>	<i>0.12</i>
<i>Stomaco</i>	<i>0.12</i>
<i>Vescica</i>	<i>0.05</i>
<i>Mammelle</i>	<i>0.05</i>
<i>Fegato</i>	<i>0.05</i>
<i>Esofago</i>	<i>0.05</i>
<i>Tiroide</i>	<i>0.05</i>
<i>Pelle</i>	<i>0.01</i>
<i>Superficie ossea</i>	<i>0.01</i>
<i>Rimanenti organi o tessuti</i>	<i>> 0.05</i>

1.5.4 Principi di Radioprotezione

Il sistema di protezione dalle radiazioni ionizzanti proposto dalla ICRP (International Commission on Radiological Protection), e accolto dalla maggior parte delle normative nazionali ed internazionali, si basa su 3 principi:

- La giustificazione, che richiede, per ogni pratica con impiego di radiazioni, la valutazione preventiva dei rischi e dei benefici e che i secondi siano nettamente superiori ai primi.
- L'ottimizzazione, che consiste nell'adozione di tutte le metodiche adeguate a ridurre l'esposizione alle radiazioni, secondo alcuni parametri di protezione:
 - La distanza dalla sorgente di radiazioni, all'aumentare della quale il rischio si riduce generalmente come l'inverso del suo quadrato;
 - Il tempo di esposizione, che deve essere ridotto il più possibile compatibilmente con le esigenze lavorative;
 - L'adozione di adeguate schermature, che devono essere progettate in considerazione del tipo e dell'intensità delle radiazioni da schermare;
 - Il controllo della contaminazione radioattiva, che deve essere mantenuta entro livelli molto contenuti.
- I limiti di dose, che sono imposti dalla normativa nazionale vigente, per lavoratori esposti e individui della popolazione e corrispondono a quelli raccomandati in ambito internazionale dalla ICRP.

In ragione del tipo di attività lavorativa normalmente svolta, e delle esposizioni potenziali conseguenti a eventi anomali e a malfunzionamenti, i lavoratori sono classificati come lavoratori esposti di categoria A (quelli che possono essere più esposti alle radiazioni) e di categoria B. I limiti di dose per i lavoratori, riportati in tabella a confronto con i limiti per le popolazioni, non devono essere superati in nessun caso durante le normali pratiche con impiego di radiazioni ionizzanti.

<i>Grandezza</i>	<i>Limiti per i lavoratori esposti Cat. A (mSv/anno)</i>	<i>Limiti per i lavoratori esposti Cat. B (mSv/anno)</i>	<i>Limiti per la popolazione (/mSv/anno)</i>
<i>Dose efficace</i>	20	6	1
<i>Dose equivalente Cristallino dell'occhio</i>	150	45	15
<i>Dose equivalente Pelle</i>	500	150	50
<i>Dose equivalente Mani e piedi</i>	500	150	50

1.5.5 Effetti deterministici e stocastici

Per poter parlare di reazioni, di danno o di effetto sanitario è necessario che l'effetto biologico delle radiazioni superi i limiti dei meccanismi di adattamento dell'organismo, i quali peraltro variano con l'età, il sesso, lo stato di salute, il tipo e il grado di attività del soggetto, nonché con le condizioni ambientali esterne, e ovviamente, dall'entità, durata e tipo della radiazione cui si espongono i soggetti. In generale quando si cerca di definire danni da radiazione si parla di effetti deterministici e di effetti stocastici o probabilistici, a loro volta suddivisi in somatici (tumori 'solidi', linfomi, leucemie) e genetici (mutazioni genetiche, aberrazioni cromosomiche).

I primi sono caratterizzati dalla presenza di un valore di soglia, oltre il quale le conseguenze che derivano dalle radiazioni aumentano generalmente in modo proporzionale all'entità e durata della radiazione (a parità degli altri parametri e alla durata dell'esposizione (a parità degli altri parametri che caratterizzano il campo elettromagnetico). Questo tipo di indagine si può condurre su cellule e animali, ma raramente su volontari umani per ovvie ragioni di etica). Al di sotto del valore di soglia entrano in gioco gli effetti stocastici, che sono in generale molto più difficili da determinare a causa della complicazione di dover fare uso di una statistica in cui

compare quasi sempre un gran numero di variabili dalle origini più disparate. L'aspetto importante è che in questo caso l'incidenza del danno non è proporzionale all'entità della radiazione nel tempo (visto che è sotto il valore di soglia) ma essendo di natura probabilistica o compare o non compare. Tipico esempio è quello di cancro e tumori. Quando non si dispone di dati scientifici certi occorre tener presente il principio di precauzione, che suggerisce di attivare politiche adeguate nei confronti di un rischio potenzialmente alto senza attendere i risultati della ricerca scientifica. Tale principio va comunque applicato assieme alle considerazioni di costo/beneficio, dato che l'energia elettromagnetica in oggetto viene diffusa nell'ambiente per compiere un servizio richiesto e ormai inalienabile.

Capitolo 2

Stato dell'arte μ DDS-A

2.0.0 Introduzione al μ DDS-A

Il μ DDS-A è un sistema progettato per la dispensazione automatica di radiofarmaco tramite kit monouso in siringa o in vial, al fine di minimizzare la dose efficace assorbita dagli operatori di radiofarmacia e garantire la sterilità dei radiofarmaci prodotti; il processo di dispensazione ha inizio da una soluzione esterna che può provenire da un vial esterno o direttamente dal modulo di sintesi, il prodotto finale è una siringa protetta da una schermatura dedicata in tungsteno e pronta per essere iniettata. Essendo concepito per il frazionamento di dosi di fluidi radioattivi, occorre sottolineare che il dispensatore può essere utilizzato a “caldo”, ovvero durante il frazionamento di fluido contenente radioisotopi, esclusivamente all'interno di celle di manipolazione opportunamente schermate.

Le dimensioni compatte e la leggerezza ne consentono l'installazione all'interno di diverse tipologie di celle a flusso laminare, rendendo il dispositivo totalmente indipendente dalla cella calda e molto semplice la sua estrazione per qualsiasi operazione di manutenzione.

Il frazionatore è un prodotto altamente innovativo grazie alla sua flessibilità, velocità di



Figura 9 - μ DDS-A

dispensazione ed elevata precisione dei volumi e di radioattività delle dosi di radiofarmaco prodotte. Inoltre, la dispensazione può essere gestita facilmente dal software WinDDS-A caratterizzato da una semplice interfaccia grafica user-friendly.

2.0.1 Certificazioni e conformità

Il sistema è classificato come dispositivo medico (CE 0476) di classe 1m con funzioni di misura ed è stato certificato come conforme alle normative in vigore in materia di dispositivi medici e, dunque, alla direttiva 93/42/EEC e successive integrazioni. La certificazione di Dispositivo Medico si riferisce alla produzione di dose di Fluorodeossiglucosio (FDG) in siringa, al momento sono in corso ulteriori estensioni della certificazione. Il prodotto è stato esaminato e marcato 0476 dall'ente notificato CERMET ed ogni singolo componente è marcato da un'etichetta dedicata che identifica nome e numero di serie del componente.

Per quanto riguarda l'Unione Europea il dispositivo risponde alle normative GMP (Good Manufacturing practice) e GAMP 5 (good automatic manufacturing practice) mentre per gli Stati Uniti (USA) risponde alle normative FDA (food and drug administration).

Il frazionatore deve essere utilizzato esclusivamente dal personale medico o tecnico specializzato (Tecnici Sanitari di Radiologia Medica) opportunamente formato, informato e classificato circa il “rischio radiologico di emissioni ionizzanti”, secondo il decreto legislativo del governo del 17 marzo 1995 n.230 “Attuazione delle direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 92/3/Euratom e 96/29/Euratom in materia di radiazioni ionizzanti”.

Per le procedure da seguire circa il rischio da esposizione di radiazioni ionizzanti, tutti gli operatori devono rispettare le indicazioni impartite dall'Esperto Qualificato del centro in cui è installato il dispositivo e comunque seguire tutte le indicazioni prescritte dal decreto legislativo del governo del 17 marzo 1995 n.230 “Attuazione delle direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 92/3/Euratom e 96/29/Euratom in materia di radiazioni ionizzanti”.

2.0.2 Caratteristiche elettriche ed elettroniche

Grazie ad un supporto elettronico di alto livello ed un sofisticato sistema di controllo della pompa il sistema assicura un'elevata precisione volumetrica ed una veloce dispensazione, la quale avviene in meno di 60 secondi e con un'accuratezza del 2% sul volume massimo. Le caratteristiche della pompa stessa e dei materiali utilizzati per i set monouso, garantiscono un'elevata affidabilità ed elevate prestazioni.

La tecnologia “DFC – Dual Fiber Calibration”, sviluppata da *Tema Sinergie* permette al sistema di adattarsi dinamicamente alle caratteristiche fisiche del set monouso attualmente installato, calibrando la pompa in funzione della risposta meccanica dei tubi: le fibre ottiche presenti calcolano la possibile deviazione del set monouso dalla configurazione ottimale, regolando, eventualmente, il lavoro della micro pompa, per una dispensazione più accurata. In questo modo l'operatore è in grado di risolvere qualsiasi potenziale problematica prima dell'arrivo del radioattivo, evitando qualsiasi rischio di perdita attività o di sovraesposizione.

Il sistema, per garantire l'assenza di liquido radioattivo all'interno dei tubi nel momento in cui l'operatore avvicina la mano per connettere-disconnettere la siringa, dispensa grazie alla spinta dei liquidi attraverso i tubi tramite un bolo d'aria, a dispensazione avvenuta il volume di aria noto viene estratto in fase di aspirazione.

2.1.0 Alimentazione del sistema

Il dispositivo al fine di assicurare un'adeguata protezione elettrica dalla rete elettrica è alimentato tramite un trasformatore di isolamento. Questa tipologia di trasformatori hanno un rapporto unitario (o leggermente maggiore per compensare le perdite) con isolamento elettrico tra gli avvolgimenti. Sono usati generalmente per disaccoppiare la massa di un apparecchio di misura dalla massa del circuito in esame quando entrambi sono messi a terra. La separazione tra gli avvolgimenti viene generalmente assicurata mediante doppio isolamento oppure per mezzo di uno schermo metallico messo a terra. Essendo qui utilizzato per aumentare la sicurezza di un'apparecchiatura medica

connessa alla rete, il trasformatore deve essere conforme anche alla norma *IEC 61558-2-15*, specifica per l'applicazione in locali adibiti ad uso medico. Tra le caratteristiche peculiari, la potenza di uscita non può superare *10 KVA*.

2.2.0 Componenti del Sistema

Il dispensatore μ DDS-A è un sistema composto da diversi elementi ognuno dei quali con funzioni specifiche a garantire misure e dispensazioni accurate e precise. Alcuni di questi elementi sono opzionali, ossia il funzionamento basilare del dispositivo è garantito comunque anche senza di essi.

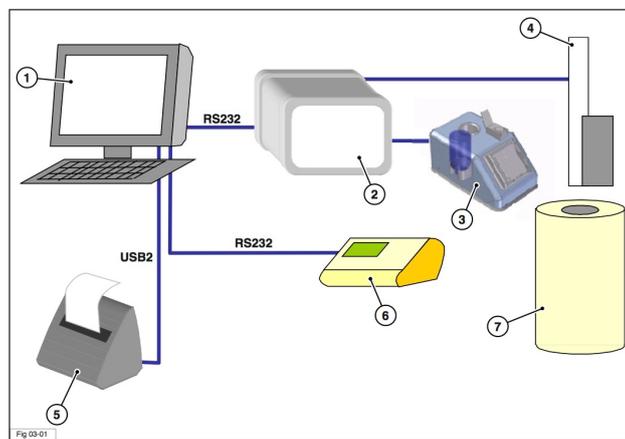


Figura 10 – Componenti sistema

- 1 – PC;*
- 2 – Control unit μ DDS-A;*
- 3 – Dispensatore;*
- 4 – Attuatore sali-scendi;*
- 5 – Stampante etichette;*
- 6 – Control unit calibratore di dose;*
- 7 – Calibratore di dose;*

2.2.1 Unità di dispensazione μ DDS-A

E' il componente principale del sistema, le sue funzioni principali sono quelle di ospitare i set di dispensazione monouso e dispensare i radiofarmaci all'interno delle siringhe o vials in condizioni di sicurezza. Le sue ridotte dimensioni e la sua leggerezza lo rendono uno strumento da laboratorio molto flessibile.

