

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102011901995811A1

Publication Date

20130511

Applicant

MATHITECH ENGINEERING GROUP S.R.L.

Title

METODO E MACCHINA PER LA SINTESI DI RADIOFARMACI.

DESCRIZIONE del brevetto per invenzione

Avente per titolo:

METODO E MACCHINA PER LA SINTESI DI RADIOFARMACI

Depositante:

5 MATHITECH ENGINEERING GROUP s.r.l.

Con sede in:

Via Josip Ressel 2/7

34018 S.Dorligo della Valle (TS)

Inventori: MERLANI Enrico, GIRIBONA Paolo, CHERSI Mario, GUSSETTI Tiziano

10 Rappresentante:

D'Agostini Giovanni

D'Agostini Organizzazione srl

V.Giusti 17 - 33100 Udine

Depositato il N.

15 DESCRIZIONE

Campo tecnico

La presente invenzione riguarda un metodo di funzionamento di macchina o modulo di sintesi per la sintesi di radiofarmaci secondo le caratteristiche della parte precaratterizzante della rivendicazione 1.

20 La presente invenzione riguarda anche una macchina di sintesi per la sintesi di radiofarmaci secondo le caratteristiche della parte precaratterizzante della rivendicazione 9.

La presente invenzione riguarda anche una cartuccia per la sintesi di radiofarmaci secondo le caratteristiche della parte precaratterizzante della rivendicazione 26.

Definizioni

Nella presente descrizione e nelle annesse rivendicazioni i seguenti termini devono essere intesi secondo le definizioni date di seguito.

Il termine "farmaco" si riferisce a qualsiasi sostanza che è destinata ad essere iniettata o assunta in ogni altro modo dal corpo umano o animale in una procedura medica e
5 comprende, senza limitazione ai fini della presente invenzione, sostanze utilizzate nelle procedure di ottenimento di immagini del corpo sottoposto alla procedura medica e sostanze terapeutiche.

Sebbene nella presente descrizione si faccia esplicito riferimento al caso della produzione di radiofarmaci, sarà evidente agli esperti del settore che con accorgimenti e
10 adattamenti corrispondenti la presente invenzione potrà essere applicata anche ad altri tipi di farmaci in cui occorre evitare massimamente il contatto tra operatore che effettua la preparazione e le parti di macchina di preparazione che entrano in contatto con il farmaco preparato.

Nella presente descrizione si useranno i termini "modulo" e "macchina" intendendo per
15 modulo un insieme di componenti modulari reciprocamente collegabili, come ad esempio le celle di isolamento, i dispositivi di azionamento dei fluidi, i dispositivi di movimentazione, i dispositivi di carico di reagenti e di raccolta, ed intendendo per macchina l'insieme del modulo e/o di uno o più dei suoi componenti modulari reciprocamente collegabili che vengono integrati entro un telaio di supporto per la reciproca interazione e connessione.

20 Tecnica anteriore

Nella pratica corrente, il processo di sintesi di un radiofarmaco si basa sull'accoppiamento di un radioisotopo ad un farmaco, attraverso una specifica sequenza di reazioni chimiche che comportano l'utilizzo di reagenti, cioè composti di varia natura, utilizzati con modalità diverse a seconda del radiofarmaco da produrre. Tale processo può essere
25 implementato attraverso opportuni circuiti fluidici, basati su tecnologie tradizionali, oppure su

tecniche microfluidiche, oppure su combinazioni di esse, nei quali vengono fatti circolare i radioisotopi, i reagenti ed i farmaci necessari al processo di sintesi. Radiofarmaci di tipo diverso richiedono, per la loro sintesi, circuiti fluidici configurati in maniera diversa, comprendenti componenti attivi, quali ad esempio pompe, elettrovalvole, filtri, i quali sono collegati fra loro da 5 opportune tubazioni di lunghezza e diametro diverso, secondo uno schema predeterminato dipendente dal processo di sintesi specifico che deve essere implementato e, quindi, dal radiofarmaco che si deve sintetizzare.

Per la sintesi dei radiofarmaci impiegati per finalità diagnostiche e/o terapeutiche, da diversi anni sono utilizzate nella routine clinica delle metodologie basate sull'impiego di un 10 apparato, generalmente noto come "modulo di sintesi", il quale implementa il circuito fluidico necessario alla sintesi di un determinato e ben preciso radiofarmaco secondo quanto in precedenza descritto. Per ovvie motivazioni di protezione degli operatori, tale modulo di sintesi viene alloggiato all'interno di una cella schermata con pareti in piombo o altro materiale schermante le radiazioni. Le pareti della cella schermata devono avere uno spessore in grado 15 di trattenere la maggior parte della radiazione gamma generata dal processo di decadimento degli isotopi utilizzati nel processo di sintesi del radiofarmaco.

Problemi della tecnica anteriore

Il metodo correntemente utilizzato presenta tuttavia molti inconvenienti.

Innanzitutto i moduli di sintesi correntemente disponibili sul mercato risultano 20 ingombranti e laboriosi nel loro allestimento.

La procedura di allestimento dei moduli di sintesi della tecnica anteriore richiede necessariamente l'intervento manuale di un operatore, il quale, indossando opportune protezioni, deve accedere all'interno del modulo di sintesi per operare su di esso al fine di prepararlo alla sintesi del radiofarmaco stesso.

Inoltre, al fine di proteggere l'operatore ad esposizioni eccessive di radiazioni che potrebbero fuoriuscire del modulo di sintesi, inoltre, occorre rispettare anche dei tempi di attesa che possono essere più o meno lunghi in funzione del tipo di radiofarmaco precedentemente sintetizzato. Questo comporta la presenza di tempi morti nello sfruttamento della 5 apparecchiatura, i quali si traducono anche in tempi morti nello sfruttamento delle apparecchiature diagnostiche che devono essere utilizzate dopo l'assunzione del radiofarmaci da parte del paziente.

Come precedentemente osservato, il modulo di sintesi viene alloggiato all'interno di una cella schermata con pareti di piombo o altro materiale schermante le radiazioni. La cella 10 schermata presenta notevoli problematiche di installazione legate al rilevante ingombro della stessa ed al suo peso, che può raggiungere anche diverse tonnellate.

Nei moduli di sintesi della tecnica anteriore le operazioni di allestimento del modulo di sintesi, come ad esempio la sostituzione del circuito fluidico in esso utilizzato oppure il collegamento dei flaconi contenenti i reattivi necessari al processo di sintesi, richiedono 15 necessariamente l'apertura della cella schermata, con esposizione dell'operatore alle radiazioni generate dai residui di isotopo presenti nel circuito fluidico.

I moduli di sintesi disponibili sul mercato sono concepiti per la preparazione di uno oppure al massimo di due radiofarmaci distinti, per cui la produzione di radiofarmaci di tipo diverso, richiesti per l'attività diagnostica e/o terapeutica, richiede l'impiego di ulteriori moduli di 20 sintesi e celle schermate, con evidenti aggravi di costo, di problematiche di installazione e di problemi inerenti alla sicurezza della gestione delle apparecchiature stesse.

Scopo dell'invenzione

Scopo della presente invenzione è di fornire un metodo ed una macchina per la preparazione di radiofarmaci in grado di superare gli inconvenienti sopra descritti, consentendo

una facile ed economica produzione di tali farmaci e riducendo in misura considerevole l'esposizione degli utilizzatori alle radiazioni ionizzanti.

Concetto dell'invenzione

Lo scopo viene raggiunto con le caratteristiche della rivendicazione principale. Le 5 sottorivendicazioni rappresentano soluzioni vantaggiose.

Effetti vantaggiosi dell'invenzione

La soluzione in conformità con la presente invenzione, attraverso il notevole apporto creativo il cui effetto costituisce un immediato e non trascurabile progresso tecnico, presenta diversi vantaggi.

10 Mediante la soluzione secondo la presente invenzione si riduce l'esposizione degli operatori alle radiazioni durante le operazioni di allestimento del modulo di sintesi.

Inoltre si consente la configurazione di un modulo di sintesi per la preparazione di qualsiasi radiofarmaco con conseguenti vantaggi dal punto di vista economico in quanto non sarà più necessario che la struttura si doti di più moduli di sintesi, ciascuno adatto alla sintesi di 15 uno, massimo due radiofarmaci.

Ulteriori vantaggi derivano dal fatto che, mediante l'unico modulo di sintesi adatto a sintetizzare qualsiasi radiofarmaco, l'ingombro delle apparecchiature necessarie per la sintesi dei radiofarmaci necessari sarà notevolmente ridotto.

20 Inoltre la soluzione secondo la presente invenzione presenta anche vantaggi dal punto di vista della velocità di allestimento del modulo di sintesi per la sintesi del particolare radiofarmaco necessario.

Descrizione dei disegni

Viene di seguito descritta una soluzione realizzativa con riferimento ai disegni allegati da considerarsi come esempio non limitativo della presente invenzione in cui:

Fig. 1 è una rappresentazione schematica del modulo o della macchina di sintesi secondo la presente invenzione.

Fig. 2 è una rappresentazione schematica di una possibile forma di realizzazione di un sistema di interscambio per utilizzo nel modulo o nella macchina di sintesi secondo la presente invenzione.
5

Fig. 3 è una rappresentazione schematica di una possibile forma di realizzazione di un sistema di interscambio per utilizzo nel modulo o nella macchina di sintesi secondo la presente invenzione.

Fig. 4 è una rappresentazione schematica di una possibile forma di realizzazione del modulo o della macchina di sintesi con corrispondenti connessioni verso i contenitori della soluzione con il radioisotopo e del radiofarmaco.
10

Fig. 5 è una rappresentazione schematica di una possibile forma di realizzazione del modulo o della macchina di sintesi comprendente vani di contenimento dei contenitori della soluzione con il radioisotopo e del radiofarmaco.
15

Fig. 6 è uno schema a blocchi rappresentante il metodo di sintesi secondo la presente invenzione.

Fig. 7 è uno schema a blocchi rappresentante i dettagli della fase di predisposizione iniziale del metodo di sintesi secondo la presente invenzione.
20

Fig. 8 è uno schema a blocchi rappresentante i dettagli della fase di caricamento delle sostanze di sintesi del metodo di sintesi secondo la presente invenzione.

Fig. 9 è uno schema a blocchi rappresentante i dettagli della fase di caricamento delle cartucce del metodo di sintesi secondo la presente invenzione.

5 Fig. 10 è uno schema a blocchi rappresentante i dettagli della fase di pulizia del metodo di sintesi secondo la presente invenzione.

Fig. 11 è una rappresentazione schematica della macchina di sintesi secondo la presente invenzione in configurazione assemblata.

Fig. 12 è una rappresentazione schematica in esploso di una parte della macchina di sintesi secondo la presente invenzione.

10 Fig. 13 è una rappresentazione schematica della sezione di caricamento o scaricamento dei flaconi contenenti prodotti radioattivi della macchina di sintesi secondo la presente invenzione.

Fig. 14, Fig. 15, Fig. 16 sono rappresentazioni schematiche del cassetto di raccolta delle cartucce di sintesi usate.

15 Fig. 17 è una rappresentazione schematica della sezione di caricamento ed evacuazione delle cartucce di sintesi della macchina di sintesi secondo la presente invenzione.

20 Fig. 18, Fig. 19, Fig. 20, Fig. 21, Fig. 22, Fig. 23 sono rappresentazioni schematiche della sezione di caricamento ed evacuazione delle cartucce di sintesi della macchina di sintesi secondo la presente invenzione, rappresentanti in sequenza le operazioni di caricamento ed evacuazione di una cartuccia di sintesi.

Fig. 24, Fig. 25 sono rappresentazioni schematiche dei mezzi di movimentazione delle cartucce di sintesi per accoppiamento con

corrispondente connettore fluidico della macchina di sintesi secondo la presente invenzione.

Fig. 26 è una rappresentazione schematica in esploso dei mezzi di movimentazione delle cartucce di sintesi per accoppiamento con corrispondente connettore fluidico della macchina di sintesi secondo la 5
presente invenzione.

Fig. 27, Fig. 28 sono rappresentazioni schematiche delle paratie di protezione dalle radiazioni della sezione di caricamento delle cartucce in configurazione di inserimento della cartuccia, rispettivamente viste dall'alto e dal basso rispetto 10
alla posizione di installazione sulla macchina di sintesi secondo la presente invenzione.

Fig. 29, Fig. 30 sono rappresentazioni schematiche delle paratie di protezione dalle radiazioni della sezione di caricamento delle cartucce in configurazione di chiusura, rispettivamente viste dall'alto e dal basso rispetto alla posizione di 15
installazione sulla macchina di sintesi secondo la presente invenzione.

Fig. 31, Fig. 32 sono rappresentazioni schematiche delle paratie di protezione dalle radiazioni della sezione di caricamento delle cartucce in configurazione di caricamento della cartuccia, rispettivamente viste dall'alto e dal basso rispetto alla posizione di installazione sulla macchina di sintesi secondo la presente 20
invenzione.

Fig. 33 è una rappresentazione schematica illustrante il dettaglio dei mezzi di movimentazione delle cartucce di sintesi per accoppiamento con corrispondente connettore fluidico della macchina di sintesi secondo la
presente invenzione.

Fig. 34 è una rappresentazione schematica illustrante una possibile forma di realizzazione di un sistema di caricamento di una serie di cartucce di sintesi della macchina di sintesi secondo la presente invenzione.

Descrizione dell'invenzione

5 La presente invenzione trova vantaggiosa, ma non esclusiva, applicazione nella sintesi automatica di radiofarmaci utilizzati nelle applicazioni diagnostiche di medicina nucleare, con particolare riferimento alle tecniche PET (tomografia ad emissione di positroni) e SPECT (tomografia ad emissione di fotone singolo). La presente invenzione si riferisce sia ad un metodo che ad una macchina per la sintesi automatica di radiofarmaci.

10 PET e SPECT sono procedure di rilevamento di immagini tridimensionali non invasive che forniscono informazioni sui processi fisiologici e biochimici del paziente. Le immagini vengono ottenute iniettando al paziente una dose di un radiofarmaco e successivamente creando una immagine sulla base delle radiazioni emesse dal radiofarmaco dopo la sua assunzione da parte del paziente. Il radiofarmaco contiene generalmente una sostanza 15 radioattiva, come un isotopo, che può essere assorbita da alcune cellule concentrandosi in un determinato organo o una determinata parte del corpo del paziente.

Ad esempio e senza limitazione ai fini della presente invenzione, radioisotopi utilizzati in tali tecniche diagnostiche sono Fluoro-18, Tecnezio-99, Carbonio-11, Rame-64, Gallio-67, Iodio-123, Iodio-151, Azoto-13, Ossigeno-15, Rubidio-82, Tallio-201, Cromo-51, Iridio-192, 20 Fosforo-32, i quali hanno tempi di emivita o di dimezzamento relativamente brevi. Il tempo di dimezzamento del Fluoro-18 è di 110 minuti, il tempo di dimezzamento del Carbonio-11 è di 20.5 minuti, il tempo di dimezzamento di Azoto-13 è di 10 minuti, il tempo di dimezzamento di Ossigeno-15 è di 2.5 minuti.

A causa dei tempi di emivita o di dimezzamento relativamente brevi, la soluzione 25 acquosa contenente il radioisotopo deve essere preparata praticamente contestualmente alla

sintesi del radiofarmaco, ad esempio entro un ciclotrone o reattore per la produzione di radioisotopi. Entro il ciclotrone particelle elettricamente cariche vengono accelerate e interagiscono con un bersaglio inducendo reazioni nucleari con produzione del radioisotopo. Usualmente il ciclotrone viene gestito da operatori specializzati che poi, in tempi brevissimi 5 dopo la produzione, inviano al laboratorio di sintesi del radiofarmaco un contenitore schermato contenente l'isotopo richiesto per il processo diagnostico.

Nonostante i ridotti tempi di vita dei radio isotopi coinvolti, il personale e gli operatori possono essere esposti a dosi apprezzabili di radiazioni e per questo motivo la presente invenzione si prefigge, tra gli altri scopi, quello di consentire la sintesi dei radiofarmaci 10 riducendo al minimo l'esposizione degli operatori al radiofarmaco ed ai componenti delle attrezzature di preparazione che vengono in contatto con i radio isotopi o con i radiofarmaci.

Nella soluzione secondo la presente invenzione si prevede che la sintesi del radiofarmaco avvenga (Fig. 1), contrariamente ai dispositivi della tecnica anteriore, all'interno di una cartuccia (8) di sintesi di tipo facilmente intercambiabile. La cartuccia di sintesi (8) è una 15 cartuccia fluidica amovibile, preferibilmente di tipo usa e getta o monouso. Tale espressione deve essere intesa nel senso che la cartuccia (8) di sintesi sarà adatta a preparare non una sola dose di radiofarmaci, ma almeno una serie di dosi di radiofarmaci e che, una volta raggiunto il limite di utilizzo della cartuccia (8) di sintesi, essa potrà essere smaltita per essere contestualmente o successivamente sostituita con un'altra cartuccia (8) di sintesi adatta per la 20 produzione del medesimo radiofarmaco o per un radiofarmaco differente.

La cartuccia (8) di sintesi contiene al proprio interno tutti i componenti specifici necessari per realizzare la sintesi, cioè circuiti (22) fluidici di connessione, filtri fluidici (23), microchip fluidici (21), ecc. La cartuccia (8) di sintesi, preferibilmente, invece, non incorpora al proprio interno componenti attivi, i quali sono vantaggiosamente tutti alloggiati entro il modulo di 25 sintesi (5, 6, 7, 11, 19) il quale comprende una serie di dispositivi di azionamento (5), una serie

di mezzi di monitoraggio (6), un dispositivo essiccatore (11) che vengono connessi alla cartuccia (8) di sintesi mediante tubazioni (19) afferenti ad un connettore fluidico (7) di interconnessione con la cartuccia (8) di sintesi. In questo modo il modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) comprende tutti i componenti attivi come ad esempio e senza limitazione pompe ed 5 elettrovalvole, mentre sulla cartuccia (8) di sintesi viene implementato il circuito fluidico complessivo necessario alla sintesi di un determinato tipo di radiofarmaco. Di conseguenza i componenti attivi e le loro connessioni all'interno del modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) non vengono cambiati o collegati in modo differente in funzione del radiofarmaco da sintetizzare, costituendo a tutti gli effetti dei componenti fissi del sistema. Il modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) 10 risulta così adatto alla sintesi di qualunque radiofarmaco semplicemente mediante sostituzione della cartuccia (8) di sintesi. Inoltre, vantaggiosamente si prevede, come sarà illustrato nel seguito della presente descrizione, che la sostituzione della cartuccia (8) di sintesi possa avvenire in modo automatico, in questo modo limitando l'accesso dell'operatore alle parti di macchina che sono maggiormente esposte alle radiazioni, con conseguenti notevoli vantaggi 15 dal punto di vista della sicurezza operativa.

La possibilità introdotta dalla soluzione inventiva di utilizzare una cartuccia (8) di sintesi, che svincola totalmente la configurazione del modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) dal particolare radiofarmaco da sintetizzare, consente di realizzare una elevata integrazione del modulo di sintesi con la prima cella (1) e la seconda cella (2) necessarie per il rispetto dei parametri di 20 sicurezza della operazione di sintesi dal punto di vista della esposizione alle radiazioni da parte degli operatori e dal punto di vista del mantenimento di un ambiente di preparazione sterile al fine di evitare contaminazioni del radiofarmaco. Infatti nei dispositivi della tecnica anteriore occorre garantire un elevato grado di accessibilità ai componenti interni per consentirne la configurazione in funzione del radiofarmaco da sintetizzare. Questo comporta la necessità di 25 avere un modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) accessibile all'operatore con la conseguenza che

esso deve venire alloggiato in una prima cella (1) ed una seconda cella (2) di dimensioni ragguardevoli, con conseguenti ingombri e costi elevati.

La prima cella (1) è una cella isolata dall'ambiente esterno, all'interno della quale sono presenti mezzi di circolazione dell'aria (3) costituiti da un dispositivo che mette in circolazione l'aria abbinato ad un filtro assoluto di classe non inferiore ad H14, cioè filtri ad elevata efficienza. La prima cella (1) ed il relativi mezzi di circolazione dell'aria (3) consentono di mantenere, durante il funzionamento della macchina, un'atmosfera di classe ISO 5, conforme ai requisiti di buona fabbricazione definiti dalle normative internazionali relative ai farmaci iniettabili ad uso umano, cioè una cella ad atmosfera controllata per evitare contaminazioni del farmaco da un lato ed esposizione degli operatori ai reagenti di preparazione dall'altro.

All'interno della prima cella (1) è presente anche il sistema di raffreddamento (9) per lo smaltimento del calore prodotto dai dispositivi di azionamento (5), cioè dai componenti attivi del sistema come ad esempio pompe, elettrovalvole, ecc.

All'interno della prima cella (1), e, quindi, all'interno dell'ambiente ad atmosfera controllata, vengono alloggiati anche i flaconi dei reagenti (10), contenenti i reagenti non radioattivi necessari al processo di sintesi.

La sterilizzazione della atmosfera interna alla prima cella (1) può avvenire mediante mezzi di sterilizzazione (25), ad esempio nella forma di lampade UV.