I componenti fondamentali del dispensatore sono:

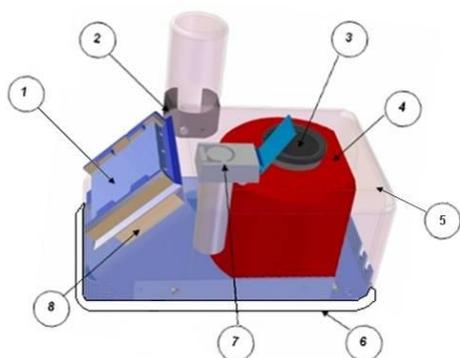


Figura 11 - μ DDS-A



Figura 12 - μ DDS-A

1	<i>Piastra per montaggio set monouso</i>	6	<i>Base di supporto in Plexiglas</i>
2	<i>Supporto soluzione fisiologica</i>	7	<i>Micro-pompa peristaltica</i>
3	<i>Contenitore vial madre</i>	8	<i>Area valvole pneumatiche e fibra ottica</i>
4	<i>Schermatura vial madre</i>	9	<i>Connettori per aria compressa</i>
5	<i>Coperchio in acciaio inox</i>	10	<i>Connettori all'unità PLC</i>

2.2.2 Control unit μ DDS-A

La Control Unit è il quadro elettrico contenente il PLC, esso provvede al controllo del sistema μ DDS-A e l'attuazione di tutte le funzioni implementate.

Il "Controllore a Logica Programmabile" o "Programmable Logic Controller" (PLC) è un controllore per industria specializzato nella gestione o controllo dei processi industriali, esso esegue un programma ed elabora i segnali digitali ed analogici

provenienti da sensori e diretti agli attuatori presenti nel dispositivo.

Un PLC è un oggetto hardware componibile, la sua caratteristica principale è la sua robustezza estrema; infatti normalmente il PLC è posto in quadri elettrici in ambienti rumorosi, con molte interferenze elettriche, con temperature elevate o con grande umidità. In certi casi il PLC è in funzione 24 ore su 24, per 365 giorni all'anno, su impianti che non possono fermarsi mai.

La struttura del PLC viene adattata in base al processo da automatizzare, durante la progettazione del sistema di controllo, vengono scelte le schede adatte alle grandezze elettriche in gioco e vengono quindi inserite sul BUS o rack del PLC.

2.2.3 Calibratore di dose

Il calibratore di dose viene impiegato per determinare l'attività dei radionuclidi presenti nel radiofarmaco utilizzato. Il dispositivo è composto da una camera di ionizzazione "a pozzetto", al cui interno è presente un gas, generalmente Argon, il quale viene mantenuto ad alta pressione per ottimizzare l'efficienza di rivelazione.

Normalmente la camera è provvista di una schermatura che circonda la parete esterna del pozzetto per proteggere l'operatore dalla radiazione emessa dai campioni e minimizzare gli effetti della radiazione di fondo.

Il calibratore, in genere collocato all'interno della cella di manipolazione, è collegato ad un'unità di controllo esterna che permette di condurre test diagnostici, procedure di autocalibrazione e lettura dei valori di attività. Esso viene sottoposto a

regolari controlli di qualità e tarato con una sorgente standard di riferimento di cui si conosce con esattezza l'attività (^{60}Co , ^{57}Co , o altre).

L'unità di controllo permette di assegnare ad ogni radioisotopo un fattore di calibrazione direttamente legato alla risposta della camera e all'energia dei fotoni emessi, il cui valore è riportato in tabelle riconosciute a livello internazionale. Una volta memorizzati nello strumento tali fattori, è sufficiente selezionare il radioisotopo per ottenere la



Figura 13 - Calibratore di dose Capintec

misura dell'attività.

Per la gestione del calibratore è stato sviluppato un software dedicato "Dose Calibrator Viewer", il quale permette la gestione delle funzioni del calibratore di dose tramite il medesimo software del dispensatore, in questo modo l'operatore ha accesso diretto a tutte le informazioni con un solo PC.

Il calibratore di dose viene utilizzato principalmente come supporto alle funzioni del μ DDS-A, tuttavia è possibile utilizzare il software WinDDS-A per gestire il calibratore come unità stand-alone ed effettuare misure di sorgenti singole o controlli di stabilità, linearità o attività.

Il sistema può essere interfacciato con i seguenti calibratori:

<i>Capintec (modelli CRC)</i>
<i>PTW (curiementor4)</i>
<i>Veenstra (modelli VDC)</i>
<i>Biodex (modelli Atomlab)</i>

2.3.4 Saliscendi motorizzato per calibratore di dose

L'elevatore motorizzato di siringhe e vial per calibratore di dose è un componente di fondamentale importanza per il dispensatore, in quanto permette l'immersione e l'estrazione della siringa e del vial dalla camera di ionizzazione senza alcun intervento manuale da parte dell'operatore. Le caratteristiche tecniche lo rendono adatto a lavorare in celle a tenuta ed a flusso a laminare. L'elevatore in prossimità della navetta è dotato di una fibra ottica utilizzata per il controllo presenza schermatura delle siringhe che saranno dispensate.

Esistono due tipologie di attuatore:

<i>Elettrico</i>	<i>Movimento verticale della navetta comandato da motore elettrico</i>
<i>Pneumatico</i>	<i>Movimento verticale della navetta mediante aria compressa</i>

Sull'attuatore vi è un'apposita navetta nella quale vengono alloggiare le siringhe o vial che entrano nella camera di ionizzazione del calibratore di dose, ne esistono di diverse

tipologie in base alle siringhe, kit e attuatori utilizzati.

2.3.5 Stampante etichette

La stampante DYMO Label Writer 400 Turbo è la stampante standard del dispensatore μ DDS-A, viene collegata al PC mediante connessione USB.

Le sue caratteristiche principali sono:

1. 300 dpi per etichette di qualità superiore;
2. Etichette fino a 60 mm di larghezza;
3. Connessione USB;

Grazie alla sua flessibilità le etichette possono essere personalizzate, preparate e sostituite direttamente dall'operatore ed essere stampate in duplice o triplice copia per: siringhe o vial, contenitore di trasporto ed eventuali documenti.

Si tratta della stampante più veloce al mondo, nella sua categoria è in grado di stampare 55 etichette al minuto garantendo una qualità di stampa superiore.

2.4.0 Set monouso

Il processo di dispensazione richiede l'utilizzo di specifici kit monouso i quali permettono di mantenere la condizione di sterilità durante la lavorazione. I kit, confezionati in doppia busta sterile, sono molteplici e a seconda della loro combinazione è possibile ottenere diverse funzioni.

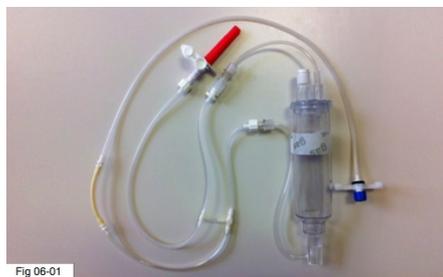


Figura 14 - Kit monouso

<i>Kit</i>	<i>Descrizione</i>
<i>DDK-N/TUBING PUR</i>	<i>Kit base composto dal vial madre e dai tubi da installare sulla piastraplate del μDDS-A. Il vial madre è il contenitore all'interno del quale viene raccolto tutto il radiofarmaco prima di essere frazionato.</i>
<i>DDK-N/TUBING PUR CS</i>	<i>Kit uguale al precedente ma dotato di una valvola di sicurezza che garantisce la chiusura del sistema qualora le condizioni esterne lo prevedano.</i>
<i>DDK-N/CA</i>	<i>Kit comprendente un collecting vial necessario per il calcolo accurato dell'attività specifica, del volume iniziale del radiofarmaco e per il caricamento di radiofarmaci direttamente dal modulo di sintesi.</i>
<i>DDK-N/LU</i>	<i>Kit costituito da un tubo con ago di prelievo/dispensazione del radiofarmaco da/verso vial esterno ed un ago con filtro di sfianto. Il primo ago viene collegato al vial esterno.</i>
<i>DDK-N/LU-F</i>	<i>Kit uguale al precedente ma utilizzato per garantire un elevato grado di sterilità in fase di prelievo</i>

2.5.0 Componenti opzionali

Oltre ai componenti base del sistema, vi sono alcuni dispositivi esterni il cui utilizzo non è fondamentale per lo svolgimento corretto delle funzionalità del μ DDS-A, ma risultano essere fondamentali per assicurare un maggior grado di radioprotezione.

2.5.1 Schermatura siringhe

Una volta prodotta la siringa contenente il radiofarmaco durante un ciclo di lavorazione, per poterla trasportare riducendo al minimo l'esposizione si utilizza una schermatura realizzata in tungsteno, la quale può essere incastrata sulla siringa facilmente. Ogni siringa ha un proprio fattore di schermatura caratteristico.



Figura 15 - Schermatura BD

2.5.2 Cella calda

Il sistema di frazionamento automatico, al fine di garantire i più alti livelli di radioprotezione per l'operatore e di sterilità del prodotto, dovrebbe essere installato all'interno di una cella calda a flusso laminare.

Questi sistemi di isolamento, o semplicemente isolatori, sono dispositivi che erigono una barriera fisica tra l'operatore di laboratorio ed il processo di lavorazione. Sono utilizzati in diverse aree industriali, dalle linee di confezionamento alimentare alla produzione di composti citotossici fino alla manifattura di componenti elettronici. Un isolatore è utilizzato per creare un ambiente confinato attorno ad un singolo processo, all'interno del quale prodotti e materiale sono trasferiti mediante sistemi dedicati che assicurano il totale contenimento del prodotto attivo. Gli operatori accedono all'interno dell'isolatore attraverso le porte con i guanti di manipolazione.

2.6.0 Software WinDDS-A

Il software WinDDS-A installato sul PC è sviluppato su piattaforma .Net Framework®version2.0, funziona con sistema operativo WindowsXP/Windows7 e comunica col database Microsoft SQL Server 2005.

Per il controllo di accesso, il software WinDDS-A è direttamente gestito dal sistema operativo WindowsXP®/Windows7, in modo da rendere più facile e diretta l'amministrazione degli utenti.

Il sistema può essere interfacciato facilmente con sistemi informatici ospedalieri in vari modi, dando la possibilità, quindi, di importare direttamente la giornata di produzione già compilata, contenente i dati dei pazienti estratti dal database ospedaliero. Al termine di ciascun ciclo di dispensazione il sistema restituisce i valori al database ospedaliero che aggiorna lo storico pazienti con tutte le informazioni che il μ DDS-A può dare.

Il software permette di dispensare siringhe o vial in poco tempo e con un semplice tocco di dita. Il software presenta le seguenti caratteristiche:

<i>Interfaccia touch-screen semplice ed intuitiva</i>
<i>Compatibilità con calibratori di dose Capintec, PTW, Veenstra e Biodex</i>
<i>Compatibilità GAMP5 e CFR21</i>
<i>Tracciabilità ed incorruttibilità dei dati</i>
<i>Accessi diversificati dal software</i>
<i>Stampa report giornalieri</i>

Il software è caratterizzato da un alto livello di configurabilità, per adattare il dispensatore e la logica di dispensazione direttamente all'operatore che ne fa uso.

L'operatore è assistito durante le procedure, da una grafica semplice e chiara, in modo da evitare errori, distrazioni o operazioni non corrette.

2.7.0 Funzionamento μ DDS-A allo stato dell'arte

Per acquisire tutte le conoscenze necessarie al processo di reingegnerizzazione del prodotto è stato effettuato un training accurato della macchina per comprenderne a fondo le potenzialità e funzionalità in tutte le sue possibili configurazioni.

Per iniziare sono stati osservati i singoli componenti, le loro funzioni e gli schemi di cablaggio necessari al collegamento corretto di tutte le parti facendole interagire tra di loro. Tutto deve essere collegato prima di accendere il quadro PLC portando particolare attenzione alle varie porte seriali, poichè dal menù setup verrà richiesta quale porta

COM si sta utilizzando per la comunicazione tra PC e PLC; una volta che si è collegato tutto lo si può tranquillamente accendere e di conseguenza avviare il software dal PC.

Prima di procedere per qualsiasi processo di dispensazione bisogna installare il kit monouso che si è scelto di utilizzare, questo processo è molto semplice da effettuare grazie ad una piastra in acciaio inox, data in dotazione alla macchina, con un alloggiamento dedicato per i tubi che ne rendono il montaggio veloce, sicuro e senza possibilità di errore. Una volta che il kit

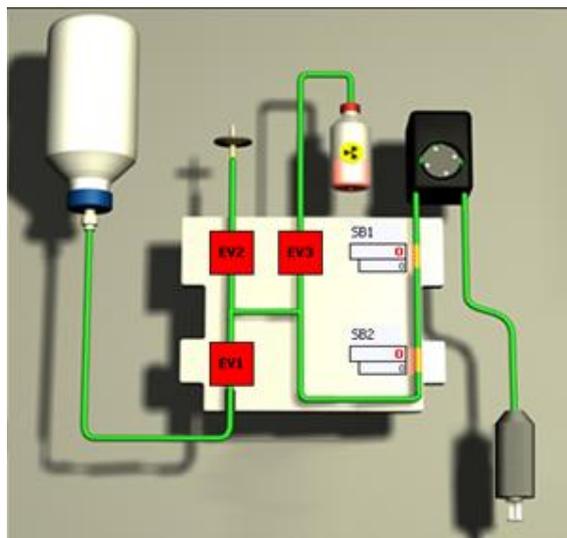


Figura 16 - Schema di montaggio kit monouso

è stato sistemato la piastra viene

posizionata nel fronte del dispensatore

dove sono presenti le fibre ottiche e le valvole, il vial madre viene posizionato nel suo apposito spazio, viene fatta scorrere la piastra in basso e così si può montare la parte apposita di kit sulla pompa peristaltica encoder.

La procedura di seguito prevede la scelta della modalità di dispensazione tramite 6 parametri editabili dal menù setup del software WinDDS-A:

<i>Parametro</i>	<i>Opzioni</i>	<i>Spiegazione</i>
<i>Sorgente radioattivo</i>	<i>Vial/Modulo di sintesi</i>	<i>Permette di identificare la sorgente di provenienza del radioattivo.</i>
<i>Use collecting vial</i>	<i>True/False</i>	<i>Permette l'utilizzo del collecting vial al fine di calcolare la concentrazione del liquido radioattivo.</i>
<i>Destinazione delivery</i>	<i>Vial madre/Collecting vial</i>	<i>Identifica il sito di arrivo del radiofarmaco che verrà poi frazionato.</i>
<i>Tipo di produzione</i>	<i>Siringhe/Siringhe e Vial</i>	<i>Identifica cosa si può frazionare in un ciclo.</i>

<i>Use cv dispense vials</i>	<i>True/False</i>	<i>Parametro attivabile solo se [Use collecting vial]=true. Permette di stabilire come dispensare vials.</i>
<i>Calcolo concentrazione</i>	<i>True/False</i>	<i>Permette un calcolo dinamico della concentrazione del radioattivo.</i>

In base alla scelta di questi parametri e del kit utilizzato si hanno molteplici funzionamenti:

<i>Arrivo FDG</i>	<i>Calcolo dell'attività</i>	<i>Dispensazione</i>
<i>Modulo di sintesi</i>	<i>OFF</i>	<i>Siringhe</i>
<i>Modulo di sintesi</i>	<i>NO</i>	<i>Siringhe</i>
<i>Modulo di sintesi</i>	<i>NO</i>	<i>Vials & siringhe</i>
<i>Vial esterno</i>	<i>OFF</i>	<i>Siringhe</i>
<i>Vial esterno</i>	<i>NO</i>	<i>Siringhe</i>
<i>Vial esterno</i>	<i>NO</i>	<i>Vial & siringhe</i>

La dispensazione di una siringa può essere effettuata sia in maniera automatica sia in maniera manuale, quest'ultima modalità viene utilizzata molto raramente, principalmente se si verificano delle anomalie o per particolari applicazioni.

Scelta la modalità di funzionamento si procede con il bloccaggio del kit consentendo così alle 3 valvole di inserirsi all'interno dei fori appositi della piastra, fatto ciò possiamo infilare l'ago del kit dentro la soluzione salina e capovolgerla nel suo apposito spazio. La creazione del ciclo di produzione giornaliera viene effettuata attraverso il software WinDDS-A inserendo tutti i dati relativi ad esso, al contempo è possibile caricarne uno già precompilato dal database, in entrambi i casi si possono aggiungere siringhe o vial inserendo i dati delle singole siringhe relative al paziente.

Indipendentemente dalla scelta dei parametri di setup quando avviamo il ciclo il sistema attua sempre una procedura standard chiamata "Warm-Up": questa procedura permette di calibrare la pompa peristaltica in base al kit utilizzato. La procedura prevede che il software comunichi all'operatore il nuovo fattore di calibrazione trovato e lo confronti con quello di default, rilevando possibili anomalie rispetto la percentuale di tolleranza fissata nel database. Se la procedura fino a qui non ha avuto particolari problemi, il

sistema allora produrrà una siringa di waste per un'ulteriore verifica del fattore di calibrazione.

Nel dispositivo è implementato un algoritmo di dispensazione il quale in base al volume e all'attività richiesta in siringa ad un determinato orario permette di dispensare una soluzione che avrà proprio le caratteristiche richieste a quell'orario. Questo processo sfrutta il tempo di decadimento dell'isotopo selezionato e il suo tempo di dimezzamento, i quali permettono di stabilire quanto volume di salina e di radioattivo bisogna dispensare ad un determinato orario per avere una certa attività ad un orario posteriore.

2.7.1 Dispensazione senza calcolo di concentrazione

In generale sono poche le cliniche o ospedali che possiedono un ciclotrone per la produzione di radiofarmaco, solitamente lo si acquista dentro vial da aziende esterne e lo si carica direttamente all'interno del vial madre se ci si fida della concentrazione e attività dichiarata dal produttore. Cliniche ed ospedali generalmente, facendo cicli di cura, dispensano principalmente siringhe o massimo a fine giornata riempiono un vial con l'attività avanzata, mentre la dispensazione in vial viene utilizzata esclusivamente da aziende farmaceutiche o radiofarmaceutiche.

Attraverso una serie di step basilari il micro in questa modalità permette il caricamento diretto dall'esterno verso il vial madre, senza calcolo della concentrazione dinamico, con possibilità di diluire l'attività prima di dispensare siringhe o vials.

2.7.2 Dispensazione con calcolo di concentrazione

Capita spesso che molti centri di cura, per avere certezza sulla concentrazione e attività del radiofarmaco, esigano una modalità di funzionamento che permetta di ricavarle: in questi casi la dispensazione con calcolo di concentrazione è indispensabile. La procedura dinamica permette di ottenere la contrazione dell'attività tramite l'utilizzo dell'apposito kit e del calibratore di dose.

2.7.3 Logica di dispensazione

Il dispositivo non dispensa tutte le siringhe secondo la stessa procedura ma la diversifica a seconda della loro posizione all'interno del ciclo e se il calcolo

concentrazione è attivo o meno, questo per essere il più preciso possibile.

A dispensazione avvenuta, prima di poter eseguire lo scollegamento della siringa, indipendentemente dai parametri di setup, viene eseguito una verifica dell'attività presente in siringa: nel caso in cui la deviazione standard sia maggiore del 10% dal valore richiesto verrà lanciato un warning e si agirà valutando correttamente la situazione a seconda che l'attività sia minore o maggiore di quella richiesta.

Capitolo 3

Sviluppo dell'architettura

3.0.0 Strumenti di sviluppo

Come tutte le macchine automatiche, anche il μ DDS-A è stato sviluppato con architettura PLC + PC: questo tipo di progettazione si basa sull'implementazione di procedure automatiche le quali se combinate appositamente permettono di eseguire funzioni, anche complesse, che spesso vengono chiamate "code".

Queste procedure vengono realizzate mediante l'interazione tra sistemi meccanici, come pompe, attuatori, valvole e dispositivi elettronici quali sensori, trasduttori e fibre ottiche. I segnali digitali o analogici in ingresso e in uscita da questi dispositivi vengono elaborati e gestiti dalla CPU del PLC, la quale agendo secondo algoritmi che il programmatore ha implementato è in grado di realizzare dei controlli automatici.

La gestione delle procedure è realizzata tramite PC da un apposito programma: all'avvio del programma, se selezionata correttamente la porta seriale COM che si sta usando per la comunicazione tra il PC e il quadro PLC, apparirà un'interfaccia caratterizzata da un layout semplice ed intuitivo che permette di comprendere il suo funzionamento in poco tempo.

Il programma permette di agire liberamente salvando, creando, modificando e caricando una procedura; tutte le azioni possono essere svolte sul Database o in formato HTML. Nella sezione "components", compaiono i componenti del microDDS-A e cliccandoci sopra spuntano sotto tutte le procedure automatiche possibili; se invece ci troviamo nella sezione "actions" troveremo tutte le sintassi del linguaggio PLC utilizzato che possono essere utilizzate.

Vi è poi un apposito spazio riservato alla gestione delle code, qui compaiono tutte le procedure automatiche e le sintassi utilizzate: è possibile inserire comandi e sintassi, andare ad osservare nel dettaglio i parametri del comando ed andare a visualizzare le variabili introdotte.

3.1.0 Ottimizzazione delle procedure automatiche

Dopo aver appreso il funzionamento del programma, il passo successivo è stato quello di studiare le code del microdds-a create dagli esperti di “Tema Sinergie”, osservare le singole sequenze automatiche che le componevano, visualizzare i parametri delle sequenze, capirne il funzionamento e la logica, modificare le code e i parametri cercando di prevederne il risultato e, una volta preso possesso di tutte le conoscenze necessarie alla progettazione e allo sviluppo, si è passati alla fase di elaborazione ed ottimizzazione delle procedure.

Alcune funzioni sono state riprese totalmente dal vecchio μ DDS-A, altre sono state modificate per cercare di migliorarne il funzionamento mentre altre sono state create da zero per comprendere nuove funzioni. Questa attività ha riguardato quindi principalmente il debugging delle code per renderle più performanti e lo sviluppo di nuove per includere funzioni non previste dalla vecchia versione del prodotto.

La procedura generale per il debugging di una coda è veloce e semplice: sostanzialmente si procede mettendo il tester in modalità di simulazione per correggere eventuali errori di sintassi nella stesura della coda, corretti gli errori e una volta che il programma in simulazione non si ferma ma arriva a fine esito basta mettere il tester in comunicazione con il PLC, così avviando la coda si osserva l'effettivo funzionamento fisico della stessa sulla macchina.

Di seguito sono state riportate le code sottoposte a debug e quelle create spiegando la loro funzione, ognuna di esse è stata opportunamente testata cercando di simulare situazioni reali e scovando eventuali errori nelle procedure al fine di garantire un corretto funzionamento nel pieno rispetto della sicurezza dell'operatore e del paziente.

3.2.0 Operazioni preliminari

Le seguenti procedure servono a settare il kit in posizione giusta e a prepararlo correttamente per i passi successivi.

3.2.1 Lock kit

La sequenza per il bloccaggio del kit è stata in parte ereditata dal vecchio microDDS-A 2.0.7 con l'aggiunta di un controllo per testare la presenza o meno del kit sulla piastra in acciaio inox.

Essenzialmente al lancio della coda la piastra viene bloccata tramite le valvole che si trovano sulla piastraplate, se il sistema si accorge che sulla piastra non vi è alcun kit esso immediatamente aprirebbe le valvole, lanciando un warning per “non presenza kit” e impedendo di poter procedere con le altre procedure.

Inizialmente si era cercato di introdurre un controllo secondario per rilevare la presenza di liquido all'interno del kit, nel caso in cui l'operatore non se ne accorgesse, ma ciò è risultato impossibile poiché l'errore anche se si presentava ricadeva sempre nel warning “non presenza kit” per problemi legati ai valori letti dalle fibre ottiche.

3.2.2 Unlock kit

Qui lo sbloccaggio del kit viene eseguito senza particolari controlli poiché è un'operazione finale, semplice ed immediata.

3.2.3 Warm-Up

La procedura di Warm-Up, totalmente diversa dalla sequenza prevista dal vecchio μ DDS-A, esegue un riscaldamento/masticamento del tubo pompa omogeneizzando le prestazioni e assicurando un comportamento lineare durante la dispensazione. Il riscaldamento viene eseguito per una certa durata ideale sia in senso orario sia in senso antiorario.