La prima cella (1) ad atmosfera controllata contiene al suo interno una seconda cella (2), la quale è la cella schermata che contiene al proprio interno tutti i componenti interessati dalla presenza del radioisotopo utilizzato nel processo di sintesi e, conseguentemente, caratterizzata dalla presenza al suo interno di radiazioni gamma generate dal decadimento del radioisotopo usato nella sintesi del radiofarmaco stesso. Al fine di trattenere in maniera efficace la radiazione gamma, la seconda cella (2) è realizzata con un adeguato spessore di materiale ad elevato assorbimento, come ad esempio piombo oppure tungsteno. La seconda cella (2) è

dotata di opportuni accorgimenti, più avanti descritti, atti ad evitare la dispersione di radiazione durante il funzionamento della macchina, nonché durante le operazioni di apertura e chiusura della seconda cella (2) stessa. All'interno della seconda cella (2), e, quindi, all'interno dell'ambiente schermante le radiazioni, vengono alloggiati anche i flaconi di raccolta dei prodotti di scarto (12), destinati alla raccolta degli scarti del processo di sintesi del radiofarmaco, contenenti residui del radioisotopo impiegato e pertanto caratterizzati dall'emissione di radiazione gamma.

L'insieme di:

- componenti fissi, cioè dei dispositivi di azionamento (5), connettore fluidico (7),
10 dispositivo essiccatore (11), tubazioni (19)
 - componenti consumabili, cioè i flaconi dei reagenti (10)
 - componenti di raccolta, cioè flaconi di raccolta dei prodotti di scarto (12)
 - cartuccia (8) di sintesi con relativo circuito fluidico (22), filtri fluidici (23) e microchip fluidico (21)
- 15 realizza pertanto l'intero circuito fluidico necessario alla sintesi di un determinato tipo di radiofarmaco. Poiché la configurazione di tale circuito è determinata dalla configurazione interna della cartuccia (8) di sintesi, è possibile ottenere diverse configurazioni del circuito fluidico complessivo semplicemente attraverso la sostituzione della cartuccia (8) di sintesi. In tale modo, è possibile riconfigurare la macchina in maniera semplice e rapida, rendendola
20 capace di produrre radiofarmaci di tipo diverso senza intervento alcuno sulla struttura dei componenti fissi, cioè su dispositivi di azionamento (5), dispositivo essiccatore (11), tubazioni (19), connettore fluidico (7), flaconi di raccolta dei prodotti di scarto (12).

Nella forma di realizzazione illustrata la soluzione acquosa contenente il radioisotopo proviene dall'esterno della macchina di produzione di radiofarmaci (18) attraverso una linea di
25 ingresso (16) adeguatamente schermata. La soluzione acquosa contenente il radioisotopo può

provenire da contenitori di tipo commerciale, anch'essi schermati e correntemente utilizzati in applicazioni di questo tipo. Sono ovviamente utilizzabili anche altre soluzioni per veicolare il radioisotopo, sempre caratterizzate da un'adeguata schermatura della radiazione gamma.

A seguito del processo di sintesi il radiofarmaco viene fornito in corrispondenza della
5 linea di uscita (17) del radiofarmaco adeguatamente schermata. Sono ovviamente utilizzabili anche altre soluzioni di immagazzinamento del radiofarmaco, caratterizzate da un'adeguata schermatura della radiazione gamma.

La seconda cella (2) contiene al suo interno anche un generatore di pressione negativa (4), cioè un sistema di pompaggio dell'aria, avente la funzione di mantenere condizioni di
10 pressione negativa all'interno della seconda cella (2) stessa durante il funzionamento della macchina, allo scopo di trattenere eventuali fughe di gas e/o vapori radioattivi generati durante il processo di sintesi del radiofarmaco.

La seconda cella (2) schermata contiene al proprio interno tutti i componenti fissi della macchina utilizzati nel processo di sintesi delle diverse tipologie di radiofarmaco, cioè dispositivi
15 di azionamento (5) come pompe ed elettrovalvole, dispositivo essiccatore (11), tubazioni (19), connettore fluidico (7), flaconi di raccolta dei prodotti di scarto (12).

Il dispositivo essiccatore (11) è preferibilmente costituito da una cuvette riscaldata a temperatura superiore a 100°C, ancor più preferibilmente riscaldata a temperatura superiore a 120°C, per l'eventuale essiccazione dei composti generati durante specifiche fasi del processo
20 di sintesi, nel caso in cui ciò sia richiesto dal processo.

Tutti i dispositivi di azionamento (5), unitamente a flaconi dei reagenti (10), dispositivo essiccatore (11) e flaconi di raccolta dei prodotti di scarto (12), sono connessi mediante tubazioni (19) al connettore fluidico (7), il quale rappresenta l'interfaccia di collegamento di tali componenti alla cartuccia (8) di sintesi amovibile.

La sequenza operativa di attivazione dei singoli dispositivi di azionamento (5) del circuito fluidico (pompe, elettrovalvole, ecc.) è determinata dal dispositivo di controllo (13), preferibilmente nella forma di un dispositivo a microprocessore. Il dispositivo di controllo (13) è opportunamente programmato per generare la specifica sequenza di azionamento dei dispositivi di azionamento (5) che è necessaria per il processo di sintesi di un determinato radiofarmaco in funzione della cartuccia (8) di sintesi collegata mediante il connettore fluidico (7). Tale modulo di controllo può essere programmato in maniera tale da poter attivare sequenze di attivazione diverse, associate a cartucce (8) di sintesi aventi una differente configurazione interna, consentendo in tal modo la sintesi di una ampia gamma di radiofarmaci diversi, senza alcuna modifica della struttura della macchina nel suo complesso.

Vantaggiosamente, quindi, anche la sintesi di nuovi radiofarmaci risulta facilmente integrabile nella macchina di produzione di radiofarmaci (18) sfruttante il principio della presente invenzione, in quanto sarà sufficiente predisporre una cartuccia (8) di sintesi per il nuovo radiofarmaco ed il corrispondente programma di sintesi implementante la necessaria sequenza di attivazione dei dispositivi di azionamento (5).

Ulteriormente si prevede la fornitura di un modulo di interfaccia utente (14), che, in una possibile implementazione, può essere realizzata attraverso l'impiego di uno schermo di tipo touch-screen gestito attraverso un software interattivo di tipo grafico per il comando della macchina, la visualizzazione di stati e allarmi, il monitoraggio del processo di sintesi e del funzionamento dei dispositivi, ecc. Ovviamente si potranno prevedere anche altri tipi di interfacciamento con l'utente come tastiere di inserimento dei dati, stampanti per la realizzazione di report sui processi di sintesi effettuati, database di archiviazione dei risultati di sintesi e/o di memorizzazione dei programmi di sintesi da abbinare a ciascuna cartuccia (8) di sintesi.

Si potrà prevedere anche che il connettore fluidico (7) comprenda anche alcune connessioni di tipo elettrico per ottenere dei dati di identificazione della cartuccia (8) di sintesi, in tal modo identificando e associando corrispondentemente il corretto programma di sintesi. In questa forma di realizzazione si potrà prevedere ad esempio che anche i flaconi dei reagenti 5 (10) siano dotati di mezzi di identificazione automatici, manuali o semi automatici, che consentano alla macchina di produzione di radiofarmaci (18) di conoscere quali reagenti sono stati collegati in corrispondenza di ciascuna tubazione. Ad esempio e senza limitazione ai fini della presente invenzione si potrà prevedere un lettore di codice a barre abbinato al dispositivo di controllo (13) per identificare i flaconi dei reagenti (10) prima dell'avvio delle operazioni di 10 sintesi per implementare delle verifiche sulla correttezza delle connessioni effettuate dall'operatore.

Si potrà prevedere anche che all'atto della selezione del radiofarmaco da sintetizzare, eventualmente operata in automatico a seguito della identificazione automatica della cartuccia (8) di sintesi inserita come precedentemente spiegato, l'interfaccia utente (14) fornisca su un 15 display le istruzioni per l'operatore relativamente ai flaconi dei reagenti (10) da collegare alle tubazioni con contestuale verifica eventuale della correttezza delle connessioni effettuate.

Il dispositivo di controllo (13), durante l'attività di sintesi del radiofarmaco, provvederà alla attivazione, in tempi e per intervalli prestabiliti dal corrispondente programma di sintesi, delle pompe di circolazione e delle elettrovalvole. Il dispositivo di controllo (13) controllerà le 20 variabili di processo (temperatura, flussi di reagenti, tempi di reazione) e ambientali (pressione negativa) mediante i sensori di controllo e sicurezza rappresentati genericamente mediante i mezzi di monitoraggio (6) della macchina di produzione di radiofarmaci (18), che potranno comprendere, a solo titolo di esempio e senza limitazione ai fini della presente invenzione, sensori di pressione, sensori di temperatura, sensori di radiazioni, sensori di flusso, ecc.

Un modulo di interfaccia di comunicazione (15) implementa le funzionalità di comunicazione con un sistema informatizzato di gestione delle attività eventualmente presente all'interno della struttura presso la quale la macchina trova utilizzo.

Vantaggiosamente la fornitura di una cartuccia (8) di sintesi di tipo facilmente intercambiabile, cioè di tipo amovibile e che si interfaccia con un corrispondente connettore fluidico (7) di connessione alle tubazioni (19), consente di realizzare anche (Fig. 2, Fig. 3) un sistema automatico di sostituzione delle cartucce (8) di sintesi atto a consentire la sostituzione della cartuccia (8) di sintesi precedentemente utilizzata con un'altra cartuccia (8) di sintesi adatta per la produzione del medesimo radiofarmaco o per un radiofarmaco differente. Ad esempio e senza limitazione ai fini della presente invenzione, la macchina di produzione di radiofarmaci (18) può comprendere mezzi di movimentazione (24) della cartuccia (8) di sintesi di tipo automatico o semiautomatico in cui ad esempio almeno un braccio di movimentazione delle cartucce (8) di sintesi è mobile tra una posizione di prelievo di una cartuccia (8) di sintesi ed una posizione di inserzione della cartuccia (8) di sintesi in condizione di accoppiamento con il connettore fluidico (7). Ad esempio si potrà prevedere che la posizione di prelievo della cartuccia (8) di sintesi sia ricavata all'interno di un vano (34) esterno o interno alla seconda cella (2) schermata, di modo che l'operatore potrà inserire la nuova cartuccia (8) di sintesi entro detto vano in condizioni di massima sicurezza dal punto di vista della esposizione dell'operatore alle radiazioni. Una volta inserita la nuova cartuccia (8) di sintesi, i mezzi di movimentazione (24) delle cartucce (8) di sintesi si porteranno nella posizione di prelievo della nuova cartuccia (8) di sintesi, la preleveranno e la porteranno nella posizione di inserzione della cartuccia (8) di sintesi in condizione di accoppiamento con il connettore fluidico (7) per la sintesi del radiofarmaco corrispondente. Si potrà prevedere anche che la macchina di produzione di radiofarmaci (18) comprenda anche un vano di raccolta (33) interno alla seconda cella (2) schermata entro il quale i mezzi di movimentazione (24) depositano le cartucce (8) di sintesi.

usate ed entro il quale esse possono rimanere in condizione protetta fino al passaggio del tempo di decadimento previsto per l'isotopo utilizzato nel processo di sintesi. Si potrà vantaggiosamente anche prevedere che l'accesso a tale vano di raccolta sia precluso fino a quando non è passato il tempo di decadimento previsto. In questo caso sarà sufficiente dotare il
5 vano di raccolta di mezzi di bloccaggio dell'accesso controllabili dal dispositivo di controllo (13), il quale, una volta avvenuto il deposito della cartuccia (8) di sintesi usata e conoscendo l'isotopo utilizzato, calcolerà il corrispondente tempo durante il quale il vano di raccolta rimane inaccessibile, cioè in condizione di bloccaggio. Dopo il passaggio di tale tempo un messaggio all'operatore potrà comunicare l'avvenuto sblocco per consentire la rimozione delle cartucce (8)
10 di sintesi usate. Il messaggio all'operatore potrà avvenire mediante idonei mezzi di comunicazione, come ad esempio avvisatori acustici e/o indicatori luminosi e/o tramite l'interfaccia utente (14).

Alternativamente, in una soluzione maggiormente preferita della presente invenzione, le cartucce (8) di sintesi usate vengono inserite entro un contenitore schermato estraibile a
15 chiusura automatica, il quale può venire estratto e sostituito con un altro contenitore schermato (42) in modo da prevenire al massimo ogni possibile contatto dell'operatore con materiale potenzialmente radioattivo. Si potrà anche prevedere che i mezzi di movimentazione (24) o altri mezzi equivalenti siano in grado di movimentare anche i flaconi di raccolta dei prodotti di scarto (12) per posizionarli entro il medesimo contenitore schermato o altro contenitore schermato
20 equivalente di tipo estraibile che consenta l'estrazione degli stessi ed il loro trasporto in modo da prevenire al massimo ogni possibile contatto dell'operatore con materiale potenzialmente radioattivo.

Ulteriormente si potrà prevedere che il dispositivo di controllo (13) effettui anche una identificazione dell'utilizzatore autorizzato a fare funzionare la macchina di produzione di
25 radiofarmaci (18), ad esempio mediante inserimento di dati di identificazione tramite l'interfaccia

utente (14) e comparazione con un database degli utenti abilitati all'utilizzo della macchina, oppure tramite mezzi di riconoscimento automatico come ad esempio lettura di schede di identificazione, mezzi di riconoscimento biometrici, ecc.

Il metodo di sintesi di radiofarmaci secondo la presente invenzione potrà dunque prevedere le

5 seguenti fasi operative (Fig. 6):

a) predisposizione iniziale della macchina e di mezzi di veicolazione di sostanze radioattive comprendente (Fig. 7):

i) allestimento delle parti da inserire nella macchina, come ad esempio una o più cartucce (8) di sintesi, flaconi di reagenti (10)

10 ii) eventuale verifica dell'identità dell'operatore e verifica del fatto che sia un operatore abilitato all'utilizzo della macchina di produzione di radiofarmaci (18)

iii) preparazione di mezzi di adduzione dell'isotopo

iv) preparazione di mezzi di raccolta del radiofarmaco in uscita dalla macchina

15 v) preparazione dei flaconi di raccolta dei prodotti di scarto (12)

vi) eventuale misurazione della attività del radio isotopo per verifica della presenza della attività minima richiesta per il funzionamento delle apparecchiature di analisi

b) sterilizzazione della macchina mediante attivazione di mezzi di sterilizzazione

20 (25), ad esempio nella forma di lampade UV

c) caricamento delle sostanze di sintesi, cioè dei flaconi di reagenti (10) comprendente (Fig. 8):

i) apertura del vano di inserimento dei flaconi di reagenti (10)

25 ii) eventuale pulizia delle parti di macchina relative al caricamento dei flaconi di reagenti (10)

- iii) eventuale sostituzione del sistema di aghi di prelievo dei reagenti dai flaconi di reagenti (10)
- iv) inserimento o sostituzione dei flaconi di reagenti (10)
- v) chiusura del vano di inserimento dei flaconi di reagenti (10)
- 5 vi) inserimento degli aghi di prelievo dei reagenti entro i flaconi di reagenti (10)
- d) caricamento di una o più cartucce (8) di sintesi, comprendente (Fig. 9):
 - i) apertura del vano di inserimento delle cartucce (8) di sintesi
 - ii) eventuale pulizia delle parti di macchina relative al caricamento delle cartucce (8) di sintesi
 - 10 iii) inserimento di una o più cartucce (8) di sintesi in corrispondenza di mezzi di movimentazione (24)
 - iv) chiusura del vano di inserimento delle cartucce (8) di sintesi
- e) blocco dei sistemi di chiusura degli accessi ai vani di caricamento/scaricamento della macchina di produzione di radiofarmaci (18) e attivazione dei mezzi di circolazione dell'aria (3), del generatore di pressione negativa (4), dei mezzi di sterilizzazione (25)
- 15 f) attivazione dei mezzi di movimentazione (24) delle cartucce (8) di sintesi con movimentazione di almeno una cartuccia (8) di sintesi da una posizione di prelievo di una cartuccia (8) di sintesi ad una posizione di inserzione della cartuccia (8) di sintesi in condizione di accoppiamento con il connettore fluidico (7) con eventuale identificazione automatica della cartuccia (8) di sintesi
- 20 g) sintesi del radiofarmaco mediante attivazione dei dispositivi di azionamento (5) da parte del dispositivo di controllo (13) sulla base di un programma di sintesi abbinato alla cartuccia (8) di sintesi inserita

h) attivazione del processo di pulizia della macchina di produzione di radiofarmaci

(18) comprendente (Fig. 10):

i) attivazione di un processo di lavaggio della macchina di produzione di radiofarmaci (18) comportante il lavaggio delle parti fisse della macchina

5 mediante flussaggio con solvente

ii) attivazione di mezzi di movimentazione (24) delle cartucce (8) di sintesi rimuoventi una cartuccia (8) di sintesi da una condizione di accoppiamento con il connettore fluidico (7) e portandola ad una posizione di scarico di detta cartuccia (8) di sintesi usata

10 iii) eventuale attivazione di mezzi di movimentazione (24) delle cartucce (8) di sintesi con movimentazione di almeno una nuova cartuccia (8) di sintesi da una posizione di prelievo di una cartuccia (8) di sintesi ad una posizione di inserzione della cartuccia (8) di sintesi in condizione di accoppiamento con il connettore fluidico (7) con eventuale identificazione automatica della cartuccia
15 (8) di sintesi.

Alternativamente alla identificazione automatica della cartuccia (8) di sintesi precedentemente descritta si potrà anche prevedere che essa venga identificata mediante lettura di un corrispondente codice a barre all'atto della sua inserzione all'interno della macchina di produzione di radiofarmaci (18).

20 In una forma di realizzazione della presente invenzione (Fig. 4) la soluzione contenente il radioisotopo (27) proviene da un flacone della soluzione contenente il radioisotopo (29) che viene connesso alla linea di ingresso (16) esternamente rispetto alla macchina di produzione di radiofarmaci (18) e, analogamente, il radiofarmaco (26) viene inviato ad un flacone del radiofarmaco (28) che viene connesso alla linea di uscita (17) esternamente rispetto alla
25 macchina di produzione di radiofarmaci (18).

Dal momento che la soluzione secondo la presente invenzione consente di ottenere tra gli altri vantaggi anche configurazioni (Fig. 5) della macchina di produzione di radiofarmaci (18) particolarmente compatte, si potrà vantaggiosamente prevedere che il modulo di sintesi o la macchina di produzione di radiofarmaci (18) siano strutturati e configurati per contenere al proprio interno anche il flacone della soluzione contenente il radioisotopo (29) e/o il flacone del radiofarmaco (28).

In una forma di realizzazione (Fig. 11, Fig. 12) la macchina di produzione di radiofarmaci (18) comprende un telaio (36) entro il quale sono ospitati:

- un primo alloggiamento (30) di contenimento del flacone della soluzione contenente il radioisotopo (29), il flacone del radiofarmaco (28) ed un flacone di raccolta dei prodotti di scarto (12), cioè un primo alloggiamento (30) di contenimento dei flaconi dei materiali radioattivi;
- un secondo alloggiamento (31) di contenimento dei flaconi dei reagenti (10), preferibilmente dotato di una seconda porta scorrevole (45) di chiusura dell'alloggiamento stesso;
- un terzo alloggiamento (33) di raccolta delle cartucce usate;
- un vano di inserzione (34) per l'inserimento delle cartucce di sintesi da utilizzare.

Internamente al telaio (36) sono alloggiati anche (Fig. 11, Fig. 12) il dispositivo di controllo (13) e la corrispondente interfaccia utente (14), ad esempio in forma di touch-screen.

Ulteriormente, in posizione facilmente accessibile dall'operatore, è presente (Fig. 11, Fig. 13) una pulsantiera (35) ad esempio comprendente un pulsante di avvio preferibilmente con chiave di bloccaggio/sbloccaggio delle funzioni della macchina di produzione di radiofarmaci (18) ed un pulsante di emergenza per il blocco delle operazioni di sintesi e la messa in sicurezza della macchina e delle parti o componenti soggetti a radiazione. Internamente (Fig. 12) al telaio (36) sono alloggiati anche i filtri (37), ad esempio nella forma di un pacco filtrante. Il telaio (36)

comprende ulteriormente pannelli (39) di chiusura delle aperture di accesso per manutenzione ed i pannelli (39) sono dotati di guarnizioni (40) per il mantenimento di un ambiente interno isolato, cioè per la realizzazione della precedentemente descritta prima cella (1), che vantaggiosamente risulta delimitata dall'intero telaio (36) e che risulta essere a tenuta 5 pneumatica. La macchina di produzione di radiofarmaci (18) comprende una presa d'aria (63) di prelievo dell'aria ambientale ed una mandata dell'aria esausta (non raffigurata) per il rilascio e l'espulsione dell'aria dall'interno della macchina, dopo opportuna filtrazione ed opportuno trattamento della stessa prima del suo rilascio.

Il primo alloggiamento (30) di contenimento dei flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 10 30) costituisce (Fig. 11, Fig. 12, Fig. 13) una zona schermata dalle radiazioni entro la quale avvengono le operazioni di carico e scarico dei flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30). Il primo alloggiamento (30) è dotato di aghi di prelievo (38) per l'inserimento automatico entro i flaconi in condizioni di massima sicurezza per l'operatore.