3.3.0 Calibrazione kit e inizializzazione linee

Questo insieme di procedure sono fondamentali e vengono attuate prima di ogni ciclo indipendentemente dal tipo di produzione e tipo di funzionamento che si vuole ottenere. La loro performance è totalmente influente sulle operazioni che vengono a posteriori perciò il controllo e il debug è stato condotto con una singolare accuratezza e precisione. Sono operazioni a cui non si può rinunciare e a cui sono ancorate tutte le funzioni del dispositivo.

3.3.1 Calibrazione

Concluse le operazioni preliminari, prima di procedere alla dispensazione bisogna ricavare il fattore di calibrazione K [Imp/ml], che permette di convertire il volume che si vuole dispensare in impulsi.

La coda, pensata per essere lanciata subito dopo il masticamento dei tubi, permette di ottenere una serie di parametri fondamentali che poi verranno forniti in ingresso alle altre procedure.

Tra i vari parametri che vengono trovati il più importante è certamente il fattore di calibrazione. Esso viene ricavato sia in senso orario (KCW) sia in senso antiorario (KCCW) mediante una complessa procedura automatica, reiterata opportunamente più volte se alcuni parametri sono fuori range, in cui le fibre ottiche calcolano la possibile deviazione del set monouso dalla configurazione ottimale.

Essendo ogni kit diverso, questo fattore è caratteristico per ognuno di essi e permette al sistema di adattarsi dinamicamente alle caratteristiche fisiche del set monouso, calibrando opportunamente il lavoro della micro pompa in funzione della risposta meccanica dei tubi e ottenendo così una dispensazione più accurata.

3.3.2 Inizializzazione soluzione fisiologica

Per una precisa dispensazione, la soluzione fisiologica, utilizzata per la diluizione, deve essere portata esattamente in un punto noto al sistema e che esso possa utilizzare come punto di riferimento.

Questo procedimento è chiamato inizializzazione poiché sfrutta il fatto che il sistema, nel punto preciso in cui verrà portata la soluzione, conosce le distanze necessarie a regolare lavoro della pompa.

Fornendo in ingresso alcuni parametri e sfruttando un'opportuna serie di allineamenti del liquido con le fibre ottiche, il sistema riesce ad inizializzare perfettamente la soluzione fisiologica.

Prima della revisione, la sequenza attestava il liquido leggermente dopo il punto desiderato facendo aumentare notevolmente l'errore nella dispensazione della salina. Questo avveniva a causa di un parametro di aggiustamento troppo alto il quale una volta individuato è stato corretto e diminuito sufficientemente.

3.4.0 Caricamento Radiofarmaco

Per queste code non è richiesta una precisione elevata ma solamente lo svolgimento completo e veloce della loro funzione, perciò si è controllato che caricassero correttamente e velocemente in tutti i casi e che i parametri di distanza fra le fibre e le valvole forniti in uscita fossero praticamente sempre gli stessi senza grandi differenze.

In base al settaggio dei parametri di dispensazione e al tipo di funzionamento che si vuole ottenere il sistema sceglierà un'apposita sequenza fra quelle riportate di seguito, ovviamente il kit utilizzato dovrà essere in accordo con il funzionamento scelto.

I test su tutte e 4 le code di dispensazione hanno dato esiti più che positivi, proprio come ci si aspettava.

3.4.1 Dal vial esterno al vial madre

La seguente sequenza prevede il caricamento del radiofarmaco da vial esterno verso vial madre.

Il caricamento una volta lanciato procede per un certo intervallo di tempo terminando anticipatamente solo se non vi è più liquido da caricare. Questa fase viene reiterata per un numero tale di volte da garantire il completo svuotamento delle linee nel vial madre.

3.4.2 Dal vial esterno al collecting vial

Il caricamento del radiofarmaco da vial esterno verso collecting vial è molto simile alla sequenza precedente ma qui è invertita.

Il caricamento una volta lanciato procede per un certo intervallo di tempo terminando anticipatamente solo se non vi è più liquido da caricare. Questa fase viene reiterata per un numero tale di volte da garantire il completo svuotamento delle linee nel collecting vial.

Questa modalità di caricamento è prevista nel caso in cui il calcolo della concentrazione del radiofarmaco sia attiva.

3.4.3 Dal collecting vial al vial madre

Questa procedura permette di caricare il radiofarmaco dal collecting vial verso vial madre.

Il caricamento una volta lanciato procede per un certo intervallo di tempo terminando anticipatamente solo se non vi è più liquido da caricare. Questa fase viene reiterata per un numero tale di volte da garantire il completo svuotamento delle linee nel vial madre.

Questa tipologia di caricamento viene lanciata dopo che il calcolo della concentrazione è stato eseguito.

3.4.4 Dal vial madre al collecting vial

La seguente coda realizza il caricamento del radiofarmaco da vial madre verso collecting vial.

Il caricamento una volta lanciato procede per un certo intervallo di tempo terminando anticipatamente solo se non vi è più liquido da caricare. Questa fase viene reiterata per un numero tale di volte da garantire il completo svuotamento delle linee nel collecting vial.

3.4.5 Ricerca DeadVolumeRad

Caricato il radiofarmaco all'interno del vial madre, per iniziarlo è necessario stimare il volume morto presente tra una determinata valvola e la fibra ottica. La stima di questo parametro viene eseguita fornendo in ingresso alcuni parametri e tramite una serie di allineamenti del radiofarmaco alle fibre ottiche.

Sperimentalmente si è trovato che questo volume morto non era mai inferiore a un certo valore standard, perciò la coda è stata realizzata in maniera tale che se il volume morto trovato fosse stato minore di quel valore standard il procedimento sarebbe stato reiterato fino ad un massimo di 3 volte per poi impostarlo ad un valore di default, con conseguente incremento dell'errore durante le dispensazioni poiché il volume morto come ogni altro parametro ha una grossa variabilità da kit a kit.

Testando la procedura si osservò che non era sufficientemente solida poiché nella maggior parte dei casi il sistema reiterava il procedimento 3 volte ed impostava il valore di default, perciò si è deciso di intervenire e modificarla nuovamente per renderla più performante.

L'errore era dovuto alla velocità a cui avveniva tutto il processo, evidentemente troppo alta. Individuato il parametro da correggere e impostata una velocità più bassa che permettesse alle fibre ottiche di non sbagliare, si è potuto osservare che la procedura era più precisa e nella totalità dei casi la stima del volume avveniva in una sola iterazione.

3.5.0 Calcolo concentrazione ad impulsi

Il calcolo della concentrazione viene eseguito seguendo un preciso algoritmo, spostando il radioattivo all'interno del Collecting Vial e utilizzando il calibratore di dose. Le procedure del calcolo sono state interamente riprese dal vecchio microDDS-A senza apportare alcuna modifica, qui si è controllato che il procedimento fosse corretto e che anche nei casi limite la procedura fosse sufficientemente robusta senza dare luogo ad errori.

3.5.1 Allineamento liquido radioattivo al collecting vial

La sequenza prepara il radiofarmaco al calcolo della concentrazione allineandolo ad una fibra ottica, però prima di fare ciò controlla che il fronte del liquido sia compatto e non frastagliato: nel caso sia frastagliato la procedura viene reiterata per un numero massimo di volte e nel caso fallisca nuovamente verrà lanciato un segnale di warning riguardante l'impossibilità di allineamento del farmaco.

La sequenza è stata controllata grazie al confronto della variabile fornita in uscita con un parametro dato sempre in uscita ma dalla sequenza di calibrazione, entrambi riferiti alla stessa distanza tra fibre ottiche e valvole.

Il confronto ha dato esito positivo poiché la differenza tra i due valori si è visto essere sempre minimo o comunque con un errore largamente accettabile.

3.5.2 ActivityConcStep

Il secondo passo nella stima della concentrazione è la reiterazione della seguente coda, che contiene l'algoritmo per il calcolo. Questo passaggio non ha fornito particolari problemi, quindi la verifica è stata veloce e semplice.

3.6.0 Dispensazione

La dispensazione in siringa viene realizzata mediante la successione di una serie di sequenze, le quali e i quali parametri in ingresso vengono fatti variare a seconda della produzione che si vuole ottenere e a seconda della logica di dispensazione che il sistema sta utilizzando.

3.6.1 Microbolo

L'ultimo passaggio fondamentale prima di passare alla dispensazione vera e propria è l'inizializzazione del liquido radioattivo in punto noto sfruttabile dal sistema per compiere dispensazioni accurate. Oltre ad inizializzare il radioattivo, la sequenza prepara un piccolo volume di radioattivo, che appunto viene chiamato “microbolo”, il quale successivamente verrà spinto in siringa.

Per potere lanciare correttamente la sequenza bisogna fornire in ingresso alcuni parametri trovati precedentemente e il volume di microbolo che si vuole spingere in siringa. Inizialmente veniva richiesto in ingresso anche un parametro di aggiustamento che serviva per un'eventuale correzione del posizionamento del microbolo; tuttavia le prove empiriche hanno confermato quanto era lecito aspettarsi a livello teorico, ovvero che la sequenza funziona già correttamente ponendo il parametro di aggiustamento uguale a 0 perciò lo si è omesso.

A questo punto il microbolo sarà posizionato precisamente nel punto noto e sarà pronto per essere spinto in siringa.

3.6.2 Dispensazione liquido radioattivo

Dopo l'inizializzazione del radioattivo possiamo iniziare a dispensare boli di qualsiasi volume. La procedura prepara il bolo radioattivo, ma come la coda microbolo non lo spinge in siringa. La velocità di dispensazione, calibrata a seconda del volume di

radiofarmaco che si sta dispensando, è settata ad un valore che permetta alle fibre di non sbagliare.

La sequenza è stata testata grazie alla possibilità offerta di poter osservare a fine coda la differenza tra il volume richiesto e quello visto dalle fibre, ovviamente il tutto in impulsi richiesti e impulsi visti; più è grande questa differenza più sarà grande l'errore nella dispensazione. Grazie a piccoli accorgimenti si è riusciti a mantenere l'errore sotto una soglia accettabile.

3.6.3 Dispensazione soluzione fisiologica

Inizialmente la dispensazione di soluzione fisiologica, necessaria alla diluizione e al raggiungimento del volume in siringa, venne sviluppata supponendo che prima di lanciarla il radioattivo fosse stato preparato in linea opportunamente.

Verificando la sequenza si è osservato che se si voleva dispensare solo salina, senza aver precedentemente preparato il radioattivo in linea, la sequenza nella maggior parte dei casi aveva comportamento anomalo che portava ad un errore alto nel volume finale in siringa. L'errore era situato in un parametro che una volta individuato è stato portato al suo valore ottimale.

La velocità con la quale il sistema preleva la soluzione fisiologica è massima, poiché la precisione che si richiede è molto inferiore rispetto a quella richiesta per il liquido radioattivo.

3.6.4 Trasferimento in siringa

Preparato il bolo di radioattivo e di soluzione fisiologica, ciò che rimane da fare è spingerli in siringa: questo viene attuato dalla seguente procedura la quale spinge il liquido tramite un bolo d'aria introdotto nelle linee.

La ricerca del fattore ideale di spinta è stato un punto importante che ha richiesto molto tempo; la sua trattazione di questo è lasciata al prossimo capitolo.

3.6.5. Recupero aria

Il recupero del bolo d'aria, introdotto in siringa nel spingerci il liquido, viene effettuato dalla sequenza "AirRecovery". Anche qui la ricerca della misura ottimale di aria da aspirare è stata molto dispendiosa e la sua esposizione è relegata al prossimo capitolo.

3.7.0 Sequenze di servizio

Queste sequenze vengono utilizzate principalmente in modalità manuale o quando si verifica un errore, sono molto semplici e veloci. La maggior parte di esse sono state riprese interamente dal vecchio microDDS-A non a caso per il loro controllo si è impiegato poco tempo e soprattutto non è stato necessario alcun intervento di modifica.

3.7.1 EmptyPipeAir

La sequenza, pescando aria dalla mezzaluna, svuota la linea nel vial madre.

3.7.2 EmptyPipeDil

Svuota la linea indietro verso la sacca di salina pescando aria dalla mezzaluna.

3.7.3 EmptyPipeRad

Svuota la linea in vial madre pescando aria dalla mezzaluna.

3.7.4 RecoverySyringe

Nel caso di una dispensazione con una deviazione maggiore del 10% si ricorre al RecoveryKit che consiste in un semplice recupero del radioattivo dalla siringa verso il

vial madre.