Il sistema di suzione degli elementi radioattivi consiste in un primo alloggiamento (30) ospitato entro la seconda cella (2) schermata in cui vengono inseriti dei recipienti schermati o flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30) per il contenimento di liquidi radioattivi quali il precursore del farmaco radioattivo, il radiofarmaco sintetizzato ed i rifiuti liquidi derivanti dal processo di sintesi del radiofarmaco, essi stessi radioattivi. Sono pertanto presenti tre singole postazioni di suzione e/o immissione all'interno di flaconi schermati di sostanze allo stato 20 liquido, ciascuna dotata di corrispondenti aghi di prelievo (38). I flaconi schermati vengono inseriti ancora chiusi all'interno di questa area di carico. Una volta inseriti all'interno l'operatore procede alla loro apertura, che avviene in condizioni sicure in quanto l'apertura stessa è schermata dal resto della camera di carico degli elementi radioattivi. Prima di procedere alla apertura dei singoli flaconi schermati l'operatore inserisce gli aghi (38) ed i tubi monouso nelle 25 apposite posizioni, in modo da collegare con un sistema usa e getta i flaconi schermati atti a

contenere precursore del farmaco radioattivo, radiofarmaco sintetizzato ed rifiuti. Tutte le connessioni avvengono utilizzando degli attacchi rapidi del tipo comunemente noto con il nome di "luer lock". Periodicamente la stessa interfaccia sulla macchina su cui si innestano gli aghi (38) ed i tubi monouso può essere cambiata. L'operatore dovrà pertanto compiere le seguenti

5 operazioni:

1. preparazione degli aghi (38) e dei relativi tubi di connessione, preferibilmente in forma di kit monouso sterili;
2. apertura (Fig. 13) della camera di suzione o primo alloggiamento (30); l'operatore apre manualmente la camera calda e si evitano problemi di contaminazioni dell'ambiente interno alla camera grazie alla presenza di un apposito sistema di trattamento dell'aria in modo tale che tutte le operazioni che avvengono al suo interno vengano effettuate in condizioni di atmosfera controllata sterile;
- 10 3. inserimento degli aghi monouso in ciascuna delle corrispondenti postazioni di alloggiamento dei flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30) per la connessione idraulica dei flaconi stessi; l'operatore avvia i singoli attacchi rapidi in ciascuna delle postazioni di suzione. Se necessario, prima di inserire gli aghi, procede alla sostituzione dell'intera interfaccia di innesto degli aghi, che potrà avvenire periodicamente a seconda delle esigenze di sintesi, della frequenza di utilizzo della macchina, del numero di cicli di sintesi eseguiti. L'interfaccia di innesto stessa può essere fornita in una confezione sterile da aprire all'interno della camera di suzione o primo alloggiamento (30), cioè in ambiente sterile ed in assenza di contaminazioni esterne. L'operatore non rimuove il coperchio protettivo degli aghi per garantire una migliore condizione di sicurezza e impedendo la presenza di ulteriori fonti di contaminazione;
- 15 4. estrazione del piano scorrevole (64) sul quale l'operatore posiziona i flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30); L'operatore estraе manualmente il piano scorrevole
- 20
- 25

(64) su guide telescopiche e posiziona i singoli flaconi chiusi. Questo piano scorrevole (64) ha lo scopo di semplificare il posizionamento dei flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30), visto il loro peso elevato. Le dimensioni del piano scorrevole (64) così come quelle della camera di suzione o primo alloggiamento (30) sono tali da consentire il posizionamento e la movimentazione di differenti tipologie di flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30) schermati tra quelle presenti normalmente in commercio ed ad esempio è strutturato per sostenere un peso superiore a 30 kg. Preferibilmente il piano scorrevole (64) è composto da porzioni di piano scorrevole estraibili indipendentemente l'una dall'altra, ciascuna porzione essendo atta ad ospitare un solo corrispondente flacone dei materiali radioattivi (12, 28, 30), di modo che quando è necessario sostituire un solo flacone è sufficiente scollegare ed operare solo su tale flacone;

10 5. posizionamento dei flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30);

6. inserimento del piano scorrevole (64) entro la camera di suzione o primo alloggiamento (30); l'operatore dopo aver caricato sul piano scorrevole (64) i flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30) riporta il piano scorrevole (64) all'interno della macchina. I flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30) schermati sono ancora chiusi;

15 7. apertura dei flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30): l'operatore apre i flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30) schermati manualmente; le caratteristiche della camera di suzione o primo alloggiamento (30) sono tali che l'operatore durante questa operazione non è mai esposto alla diretta emissione di radiazioni. L'apertura dei recipienti avviene dunque in condizioni di sicurezza. In realtà due dei recipienti non contengono sostanze radioattive (almeno al primo utilizzo) ma la procedura da effettuare rimane la stessa per tutti i recipienti;

20 8. rimozione delle coperture degli aghi (38);

9. inserimento degli aghi (38) all'interno dei recipienti schermati: l'operatore inserisce gli aghi (38) all'interno dei singoli flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30) schermati, ad esempio utilizzando una pinza, ma si potrà prevedere anche una movimentazione automatica degli aghi per inserzione entro i flaconi stessi;

5 10. chiusura della porta schermata di accesso alla camera di suzione o primo alloggiamento (30).

Quando la porta schermata di accesso alla camera di suzione o primo alloggiamento (30) viene chiusa si attivano appositi sensori (non raffigurati) che consentono di effettuare le successive operazioni ed in particolare le operazioni di sintesi. Vantaggiosamente, quindi, la 10 macchina (18) secondo la presente invenzione consente di controllare che vengano rispettate le procedure di sicurezza, bloccando le operazioni di sintesi se la chiusura dei vani non viene effettuata correttamente. Una volta che è terminata la fase di sintesi del radiofarmaco, le operazioni da effettuare per la rimozione dei flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30) sono esattamente le stesse descritte relativamente alla loro inserzione, ma in ordine esattamente 15 inverso.

La porta schermata può ad esempio essere una porta con schermatura in piombo e può essere dotata di mezzi di bloccaggio della apertura che consentono l'apertura della porta schermata solo in corrispondenza delle fasi di caricamento o scaricamento dei flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30), impedendo, quindi, l'accesso alla camera di suzione o primo 20 alloggiamento (30) durante le fasi di sintesi, di pulizia della macchina o attesa di tempi di decadimento per la manutenzione.

Nel secondo alloggiamento (31) è ricavato (Fig. 11, , Fig. 12) il sistema di suzione dei reagenti non radioattivi, che consiste in una camera di carico dotata di un sistema per il controllo della qualità dell'aria in modo che questa rientri all'interno degli standard ISO richiesti 25 alle apparecchiature utilizzate in questo settore. La camera di carico è costituita da:

- una vasca con apposite aperture per la ventilazione e circolazione forzata dell'aria;
 - una seconda porta scorrevole (45), preferibilmente in plexiglass o altro materiale trasparente che delimita il volume di lavoro all'interno del secondo alloggiamento (31);
 - almeno un piano inclinato, preferibilmente due piani inclinati, per il posizionamento dei reagenti non radioattivi;
- 5
- una interfaccia in materiale plastico, ad esempio in "white delrin" o simili, su cui innestare connettori monouso. Tale interfaccia può essere periodicamente sostituita a seconda delle esigenze di sintesi, della frequenza di utilizzo della macchina, del numero di cicli di sintesi eseguiti. L'interfaccia di innesto stessa può essere fornita in una confezione sterile
- 10
- da aprire all'interno del secondo alloggiamento (31), cioè in ambiente sterile ed in assenza di contaminazioni esterne.

Tutte le parti di questo sistema sono rimovibili e facilmente lavabili per garantire una pulizia ottimale del sistema. Le operazioni di montaggio e smontaggio dei singoli componenti sono semplici e richiedono tempi molto ridotti. L'operatore deve eseguire le seguenti operazioni:

- 15
- a. preparazione di aghi di inserzione e dei relativi tubi di connessione, preferibilmente in forma di kit monouso sterili;
 - b. apertura della seconda porta scorrevole (45);
 - c. montaggio di aghi di inserzione e dei relativi tubi di connessione sulla interfaccia del secondo alloggiamento (31) mediante attacchi rapidi, ad esempio del tipo comunemente noto con il nome di "luer lock"; la confezione sterile di aghi e tubazioni viene aperta solamente all'interno del secondo alloggiamento (31), dove la qualità dell'aria è controllata grazie alla presenza di un apposito sistema di trattamento dell'aria in modo tale che tutte le operazioni che avvengono al suo interno vengano effettuate in condizioni di atmosfera controllata sterile;
- 20

d. caricamento reagenti: l'operatore posiziona i singoli flaconi dei reagenti (10) sui piani inclinati. I piani inclinati consentono di posizionare diverse misure di flaconi disponibili in commercio, ad esempio flaconi con altezza fino a 75 mm e con diametro fino a 50 mm. Nella soluzione rappresentata sono disponibili dieci postazioni per flaconi dei reagenti (10), ma sarà evidente che il numero di postazione potrà essere cambiato in funzione delle esigenze della macchina di sintesi (18). I flaconi dei reagenti (10) vengono disposti su piani inclinati per garantire un posizionamento ottimale e per garantire il mantenimento della loro posizione durante tutto il periodo di sintesi del radiofarmaco;

5 e. chiusura portella scorrevole.

10 Una serie di sensori, uno per ogni postazione, rileva la presenza del corretto reagente, come precedentemente descritto. Allo stesso modo una seconda serie di sensori rileva la effettiva chiusura della seconda porta scorrevole (45). L'interfaccia utente (14) potrà guidare l'operatore nelle operazioni di predisposizione e verificare il corretto posizionamento dei reagenti, ad esempio mediante illuminazione della postazione entro la quale inserire un

15 determinato reagente e mediante scanner ottico della etichetta del flacone o della sua confezione. Saranno possibili anche mezzi di identificazione automatica mediante etichette di identificazione dei flaconi in radiofrequenza. Solo a seguito della verifica del corretto inserimento dei flaconi e della chiusura della seconda porta scorrevole (45), il processo di sintesi può essere avviato. La seconda porta scorrevole (45) può essere dotata di mezzi di

20 bloccaggio della apertura che consentono l'apertura della stessa solo in corrispondenza delle fasi di caricamento o scaricamento dei flaconi, impedendo, quindi, l'accesso al secondo alloggiamento (31) durante le fasi di sintesi, di pulizia della macchina.

Come precedentemente spiegato, una volta terminato il ciclo di sintesi del radiofarmaco la cartuccia (8) esaurita deve essere espulsa dalla macchina di sintesi (18) e posizionata in

25 quarantena in attesa del suo completo decadimento radioattivo. Queste operazioni devono

ovviamente essere condotte in condizioni di assoluta sicurezza per l'operatore. Per poter raggiungere questi obiettivi è stato inserito all'interno della macchina di sintesi (18) un volume di stoccaggio per le cartucce (8) da eliminare. Il volume di stoccaggio consiste (Fig. 11, Fig. 12, Fig. 13, Fig. 14, Fig. 15, Fig. 16) in un terzo alloggiamento (33) formato da un contenitore schermato (42) di dimensioni compatibili con quelle della cartuccia (8). Il contenitore schermato (42) è ospitato entro un cassetto (41) inseribile ed estraibile dal telaio (36) della struttura della macchina di sintesi (18). L'operatore deve quindi eseguire le seguenti operazioni:

- I. aprire il cassetto (41) scorrevole;
 - II. inserire il contenitore schermato (42) estraibile;
 - 10 III. collegare la prima porta scorrevole (43) schermata del contenitore schermato (42) estraibile ad un eventuale sistema automatico di apertura. La prima porta scorrevole (43) è una porta scorrevole schermata che normalmente viene mantenuta in posizione chiusa. Il contenitore schermato (42) viene aperto e chiuso solamente da parte della macchina di sintesi (18) mediante corrispondenti mezzi di attuazione del movimento di apertura e chiusura dello stesso, in condizioni di assenza di esposizione per l'operatore.
 - 15 Infatti il dispositivo di controllo (13) comanda l'apertura del contenitore schermato (42) solo quando è necessario procedere alla espulsione di una cartuccia (8) usata e procede immediatamente alla sua chiusura dopo che la cartuccia (8) è stata espulsa verso il contenitore schermato (42);
 - IV. chiudere il cassetto (41) scorrevole;
- L'operatore, quindi, deve solo aprire e chiudere il cassetto (41) scorrevole ed inserire il contenitore schermato (42) estraibile per lo stoccaggio delle cartucce (8). Alternativamente al ricorso ad un sistema automatico meccanizzato di apertura e chiusura della prima porta scorrevole (43) schermata, si può prevedere che essa sia mantenuta in posizione normalmente chiusa mediante un sistema di guide e molle e che quando l'operatore spinge il cassetto (41)

scorrevole entro il telaio (36), la prima porta scorrevole (43) schermata venga spinta in condizione di apertura mettendo in connessione il volume interno di stoccaggio delle cartucce (8) usate ed un condotto (52) di scarico (Fig. 23) perfettamente allineato con la apertura di imbocco del contenitore schermato (42). Le cartucce (8) cadono per gravità (Fig. 23) lungo un 5 percorso guidato o condotto (52) di scarico fino al contenitore schermato (42). Quando il cassetto (41) scorrevole della macchina di sintesi (18) viene aperto, la prima porta scorrevole (43) schermata si richiude. L'apertura del contenitore schermato (42) interno può essere effettuata solo in seguito al corretto allineamento del cassetto (41) scorrevole e del condotto 10 (52) di scarico. Tale allineamento può essere verificato tramite una apposita rete di sensori che monitorano continuamente la posizione del cassetto (41) scorrevole della prima porta scorrevole (43) schermata e la presenza del contenitore schermato (42) entro il cassetto (41) scorrevole.

Vantaggiosamente, dunque, lo scarico delle cartucce (8) usate avviene senza alcun contatto con l'operatore, il quale sarà avvisato dalla interfaccia utente (14) relativamente alla 15 necessità di rimuovere il contenitore schermato (42) una volta che esso è pieno. Ad esempio si potrà prevedere che il contenitore schermato (42) venga rimosso quando esso è pieno per sostituirlo con un altro contenitore schermato (42) vuoto. Il contenitore schermato (42) pieno rimosso dalla macchina di sintesi (18) potrà essere vantaggiosamente immagazzinato in attesa 20 del tempo di decadimento previsto oppure potrà essere immagazzinato per essere direttamente consegnato agli operatori che si occupano dello smaltimento dei materiali radioattivi.

Il cassetto (41) scorrevole può essere dotato di mezzi di bloccaggio della apertura che consentono l'apertura dello stesso solo in corrispondenza delle fasi di sostituzione del contenitore schermato (42) oppure che bloccano la sua apertura dopo l'avvio di una fase di sintesi, impedendo, quindi, che possa verificarsi uno scarico della cartuccia (8) usata in 25 assenza del contenitore schermato (42).

La camera calda o seconda cella (2), cioè la parte della macchina di sintesi (18) entro la quale vengono trattati gli elementi radioattivi, è costituita da due involucri di lamiera costituenti il telaio (36) della macchina di sintesi (18) tra i quali viene inserita una schermatura realizzata in piombo oppure in tungsteno. Le parti interne della macchina di sintesi (18) possono 5 essere facilmente rimosse per mezzo di pannelli (39) di accesso per una semplice manutenzione e pulizia. La parte superiore della camera calda o seconda cella (2) è caratterizzata (Fig. 17) dalla presenza di un vano di inserzione (34) dotato (Fig. 18) di una porta di accesso comprendente una prima paratia (48) ed una seconda paratia (49) scorrevoli, realizzate anch'esse in piombo o in tungsteno per mantenere la schermatura completa della 10 camera calda o seconda cella (2). In pratica il vano di inserzione (34) atto alla introduzione di detta cartuccia (8) di sintesi è dotato di almeno uno schermo bloccante le radiazioni in cui lo schermo è scorrevole tra almeno due posizioni delle quali una posizione di apertura che consente l'introduzione della cartuccia (8) di sintesi ed una posizione di chiusura impendente l'accesso al vano di inserzione (34). La porta di accesso a doppia paratia (48, 49) può essere 15 velocemente rimossa per consentire un rapido accesso all'interno della macchina. All'interno della camera calda o seconda cella (2) vi sono (Fig. 18) le elettrovalvole (65) e le pompe con annessi serbatoi (51) di accumulo per gestire il ciclo di sintesi ed i mezzi di movimentazione (24) a spinta verticale per realizzare la connessione a tenuta idraulica tra il connettore fluidico (7) e la cartuccia (8) di sintesi.

20 Le operazioni che devono essere compiute dall'operatore al momento di impostare il ciclo di lavoro della macchina sono le seguenti:

- A. predisporre la cartuccia (8) di sintesi: ogni cartuccia (8) di sintesi è destinata alla sintesi di uno specifico tipo di radiofarmaco. La cartuccia (8) di sintesi viene fornita in confezione sterile e sigillata ed è preferibilmente monouso;
- B. aprire (Fig. 17) la prima porta scorrevole (44) di accesso al vano sterile (46);

- C. inserire la confezione sigillata della cartuccia (8) di sintesi all'interno dell'area di carico del vano sterile (46), in cui vi è un regime di aria controllata sterile ottenuto per mezzo dei mezzi di adduzione dell'aria o feritoie (47);
- D. aprire la confezione sigillata della cartuccia (8) di sintesi: grazie al regime di aria controllata sterile si evitano vantaggiosamente contaminazioni della cartuccia (8) di sintesi e, quindi, del radiofarmaco prodotto;
- E. inserire la cartuccia (8) di sintesi all'interno della macchina di sintesi (18) per mezzo del vano di inserzione (34) facendo attenzione ad inserirlo secondo il corretto verso di inserzione: tale operazione è semplice ed intuitiva grazie alla forma della cartuccia (8) di sintesi ed alla presenza di apposite guide;
- F. chiudere la prima porta scorrevole (44);
- G. avviare il ciclo di sintesi;
- L'inserzione della cartuccia (8) di sintesi avviene in corrispondenza del vano di inserzione (34), il quale si presenta (Fig. 18. Fig. 27, Fig. 28) con le paratie (48, 49) in una prima posizione (Fig. 27, Fig. 28) in cui la prima paratia (48) è in posizione ritratta, rendendo il vano di inserzione (34) accessibile superiormente, e con la seconda paratia (49) in posizione estratta, rendendo il vano di inserzione (34) inferiormente chiuso. Quindi, in pratica, l'operatore inserisce la cartuccia di sintesi in modo che essa poggi sulla (Fig. 19) seconda paratia (49). Quando l'operatore avvia il ciclo di sintesi, la macchina di sintesi (18) tramite il dispositivo di controllo (13) esegue le seguenti operazioni:

- chiusura (Fig. 20, Fig. 29, Fig. 30) della prima paratia (48) mobile esterna della seconda cella (2) o camera calda: le paratie (48, 49) si portano in una seconda posizione (Fig. 29, Fig. 30) in cui la prima paratia (48) della macchina trasla portandosi al di sopra della cartuccia (8) di sintesi. La traslazione della prima paratia (48) avviene in modo automatico per mezzo di un azionamento (50) controllato dal dispositivo di controllo (13)

della macchina di sintesi (18). La traslazione della prima paratia (48) è costantemente monitorata grazie all'ausilio di appositi sensori. Tale operazione avviene in condizioni di assoluta sicurezza per l'operatore, che non può interagire con le varie parti in movimento della macchina grazie alla presenza della prima porta scorrevole (44). La cartuccia (8) di sintesi si trova ora tra la prima paratia (48) e la seconda paratia (49). Preferibilmente le due paratie (48, 49) si muovono assieme essendo reciprocamente vincolate per mezzo di spine di connessione meccanica in tungsteno;

- 5 - apertura (Fig. 20, Fig. 31, Fig. 32) della seconda paratia (49): la prima paratia (48) e la seconda paratia (49) vengono mosse dal mezzo di azionamento (50) per portarsi in una terza posizione (Fig. 31, Fig. 32) in cui la prima paratia (48) viene ulteriormente traslata ma mantiene ancora una condizione di chiusura del vano di inserzione (34) e la seconda paratia (49), invece, si porta in una posizione in cui il vano di inserzione (34) risulta inferiormente aperto. La cartuccia (8) di sintesi si muove per gravità cadendo verso il basso all'interno del vano di inserzione (34) fino a raggiungere un apposito supporto (Fig. 10 33) realizzato nella forma di due aste (61) di sostegno poste all'interno della seconda cella (2);
- 15 - predisposizione del sistema alla suzione: la prima paratia (48) e la seconda paratia (49) vengono mosse dal mezzo di azionamento (50) tornando alla posizione precedente in cui (Fig. 21, Fig. 29, Fig. 30) entrambe le paratie (48, 49) chiudono il vano di inserzione (34) in modo che la seconda paratia (49) si trovi superiormente alla cartuccia (8) di sintesi fungendo da controbattuta per la stessa durante la fase di accoppiamento con il connettore fluidico (7);
- 20 - Centratura della cartuccia (8) di sintesi: la cartuccia (8) di sintesi viene allineata alla testa di spinta (59) comprendente il connettore fluidico (7). La testa di spinta (59) potrà comprendere condotti interni per portare i reagenti, la soluzione con radioisotopo, il 25

radiofarmaco, i prodotti di scarto al connettore fluidico (7) oppure si potranno realizzare connessioni con tubazioni (19) inferiormente al connettore fluidico (7), come precedentemente descritto, in modo che la porzione superiore del connettore fluidico (7) sia destinata alla connessione con la cartuccia (8) e la porzione inferiore del connettore fluidico (7) sia destinata alla connessione con le tubazioni (19), che non sono state rappresentate per semplicità illustrativa. Le aste (61) di sostegno che supportano la cartuccia (8) di sintesi sono dotate di fori di allineamento (Fig. 33) che corrispondono a fori di allineamento presenti sulla cartuccia (8) di sintesi e che sono dotati di invito, ad esempio in forma di svasatura. La testa di spinta (59) è dotata di spine (60) di centratura.

La testa di spinta (59) viene comandata dai mezzi di movimentazione (24) in salita verso la cartuccia (8) di sintesi e le spine (60) di centratura penetrano nei fori di allineamento delle aste (61) di sostegno per fuoriuscire dal lato opposto ed inserirsi nei fori di allineamento della cartuccia (8) di sintesi. La seconda paratia (49) si trova superiormente alla cartuccia (8) di sintesi e funge da controbattuta per la stessa durante la fase di accoppiamento con il connettore fluidico (7) durante il movimento di salita della testa di spinta (59);

- Connessione idraulica: la testa di spinta (59) viene fatta salire (Fig. 22) ulteriormente e la cartuccia (8) di sintesi entra in condizione di controbattuta con la seconda paratia (49) di modo che una o più guarnizioni di tenuta presenti sulla cartuccia (8) di sintesi vengono compresse ottenendo la condizione di tenuta;
- Sintesi: la macchina attiva e realizza il ciclo di sintesi;

Terminata la sintesi del radiofarmaco, la macchina di sintesi (18) espelle la cartuccia (8) di sintesi esausta e viene automaticamente predisposta alla realizzazione di un nuovo processo di sintesi. In particolare vengono eseguite le seguenti operazioni:

- interruzione della connessione idraulica: la testa di spinta (59) viene ritratta, e la presenza delle aste (61) di sostegno facilita l'arretramento del connettore fluidico (7) e il raggiungimento di una condizione in cui la cartuccia (8) di sintesi risulta libera ed in condizione di appoggio sulle aste (61) di sostegno;
- 5 - Traslazione della cartuccia (8) di sintesi: la seconda paratia (49) si muove (Fig. 23) verso la prima posizione (Fig. 27, Fig. 28) delle paratie spingendo la cartuccia (8) di sintesi per mezzo di un apposito dente (53) di spinta posto (Fig. 23, Fig. 28) inferiormente alla seconda paratia (49). La spinta operata tramite il dente (53) di spinta della seconda paratia (49) porta la cartuccia (8) di sintesi nella zona di scarico. Sono ovviamente possibili anche altre forme di realizzazione del dente di spinta che potrà anche assumere la forma di una barra oblunga o una serie di denti consecutivi. La zona di scarico è costituita da un condotto (52) entro il quale la cartuccia (8) di sintesi cade per gravità fino a raggiungere il precedentemente descritto contenitore schermato (42) del terzo alloggiamento (33), entro il quale essa viene raccolta.
- 10 Mentre la cartuccia (8) di sintesi esausta viene scaricata, la prima paratia (48) viene riportata nella posizione iniziale (Fig. 27), in modo tale che si possa inserire una nuova cartuccia (8) di sintesi e la macchina di sintesi (18) è nuovamente pronta per un successivo ciclo di sintesi. La prima paratia (48) e la seconda paratia (49) possono essere mobili congiuntamente, come raffigurato, oppure possono essere mobili l'una indipendentemente dall'altra, essendo sufficiente fornire una coppia di azionamenti (50), ciascuno relativo alla movimentazione di una delle due paratie (48, 49).
- 15
- 20

Tutte le operazioni a partire dalla chiusura della prima paratia (48), a seguito della inserzione della cartuccia di sintesi (8) da parte dell'operatore, sono eseguite automaticamente dalla macchina di sintesi (18), senza intervento dell'operatore. Durante tutte le operazioni successive la camera calda o seconda cella (2) è continuamente isolata dall'ambiente

circostante, impedendo che si possano avere esposizioni alle radiazioni dell'operatore e/o dell'ambiente di lavoro. La camera calda o seconda cella (2) è, come precedentemente osservato, dotata anche di un sistema di ricircolo e purificazione dell'aria, con una conseguente possibilità di ulteriore riduzione dei rischi ai quali è sottoposto l'operatore.

- 5 Una volta terminata la fase di sintesi del radiofarmaco e scaricata la cartuccia di sintesi (8) esausta, la macchina di sintesi (18) è pronta per una nuova sintesi, che potrà essere relativa al medesimo radiofarmaco oppure ad un radiofarmaco differente. E' possibile che il ciclo di sintesi riprenda immediatamente, con il semplice inserimento di una nuova cartuccia di sintesi (8). La ripresa del ciclo di sintesi viene bloccata se sussistono una o più tra le seguenti
10 condizioni:
- a) contenitore schermato (42) del terzo alloggiamento (33) pieno, cioè il contenitore schermato (42) non è in grado di ospitare ulteriori cartucce di sintesi (8): il contenitore schermato (42) può essere configurato e strutturato con una capacità variabile, a seconda delle esigenze del cliente. Sono infatti disponibili contenitori schermati (42) con
15 una capacità da 5 a 10 cartucce di sintesi (8) ma si possono fornire anche contenitori schermati (42) con capacità maggiore. Se il contenitore schermato (42) è pieno, allora esso deve essere sostituito con un altro contenitore schermato (42) vuoto prima di procedere con una nuova fase di sintesi. Il dispositivo di controllo (13) monitora il livello
20 di riempimento del contenitore schermato (42) in modo tale da avvisare l'operatore della necessità di sostituzione e del blocco delle ulteriori operazioni di sintesi fino alla sua sostituzione. Il controllo del livello di riempimento del contenitore schermato (42) può essere fatto mediante appositi sensori e/o tenendo conto del numero di operazioni di scarico effettuate;

- b) flacone di raccolta dei prodotti di scarto (12) liquidi pieno. Il controllo del livello di riempimento del flacone di raccolta dei prodotti di scarto (12) può essere fatto mediante appositi sensori;
 - c) flacone del radiofarmaco (28) pieno;
- 5 d) necessità di sintesi di un radiofarmaco (26) differente rispetto a quello sintetizzato in precedenza e contenuto nel flacone del radiofarmaco (28);
- e) esaurimento della soluzione con radioisotopo (27) o del precursore radioattivo contenuti nel flacone della soluzione con il radioisotopo (29);
 - f) esaurimento del ciclo di lavoro o altre situazioni che prevedano la rimozione del recipiente schermato del farmaco che costituisce il prodotto finito della sintesi, ad esempio per necessità di manutenzione o avvenuta sintesi del radiofarmaco nelle quantità richieste;
 - 10 g) esaurimento di uno o più dei reagenti (32) non radioattivi contenuti nei flaconi dei reagenti (10).
- 15 Vengono ora analizzate le operazioni da effettuare per ognuna di queste eventualità.
- Nel caso a), cioè in cui il contenitore schermato (42) del terzo alloggiamento (33) è pieno, l'operatore riceve un avviso dalla macchina, che impedisce di procedere nella sintesi di altri farmaci o porzione di farmaci. Il contenitore schermato (42) viene automaticamente chiuso, se sono previsti mezzi di chiusura automatici o in alternativa la chiusura avviene nella prima fase 20 della estrazione del cassetto mediante mezzi meccanici di ritorno a molla della chiusura (43) di schermatura. Nel caso di ricorso a mezzi di chiusura automatici, l'apertura del cassetto (41) non può essere effettuata fino a quando non è avvenuta la schermatura del contenitore schermato (42) mediante la chiusura (43), essendo previsti mezzi automatici di blocco della estrazione controllati dal dispositivo di controllo (13) ed eventuali mezzi sensori di rilevamento della 25 avvenuta chiusura. Quando l'estrazione del cassetto (41) è abilitata, l'interfaccia utente (14)

avvisa l'operatore e l'operatore (Fig. 11, Fig. 14) apre il cassetto (41), scollega il contenitore schermato (42) entro il quale avverrà il decadimento e lo rimuove dalla propria sede per procedere alla inserzione di un nuovo contenitore schermato (42), come già spiegato in precedenza. Nel caso b), cioè in cui il flacone di raccolta dei prodotti di scarto (12) liquidi è
5 pieno, l'operatore apre (Fig. 11, Fig. 13) in condizioni di sicurezza la porta del primo alloggiamento (30) contenente i flaconi degli elementi radioattivi (12, 28, 29), l'operatore rimuove l'ago di prelievo (38) dal flacone di raccolta dei prodotti di scarto (12), l'operatore chiude il flacone di raccolta dei prodotti di scarto (12) utilizzando appositi strumenti e senza che vi siano pericoli di esposizione, l'operatore estrae la porzione di piano scorrevole (64) che
10 contiene il flacone di raccolta dei prodotti di scarto (12) e rimuove lo stesso sostituendolo con un nuovo recipiente vuoto previa eventuale sostituzione dell'ago di prelievo (38) e/o del tubo di suzione agendo sui connettori rapidi preferibilmente di tipo "luer lock". Nei casi c), in cui il flacone del radiofarmaco (28) è pieno, d) in cui si ha la necessità di sintesi di un radiofarmaco (26) differente, e) in cui si ha l'esaurimento della soluzione con radioisotopo (27) o del
15 precursore radioattivo, f) in cui si è esaurito il ciclo di lavoro, si procederà in maniera del tutto analoga a quella descritta con riferimento al caso b), agendo sul rispettivo flacone (12, 28, 29) che deve essere sostituito. Nel caso g), cioè in cui si è verificato l'esaurimento di uno o più dei reagenti (32) non radioattivi contenuti nei flaconi dei reagenti (10), l'operatore apre (Fig. 11) la
20 seconda porta scorrevole (45), rimuove il flacone dei reagenti (10) da sostituire, eventualmente rimuove l'ago ed il tubo di suzione e procede con l'inserimento di un nuovo flacone dei reagenti (10) secondo le modalità descritte in precedenza.

Vantaggiosamente, come sarà apprezzato dagli esperti del settore a seguito della lettura della presente descrizione, la macchina di sintesi (18) secondo la presente invenzione è caratterizzata dalla presenza di sistemi di architettura semplice, consentendo così lo svolgimento delle operazioni di manutenzione e pulizia in modo semplice ed efficace. Questo
25

comporta ulteriori benefici per il fatto che la maggiore semplicità di gestione e controllo porta anche ad un minore tasso di malfunzionamenti. La macchina è caratterizzata da sistemi in cui l'operatore non deve intervenire direttamente, con un minore rischio di esposizione alle radiazioni. La macchina risulta semplice ma anche funzionale: il numero delle operazioni è ridotto al minimo indispensabile, le singole operazioni possono essere tra loro combinate. La macchina è versatile: sostituendo la cartuccia (8) di sintesi e agendo sulla sola sequenza delle operazioni di allestimento, che non cambiano in funzione del radiofarmaco da sintetizzare, è possibile utilizzare la macchina in molteplici processi di sintesi anche molto differenti tra di loro.

La macchina è conforme a tutti gli standard richiesti ed imposti, ed anzi la struttura inventiva consente di migliorare notevolmente le condizioni operative e diminuire i rischi a carico dell'operatore. La macchina garantisce la possibilità di stoccare i rifiuti radioattivi fino al decadimento completo e grazie al sistema di carico/scarico della macchina non sono necessari tempi morti per l'attesa del decadimento radioattivo.

In conclusione la presente invenzione riguarda una macchina di sintesi (18) di radiofarmaci dotata di una serie di cartucce (8) di sintesi intercambiabili in cui si forniscono differenti cartucce, ciascuna adatta alla sintesi di un rispettivo radiofarmaco, rendendo la macchina di sintesi (18) massimamente versatile ed adatta alla sintesi di radiofarmaci anche molto differenti tra di loro. Terminato l'utilizzo di una cartuccia (8) di sintesi, essa viene scaricata nel terzo alloggiamento (33) dove può avvenire la quarantena in attesa del completo decadimento radioattivo oppure che può essere dotato di contenitore schermato (42) rimovibile per consentire che il decadimento delle cartucce avvenga senza impegnare la macchina nel caso in cui il contenitore schermato (42) sia pieno.

La cartuccia (8) di sintesi viene connessa automaticamente al circuito idraulico della macchina di sintesi (18) mediante il sistema di spinta precedentemente descritto il quale spinge una testa di spinta (59), contro una guarnizione della cartuccia (8) di sintesi realizzando la

connessione con il connettore fluidico (7). In questo modo la guarnizione viene pressata e si ottiene la continuità idraulica tra la cartuccia (8) di sintesi ed il connettore fluidico (7) della macchina. Un sistema a doppia paratia mobile (48, 49) impedisce che vi siano emissioni non desiderate di radioattività verso l'ambiente.

5 In particolare, con riferimento ai mezzi di movimentazione (24) essi sono composti (Fig. 26) da:

- testa di spinta (59) supportante il connettore fluidico (7);
- motore (56) di azionamento della movimentazione della testa di spinta (59);
- supporto (57) di innesto di un cursore (56) comandato in trazione e spinta mediante l'albero (66) del motore (56);
- base (67) dotata di scanalatura di scorrimento del cursore (56) e supportata da un telaio di supporto inferiore;
- perni di guida (58) della movimentazione verticale.

La testa di spinta (59) prevede due posizioni ottenibili comandando il motore (56), una prima
15 posizione in cui la testa di spinta (59) è in condizione ritratta o di riposo (Fig. 24) ed in cui lo spintore la mantiene in posizione ritratta con il connettore fluidico (7) in condizione di non contatto con la cartuccia (8) di sintesi, ed una seconda posizione in cui la testa di spinta (59) è in condizione estratta o di battuta (Fig. 25) e lo spintore spinge la testa di spinta (59) in modo da portare il connettore fluidico (7) in condizione di contatto con la cartuccia (8) di sintesi. Una volta
20 stabilito un contatto tra connettore fluidico (7) e cartuccia (8) di sintesi, lo spintore continua a muovere la testa di spinta (59) fino a quando la guarnizione della cartuccia (8) di sintesi viene schiacciata tra connettore fluidico (7) e cartuccia (8) di sintesi, garantendo la tenuta idraulica e la necessaria continuità di flusso dei circuiti.

Quando è necessario procedere alla rimozione della cartuccia (8) di sintesi esausta,
25 avviene il movimento opposto. La movimentazione avviene comandando in trazione o in

allontanamento il supporto (57) per mezzo del motore (56). Il movimento del supporto (57) si traduce in un corrispondente movimento del cursore (55), il quale, essendo guidato entro la scanalatura (54) della base (67), trasmette il movimento alla base, la quale si solleva in virtù della inclinazione della scanalatura (54) rispetto alla direzione di trazione e/o spinta. Il
5 movimento della base (67) è guidato dai perni di guida (58) della movimentazione verticale.

Come sarà prontamente apprezzato dagli esperti del settore, il sistema di accoppiamento tra connettore fluidico (7) supportato dalla testa di spinta (59) e cartuccia (8) di sintesi, è un sistema caratterizzato da un numero ridotto di posizioni e di modalità di interazioni, in modo da ridurne il più possibile la complessità realizzativa e semplificare la gestione ed il
10 controllo. La semplicità del sistema, infine, garantisce un minore margine di errore con un grado di maggiore sicurezza per gli operatori.

In definitiva la presente invenzione riguarda un modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) per la sintesi di radiofarmaci (26) per l'uso in applicazioni diagnostiche di medicina nucleare umana o animale dotata di dispositivo di controllo (13) di automatizzazione. Il modulo di sintesi (5, 6, 7,
15 11, 19) è atto alla preparazione di un insieme di sintesi costituito dall'accoppiamento di un radioisotopo contenuto in una soluzione di radioisotopo (27) ad un farmaco mediante combinazione di reagenti (32), il modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) comprendente una serie di dispositivi di azionamento (5) di tipo fisso connessi mediante tubazioni (19) a primi mezzi di immagazzinamento (10) dei reagenti (32) e a secondi mezzi di immagazzinamento (29) della
20 soluzione di radioisotopo (27). Il modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) comprende un connettore fluidico (7) connesso ai dispositivi di azionamento (5) per mezzo delle tubazioni (19). Il connettore fluidico (7) è strutturato per accoppiamento in condizione di tenuta con almeno una cartuccia (8) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) in cui tale cartuccia (8) di sintesi è di tipo intercambiabile ed è selezionata tra una serie di cartucce (8) di sintesi fluidiche in cui
25 ciascuna di tali cartucce (8) di sintesi fluidiche è configurata con componenti e circuito (22)

fluidico di interconnessione per realizzare la sintesi di un radiofarmaco (26) selezionato da un gruppo di radiofarmaci comprendente radiofarmaci di sintesi di differenti radioisotopi e/o di radioisotopi con differenti farmaci.

La presente invenzione riguarda anche (Fig. 6, Fig. 7, Fig. 8, Fig. 9, Fig. 10) un metodo
5 per la sintesi di radiofarmaci (26) per l'uso in applicazioni diagnostiche di medicina nucleare umana o animale mediante macchina di produzione di radiofarmaci (18). Il metodo comprende una fase di preparazione entro un modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) di un insieme di sintesi costituito dall'accoppiamento di un radioisotopo contenuto in una soluzione di radioisotopo (27) ad un farmaco mediante combinazione di reagenti (32) e ulteriormente comprende una fase di
10 fornitura di una cartuccia (8) di sintesi fluidica di tipo intercambiabile selezionata tra una serie di cartucce (8) di sintesi fluidiche in cui ciascuna cartuccia (8) di sintesi fluidica è configurata con componenti e circuito (22) fluidico di connessione per realizzare la sintesi di un radiofarmaco (26) selezionato da un gruppo di radiofarmaci comprendente radiofarmaci di sintesi di differenti radioisotopi e/o di radioisotopi con differenti farmaci. In particolare il metodo per la sintesi di
15 radiofarmaci (26) secondo la presente invenzione comprende una fase di accoppiamento tra la cartuccia (8) di sintesi fluidica e un connettore (7) fluidico, in cui tale fase di accoppiamento comporta l'accoppiamento tra i componenti ed il circuito (22) fluidico di connessione della cartuccia (8) e dispositivi di tipo fisso alloggiati entro il modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19). Particolarmente vantaggiosa è la soluzione in cui si prevede la presenza di una fase di
20 movimentazione di almeno una cartuccia (8) di sintesi da una posizione di prelievo di una cartuccia (8) di sintesi ad una posizione di inserzione della cartuccia (8) di sintesi in condizione di accoppiamento con il connettore fluidico (7). Ulteriormente si può prevedere che il metodo comprenda anche una fase di movimentazione di almeno una cartuccia (8) di sintesi da una posizione di inserzione della cartuccia (8) di sintesi in condizione di accoppiamento con il
25 connettore fluidico (7) ad una posizione di scarico della cartuccia (8) di sintesi usata.

Ulteriormente e vantaggiosamente si potrà prevedere la fornitura di diverse cartucce di sintesi, ciascuna adatta alla preparazione di un diverso radiofarmaco ed il metodo potrà prevedere una fase di identificazione automatica della cartuccia (8) di sintesi inserita, sia durante l'accoppiamento con il connettore fluidico sia in fase di inserzione della cartuccia nella 5 macchina mediante lettura e/o inserimento di un corrispondente codice della cartuccia (8) di sintesi, ad esempio mediante un codice a barre sulla confezione della cartuccia oppure mediante selezione dalla interfaccia utente. Vantaggiosamente il metodo potrà prevedere anche una fase di caricamento del programma di sintesi da parte del dispositivo di controllo (13) a seguito della fase di identificazione della cartuccia (8) di sintesi, ciascuna cartuccia (8) di 10 sintesi comprendente un corrispondente programma di sintesi abbinato alla cartuccia (8) di sintesi, ciascuna cartuccia (8) di sintesi e/o ciascun corrispondente programma di sintesi realizzante la sintesi di un corrispondente radiofarmaco selezionato da un gruppo di radiofarmaci sintetizzabili mediante tali cartucce (8) di sintesi. Ad esempio e senza limitazione il radioisotopo può essere selezionato dal gruppo consistente di Fluoro-18, Tecnezio-99, 15 Carbonio-11, Rame-64, Gallio-67, Iodio-123, Iodio-151, Azoto-13, Ossigeno-15, Rubidio-82, Tallio-201, Cromo-51, Iridio-192, Fosforo-32.

Ulteriormente la presente invenzione riguarda anche (Fig. 2) una cartuccia (8) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) per l'uso in applicazioni diagnostiche di medicina nucleare umana o animale mediante macchina di produzione di radiofarmaci (18), mediante 20 preparazione di un insieme di sintesi costituito dall'accoppiamento di un radioisotopo contenuto in una soluzione di radioisotopo (27) ad un farmaco mediante combinazione di reagenti (32). La cartuccia (8) di sintesi comprende mezzi di accoppiamento con un corrispondente connettore (7) fluidico, e la cartuccia (8) di sintesi comprende circuiti (22) fluidici di connessione, filtri fluidici (23), e, preferibilmente, almeno un microchip fluidico (21) di sintesi di un radiofarmaco 25 (26) per microreazione dei componenti costituenti detto radiofarmaco. La cartuccia di sintesi è

ulteriormente caratterizzata dal fatto di non incorporare al proprio interno componenti attivi di azionamento del flusso di detta soluzione di radioisotopo (27) e/o di detti reagenti (32), che sono vantaggiosamente tutti alloggiati nel modulo di sintesi o nella macchina di produzione di radiofarmaci, che in questo modo diventano componenti fissi e altamente sfruttabili per la
5 sintesi di una vastissima e virtualmente infinita serie di radiofarmaci.