3.7.5 Diluizione durante il ciclo

La precedente versione del microDDS-A consentiva la diluizione del radioattivo all'interno del vial madre prima dell'inizio del ciclo di produzione, non consentendo però la diluizione all'interno del ciclo. Questo è stato realizzato nella nuova versione con la coda "DiluteDuringCycle" al fine di poter permettere agli operatori di diluire all'interno di un ciclo tra una siringa e l'altra; principalmente poichè si sono verificati casi in cui il radioattivo all'interno del vial madre aveva una concentrazione troppo alta e le prime siringhe venivano con delle deviazioni di attività alte.

Grazie a questa procedura l'operatore, nel caso si trovi nella situazione appena descritta, potrà evitare lo svuotamento del vial madre e di nuovo il caricamento andando a fare direttamente la diluizione. Si è deciso inoltre di dare un tetto massimo alla diluizione per non rischiare di avere complicazioni con la siringa che potrebbe già essere attaccata al kit, quindi se si vuole diluire di più rispetto al limite bisognerà farlo in più step.

La sequenza essendo immediata e semplice non ha richiesto particolari prove per la verifica.

3.7.6 Svuotamento vial madre

In alcune situazioni con il vecchio microDDS-A si presentava il bisogno di svuotare interamente il vial madre senza lasciare radioattivo all'intero del kit, non essendo presente questa funzione si doveva ricorrere a più iterazioni delle code di servizio richiamabili dal menù manuale con la probabilità di lasciare comunque del liquido all'interno del kit. Per queste ragioni si è pensato di aggiungere la sequenza "EmptyMV" a se stante che realizzasse questa funzione.

La logica di questa coda consente all'operatore di eseguire in qualsiasi momento uno svuotamento del vial madre specificando quanto è grande il suo vial esterno, così al massimo verrà spostato fuori una quantità pari al volume del vial, evitando contaminazioni. L'eventuale rimanenza di radioattivo nel kit verrà segnalato, grazie ad un messaggio di Warning verrà aperta una schermata che avviserà l'operatore della presenza di liquido e della necessità di reiterare la coda "EmptyMV" un'altra volta.

Capitolo 4

Ricerca sperimentale dei parametri

4.0.0 Parametri procedure automatiche

Come si è potuto osservare nel capitolo precedente, molte delle procedure automatiche debuggate necessitano in input uno o più parametri per il loro funzionamento. Questi parametri sono fondamentali e da essi dipende l'intera performance del dispositivo, perciò una volta ottimizzate le procedure automatiche e finito il loro debugging, si è passati alla loro ricerca sperimentale.

Si è cercato di determinarli migliorando alcune caratteristiche senza andarne a peggiorare altre e mai scendendo al di sotto dei valori dichiarati nella precedente versione del dispositivo:

<i>Caratteristica</i>	<i>Valore</i>
<i>Errore massimo</i>	<i>10%</i>
<i>Tempo di dispensazione massimo</i>	<i>60 secondi</i>
<i>Accuratezza sul volume massimo</i>	<i>2%</i>

Ovviamente il sistema, durante la ricerca e i test di verifica, è stato portato in condizioni limite e vicine al fallimento per garantire comunque sia un perfetto funzionamento con i valori trovati.

4.1.0 Kcw e Kccw

L'errore nelle dispensazioni è dovuto principalmente alla pompa peristaltica encoder la cui peristalsi non è statica ma presenta una certa dinamicità: i fattori di conversione Kcw e Kccw, trovati in senso orario e antiorario ed espressi entrambi in *impulsi/ml*, vengono ricavati durante la fase di calibrazione con una velocità espressa in duty-cycle pari a 800, quando la velocità della pompa può andare da un massimo di 0 ad un minimo di 1999.

Si è potuto osservare che utilizzando lo stesso fattore di conversione ma dispensando a diverse velocità, e a seconda che il tubo del kit in prossimità della pompa sia pieno o vuoto, la peristalsi varia; perciò si è cercato di trovare delle correlazioni matematiche tra questi fattori che potessero permettere di aggiustare il fattore di conversione a seconda delle situazioni, permettendo così di migliorare le prestazioni.

4.1.1 Test Kcw e Kccw

La prima fase è stata ideata esclusivamente per controllare che i fattori Kcw e Kccw trovati nella fase di calibrazione portassero a dispensazioni corrette e con errori non troppo elevati.

Dopo aver seguito l'ordine preciso delle procedure automatiche per inizializzare il kit e poter dispensare, si è iniziato il vero test. In base al fattore di calibrazione e al volume richiesto sono stati calcolati gli impulsi necessari a dispensarlo:

$$V[Imp] = KCW[Imp/ml] \cdot V[ml]$$

Questi impulsi sono stati dati in ingresso al dispositivo e così si è dispensato il volume voluto in un vial apposito posto su bilancia esterna ad alta precisione, alla quale veniva fatta la tara prima di ogni dispensazione per la misura del volume dispensato. Una volta letto il volume dispensato si è calcolata la deviazione dal volume richiesto e reiterato la

procedura per un totale di 20 dispensazioni, con volumi da 0.1 ml a 10 ml, per fattore di conversione. La procedura per il test del fattore Kccw è uguale identica a quella del fattore Kcw solo che si è dovuto modificare leggermente il kit per fare in modo che la dispensazione avvenisse in senso opposto e cioè verso il vial madre.

Il test ha portato a dei risultati positivi poiché l'errore medio per le dispensazioni Kcw è stato del 3.45% mentre per le dispensazioni Kccw del 4 %.

Presa visione dei risultati si è assunto che i fattori trovati in fase di calibrazione ad un duty-cycle di 800 fossero corretti.

4.1.2 Correlazione Kcw-velocità

Dopo aver osservato che utilizzando lo stesso fattore di conversione Kcw ma dispensando a diverse di velocità la peristalsi variava, si è pensato che potesse esistere una correlazione matematica tra il Kcw trovato in fase di calibrazione e la velocità di dispensazione utilizzata, la quale avrebbe permesso di aggiustare il fattore KCW a seconda della situazione riducendo così notevolmente l'errore sul volume.

Ciò che ci si poteva aspettare già in partenza dalle prove empiriche è che utilizzando lo stesso fattore Kcw ma aumentando la velocità della pompa, la portata di liquido diminuisse e che quindi a parità di impulsi richiesti il dispositivo avrebbe dispensato sempre meno volume rispetto alla velocità di riferimento 800 duty-cycle.

Intuitivamente, presumendo una proporzionalità inversa tra portata e velocità, si è supposto che l'unico rimedio per far fronte alla perdita di portata fosse aumentare opportunamente il fattore Kcw; ciò che si è cercato di stimare con precisione è la relazione o fattore moltiplicativo che permettesse di trovare il Kcw opportuno sapendo il Duty-Cycle.

La ricerca inizialmente è stata effettuata solamente per il verso orario di dispensazione (Kcw) e per velocità comprese tra 0 a 800, poiché ciò che interessava era essere precisi solamente nel verso dell'effettiva dispensazione e che quest'ultima avvenisse in tempo breve.

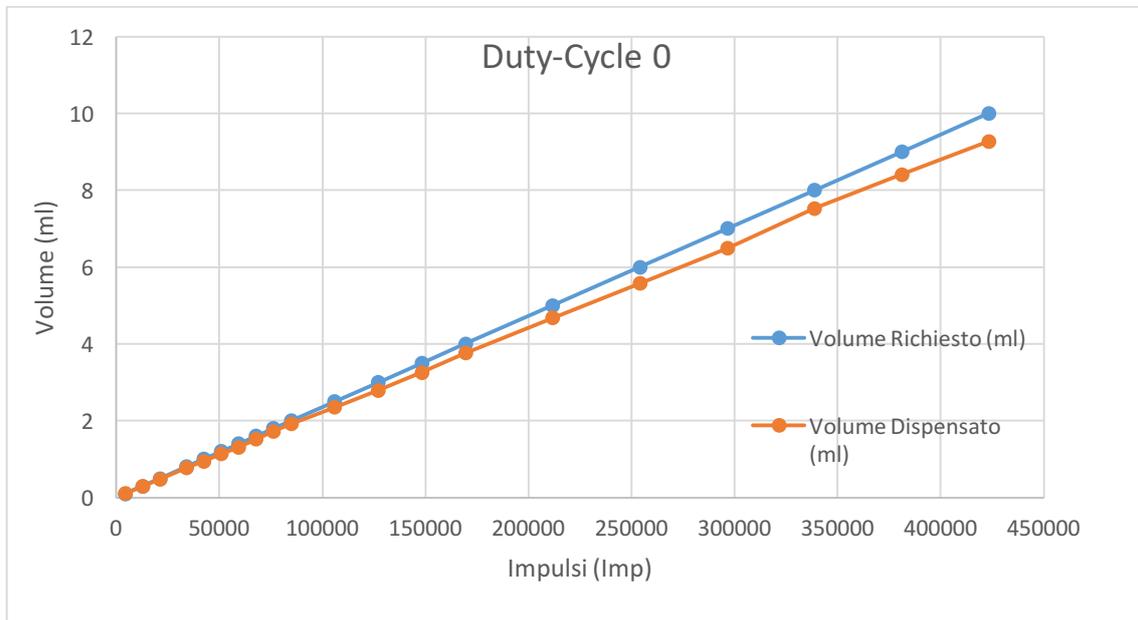
Dopo aver seguito l'ordine preciso delle procedure automatiche per inizializzare il kit e poter dispensare, si è testata la qualità delle dispensazioni con stesso fattore Kcw ma alle velocità 0, 200, 400, 600 e 800; gli errori ottenuti con dispensazioni di volumi differenti sono stati i seguenti:

<i>Duty-Cycle</i>	<i>Errore medio (%)</i>
0	5.88
200	5.52
400	3.64
600	4.25
800	3.45

Come ci si aspettava all'aumentare della velocità di dispensazione l'errore medio aumenta, in più si è potuto osservare dai dati sperimentali che dispensando volumi grandi e aumentando la velocità l'errore aumenta drasticamente rispetto al dispensazione di volumi piccoli, questo poiché l'errore si concentra nel singolo impulso il quale dispensa meno volume rispetto alla situazione ideale perciò aumentando il volume richiesto, e di conseguenza gli impulsi richiesti, l'errore aumenta. Per le dispensazioni avvenute a velocità 0 si possono osservare i dati ricavati:

<i>Impulsi (Imp)</i> <i>[ImpReq]</i>	<i>Volume Richiesto (ml)</i> <i>[Videale]</i>	<i>Volume Dispensato (ml)</i> <i>[Vdisp]</i>	<i>Errore (%)</i>
4234	0,1	0,1087	8,70
12701	0,3	0,2867	4,43
21169	0,5	0,4825	3,50
33870	0,8	0,7713	3,59
42337	1	0,9474	5,26
50804	1,2	1,1351	5,41
59272	1,4	1,3073	6,62
67739	1,6	1,5208	4,95
76207	1,8	1,728	4,00
84674	2	1,9145	4,27
105843	2,5	2,3458	6,17
127011	3	2,7872	7,09
148180	3,5	3,2593	6,88
169348	4	3,7582	6,04
211685	5	4,673	6,54
254022	6	5,5723	7,13
296359	7	6,4873	7,32
338696	8	7,5276	5,90
381033	9	8,4054	6,61
423370	10	9,2709	7,29

Nel grafico seguente invece è possibile osservare lo scostamento che vi è stato nelle prove tra i volumi richiesti e quelli dispensati, :



Avendo per ogni velocità il numero di impulsi richiesti $[ImpReq]$, per dispensare un volume noto $[Videale]$, e il volume dispensato effettivamente $[Vdisp]$ si è calcolato per ogni dispensazione il Kcw' ideale che avrebbe consentito di ottenere il volume dispensato a parità di impulsi richiesti:

$$\frac{[ImpReq]}{[Vdisp]} = Kcw'$$

In base a quel KCW' calcolato si è andato a calcolare, per ogni dispensazione, gli impulsi effettivi $[Imp]$ che sarebbero serviti per dispensare il volume ideale $[Videale]$ inizialmente richiesto:

$$[Imp] = Kcw' \cdot [Videale]$$

I dati ottenuti vengono mostrati nella pagina seguente:

<i>Impulsi (Imp)</i> <i>[ImpReq]</i>	<i>Volume Dispensato (ml)</i> <i>[V_disp]</i>	<i>Kcw ideale (imp/ml)</i> <i>[Kcw']</i>	<i>Impulsi Ideali</i> <i>[Imp]</i>
4234	0,1087	38951,24195	3895,124195
12701	0,2867	44300,66271	13290,19881
21169	0,4825	43873,57513	21936,78756
33870	0,7713	43912,87437	35130,29949
42337	0,9474	44687,56597	44687,56597
50804	1,1351	44757,29011	53708,74813
59272	1,3073	45339,24883	63474,94837
67739	1,5208	44541,68858	71266,70174
76207	1,728	44101,27315	79382,29167
84674	1,9145	44227,7357	88455,4714
105843	2,3458	45120,21485	112800,5371
127011	2,7872	45569,38863	136708,1659
148180	3,2593	45463,74988	159123,1246
169348	3,7582	45060,93343	180243,7337
211685	4,673	45299,59341	226497,967
254022	5,5723	45586,5621	273519,3726
296359	6,4873	45682,94976	319780,6483
338696	7,5276	44993,88915	359951,1132
381033	8,4054	45331,92947	407987,3653
423370	9,2709	45666,54802	456665,4802

Inserendo i dati in *Excel* e utilizzando il metodo dei minimi quadrati si è trovato per ciascuna velocità il fattore *Kcw* che approssimava meglio i valori.