Il modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) secondo la presente invenzione può essere vantaggiosamente strutturato per alloggiamento congiunto di almeno due cartucce (8) di sintesi fluidiche, preferibilmente per un numero maggiore di cartucce (Fig. 34). Nel corso della presente descrizione, quando ci si riferisce al contenimento congiunto di almeno due cartucce,
10 tale espressione deve essere intesa come comprendente sia il caso di contenimento di almeno due cartucce delle quali una cartuccia è la cartuccia destinata alla sintesi corrente del radiofarmaco e un'altra cartuccia è la cartuccia destinata alla sintesi del radiofarmaco successivo (fig. 34), sia il caso di contenimento di almeno due cartucce delle quali una cartuccia è la cartuccia destinata alla sintesi corrente del radiofarmaco e un'altra cartuccia è la cartuccia
15 precedentemente usata per la sintesi del radiofarmaco precedente che può essere alloggiata nel terzo alloggiamento (33), potendo essere presenti anche tre o più cartucce, delle quali una prima cartuccia è la cartuccia destinata alla sintesi corrente del radiofarmaco, una o più seconde cartucce sono le cartucce destinate alla sintesi di radiofarmaci successivi (fig. 34), una o più terze cartucce sono cartucce precedentemente usate per la sintesi di radiofarmaci
20 precedenti che possono essere alloggiate nel terzo alloggiamento (33). Ciascuna di tali almeno due cartucce (8) di sintesi fluidiche sarà configurata con componenti e circuito (22) fluidico di connessione per realizzare la sintesi di un radiofarmaco (26) selezionato da un gruppo di radiofarmaci comprendente radiofarmaci di sintesi di differenti radioisotopi e/o di radioisotopi con differenti farmaci. In questo modo il modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) diventa altamente
25 sfruttabile per la sintesi di una vastissima e virtualmente infinita serie di radiofarmaci.

Preferibilmente si prevede che il modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) comprenda (Fig. 3) mezzi di movimentazione (24) di almeno una di tali cartucce (8) di sintesi da una posizione di prelievo di una cartuccia (8) di sintesi ad una posizione di inserzione della cartuccia (8) di sintesi in condizione di accoppiamento con il connettore fluidico (7). Ulteriormente si prevede
5 che il modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) comprenda mezzi di movimentazione (24) di almeno una di tali cartucce (8) di sintesi da una posizione di inserzione della cartuccia (8) di sintesi in condizione di accoppiamento con il connettore fluidico (7) ad una posizione di scarico della cartuccia (8) di sintesi usata entro (Fig. 11, Fig. 14, Fig.15, Fig. 16) un vano di raccolta o terzo alloggiamento (33). I mezzi di movimentazione (24) per inserzione e per scarico della cartuccia
10 possono essere coincidenti oppure essere mezzi distinti svolgenti le due differenti funzioni. Preferibilmente il vano di raccolta è un vano schermato dalle radiazioni dotato di mezzi di chiusura dell'accesso azionabili automaticamente.

Preferibilmente il modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) comprende (Fig. 1, Fig. 11) un dispositivo di controllo (13), programmato per generare una sequenza di azionamento dei
15 dispositivi di azionamento (5) in funzione del tipo di cartuccia (8) di sintesi collegata mediante il connettore fluidico (7), tale dispositivo di controllo (13) essendo programmato per l'attivazione di sequenze di attivazione differenti in cui ciascuna sequenza di attivazione è associata ad una delle cartucce (8) di sintesi aventi una differente configurazione interna.

Il modulo di sintesi potrà essere configurato con mezzi di identificazione automatici o
20 semi-automatici della cartuccia (8) di sintesi inserita in condizione di accoppiamento con il connettore (7) fluidico e a seguito di tale identificazione di detta cartuccia (8) di sintesi, potrà caricare un corrispondente programma di sintesi abbinato alla cartuccia (8) di sintesi, come descritto in precedenza.

I dispositivi di azionamento (5) comprendono pompe ed elettrovalvole per la
25 realizzazione di un flusso della soluzione di radioisotopo (27) e dei reagenti (32) attraverso le

tubazioni (19) afferenti al connettore fluidico (7) di interconnessione con la cartuccia (8) di sintesi e per la realizzazione di un flusso del radiofarmaco dalla cartuccia (8) di sintesi a mezzi di raccolta del radiofarmaco. Il modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) preferibilmente comprende mezzi di monitoraggio (6) connessi almeno alla cartuccia (8) di sintesi mediante le tubazioni 5 (19) afferenti al connettore fluidico (7) di interconnessione con la cartuccia (8) di sintesi per verificare lo stato della reazione ed eventualmente effettuare corrispondenti correzioni al processo.

Come descritto, il modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) comprende una prima cella (1) ed una seconda cella (2). La prima cella (1) è una cella isolata dall'ambiente esterno ad atmosfera 10 controllata che comprende almeno una sede con chiusura ermetica di contenimento di flaconi dei reagenti (10) non radioattivi necessari al processo di sintesi. La seconda cella (2) è contenuta entro la prima cella (1), ed è una cella schermata dalle radiazioni contenente al proprio interno i dispositivi di azionamento (5), i flaconi di raccolta dei prodotti di scarto (12), la cartuccia (8) di sintesi ed il connettore (7) fluidico. Eventualmente (Fig. 5) la seconda cella (2) 15 può comprendere anche un primo alloggiamento (30) atto ad ospitare un flacone del radiofarmaco (28) sintetizzato e/o atto ad ospitare flacone della soluzione con il radioisotopo (29) e/o o atto ad ospitare flaconi di raccolta di prodotti di scarto (12). I flaconi dei reagenti possono essere ospitati in un secondo alloggiamento (31) esterno alla seconda cella (2), ad esempio, ma non necessariamente entro la prima cella (1), preferibilmente in ambiente sterile.

20 Ulteriormente (Fig. 34) si potrà prevedere un sistema di caricamento di più cartucce (8) in cui il vano di inserzione (34) è strutturato per alloggiare una serie di cartucce (8) impilate l'una sopra l'altra e comprende un blocco (68) atto a lasciare cadere la prima delle cartucce (8) impilate in corrispondenza della prima paratia (48) per procedere con il caricamento entro la seconda cella (2), come illustrato in precedenza.

La descrizione della presente invenzione è stata fatta con riferimento alle figure allegate in una forma di realizzazione preferita della stessa, ma è evidente che molte possibili alterazioni, modifiche e varianti saranno immediatamente chiare agli esperti del settore alla luce della precedente descrizione. Così, va sottolineato che l'invenzione non è limitata dalla
5 descrizione precedente, ma include tutte quelle alterazioni, modifiche e varianti in conformità con le annesse rivendicazioni.

p. Il richiedente

Il mandatario D'AGOSTINI dr. Giovanni

10

RIVENDICAZIONI

1. Metodo di funzionamento di macchina o modulo di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) per l'uso in applicazioni diagnostiche di medicina nucleare umana o animale, detto metodo di sintesi essendo automatico e controllato da un dispositivo di controllo (13), detto metodo comprendente una fase di preparazione entro un modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) di un insieme di sintesi costituito dall'accoppiamento di un radioisotopo contenuto in una soluzione di radioisotopo (27) ad un farmaco mediante combinazione di reagenti (32) secondo un programma di sintesi caratterizzato dal fatto che comprende:
 - una fase di fornitura di almeno una cartuccia (8) di sintesi fluidica di tipo intercambiabile selezionata tra una serie di dette cartucce (8) di sintesi fluidiche in cui ciascuna di dette cartucce (8) di sintesi fluidiche è configurata con componenti e circuito (22) fluidico di connessione per realizzare la sintesi di detto radiofarmaco (26) selezionato da un gruppo di radiofarmaci comprendente radiofarmaci di sintesi di differenti radioisotopi e/o di radioisotopi con differenti farmaci
 - una fase di accoppiamento tra detta cartuccia (8) di sintesi fluidica ed un connettore (7) fluidico, detta fase di accoppiamento comportante l'accoppiamento tra detti componenti e detto circuito (22) fluidico di connessione di detta cartuccia (8) e dispositivi di azionamento (5) di tipo fisso alloggiati entro detto modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19)
 - una fase di movimentazione di detta cartuccia (8) di sintesi da una posizione di prelievo di detta cartuccia (8) di sintesi ad una posizione di inserzione di detta cartuccia (8) di sintesi in condizione di accoppiamento con detto connettore fluidico (7).
2. Metodo di funzionamento di macchina o modulo di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo la rivendicazione precedente caratterizzato dal fatto che comprende una fase di movimentazione di almeno una cartuccia (8) di sintesi da una posizione di inserzione di detta cartuccia (8) di sintesi in condizione di accoppiamento con detto connettore fluidico (7) ad una

posizione di scarico di detta cartuccia (8) di sintesi dopo il suo uso entro un vano di raccolta o terzo alloggiamento (33).

3. Metodo di funzionamento di macchina o modulo di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo le rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto che comprende le seguenti fasi:

- 5 a) predisposizione iniziale comprendente:
- i) allestimento di una o più di dette cartucce (8) di sintesi e di flaconi di reagenti (10)
 - ii) eventuale verifica dell'identità dell'operatore e verifica del fatto che sia un operatore abilitato all'utilizzo di detto modulo di sintesi
 - 10 iii) preparazione di mezzi di adduzione del radio isotopo
 - iv) preparazione di mezzi di raccolta del radiofarmaco in uscita
 - v) preparazione di flaconi di raccolta di prodotti di scarto (12)
 - vi) eventuale misurazione della attività del radio isotopo
- 15 b) sterilizzazione di detto modulo di sintesi mediante attivazione di mezzi di sterilizzazione (25)
- c) caricamento di sostanze di sintesi in detti flaconi di reagenti (10) comprendente:
- i) apertura di un vano di inserimento di detti flaconi di reagenti (10)
 - ii) eventuale pulizia di detto vano di inserimento di detti flaconi di reagenti (10)
 - 10 iii) eventuale sostituzione di aghi di prelievo di detti reagenti da detti flaconi di reagenti (10)
 - iv) inserimento o sostituzione di detti flaconi di reagenti (10)
 - v) chiusura di detto vano di inserimento di detti flaconi di reagenti (10)
 - vi) inserimento di detti aghi di prelievo di reagenti entro detti flaconi di reagenti (10)
- 25 d) caricamento di una o più di dette cartucce (8) di sintesi, comprendente:

- i) apertura di un vano di inserimento di dette cartucce (8) di sintesi
- ii) eventuale pulizia di detto vano di inserimento di dette cartucce (8) di sintesi
- iii) inserimento di una o più di dette cartucce (8) di sintesi in corrispondenza di mezzi di movimentazione (24) di dette cartucce (8) di sintesi
- 5 iv) chiusura di detto vano di inserimento di dette cartucce (8) di sintesi
- e) blocco di sistemi di chiusura degli accessi a detti vani di caricamento e di vani di scaricamento e attivazione di mezzi di circolazione dell'aria (3), generatore di pressione negativa (4), detti mezzi di sterilizzazione (25)
- f) attivazione di detti mezzi di movimentazione (24) di dette cartucce (8) di sintesi con movimentazione di almeno una cartuccia (8) di sintesi da una posizione di prelievo di detta cartuccia (8) di sintesi ad una posizione di inserzione di detta cartuccia (8) di sintesi in condizione di accoppiamento con detto connettore fluidico (7)
- 10 g) sintesi di detto radiofarmaco (26) mediante attivazione di detti dispositivi di azionamento (5) che sono controllati da parte di detto dispositivo di controllo (13) sulla base di un programma di sintesi
- 15 h) attivazione di un processo di pulizia di detto modulo di sintesi comprendente:
 - i) attivazione di un processo di pulizia di detto modulo di sintesi comportante il lavaggio delle parti fisse di detto modulo di sintesi mediante flussaggio con solvente
 - 20 ii) attivazione di detti mezzi di movimentazione (24) di dette cartucce (8) di sintesi rimuoventi detta cartuccia (8) di sintesi da detta condizione di accoppiamento con detto connettore fluidico (7) e portandola ad una posizione di scarico di detta cartuccia (8) di sintesi usata

- iii) eventuale attivazione di detti mezzi di movimentazione (24) di dette cartucce (8) di sintesi con movimentazione di almeno una nuova cartuccia (8) di sintesi da detta posizione di prelievo di detta cartuccia (8) di sintesi ad una posizione di inserzione di detta cartuccia (8) di sintesi in condizione di accoppiamento con detto connettore fluidico (7).
- 5
4. Metodo di funzionamento di macchina o modulo di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto che comprende una fase di caricamento di detto programma di sintesi da parte di detto dispositivo di controllo (13) a seguito di detta fase di identificazione di detta cartuccia (8) di sintesi, ciascuna cartuccia (8) di sintesi comprendente un corrispondente programma di sintesi abbinato a detta cartuccia (8) di sintesi, ciascuna cartuccia (8) di sintesi e/o ciascun corrispondente programma di sintesi realizzante la sintesi di un corrispondente radiofarmaco selezionato da un gruppo di radiofarmaci sintetizzabili mediante dette cartucce (8) di sintesi.
- 10
5. Metodo di funzionamento di macchina o modulo di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto che detto radioisotopo è selezionato dal gruppo consistente di Fluoro-18, Tecnezio-99, Carbonio-11, Rame-64, Gallio-67, Iodio-123, Iodio-151, Azoto-13, Ossigeno-15, Rubidio-82, Tallio-201, Cromo-51, Iridio-192, Fosforo-32.
- 15
6. Metodo di funzionamento di macchina o modulo di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto che comprende una fase di generazione di una sequenza di azionamento di detti dispositivi di azionamento (5) in funzione del tipo di detta cartuccia (8) di sintesi collegata mediante detto connettore fluidico (7), detto dispositivo di controllo (13) essendo programmabile per generare detta sequenza di azionamento, detto dispositivo di controllo (13) essendo programmabile per l'attivazione di
- 20

sequenze di attivazione differenti in cui ciascuna sequenza di attivazione è associata ad una di dette cartucce (8) di sintesi aventi una differente configurazione interna.

7. Metodo di funzionamento di macchina o modulo di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto che comprende
5 una fase di identificazione di detta cartuccia (8) di sintesi operata per mezzo di mezzi di identificazione automatici o semi-automatici di detta cartuccia (8) di sintesi inserita o da inserire, preferibilmente mediante identificazione in radiofrequenza e/o mediante lettura e/o inserimento di un corrispondente codice di detta cartuccia (8) di sintesi.
8. Metodo di funzionamento di macchina o modulo di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26)
10 secondo la rivendicazione precedente caratterizzato dal fatto che comprende una fase di caricamento di un programma di sintesi abbinato a detta cartuccia (8) di sintesi, ciascuna cartuccia (8) di sintesi e/o ciascun corrispondente programma di sintesi realizzante la sintesi di un corrispondente radiofarmaco selezionato da un gruppo di radiofarmaci sintetizzabili mediante dette cartucce (8) di sintesi, detto dispositivo di controllo (13) comandante
15 l'azionamento di detti dispositivi di azionamento (5) secondo detto programma di sintesi.
9. Macchina (18) di sintesi comprendente un modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) per la sintesi di radiofarmaci (26) per l'uso in applicazioni diagnostiche di medicina nucleare umana o animale operante secondo il metodo in conformità con una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, detto modulo di sintesi essendo dotato di detto dispositivo di controllo (13) di automatizzazione,
20 detto modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) essendo atto alla preparazione di un insieme di sintesi costituito dall'accoppiamento di detto radioisotopo contenuto in una soluzione di radioisotopo (27) a detto farmaco mediante combinazione di detti reagenti (32), detto modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) comprendente una serie di dispositivi di azionamento (5) di tipo fisso connessi mediante tubazioni (19) a primi mezzi di immagazzinamento (10) di detti reagenti (32) e a
25 secondi mezzi di immagazzinamento (29) di detta soluzione di radioisotopo (27) caratterizzata

- dal fatto che detto modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) comprende detto connettore fluidico (7) connesso a detti dispositivi di azionamento (5) per mezzo di dette tubazioni (19), detto connettore fluidico (7) essendo strutturato per accoppiamento in condizione di tenuta con almeno una di dette cartucce (8) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) in cui detta 5 cartuccia (8) di sintesi è di tipo intercambiabile ed è selezionata tra una serie di cartucce (8) di sintesi fluidiche in cui ciascuna di dette cartucce (8) di sintesi fluidiche è configurata con componenti e circuito (22) fluidico di connessione per realizzare la sintesi di un radiofarmaco (26) selezionato da un gruppo di radiofarmaci comprendente radiofarmaci di sintesi di differenti radioisotopi e/o di radioisotopi con differenti farmaci.
- 10 10. Macchina (18) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo la rivendicazione precedente caratterizzata dal fatto che detto modulo di sintesi (5, 6, 7, 11) comprende mezzi di movimentazione di almeno una di dette cartucce (8) di sintesi da una posizione di prelievo in un vano di inserzione (34) di una cartuccia (8) di sintesi ad una posizione di inserzione di detta cartuccia (8) di sintesi in condizione di accoppiamento con detto connettore fluidico (7).
- 15 11. Macchina (18) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo la rivendicazione precedente caratterizzata dal fatto che detto vano di inserzione (34) è configurato e strutturato come un sistema di caricamento di più cartucce (8) in cui detto vano di inserzione (34) è strutturato per alloggiare una serie di cartucce (8) impilate l'una sopra l'altra e comprende un blocco (68) atto a lasciare cadere la prima di dette cartucce (8) impilate in corrispondenza di 20 detti mezzi di movimentazione per procedere con il caricamento di detta cartuccia (8) di sintesi.
12. Macchina (18) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti da 10 a 11 caratterizzata dal fatto che detto vano di inserzione (34) atto alla introduzione di detta cartuccia (8) di sintesi è dotato di almeno uno schermo bloccante le radiazioni, detto schermo essendo scorrevole tra almeno due posizioni delle quali una

posizione di apertura che consente l'introduzione di detta cartuccia (8) di sintesi ed una posizione di chiusura impedente l'accesso a detto vano di inserzione (34).

13. Macchina (18) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo la rivendicazione precedente caratterizzata dal fatto che detti mezzi di movimentazione di detta cartuccia (8) di sintesi comprendono una coppia di paratie (48, 49) mobili, l'inserzione di detta cartuccia (8) di sintesi avvenendo in corrispondenza di detto vano di inserzione (34) con dette paratie (48, 49) in una prima posizione in cui una prima paratia (48) è in posizione ritratta, rendendo detto vano di inserzione (34) accessibile superiormente, e con una seconda paratia (49) in posizione estratta chiudente inferiormente detto vano di inserzione (34), detta cartuccia (8) di sintesi essendo inserita in condizione di appoggio su detta seconda paratia (49), la chiusura di detta prima paratia (48) per mezzo di un azionamento (50) portante detta prima paratia (48) al di sopra di detta cartuccia (8) di sintesi occludendo detto vano di inserzione (34), l'apertura di detta seconda paratia (49) per mezzo di detto mezzo di azionamento (50) portante detta seconda paratia (49) in una posizione in cui detto vano di inserzione (34) è inferiormente aperto, detta cartuccia (8) di sintesi muovendosi per gravità cadendo verso il basso all'interno di detto vano di inserzione (34) fino al raggiungimento di una condizione di appoggio su mezzi di supporto (61).

14. Macchina (18) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo la rivendicazione precedente caratterizzata dal fatto che comprende mezzi di movimentazione (24) per accoppiamento tra detto connettore fluidico (7) e detta cartuccia (8) di sintesi comprendenti una testa di spinta (59) movimentante detto connettore fluidico (7), detto accoppiamento tra detto connettore fluidico (7) e detta cartuccia (8) di sintesi avvenendo a seguito della chiusura di detta seconda paratia (49), detta seconda paratia (49) venendo posizionata superiormente a detta cartuccia (8) di sintesi fungendo da controbattuta per la stessa durante la fase di accoppiamento con il connettore fluidico (7), e con sollevamento di detto connettore fluidico (7)

verso detta cartuccia (8) di sintesi con accoppiamento tra detto connettore fluidico (7) e detta cartuccia (8) con compressione di una o più guarnizioni di tenuta.

15. Macchina (18) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo la rivendicazione precedente caratterizzata dal fatto che detti mezzi di supporto (61) sono costituiti da una coppia
5 di aste (61) di sostegno supportanti detta cartuccia (8) di sintesi, dette aste (61) di sostegno essendo dotate di fori di allineamento corrispondenti a fori di allineamento presenti su detta cartuccia (8) di sintesi, detta testa di spinta (59) essendo dotata di spine (60) di centratura penetranti in detti fori di allineamento di dette aste (61) di sostegno per fuoriuscire dal lato opposto ed inserirsi nei fori di allineamento di detta cartuccia (8) di sintesi.
- 10 16. Macchina (18) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti da 14 a 15 caratterizzata dal fatto che detti mezzi di movimentazione (24) sono composti da detta testa di spinta (59) supportante detto connettore fluidico (7), un motore (56) di azionamento della movimentazione di detta testa di spinta (59), un supporto (57) di innesto di un cursore (56) comandato in trazione e spinta mediante l'albero (66) di detto
15 motore (56), una base (67) dotata di scanalatura di scorrimento di detto cursore (56), perni di guida (58) della movimentazione verticale, detta testa di spinta (59) essendo movimentabile tra due posizioni per mezzo di detto motore (56), una prima posizione in cui detta testa di spinta (59) è in condizione ritratta o di riposo con il connettore fluidico (7) in condizione di non contatto con detta cartuccia (8) di sintesi, ed una seconda posizione in cui detta testa di spinta (59) è in
20 condizione estratta o di battuta spingente detta testa di spinta (59) portando detto connettore fluidico (7) in condizione di contatto con detta cartuccia (8) di sintesi realizzando un accoppiamento a tenuta idraulica tra detto connettore fluidico (7) e detta cartuccia (8) di sintesi, detto motore (56) esercitante una trazione o spinta di detto supporto (57), il movimento di detto supporto (57) traducentesi in un corrispondente movimento di detto cursore (55), il quale,
25 essendo guidato entro detta scanalatura (54) di detta base (67), trasmette il movimento a detta

base (67), la quale si solleva in virtù della inclinazione di detta scanalatura (54) rispetto alla direzione di trazione e/o spinta, il movimento di detta base (67) essendo guidato da detti perni di guida (58) della movimentazione verticale.