Nell'interpolazione è stata utilizzata la seguente legge:

$$[V] = \frac{[Imp]}{Kcw} = A \cdot [Imp]$$

con

$$A = \frac{1}{Kcw}$$

Inserendo al posto di *[V]* i volumi ideali *[Videale]* che si volevano ottenere e al posto di *[Imp]* gli impulsi calcolati precedentemente, il calcolatore ha dato in output il parametro

A dal qual si è trovato potuto trovare il Kcw:

$$K_{cw} = \frac{1}{A}$$

A questo punto si è trovato facilmente il fattore moltiplicativo che permetteva di passare dal Kcw trovato in fase di calibrazione alla velocità di 800 duty-cycle al Kcw alla velocità alla quale si vuole dispensare:

$$K_{cw}[\text{velocità } x] = G \cdot K_{cw}[800]$$

$$G = \frac{K_{cw}[\text{velocità } x]}{K_{cw}[800]}$$

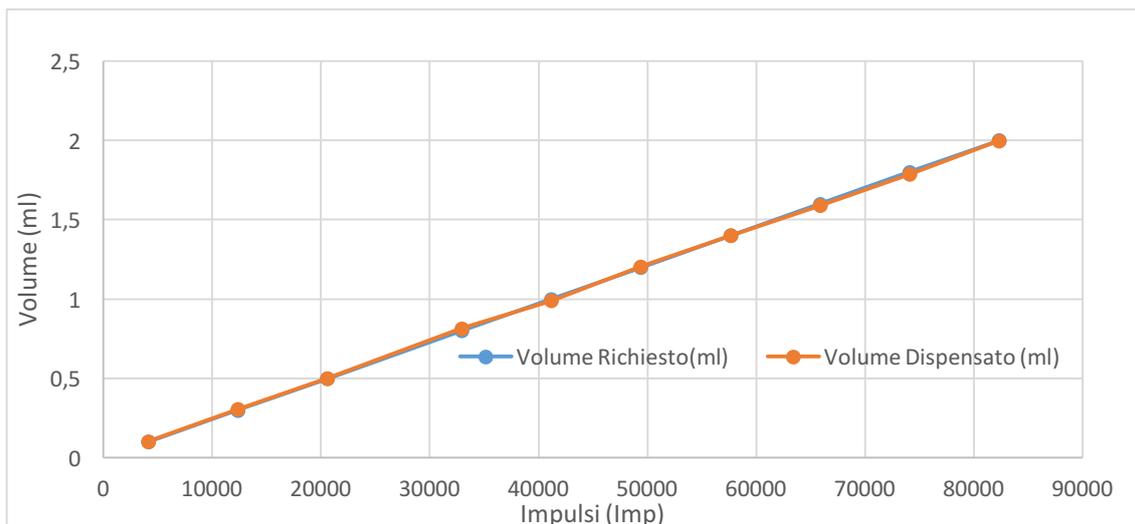
Tramite l'interpolazione dei dati si sono potuti trovare i fattori di conversione G per tutte le velocità significative da 0 a 800 duty-cycle:

<i>Velocità</i>	<i>Fattore G</i>
0	1.0987
200	1.0625
400	1.0454
700	1.0334

Prima di poter considerare corretti questi fattori di conversione, essi sono stati testati a tutte le velocità in più dispensazioni osservando che l'errore diminuiva molto:

<i>Velocità</i>	<i>Errore medio senza G (%)</i>	<i>Errore medio con G (%)</i>
0	5	2.02
200	4.5	2.40
400	2.6	0.71
700	2.99	0.97

Nel grafico di seguito è possibile osservare come le dispensazioni siano migliorate utilizzando il fattore di calibrazione trovato alla velocità di 400 Duty Cycle:



Per essere maggiormente sicuri dell'accuratezza dei risultati, il metodo dei minimi quadrati è stato reiterato una seconda volta per tutte le velocità utilizzando i risultati avuti dagli ultimi test; gli errori che si hanno avuto testandoli sono i seguenti:

<i>Fattore G'</i>	<i>Velocità</i>	<i>Errore medio con G (%)</i>	<i>Errore medio con G' (%)</i>
<i>1.0842</i>	<i>0</i>	<i>2.02</i>	<i>1.67</i>
<i>1.0538</i>	<i>200</i>	<i>2.40</i>	<i>2.27</i>
<i>1.0272</i>	<i>400</i>	<i>0.71</i>	<i>1.22</i>
<i>1.0172</i>	<i>700</i>	<i>0.97</i>	<i>2.42</i>

Considerando la variabilità della peristalsi della pompa e il livello ancora molto basso degli errori, i risultati ottenuti sono stati considerati ampiamente validi poiché hanno ridotto notevolmente l'errore sul volume nelle dispensazioni a velocità diverse da quella di calibrazione.

4.1.3 Ricerca correlazione Kcw-dispensazione a tubo vuoto

I risultati del punto precedente sono stati ottenuti assicurandosi sempre che la sezione di kit in prossimità della pompa fosse piena di liquido durante la dispensazione, questo poiché la peristalsi della pompa a tubo pieno e a tubo vuoto ha un comportamento differente, in particolare a tubo vuoto la portata diminuisce.

Da questo comportamento deriva un certo errore il quale si ripercuote abbondantemente

sulle dispensazioni: quando il liquido radioattivo non è ancora arrivato alla pompa, la quale sta lavorando a tubo vuoto, la dispensazione viene calcolata facendo riferimento al fattore K_{cw} trovato in fase di calibrazione, e perciò, avendo una portata minore, a parità di impulsi richiesti si avrà perciò un volume dispensato minore rispetto a quello richiesto.

Per migliorare le prestazioni perciò si è pensato di utilizzare un ipotetico K_{cw} apposto fino a che il radioattivo non arrivi alla pompa e poi di utilizzare il fattore trovato in fase di calibrazione per il resto della dispensazione.

Il procedimento di questa ricerca sperimentale è identico a quello del punto precedente: dopo aver seguito l'ordine preciso delle procedure automatiche per inizializzare il kit, è iniziato il test di raccolta dati dispensando a velocità 800 vari volumi. Con questi dati poi è stata eseguita un'interpolazione, uguale a quella del punto precedente, che ha dato come risultato un fattore di conversione A tra dispensazione a tubo pieno e a tubo vuoto pari a:

<i>Velocità</i>	<i>A</i>
800	1.0777

Per poter considerare questo fattore valido sono state fatti test di dispensazione a diversi volumi, dai quali si è notato una discreta diminuzione dell'errore sul volume:

<i>Velocità</i>	<i>Errore medio senza A (%)</i>	<i>Errore medio con A (%)</i>
400	4.88	1.18

Anche qui per essere maggiormente sicuri dell'accuratezza dei risultati, l'interpolazione è stata reiterata una seconda volta utilizzando i risultati avuti dagli ultimi test e gli errori che si hanno avuti con il nuovo fattore A' sono i seguenti:

<i>Fattore A'</i>	<i>Velocità</i>	<i>Errore medio senza A' (%)</i>	<i>Errore medio con A' (%)</i>
1.0737	400	4.35	1.68

Considerando la variabilità della peristalsi della pompa e il livello ancora molto basso degli errori, i risultati sono stati considerati ampiamente accettabili.

4.1.4 Correlazione Kcw-Velocità a tubo vuoto

Visti i risultati dei punti precedenti, si è pensato di poter estendere la ricerca del fattore di conversione, durante la dispensazione a tubo vuoto, non solo alla velocità di processo effettiva, ovvero 400, ma anche a tutte le altre velocità.

Il processo qui, analogo a quelli precedenti, è stato condotto molto scrupolosamente e accuratamente, reiterandolo più volte.

Dopo aver trovato i nuovi fattori si è osservato che cambiando il kit e a seconda del volume richiesto il dispositivo, a vuoto e a velocità diverse da quelle di processo, dispensava con errori ancora troppo alti nonostante venissero utilizzati usati i fattori trovati.

Visti questi risultati e l'impossibilità di trovare un trend stabile tra la velocità utilizzata e il Kcw si è deciso di non continuare nella ricerca dei fattori poiché il processo sembrava essere affetto da una variabilità troppo grande.

4.2.0 Durata Warm-Up

La sequenza di Warm-Up, come è stato specificato nel capitolo precedente, appartiene all'insieme di procedure preliminari ed esegue un masticamento del tubo pompa al fine di omogeneizzare le prestazioni e assicurare un comportamento lineare durante la dispensazione.

L'idea che questo riscaldamento dei tubi potesse avere una durata ideale per la peristalsi è scaturita dall'osservazione della somiglianza del μ DDS-A ad altri dispositivi che compivano la stessa funzione.

Alcuni prodotti, che come il μ DDS-A frazionano radiofarmaci, sono costituiti da una pompa peristaltica e da un tubo in PVC sistemato opportunamente sulla pompa; in questi dispensando liquido e tenendo fisso il numero di impulsi richiesti, il volume dispensato aumenta progressivamente fino a raggiungere un valore di regime dopo un certo numero di impulsi totali. Sostanzialmente la pompa e il tubo avevano un

comportamento dinamico che dopo uno specifico numero di impulsi caratteristico andava a regime. Questo numero di impulsi è stato poi utilizzato per calcolarsi la durata ideale del Warm-Up del dispositivo in questione.

Vista la somiglianza, si è pensato che questo comportamento potesse valere anche per il μ DDS-A e perciò è stato impostato lo stesso test: il sistema dispensava nel vial, posto su una bilancia, un preciso numero di impulsi ogni 5 secondi e ad ogni iterazione si pesava il volume dispensato.

Quello che ci si aspettava di ottenere, in accordo con le ipotesi avanzate, era che graficando i risultati ottenuti, il volume dispensato sarebbe aumentato progressivamente poi tendere fino a stabilizzarsi ad un valore di regime dopo un numero di impulsi multiplo di quelli richiesti in partenza. Quel numero di impulsi poi, trasformato in secondi, tramite la velocità di duty-cycle [*Imp/sec*], sarebbe diventato la durata ideale del Warm-Up.

Eppure, nonostante le somiglianze con gli altri dispositivi, graficando i risultati si osservò che l'andamento della caratteristica, contrariamente alle aspettative, era lineare sin da subito.

Visto l'esito negativo di questo test si è cercato di impostarne un altro: qui si è eseguito prima un vero e proprio masticamento dei tubi di una durata prefissata, seguito poi da 5 dispensazioni con un numero di impulsi richiesti fissi.

La procedura, nonostante sia stata reiterata con durate e kit diversi, ha condotto a risultati molto insoddisfacenti e privi di particolari trend.

Visti i risultati, si è deciso arbitrariamente di impostare come durata del processo una scelta opportunamente dagli “specialisti di prodotto”.

4.3.0 Parametri di dispensazione

La dispensazione avviene grazie ad una particolare procedura che, per garantire assenza di liquido radioattivo all'interno dei tubi, effettua la spinta dei liquidi attraverso di essi, tramite un bolo d'aria.

Il bolo d'aria impiegato per la spinta finisce all'interno della siringa con il liquido e a dispensazione avvenuta il volume di aria aggiuntivo viene estratto nella successiva fase di aspirazione per limitare al minimo la presenza di aria in punta alla siringa.