17. Macchina (18) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo la rivendicazione
5 precedente e secondo la rivendicazione 13 caratterizzata dal fatto che detti mezzi di movimentazione di detta cartuccia (8) di sintesi da una posizione di inserzione ad una posizione di scarico sono un dente (53) di spinta posto inferiormente a detta seconda paratia (49), la movimentazione di detta seconda paratia (49) verso detta posizione di scarico comportante la spinta di detta cartuccia (8) di sintesi da parte di detto dente (53) di spinta verso detta posizione
10 di scarico, detto vano di raccolta o terzo alloggiamento (33) essendo un vano schermato dalle radiazioni dotato di mezzi di bloccaggio dell'accesso a detto vano di raccolta o terzo alloggiamento (33).

18. Macchina (18) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo la rivendicazione precedente caratterizzata dal fatto che detto terzo alloggiamento (33) comprende un contenitore
15 schermato (42) atto ad ospitare almeno una di dette cartucce (8) di sintesi esauste, preferibilmente almeno cinque cartucce (8) di sintesi esauste, ancor più preferibilmente almeno dieci cartucce (8) di sintesi esauste, detto contenitore schermato (42) comprendente una apertura di imbocco per l'ingresso di dette cartucce (8) di sintesi esauste entro detto contenitore schermato (42), detto modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19) comprendente un condotto (52) di
20 scarico allineato con detta apertura di imbocco di detto contenitore schermato (42), detto condotto (52) di scarico mettendo in connessione il volume interno di stoccaggio di detto contenitore schermato (42), detta posizione di scarico di detta cartuccia (8) di sintesi usata corrispondendo ad una estremità di detto condotto (52) di scarico.

19. Macchina (18) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo la rivendicazione
25 precedente caratterizzata dal fatto che detto contenitore schermato (42) è rimovibile da detto

terzo alloggiamento (33), detto contenitore schermato (42) essendo dotato di un sistema di apertura e chiusura di una prima porta scorrevole (43) schermata di chiusura di detta apertura di imbocco di detto contenitore schermato (42), detta prima porta scorrevole (43) essendo movimentata in apertura a seguito della inserzione e/o durante la fase di inserzione di detto contenitore schermato (42) entro detto modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19), detta prima porta scorrevole (43) essendo movimentata in chiusura a seguito della estrazione e/o prima della fase di estrazione di detto contenitore schermato (42) da detto modulo di sintesi (5, 6, 7, 11, 19).

5 20. Macchina (18) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti da 9 a 19 caratterizzata dal fatto che comprende mezzi di monitoraggio (6) connessi almeno a detta cartuccia (8) di sintesi mediante dette tubazioni (19) afferenti a detto connettore fluidico (7) di connessione con la cartuccia (8) di sintesi.

10 21. Macchina (18) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti da 9 a 20 caratterizzata dal fatto che comprende una prima cella (1) ed una seconda cella (2):

15 - detta prima cella (1) essendo una cella isolata dall'ambiente esterno ad atmosfera controllata e comprendente mezzi di circolazione dell'aria (3) costituiti da un dispositivo che mette in circolazione l'aria abbinato ad un filtro assoluto ad elevata efficienza e comprendente mezzi di sterilizzazione (25), detta prima cella (1) comprendente almeno una sede con chiusura ermetica di contenimento di flaconi dei reagenti (10) non radioattivi necessari a detto processo di sintesi.

20 - detta seconda cella (2) essendo contenuta entro detta prima cella (1), detta seconda cella (2) essendo una cella schermata dalle radiazioni contenente al proprio interno detti dispositivi di azionamento (5), flaconi di raccolta dei prodotti di scarto (12), detta cartuccia (8) di sintesi e detto connettore (7) fluidico, detta seconda cella (2) comprendente un generatore di pressione negativa (4).

22. Macchina (18) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo la rivendicazione precedente caratterizzata dal fatto che detta seconda cella (2) comprende un primo alloggiamento (30) atto ad ospitare un flacone del radiofarmaco (28) sintetizzato e/o atto ad ospitare flacone della soluzione con il radioisotopo (29) e/o o atto ad ospitare flaconi di raccolta
5 di prodotti di scarto (12), detto primo alloggiamento (30) costituendo una zona schermata dalle radiazioni entro la quale avvengono le operazioni di carico e scarico di detti flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30), detto primo alloggiamento (30) essendo dotato di aghi di prelievo (38) per inserimento entro detti flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30), detto primo alloggiamento (30) comprendente una porta schermata di accesso e chiusura di detto primo alloggiamento (30) e comprendente sensori di rilevamento della chiusura di detta porta schermata e/o mezzi di bloccaggio della apertura di detta porta schermata controllati da detto dispositivo di controllo (13).
- 10 23. Macchina (18) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo la rivendicazione precedente caratterizzata dal fatto che detto primo alloggiamento (30) comprende un sistema di trattamento dell'aria realizzante un ambiente ad atmosfera controllata sterile.
- 15 24. Macchina (18) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti da 22 a 23 caratterizzata dal fatto che detto primo alloggiamento (30) comprende più postazioni di alloggiamento di detti flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30) ciascuna postazione essendo dotata di un corrispondente piano scorrevole (64) di posizionamento di almeno uno di detti flaconi dei materiali radioattivi (12, 28, 30).
- 20 25. Macchina (18) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti da 21 a 24 caratterizzata dal fatto che detta sede con chiusura ermetica di contenimento di flaconi dei reagenti (10) non radioattivi è un secondo alloggiamento (31) atto ad ospitare flaconi dei reagenti (10), detto secondo alloggiamento comprendente un

sistema di suzione dei reagenti non radioattivi, detto secondo alloggiamento costituendo una camera di carico dotata di un sistema di controllo e sterilizzazione dell'aria, detta camera di carico comprendente:

- una vasca con aperture di ventilazione e circolazione forzata di aria;
 - 5 - una seconda porta scorrevole (45) delimitante il volume di lavoro all'interno di detto secondo alloggiamento (31) compreso entro detta vasca ;
 - almeno un piano inclinato per il posizionamento di detti flaconi dei reagenti non radioattivi (10);
 - una interfaccia di innesto, preferibilmente rimovibile e sostituibile, detta interfaccia di innesto comprendente connettori di suzione connessi a detti dispositivi di azionamento (5), detti connettori di suzione essendo atti alla connessione di corrispondenti aghi di inserzione e relativi tubi di connessione per adduzioni di detti reagenti.
26. Cartuccia (8) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) per l'uso in applicazioni diagnostiche di medicina nucleare umana o animale, configurata e strutturata per operare in una macchina o modulo di sintesi operante secondo il metodo in conformità con una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti da 1 a 8 caratterizzata dal fatto che detta cartuccia (8) di sintesi comprende mezzi di accoppiamento con detto corrispondente connettore (7) fluidico, detta cartuccia (8) di sintesi comprendente circuiti (22) fluidici di connessione, filtri fluidica (23), detta cartuccia (8) di sintesi non incorporante al proprio interno componenti attivi di azionamento del flusso di detta soluzione di radioisotopo (27) e/o di detti reagenti (32).
27. Cartuccia (8) di sintesi per la sintesi di radiofarmaci (26) secondo la rivendicazione precedente caratterizzata dal fatto che detta cartuccia (8) di sintesi comprende un microchip

fluidico (21) di sintesi di radiofarmaci per microreazione dei componenti costituenti detto radiofarmaco.

p. Il richiedente

5

Il mandatario D'AGOSTINI dr. Giovanni

CLAIMS

1. Operating method of a synthesis machine or module for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) for the use in nuclear medicine diagnostic applications for humans or animals, said synthesis method being automatic and controlled by a control device (13), said method comprising a preparation phase within a synthesis module (5, 6, 7, 11, 19) of a synthesis ensemble formed by the coupling of a radioisotope contained in a radioisotope solution (27) with a drug by means of combination of reagents (32) according to a synthesis program characterised in that it includes:
 - a phase relative to supplying at least one fluidic synthesis cartridge (8) of interchangeable type selected between a series of said fluidic synthesis cartridges (8) in which each of said fluidic synthesis cartridges (8) is configured with components and fluidic connection circuit (22) to carry out the synthesis of said radiopharmaceutical (26) selected from a group of radiopharmaceuticals comprising synthesis radiopharmaceuticals of different radioisotopes and/or of radioisotopes with different drugs
 - 10 - a coupling phase between said fluidic synthesis cartridge (8) and said fluidic connector (7), said coupling phase involving the coupling between said components and fluidic connection circuit (22) of said cartridge (8) and fixed-type driving means (5) which are housed within said synthesis module (5, 6, 7, 11, 19)
 - 15 - a movement phase of said synthesis cartridge (8) from a pick-up position of said synthesis cartridge (8) to an insertion position of said synthesis cartridge (8) in a coupling condition with said fluidic connector (7).
2. Operating method of a synthesis machine or module for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to the previous claim characterised in that it includes a movement phase of at least one synthesis cartridge (8) from an insertion position of said synthesis cartridge (8) in a coupling condition with said fluidic connector (7) to a discharge

position of said synthesis cartridge (8) after its use within said collection compartment or third housing (33).

3. Operating method of a synthesis machine or module for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to the previous claims characterised in that it includes the

5 following steps:

a) initial preparation comprising:

- i) preparation of one or more of said synthesis cartridges (8) and of bottles of reagents (10)
- ii) possible check of the operator identity and check if he/she is an operator who
10 is allowed to use said synthesis module
- iii) preparation of feeding means of the radio isotope
- iv) preparation of collection means of the exiting radiopharmaceutical
- v) preparation of waste products collection bottles (12)
- vi) possible measuring of the activity of the radio isotope

15 b) sterilization of said synthesis module by means of activation of sterilization means
(25)

c) loading of synthesis substances in said bottles of reagents (10) comprising:

- i) opening of an insertion compartment of said bottles of reagents (10)
- ii) possible cleaning of said insertion compartment of said bottles of reagents (10)
- 20 iii) possible replacement of suction needles for said reagents from said bottles of reagents (10)
- iv) insertion or replacement of said bottles of reagents (10)
- v) closing of said insertion compartment of said bottles of reagents (10)
- vi) inserting said reagents suction needles within said bottles of reagents (10)

25 d) charging one or more of said synthesis cartridges (8), comprising:

- i) opening of an insertion compartment of said synthesis cartridges (8)
- ii) possible cleaning of said insertion compartment of said synthesis cartridges (8)
- iii) insertion of one or more of said synthesis cartridges (8) in correspondence
with driving means (24) of said synthesis cartridges (8)
- 5 iv) closing of said insertion compartment of said synthesis cartridges (8)
- e) locking access preventing systems to said insertion compartments and discharging
compartments and activation of air circulation means (3), negative pressure
generator (4), said sterilization means (25)
- f) activation of said driving means (24) of said synthesis cartridges (8) with movement
10 of at least one synthesis cartridge (8) from a pick-up position of said synthesis
cartridge (8) to an insertion position of said synthesis cartridge (8) in coupling
condition with said fluidic connector (7)
- 15 g) synthesis of said radiopharmaceutical (26) by means of activation of said driving
means (5) which are controlled by said control device (13) based on a synthesis
program
- h) activation of a cleaning process of said synthesis module comprising:
 - i) activation of a cleaning process of said synthesis module causing the washing
of the fixed parts of said synthesis module by means of flushing with a solvent
 - ii) activation of said driving means (24) of said synthesis cartridges (8) removing
20 said synthesis cartridge (8) from said coupling condition with said fluidic
connector (7) and carrying it to a discharge position of said used synthesis
cartridge (8)
 - iii) possible activation of said driving means (24) of said synthesis cartridge (8)
with movement of at least one new synthesis cartridge (8) from said pick-up

position of said synthesis cartridge (8) to an insertion position of said synthesis cartridge (8) in a coupling condition with said fluidic connector (7).

4. Operating method of a synthesis machine or module for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to any of the previous claims characterised in that it includes a loading phase of said synthesis program by said control device (13) following said identification phase of said synthesis cartridge (8), each synthesis cartridge (8) comprising a corresponding synthesis program combined with said synthesis cartridge (8), each synthesis cartridge (8) and/or each corresponding synthesis program realizing the synthesis of a corresponding radiopharmaceutical selected from a group of radiopharmaceuticals which can be synthesized by means of said synthesis cartridges (8).
5. Operating method of a synthesis machine or module for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to any of the previous claims characterised in that said radioisotope is selected from the group consisting of Fluorine-18; Technetium-99; Carbon-11; Copper-64; Gallium-67; Iodine-123; Iodine-151; Nitrogen-13; Oxygen-15; Rubidium-82; Thallium-201; Chrome-51; Iridium-192; Phosphorus-32.
6. Operating method of a synthesis machine or module for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to any of the previous claims characterised in that it includes a generation phase of an operating sequence of said driving means (5) according to the type of said synthesis cartridge (8) connected by means of said fluidic connector (7), said control device (13) being programmable to generate said operating sequence, said control device (13) being programmable for the activation of different activation sequences in which each activation sequence is associated to one of said synthesis cartridges (8) having a different internal configuration.
7. Operating method of a synthesis machine or module for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to any of the previous claims characterised in that it

includes an identification phase of said synthesis cartridge (8) which occurs by means of semi-automatic or automatic identification means of said synthesis cartridge (8) which has been inserted or has to be inserted, preferably by means of radio-frequency identification and/or by means of reading and/or inserting a corresponding code of said synthesis cartridge (8).

- 5 8. Operating method of a synthesis machine or module for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to the previous claim characterised in that it includes a loading phase of a synthesis program combined with said synthesis cartridge (8), each synthesis cartridge (8) and/or each corresponding synthesis program realizing the synthesis of a corresponding radiopharmaceutical selected from a group of radiopharmaceuticals which can
10 be synthesized by means of said synthesis cartridges (8), said control device (13) controlling the activation of said driving means (5) according to said synthesis program.
9. Synthesis machine (18) comprising a synthesis module (5, 6, 7, 11, 19) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) for the use in nuclear medicine diagnostic applications for humans or animals operating according to the method according to any of the previous claims, said
15 synthesis module being provided with said control device (13) for automatization, said synthesis module (5, 6, 7, 11, 19) being intended for the preparation of a synthesis ensemble formed by the coupling of a radioisotope contained in a radioisotope solution (27) with said drug by means of combination of said reagents (32), said synthesis module (5, 6, 7, 11, 19) comprising a series of fixed-type driving means (5) connected by means of pipes (19) to first storing means (10) of
20 said reagents (32) and to second storing means (29) of said radioisotope solution (27) characterised in that said synthesis module (5, 6, 7, 11, 19) includes said fluidic connector (7) connected to said driving means (5) by means of said pipes (19), said fluidic connector (7) being structured for coupling in a sealed condition to at least one of said synthesis cartridges (8) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) in which said synthesis cartridge (8) is
25 interchangeable and it is selected from a series of fluidic synthesis cartridges (8) in which each

of said fluidic synthesis cartridges (8) is configured with components and fluidic connection circuit (22) to carry out the synthesis of a radiopharmaceutical (26) selected from a group of radiopharmaceuticals comprising synthesis radiopharmaceuticals of different radioisotopes and/or of radioisotopes with different drugs.

- 5 10. Synthesis machine (18) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to the previous claim characterised in that said synthesis module (5, 6, 7, 11) includes driving means of at least one of said synthesis cartridges (8) from a pick-up position in an insertion opening (34) of a synthesis cartridge (8) to an insertion position of said synthesis cartridge (8) in a coupling condition with said fluidic connector (7).
- 10 11. Synthesis machine (18) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to the previous claim characterised in that said insertion opening (34) is configured and structured as a charging system of more than one cartridge (8) in which said insertion opening (34) is structured to house a series of cartridges (8) which are stacked above one another and it includes a lock (68) intended to let the first of said stacked cartridges (8) drop in correspondence of said driving means proceeding with the charging of said synthesis cartridge (8).
- 15 12. Synthesis machine (18) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to any of the previous claims 10 to 11 characterised in that said insertion opening (34) intended for the introduction of said synthesis cartridge (8) is provided with at least one screen blocking 20 radiations, said screen being intended to slide between at least two positions of which one position is an opening position allowing the introduction of said synthesis cartridge (8) and another position is a closing position preventing the access to said insertion opening (34).
- 20 13. Synthesis machine (18) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to the previous claim characterised in that said driving means of said synthesis cartridge (8) include a 25 couple of movable bulkheads (48, 49), the insertion of said synthesis cartridge (8) occurring in

correspondence with said insertion opening (34) with said bulkheads (48, 49) in a first position in which a first bulkhead (48) is in a withdrawn position, making said insertion opening (34) accessible on the upper side, and with a second bulkhead (49) in an extracted position closing the lower side of said insertion opening (34), said synthesis cartridge (8) being inserted in a
5 support condition on said second bulkhead (49), the closure of said first bulkhead (48) by means of a driver (50) carrying said first bulkhead (48) above said synthesis cartridge (8) occluding said insertion opening (34), the opening of said second bulkhead (49) by means of said driver (50) carrying said second bulkhead (49) in a position in which said insertion opening (34) is open at the lower side, said synthesis cartridge (8) moving by gravity falling downward
10 within said insertion opening (34) until reaching a supported condition on supporting means (61).

14. Synthesis machine (18) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to the previous claim characterised in that it includes driving means (24) intended to perform the coupling between said fluidic connector (7) and said synthesis cartridge (8) including a pushing head (59) moving said fluidic connector (7), said coupling between said fluidic connector (7) and said synthesis cartridge (8) occurring following the closure of said second bulkhead (49), said second bulkhead (49) being placed on the upper part of said synthesis cartridge (8) acting as a counter-abutment element for the same during the coupling phase with the fluidic connector (7), and by means of rising said fluidic connector (7) towards said synthesis cartridge (8) obtaining a
15 coupling between said fluidic connector (7) and said cartridge (8) with the compression of one or more seals.

15. Synthesis machine (18) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to the previous claim characterised in that said supporting means (61) consist of a couple of support rods (61) supporting said synthesis cartridge (8), said support rods (61) being provided with
20 alignment holes corresponding to alignment holes which are present on said synthesis cartridge
25

(8), said pushing head (59) being provided with centering pins (60) penetrating into said alignment holes of said support rods (61) to exit at the opposite side and to get inserted into the alignment holes of said synthesis cartridge (8).

16. Synthesis machine (18) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to any of
5 the previous claims 14 to 15 characterised in that said driving means (24) consist of said pushing head (59) supporting said fluidic connector (7), a motor (56) operating the movement of said pushing head (59), a support (57) for the insertion of a cursor (56) which is controlled in a traction and in a pushing action by means of the shaft (66) of said motor (56), a base (67) provided with a sliding groove for said cursor (56), hubs (58) guiding the vertical movement,
10 said pushing head (59) being movable between two positions by means of said motor (56), a first position in which said pushing head (59) is in a withdrawn or resting condition with the fluidic connector (7) which is in a non contact condition with said synthesis cartridge (8), and a second position in which said pushing head (59) is in an extracted or abutment condition pushing said pushing head (59) carrying said fluidic connector (7) in contact with said synthesis
15 cartridge (8) obtaining a hydraulic sealed coupling between said fluidic connector (7) and said synthesis cartridge (8), said motor (56) applying a traction or pushing action on said support (57), the movement of said support (57) causing a corresponding movement of said cursor (55), which, being guided within said groove (54) of said base (67), transmits the movement to said base (67), which is raised due to the inclination of said groove (54) with respect to the traction
20 and/or pushing direction, the movement of said base (67) being guided by said hubs (58) guiding the vertical movement.

17. Synthesis machine (18) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to the previous claim and according to claim 13 characterised in that said driving means of said synthesis cartridge (8) from an insertion position to a discharging position are a pushing tooth
25 (53) which is located below said second bulkhead (49), the movement of said second bulkhead

(49) towards said discharging position causing the pushing action of said synthesis cartridge (8) by means of said pushing tooth (53) towards said discharging position, said collection compartment or third housing (33) being a compartment which is shielded against radiations and provided with blocking means of the access to said collection compartment or third housing

5 (33).

18. Synthesis machine (18) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to the previous claim characterised in that said third housing (33) includes a shielded container (42) intended to house at least one exhaust synthesis cartridge (8), preferably at least five exhaust

synthesis cartridges (8), even more preferably at least ten exhaust synthesis cartridges (8), said

10 shielded container (42) comprising an entry opening for the entry of said exhaust synthesis cartridges (8) within said shielded container (42), said synthesis module (5, 6, 7, 11, 19) comprising a discharge duct (52) which is aligned with said entry opening of said shielded

container (42), said discharge duct (52) putting in communication the internal storage volume of said shielded container (42), said discharging position of said used synthesis cartridge (8)

15 corresponding to an end of said discharge duct (52).

19. Synthesis machine (18) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to the previous claim characterised in that said shielded container (42) is removable from said third

housing (33), said shielded container (42) being provided with a system for opening and closing a first closing shielded sliding door (43) of said entry opening of said shielded container (42),

20 said first sliding door (43) being moved to an opening condition following the insertion and/or during the insertion phase of said shielded container (42) within said synthesis module (5, 6, 7, 11, 19), said first sliding door (43) being moved to a closing condition following the extraction

and/or before the extraction phase of said shielded container (42) from said synthesis module (5, 6, 7, 11, 19).

20. Synthesis machine (18) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to any of the previous claims 9 to 19 characterised in that it includes monitoring means (6) which are connected at least to said synthesis cartridge (8) by means of said pipes (19) which are connected to said fluidic connector (7) connecting said synthesis cartridge (8).