Le due fasi, di spinta e di aspirazione, sono regolate da un parametro per ciascuna, il quale specifica quanta aria spingere o aspirare. Questo parametro ovviamente è espresso

in impulsi pompa.

La ricerca di questi due parametri è mostrata di seguito.

4.3.1 Parametro di Spinta - *Imp_Transfer*

Questo parametro inizialmente era stato settato ad un valore di default, trovato sperimentalmente in fase di sviluppo dagli specialisti di *Tema Sinergie*, tenendo conto di un vincolo ideale: una volta spinto tutto il liquido radioattivo in siringa, in testa sarebbero dovuti rimanere circa 2 ml d'aria.

Questa condizione è necessaria, poiché altrimenti durante la fase di aspirazione si rischierebbe il risucchio del liquido radioattivo nel kit e una sua probabile fuoriuscita al momento del distacco della siringa.

Il parametro di default, pur compiendo appieno la sua funzione, non lasciava sempre precisamente 2 ml d'aria in testa ma aveva una certa variabilità, perciò si è pensato di trovare una correlazione tra il parametro di spinta *Imp_Transfer* e il fattore *Kcw* trovato in fase di calibrazione, caratteristico e diverso per ogni kit.

L'esistenza di questa correlazione avrebbe permesso di far variare il numero di impulsi *Imp_Transfer* in funzione del fattore di calibrazione *Kcw* all'interno di un range di valori definito in fase di sviluppo, garantendo maggior sicurezza da qualsiasi tipologia di rischio possibile ed aumentando la precisione nel trasferimento del liquido all'interno della siringa.

Di seguito viene descritta la strategia impostata per la ricerca della relazione: con il I kit si è partiti utilizzando il valore di default di *Imp_Transfer* e lo si è cercato di correggere in base all'aria lasciata in testa con una quantità di impulsi proporzionale alla variazione del volume lasciato rispetto alla situazione ideale di 2 ml:

<i>Volume lasciato in testa (ml)</i>	<i>Aggiustamento [Imp_Transfer]</i>
> 2	<i>Aumento</i>
< 2	<i>Diminuzione</i>
= 2	<i>Invariato</i>

Durante la ricerca, si è tenuto il parametro *Imp_Transfer* sempre superiore ad un valore minimo prestabilito per garantire che tutto il liquido da dispensare, precedentemente

immesso nel tubo, venisse spinto in siringa.

Finita questa prima fase si è correlato il nuovo valore di *Imp_Transfer* ottenuto al *Kcw* del kit con il quale era stato condotto il test.

Con i kit successivi si è modificato il valore di *Imp_Transfer* in base alle differenze tra il *Kcw* corrente e il *Kcw'* del primo kit, di un fattore proporzionale alla loro variazione rispetto *Kcw'*:

<i>Kcw / Kcw'</i>	<i>Aggiustamento [Imp_Transfer]</i>
<i>> 1</i>	<i>Aumento</i>
<i>< 1</i>	<i>Diminuzione</i>
<i>= 1</i>	<i>Invariato</i>

Dopo ciò si è proseguito con l'effettiva dispensazione osservando la quantità d'aria lasciata in testa alla siringa.

Quello che ci si aspettava di ottenere era che con la correzione del parametro [*Imp_Transfer*] il volume d'aria lasciato sarebbe stato per ogni kit circa 2 ml, ma ciò non si è verificato: cambiando kit e applicando la correzione l'aria lasciata in testa variava molto da caso a caso, allontanandosi anche tanto dal valore di 2 ml.

I test, eseguiti su diversi volumi di dispensazione, hanno dato come esito risultati molto discordanti tra di loro non lasciando intravedere alcuna possibilità nel rintracciamento di una relazione. Molto probabilmente la discordanza tra i risultati è dovuta ad un comportamento dinamico dello stantuffo della siringa, il quale si muove lentamente nella prima fase di spinta poi una volta che sbloccatosi aumenta la velocità fino a raggiungerne una costante.

Gli esiti hanno suggerito di lasciare come valore di *Imp_Transfer* quello di default iniziale, poiché, nonostante non lasciasse perfettamente 2 ml d'aria in testa, è sembrato essere il valore più preciso e sicuro indipendentemente dalla dispensazione e dal kit.

4.3.2 Parametro di aspirazione - *Imp_Recovery*

Il recupero d'aria è considerato corretto solo se il liquido si attesta circa tra lo 0 e 0.2 ml della scala graduata della siringa, non lasciando così né troppa aria nella siringa, che costituirebbe un possibile pericolo per il paziente durante l'iniezione, né recuperandone

troppa, impedendo al liquido di risalire nel kit e di causare una contaminazione al momento del distacco della siringa dal tubo.

La ricerca qui è stata più articolata e complessa poiché si è dovuto tenere presente delle logiche di dispensazione delle siringhe all'interno di un ciclo e si è dovuto differenziare il parametro in base al tipo di dispensazione:

<i>Parametro</i>	<i>Tipo di dispensazione</i>
<i>Imp_Recovery_Mic</i>	<i>Microbolo radioattivo</i>
<i>Imp_Recovery_Bolo</i>	<i>Bolo standard radioattivo</i>
<i>Imp_Recovery_Fis</i>	<i>Bolo soluzione fisiologica</i>

Qui, vista al punto precedente l'impossibilità di poter trovare una correlazione, si è tentato sin da subito di trovare il valore del parametro, partendo da quelli trovati in precedenza dagli specialisti di *Tema Sinergie* e cercando di migliorarli. I test eseguiti hanno portato ai seguenti risultati:

<i>Parametro</i>	<i>Livello liquido prima del test (ml)</i>	<i>Livello liquido dopo il test (ml)</i>	<i>Parametro prima del test (Imp)</i>	<i>Parametro dopo il test (Imp)</i>
<i>[Imp_Recovery_Mic]</i>	<i>0.4</i>	<i>0.1</i>	<i>9500</i>	<i>100000</i>
<i>[Imp_Recovery_Bolo]</i>	<i>< 0</i>	<i>0.2</i>	<i>83000</i>	<i>85000</i>
<i>[Imp_Recovery_Fis]</i>	<i>< 0</i>	<i>0.1</i>	<i>86000</i>	<i>79000</i>

Capitolo 5

Test finali

5.0.0 Prove funzionali

Finita la ricerca sperimentale, le procedure funzionali, precedentemente elaborate, sono state implementate nel software WinDDS-A con i parametri trovati. Ciò che rimaneva da eseguire, era la verifica della robustezza delle procedure.

La validazione dell'accuratezza del sistema di dispensazione è stata eseguita cercando di simulare al meglio i casi reali e i casi limite, garantendo così un corretto funzionamento del dispositivo indipendentemente dalla situazione.

La versione precedente del dispositivo rispondeva ad una serie di prestazioni le quali venivano dichiarate, nel peggiore dei casi, mai scendere al di sotto di un valore minimo. Con i test essenzialmente si è voluto di verificare che queste prestazioni fossero ampiamente mantenute anche nella nuova versione del dispositivo.

<i>Prestazioni</i>	<i>Valore</i>
<i>Errore massimo</i>	<i>10%</i>
<i>Volume in testa alla siringa</i>	<i>0-0.2 ml</i>
<i>Tempo di dispensazione massimo</i>	<i>60 secondi</i>
<i>Accuratezza sul volume massimo</i>	<i>2%</i>

Le prove sperimentali sono state divise opportunamente in due fasi: la prima ha riguardato la verifica del funzionamento del dispositivo “a freddo”, ossia simulando dispensazioni reali usando soluzione fisiologica al posto del liquido radioattivo, mentre nella seconda è stato impiegato del liquido radioattivo testando casi reali.

5.1.0 Test a freddo

I test funzionali sono stati scelti sulla base un ben preciso programma stabilito precedentemente, il quale mirava a raggruppare al suo interno prove con volumi di dispensazione più usuali e le logiche principali di riempimento.

5.1.1 Microbolo

Una prova molto importante che è stata necessaria per confermare la precisione del dispositivo, è stata quella riguardante la dispensazione del microbolo.

Il microbolo è una piccola quantità di liquido, generalmente *0.1 ml*, che viene spesso dispensata in siringa dal dispositivo, poiché ciò è richiesto come passo fondamentale di una procedura.

Nella precedente versione, la dispensazione di una quantità così piccola di volume era a volte imprecisa e creava problemi, perciò la si è testata utilizzando 3 kit diversi e per ognuno dei quali compiendo 10 dispensazioni.

A titolo esplicativo si può osservare di seguito la prova eseguita e i relativi dati:

<i>Kcw (Imp/ml)</i>	<i>PulseReq (Imp)</i>	<i>PulseDisp (Imp)</i>	<i>Volume richiesto (ml)</i>	<i>Volume dispensato (ml)</i>	<i>Errore (%)</i>
25219	3522	3469	0,1	0,0923	7,7
25219	3522	3602	0,1	0,1004	0,4
25219	3522	4021	0,1	0,0966	3,4
25219	3522	4163	0,1	0,1065	6,5
25219	3522	4130	0,1	0,1013	1,3
25219	3522	4319	0,1	0,1026	2,6
25219	3522	4268	0,1	0,1026	2,6
25219	3522	3874	0,1	0,1044	4,4
25219	3522	4225	0,1	0,0981	1,9

25219	3522	4275	0,1	0,1023	2,3
35158	3516	3526	0,1	0,0973	2,7
35158	3516	3662	0,1	0,0969	3,1
35158	3516	3716	0,1	0,1047	4,7
35158	3516	3849	0,1	0,0941	5,9
35158	3516	4066	0,1	0,1010	1
35158	3516	3792	0,1	0,0979	2,1
35158	3516	4071	0,1	0,0996	0,4
35158	3516	4201	0,1	0,0995	0,5
35158	3516	4155	0,1	0,1018	1,8
35158	3516	3956	0,1	0,0963	3,7
35276	3528	3629	0,1	0,0932	6,8
35276	3528	3725	0,1	0,0981	1,9
35276	3528	3742	0,1	0,1084	8,4
35276	3528	3671	0,1	0,0968	3,2
35276	3528	3728	0,1	0,0996	0,4
35276	3528	3764	0,1	0,0982	1,8
35276	3528	3337	0,1	0,0920	8
35276	3528	3681	0,1	0,0939	6,1
35276	3528	3331	0,1	0,0991	0,9
35276	3528	3585	0,1	0,0960	4

Il primo dato sulla sinistra indica il fattore di calibrazione del kit utilizzato, quando esso cambia significa che è stato cambiato kit; i parametri “*PulseReq*” e “*PulseDisp*” indicano rispettivamente gli impulsi dati in input alla pompa peristaltica e quelli effettivamente contati dalle fibre ottiche: quest’ultimi sono stati utilizzati come ulteriore verifica che il sistema stesse compiendo effettivamente ciò che gli era stato richiesto, infatti non a caso differiscono di pochi impulsi.

Nell’ultima colonna a destra, dopo il volume richiesto e il volume dispensato, si può osservare l’errore sul volume che, contrariamente a quanto ci si aspettava, si è rilevato essere molto basso e con un valore medio del 3,35 %.

5.1.2 Prove siringhe da 2 ml

La dispensazione più classica e utilizzata nei reparti di medicina nucleare è quella da un volume totale in siringa di 2 ml, perciò si è impostato un apposito test che verificasse la precisione di questa dispensazione.

Perciò si è andato verificare, oltre al volume finale dispensato, anche il volume d'aria lasciato in testa alla siringa e il numero di step ideali con il quale riempire la siringa. Ad ogni step viene portata in siringa una certa quantità di soluzione fisiologica e di liquido radioattivo, e a seconda di come si scelgano i volumi dispensati in siringa si può produrre una siringa contenente il volume totale richiesto in 1, 2 o 3 step. Nel test i volumi dispensati in siringa sono stati differenziati in base alla logica scelta:

	<i>I Step</i>	<i>II Step</i>	<i>II Step</i>
<i>Siringa in 1 Step</i>	<i>Vol_Rad=0.5 ml Vol_Dil=1.5 ml</i>	/	/
<i>Siringa in 2 Step</i>	<i>Vol_Rad=0.2 ml Vol_Dil=0.2 ml</i>	<i>Vol_Rad=0.3 ml Vol_Dil=1.3 ml</i>	/
<i>Siringa in 3 Step</i>	<i>Vol_Rad=0.2 ml Vol_Dil=0.2 ml</i>	<i>Vol_Rad=0.3 ml Vol_Dil=0.2 ml</i>	<i>Vol_Rad=0 ml Vol_Dil=1.1 ml</i>

La dispensazione in un unico step è stata testata con particolare interesse poiché una logica di questo genere avrebbe permesso la produzione di siringhe precise in un tempo brevissimo.