5 21. Synthesis machine (18) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to any of the previous claims 9 to 20 characterised in that it includes a first cell (1) and a second cell (2):

- said first cell (1) being a cell insulated from the external environment with a controlled atmosphere and comprising air circulation means (3) consisting of a device which puts the air in circulation combined to a high efficiency absolute filter and comprising sterilization means (25), said first cell (1) comprising at least one seat provided with a hermetic sealing closure retaining bottles of non-radioactive reagents (10) which are needed for said synthesis process.

10 - said second cell (2) being contained within said first cell (1), said second cell (2) being a cell shielded against radiations containing inside of it said driving means (5), waste products collection bottles (12), said synthesis cartridge (8) and said fluidic connector (7), said second cell (2) comprising a negative pressure generator (4).

15 22. Synthesis machine (18) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to the previous claim characterised in that said second cell (2) includes a first housing (30) intended to house a synthesized radiopharmaceutical bottle (28) and/or intended to house a radioisotope

20 solution bottle (29) and/or or intended to house waste products collection bottles (12), said first housing (30) being a shielded zone against radiations within which the loading and unloading operations of said radioactive materials bottles (12, 28, 30) occur, said first housing (30) comprising a shielded door allowing to open and close said first housing (30) and comprising sensors detecting the closure condition of said shielded door and/or locking means of the
25 opening of said shielded door which are controlled by said control device (13).

23. Synthesis machine (18) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to the previous claim characterised in that said first housing (30) includes an air treatment system realizing a sterile controlled atmosphere environment.

24. Synthesis machine (18) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to any of
5 the previous claims 22 to 23 characterised in that said first housing (30) includes more than one housing station for said radioactive materials bottles (12, 28, 30) each station being provided with a corresponding sliding shelf (64) intended for the positioning of at least one of said radioactive materials bottles (12, 28, 30).

25. Synthesis machine (18) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to any of
10 the previous claims 21 to 24 characterised in that said seat provided with hermetic sealing closure retaining bottles of non-radioactive reagents (10) is a second housing (31) intended to house bottles of reagents (10), said second housing comprising a suction system of non radioactive reagents, said second housing being a loading chamber provided with a control and sterilization system for the air, said loading chamber comprising:

15 - a basin with openings for venting and for forced air circulation;
- a second sliding door (45) delimiting the operative volume within said second housing (31) which is comprised in said basin;
- at least one inclined plane intended to position said bottles of non-radioactive reagents (10);
20 - a plug-in interface, which is preferably removable and replaceable, said plug-in interface comprising suction connectors which are connected to said driving means (5), said suction connectors being intended for the connection of corresponding insertion needles and relative connection pipes for adductions of said reagents.

26. Synthesis cartridge (8) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) for the use in nuclear
25 medicine diagnostic applications for humans or animals, configured and structured to operate in

a synthesis machine or module operating according to the method according to any of the previous claims 1 to 8 characterised in that said synthesis cartridge (8) includes connection means with said corresponding fluidic connector (7), said synthesis cartridge (8) comprising connecting fluidic circuits (22), fluidic filters (23), said synthesis cartridge (8) not incorporating 5 inside of it active elements to produce the flow of said radioisotope solution (27) and/or of said reagents (32).

27. Synthesis cartridge (8) for the synthesis of radiopharmaceuticals (26) according to the previous claim characterised in that said synthesis cartridge (8) includes a fluidic microchip (21) for the synthesis of radiopharmaceuticals intended for micro-reaction of the constituent 10 components of said radiopharmaceutical.

p. Il richiedente

Il mandatario D'AGOSTINI dr. Giovanni

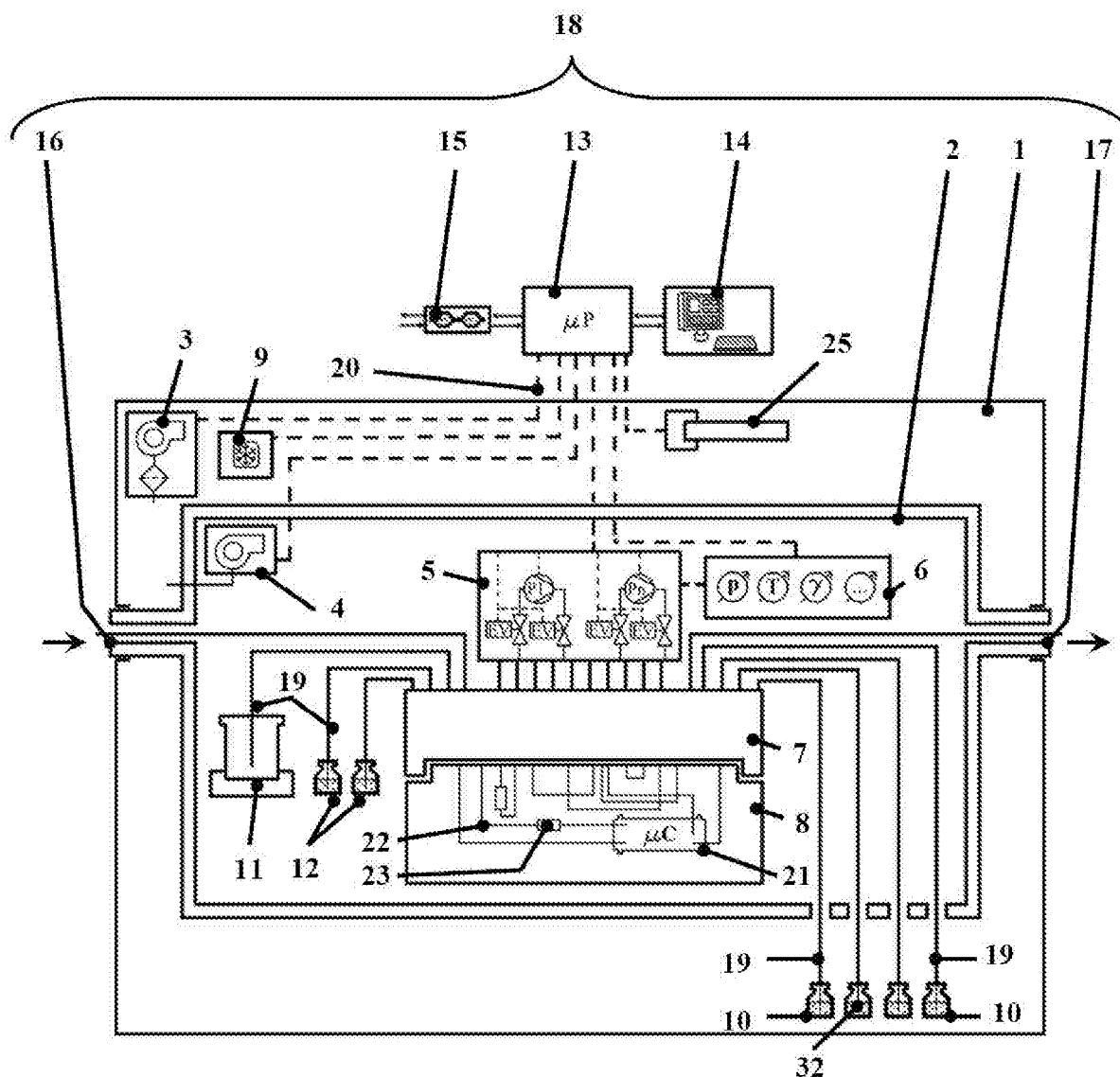


Fig. 1

Fig. 2

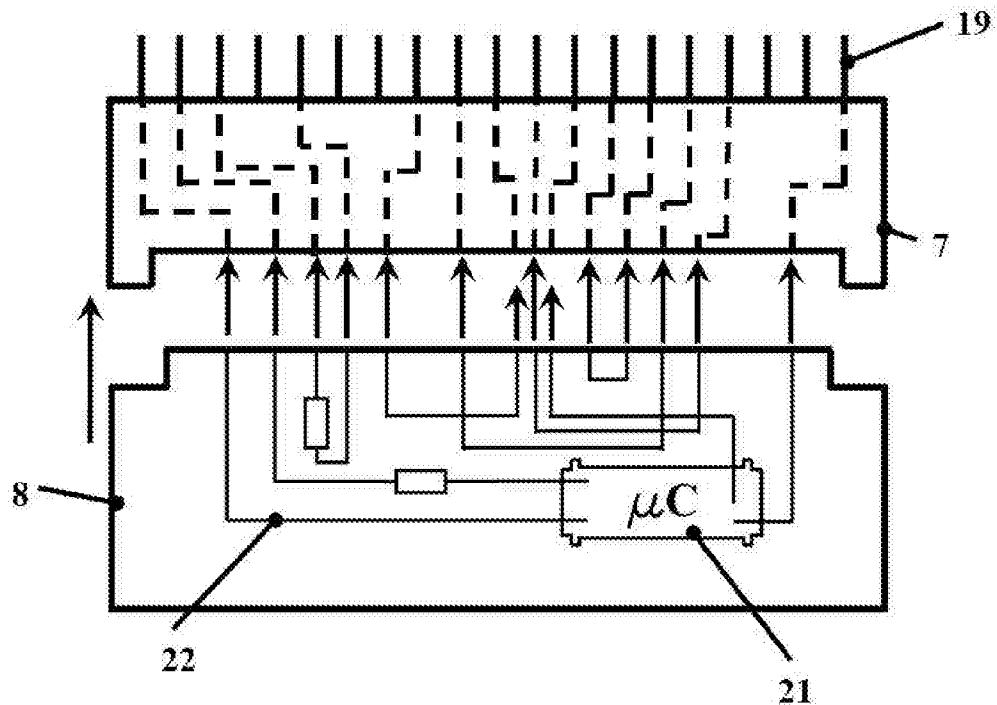


Fig. 3

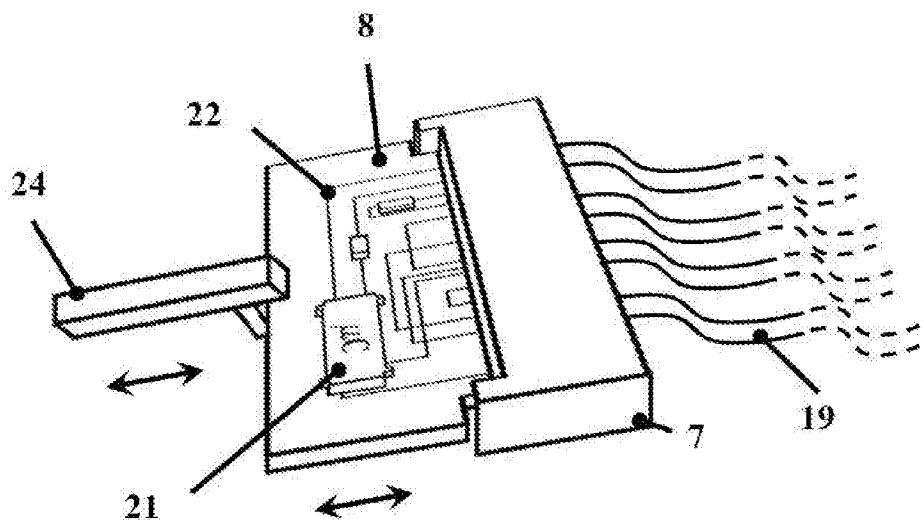


Fig. 4

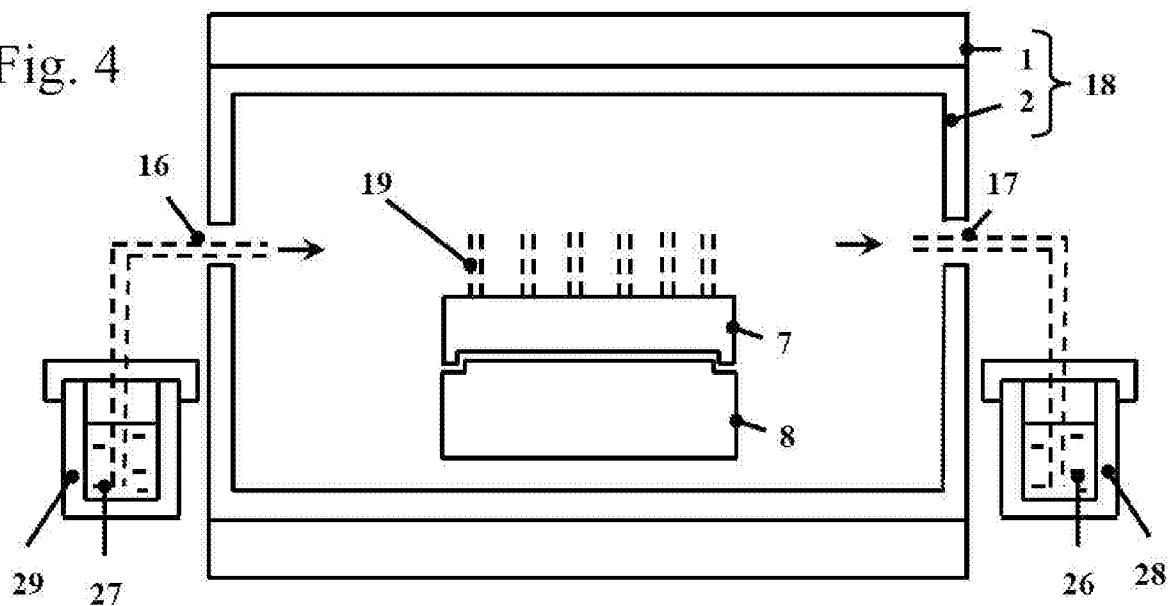
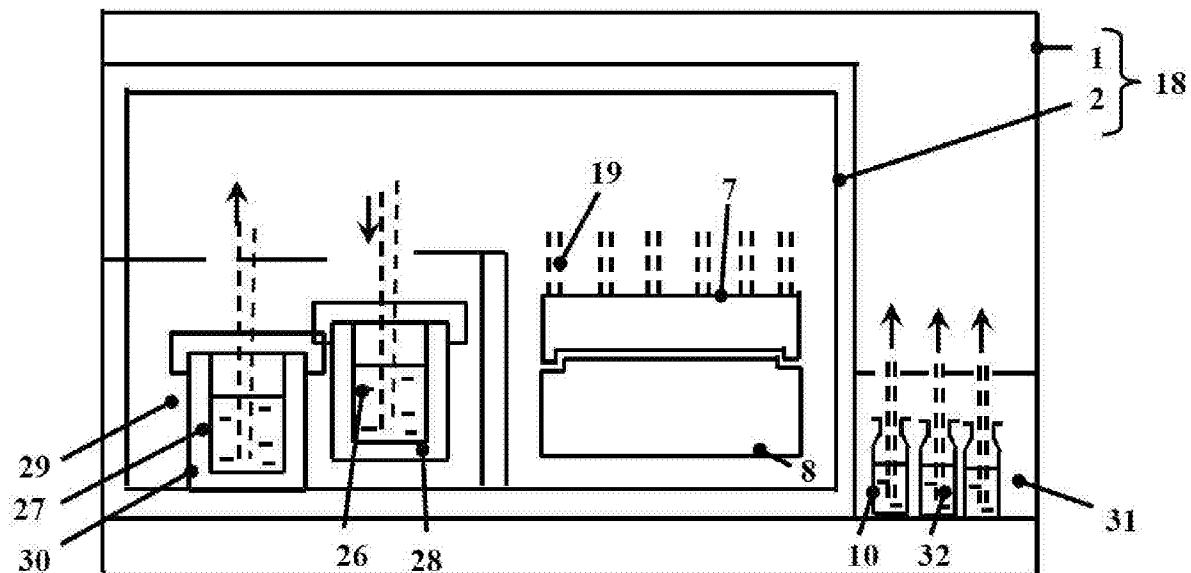


Fig. 5



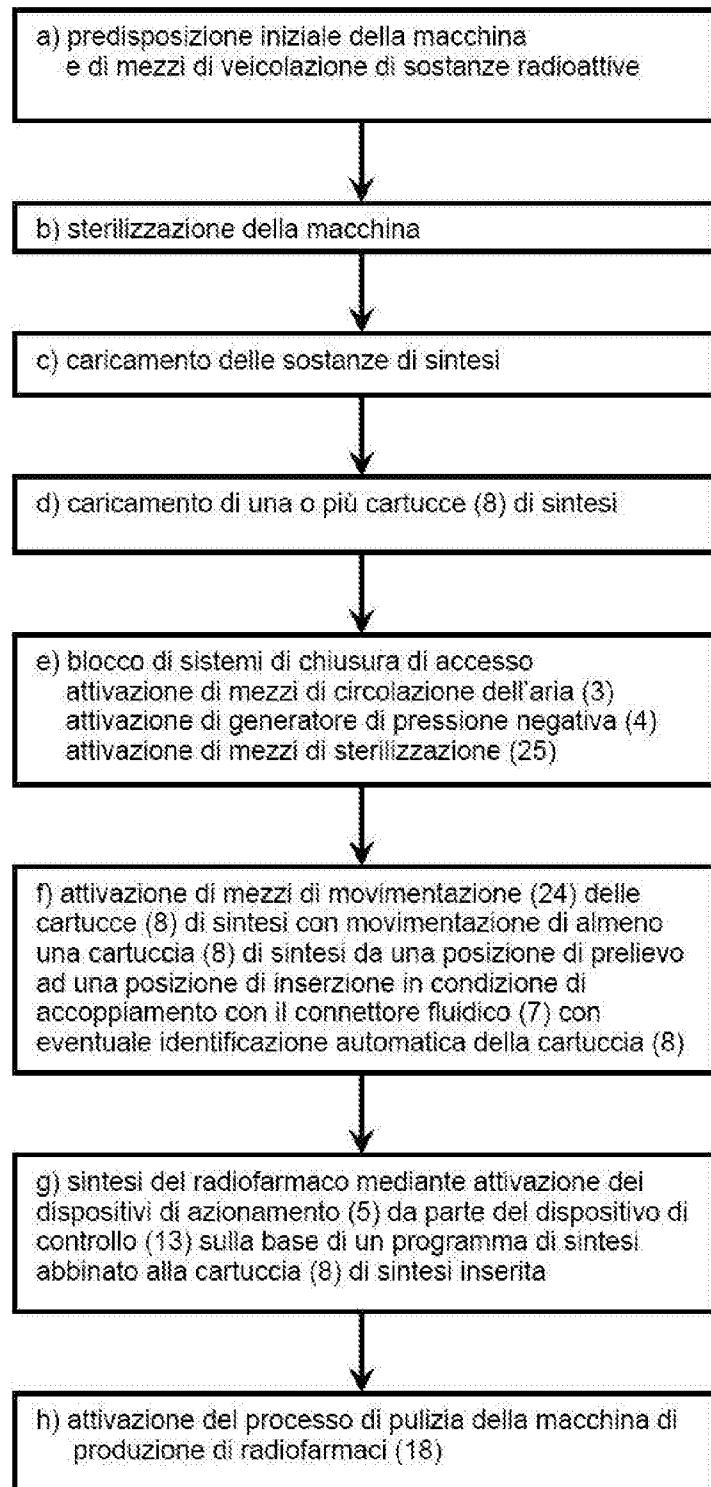


Fig. 6

a) predisposizione iniziale della macchina e di mezzi di veicolazione di sostanze radioattive