La prova è stata eseguita prevedendo 5 dispensazioni per logica e il tutto testato su 3 kit diversi, nella pagina seguente sono riportati i dati delle prove su 2 kit:

<i>Kcw</i>	<i>Step</i>	<i>Volume Richiesto (ml)</i>	<i>Volume Dispensato (ml)</i>	<i>Errore (%)</i>	<i>Volume D'aria in testa (ml)</i>
33954	3	2	1,978	1,1	0,2
33954	3	2	1,923	3,85	0,2
33954	3	2	1,929	3,55	0,2
33954	3	2	1,910	4,5	0,2
33954	3	2	1,906	4,7	0,2
33954	2	2	1,936	3,2	0,2
33954	2	2	1,922	3,9	0,2
33954	2	2	1,920	4	0,2
33954	2	2	1,921	3,95	0,2
33954	2	2	1,919	4,05	0,2
33954	1	2	1,919	4,05	0
33954	1	2	1,916	4,2	0,1
33954	1	2	1,923	3,85	0
33954	1	2	1,893	5,35	0
33954	1	2	1,895	5,25	0,1
35219	3	2	1,991	0,45	0,2
35219	3	2	1,924	3,8	0,3
35219	3	2	1,980	1	0,2
35219	3	2	1,952	2,4	0,2
35219	3	2	1,941	2,95	0,2
35219	2	2	1,945	2,75	0,2
35219	2	2	1,954	2,3	0,2
35219	2	2	1,949	2,55	0,2
35219	2	2	1,939	3,05	0,2
35219	2	2	1,950	2,5	0,2
35219	1	2	1,989	0,55	0
35219	1	2	1,969	1,55	0,1
35219	1	2	1,947	2,65	0,1
35219	1	2	1,940	3	0,1
35219	1	2	1,944	2,8	0

Come si può osservare dai risultati le dispensazioni, indipendentemente dalla logica utilizzata, hanno un errore sul volume finale molto basso.

Per quanto riguarda invece il volume d'aria lasciato in testa alla siringa le varie logiche si comportano diversamente: quelle a 2 e 3 step hanno un buon comportamento lasciando sempre 0.2 ml d'aria, mentre la logica ad 1 step lascia 0 ml o addirittura di meno facendo risalire leggermente il liquido su per il beccuccio; ciò potrebbe essere un problema, poiché al momento del distacco della siringa dal kit la caduta di qualche goccia di liquido causerebbe una contaminazione.

5.1.3 Test siringhe da 3 e 4 ml

Per comprendere tutta la casistica delle possibili dispensazioni si è esteso il test del punto precedente anche alle siringhe di 3 e 4 ml, volendo sempre osservare l'errore sul volume finale, l'aria lasciata in testa e il numero di step ideali per la dispensazione. Anche qui si è potuto osservare che le dispensazioni, indipendentemente dalla logica utilizzata, hanno un errore sul volume finale molto basso e che il volume d'aria lasciato in testa alla siringa è 0 ml o meno nella logica ad 1 step.

5.2.0 Test a caldo

Verificata l'accuratezza del sistema di dispensazione e la bontà delle procedure con i precedenti test, si è portato la macchina in condizioni operative testandola con liquido radioattivo.

Le prove sperimentali a caldo sono state eseguite presso il Polo Tecnologico del Policlinico S.Orsola-Malpighi, qui prima di poter procedere ai test è stato necessario indossare i camici appositi per le prove e i dosimetri per determinare un eventuale esposizione individuale alle radiazioni ionizzanti.

Dopo aver montato il dispositivo dentro una cella calda a flusso laminare, gli esperti del centro hanno prodotto 5.98 ml di $F-18$, utilizzando il ciclotrone presente all'interno della struttura. Il liquido radioattivo, in uscita dal modulo di sintesi, è stato posto all'interno del calibratore di dose per ricavarne l'attività iniziale, quindi la concentrazione:

<i>Volume Radioattivo (ml)</i>	<i>Attività (Mbq)</i>	<i>Concentrazione (Mbq/ml)</i>	<i>Concentrazione (Mbq/Imp)</i>
5,98	1745	291,81	0,01779

L'ultimo dato a destra si riferisce alla concentrazione del liquido radioattivo in impulsi, dove gli impulsi utilizzati sono quelli visti dalla fibra ottica nel caricamento del liquido nel Vial Madre.

Da questo momento in poi l'attività del liquido è stata costantemente monitorata attraverso la legge del decadimento radioattivo:

$$N(t_1) = N(t_0) \cdot e^{-\lambda(t_1-t_0)}$$

- t_0 = Istante iniziale [sec];
- t_1 = Istante finale [sec];
- $t_1 > t_0$;
- $N(t_1)$ = Attività all'istante t_1 [Mbq];
- $N(t_0)$ = Attività all'istante t_0 [Mbq];
- λ = Costante di decadimento [1/sec];

L'aggiornamento dell'attività si è reso necessario per due motivi principali: prima di tutto l'attività tende costantemente a decadere diminuendo nel tempo, quindi per sapere istante per istante quanta attività è realmente presente all'interno del vial madre è necessario ricalcolarla; analogamente se si vuole produrre una siringa con una certa attività $N(t_1)$ e ad un determinato orario futuro t_1 , bisognerà dispensare una quantità di attività maggiore $N(t_0)$ rispetto a quella richiesta poiché nel tempo essa decadrà, e per conoscere quel valore di attività basta utilizzare la legge del decadimento radioattivo inversa:

$$N(t_1) = N(t_0) \cdot e^{\lambda(t_1-t_0)}$$

In questo caso t_1 corrisponde all'istante in cui viene dispensata la siringa mentre t_0 quello in cui verrebbe ipoteticamente iniettata.

5.2.1 Shielding factor

Come è stato spiegato nei primi capitoli, prima di collegare la siringa al kit su di essa viene sistemata una schermatura realizzata in tungsteno per minimizzare l'esposizione. Queste schermature hanno uno *Shielding Factor* (SF) proprio e caratteristico che varia da schermatura a schermatura, perciò prima di procedere alle dispensazioni vere e proprie si è reso necessario il calcolo del fattore di schermatura per ogni schermatura utilizzata.

Come prima cosa si è prodotto una siringa con una data attività, poi tramite calibratore di dose ne è stata misurata l'attività con schermatura $Act_Shielded$ [Mbq] e senza Act_Naked [Mbq], e facendo il loro rapporto è stato possibile trovare lo *Shielding Factor*:

$$SF = \frac{Act_Naked [Mbq]}{Act_Shielded [Mbq]}$$

5.2.2 Prove 2 ml

Trovati tutti i fattori di schermatura necessari a procedere, si è scelto come volume di dispensazione 2 ml, come attività 200 Mbq e come logiche di dispensazione quelle a 2 e a 1 step secondo il seguente schema:

	<i>I Step</i>	<i>II Step</i>
<i>Siringa in 1 Step</i>	<i>Vol_Rad=tale da avere 200 Mbq; Vol_Dil=Restante volume per arrivare a 2 ml;</i>	/
<i>Siringa in 2 Step</i>	<i>Vol_Rad=tale da avere 100 Mbq; Vol_Dil=0.2 ml;</i>	<i>Vol_Rad=Restante volume per arrivare a 200 Mbq; Vol_Dil=Restante volume per arrivare a 2 ml;</i>

Stabilito lo schema generale per le prove, si è potuto procedere con i test a caldo facendo molta attenzione nel maneggiare il liquido radioattivo e osservando sempre che l'aria lasciata in testa alla siringa non fosse stata troppa. Di seguito sono riportati alcuni risultati riguardati le siringhe dispensate in 2 step:

<i>Siringa</i>	<i>Step</i>	<i>Attività Richiesta (Mbq)</i>	<i>Volume Radioattivo (ml)</i>	<i>Volume Soluzione Fisiologica (ml)</i>	<i>Attività Dispensata (Mbq)</i>	<i>Errore (%)</i>
<i>1</i>	<i>I</i>	<i>100</i>	<i>0,436</i>	<i>0,2</i>	<i>101,9</i>	<i>0,65</i>
	<i>II</i>	<i>100</i>	<i>0,436</i>	<i>0,93</i>	<i>99,4</i>	
<i>2</i>	<i>I</i>	<i>100</i>	<i>0,267</i>	<i>0,2</i>	<i>99,7</i>	<i>0,95</i>
	<i>II</i>	<i>100</i>	<i>0,267</i>	<i>1,27</i>	<i>102,2</i>	
<i>3</i>	<i>I</i>	<i>100</i>	<i>0,199</i>	<i>0,2</i>	<i>98,8</i>	<i>0,45</i>
	<i>II</i>	<i>100</i>	<i>0,183</i>	<i>1,42</i>	<i>102,1</i>	

Conclusioni

Il progetto di reingegnerizzazione del μ DDS-A ha portato allo sviluppo di una nuova architettura caratterizzata da una logica di maggiore flessibilità, conducendo così ad uno svincolamento totale dalla progettazione PLC e dal software PC e semplificando la modifica delle procedure automatiche.

Il debugging effettuato ha garantito il mantenimento di tutte le funzioni della precedente versione ma con un sostanziale miglioramento: ciò è stato possibile grazie alla ricerca di parametri ottimali necessari alle procedure e grazie alla modifica di alcuni passaggi all'interno delle sequenze. Inoltre per comprendere funzioni prima non esistenti e per migliorare le condizioni di lavoro durante il ciclo di produzione si è ritenuto necessario creare ed implementare nuove procedure.

In parallelo al mantenimento delle funzioni già preesistenti nel dispositivo, sono state rispettate ampiamente le caratteristiche dichiarate, mantenendo così un'ottima performance e in particolare un errore sul volume richiesto sempre inferiore al 10%; queste sono state verificate accuratamente in due situazioni: i test sperimentali in azienda hanno mirato alla verifica della robustezza delle procedure e dell'accuratezza delle dispensazioni mentre i test con materiale radioattivo hanno permesso di convalidare i risultati ottenuti precedentemente.

Alla fine del progetto ciò che si è ottenuto è stato un frazionatore automatico di radiofarmaci, pronto per essere messo in condizioni operative all'interno dei reparti di medicina nucleare.

Bibliografia

- *Lee E.B., Shin K.C., Lee Y.J., Cheon G.J., Jeong J.M., Son M.W. Nuclear Medicine Communications. Perkins, A. 2003.*
- *Uccelli L. Radiofarmaci. Sezione di Medicina Nucleare, 2004.*
- *Dondi M., Giubbini R. Medicina Nucleare nella pratica clinica. Patron, 2003.*
- *Richards P. 5th Nuclear Congress, 7th Int. Electronic Nuclear. Symposium, 1960.*
- *Paola Anna Erba. Fondamenti di medicina nucleare. Volterrani, 2010.*
- *John R. de Laeter. Applications of Inorganic Mass Spectrometry. Wiley-Blackwell, 2001.*
- *C. Polvani. Elementi di Radioprotezione. ENEA, 1993.*
- *William M. Flanagan. Trasformatori e loro applicazioni. Tecniche Nuove, 1989.*
- *Gregory K. McMillan, Douglas M. Considine. Process/Industrial Instruments and Controls. McGraw-Hill, 1999.*
- *P. Agostini, F. De Rosa, G. Gualdrini, A. Lantieri, A. Luce, S. Migliori, S. Monti, F. Padoani, R. Tinti, F. Troiani, F. Vettrano. Nucleare da fissione. Enea, 2009.*

- *Mario Marengo. La fisica in medicina nucleare. Patron, 2002.*
- *Giovanni Lucignani. La qualità nella preparazione dei radiofarmaci. Indicazioni per la pratica clinica. Springer Verlag, 2011.*
- *Giovanni Lucignani. Sperimentazione e registrazione dei radiofarmaci. Normative e procedure. Springer Verlag, 2013.*
- *D'arienzo, Sandri, Coniglio. Radioprotezione Avanzata, Radionuclidi e acceleratori di particelle fino a 10 Mev. Cisu, 2014.*
- *Fanti Stefano, Lopei Egesta, Monetti Nino. Compendio di Diagnostica Medico Nucleare. Esculapio, 2013.*