Fig. 7

c) caricamento delle sostanze di sintesi

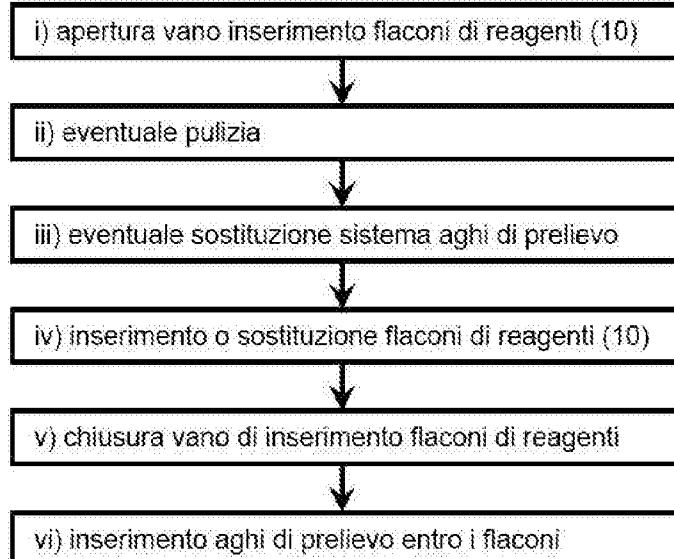


Fig. 8

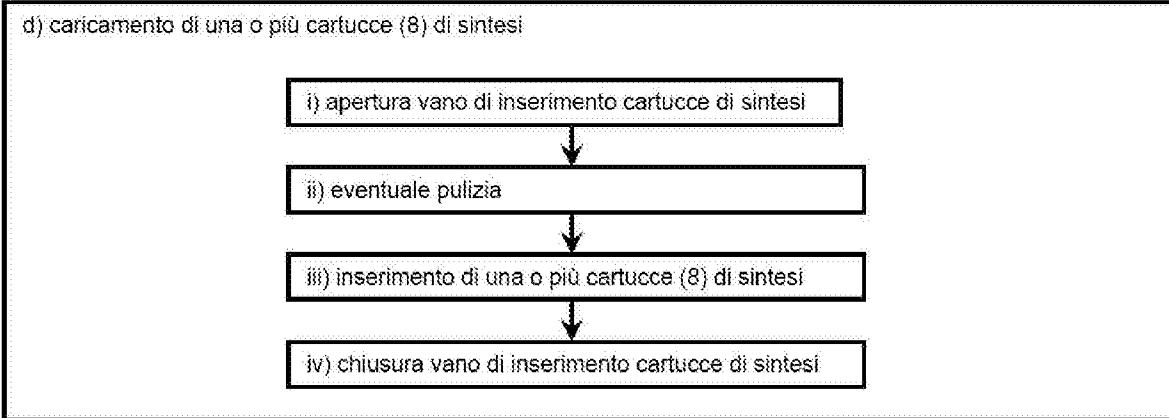


Fig. 9



Fig. 10

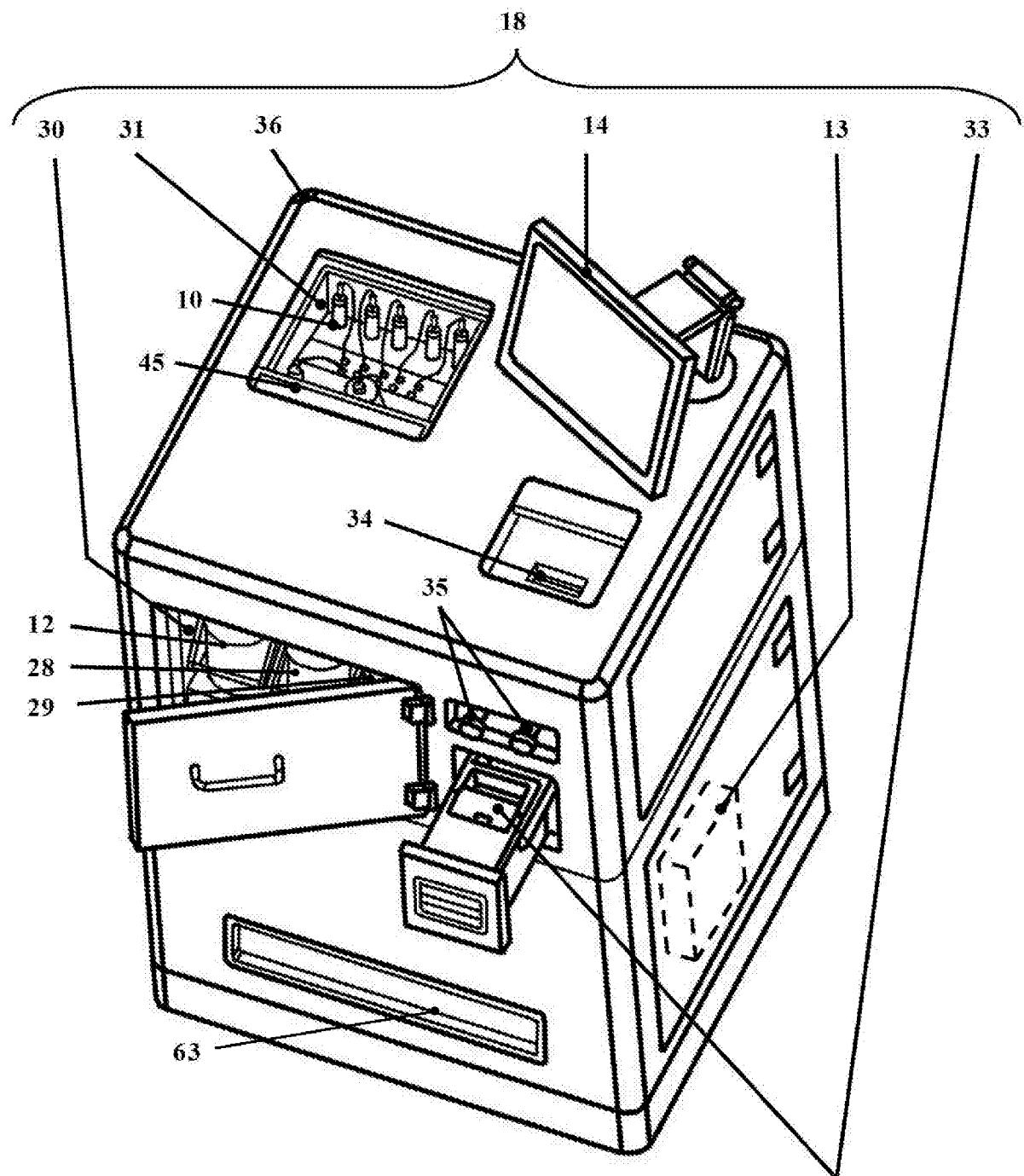


Fig. 11

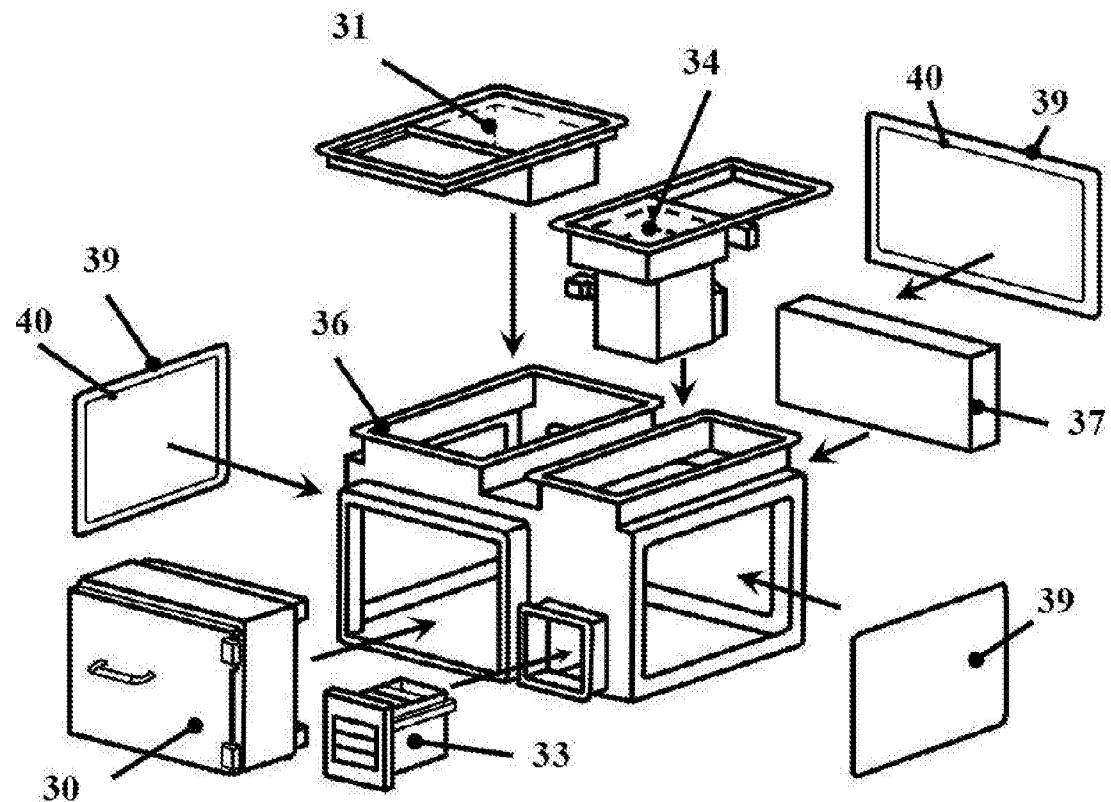


Fig. 12

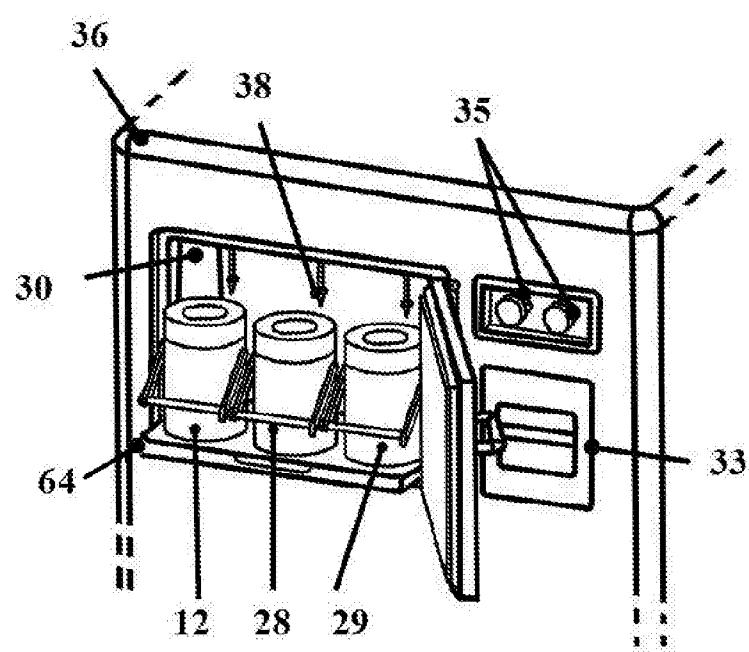


Fig. 13

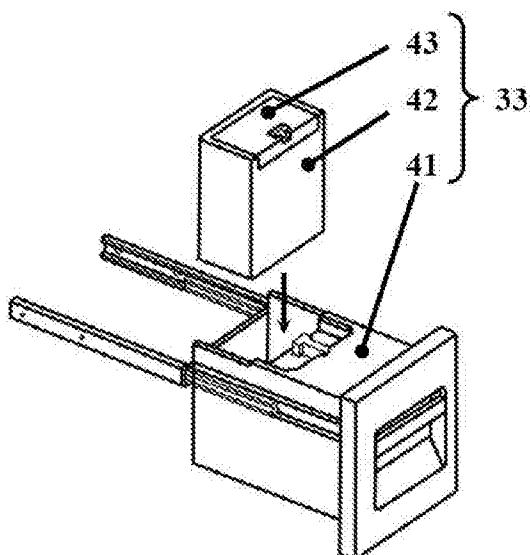


Fig. 14

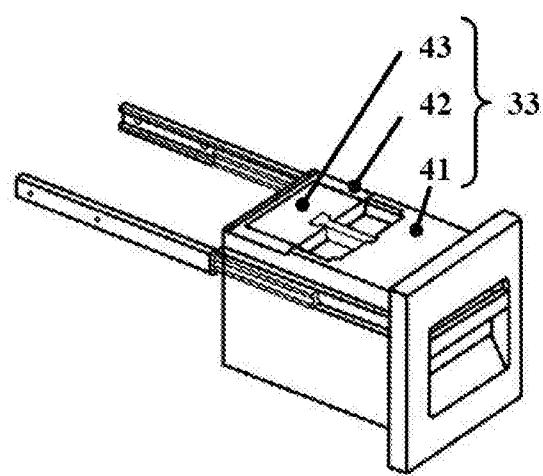


Fig. 15

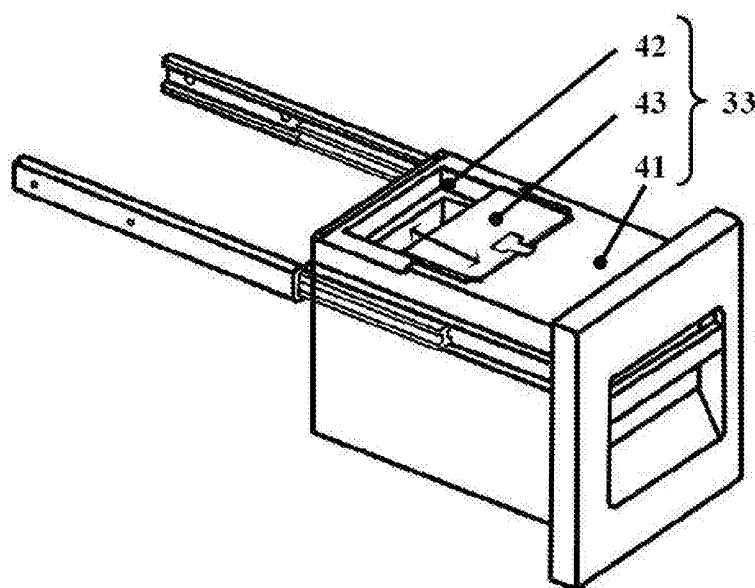


Fig. 16

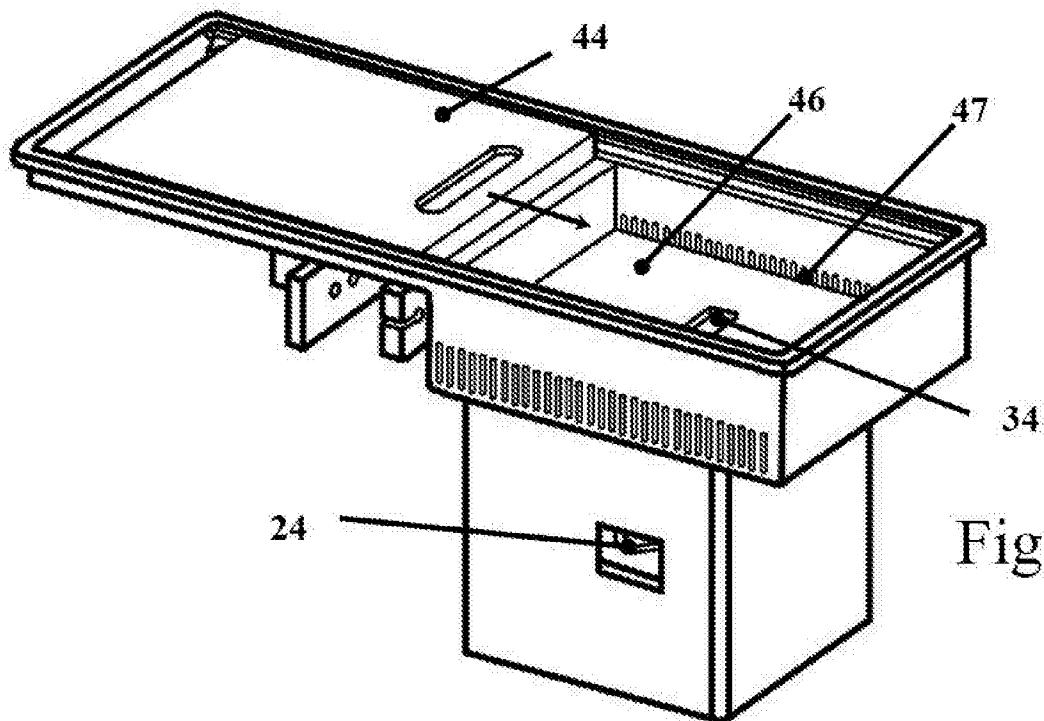


Fig. 17

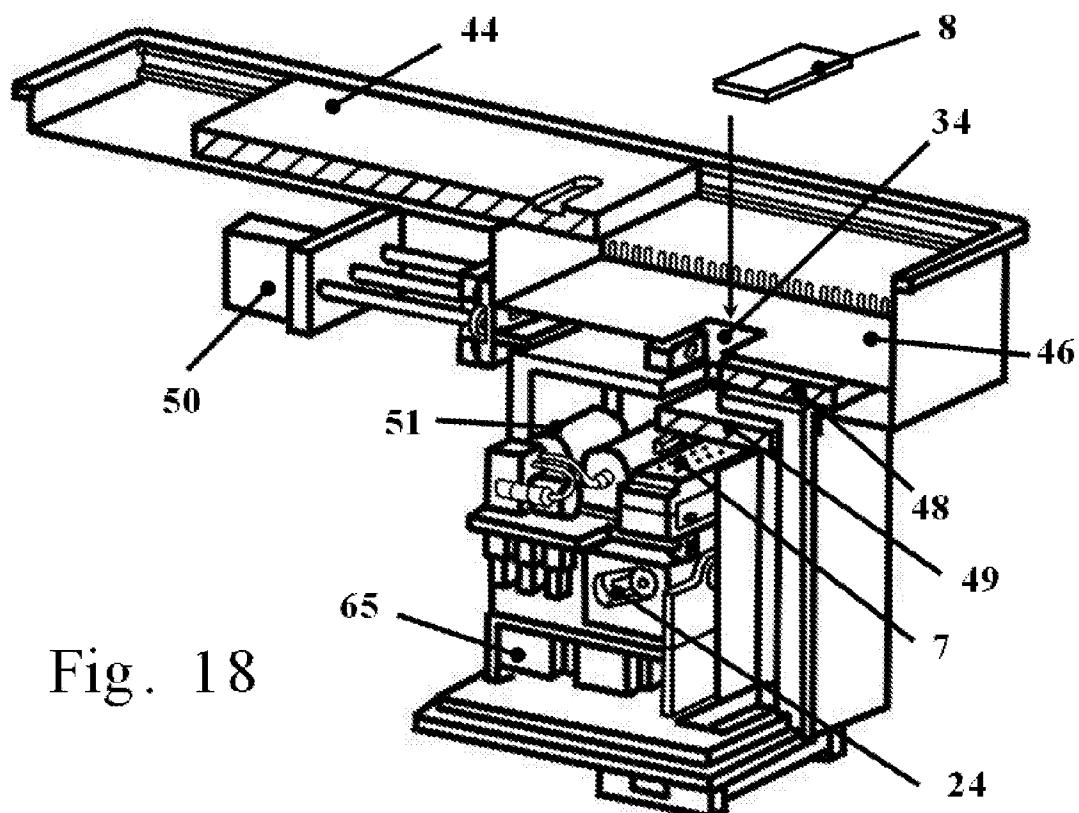


Fig. 18

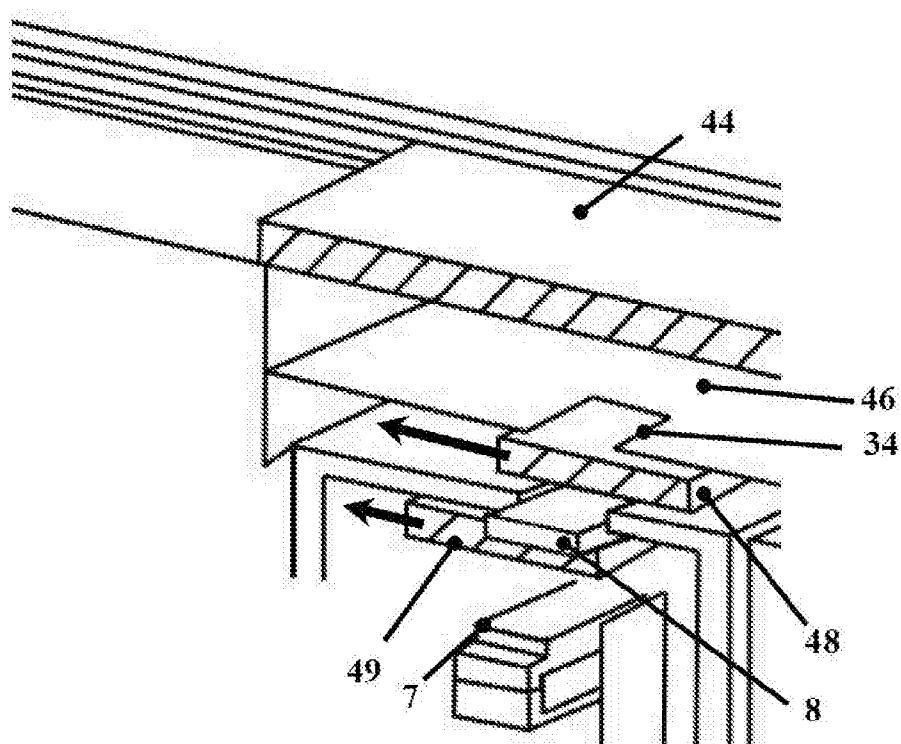
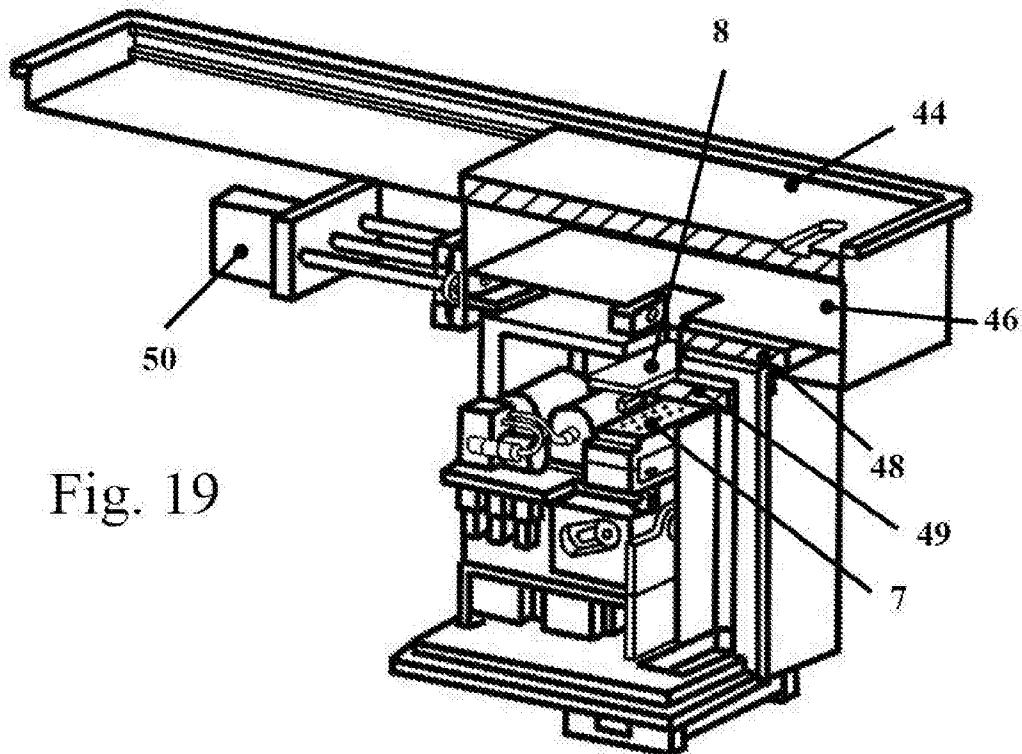
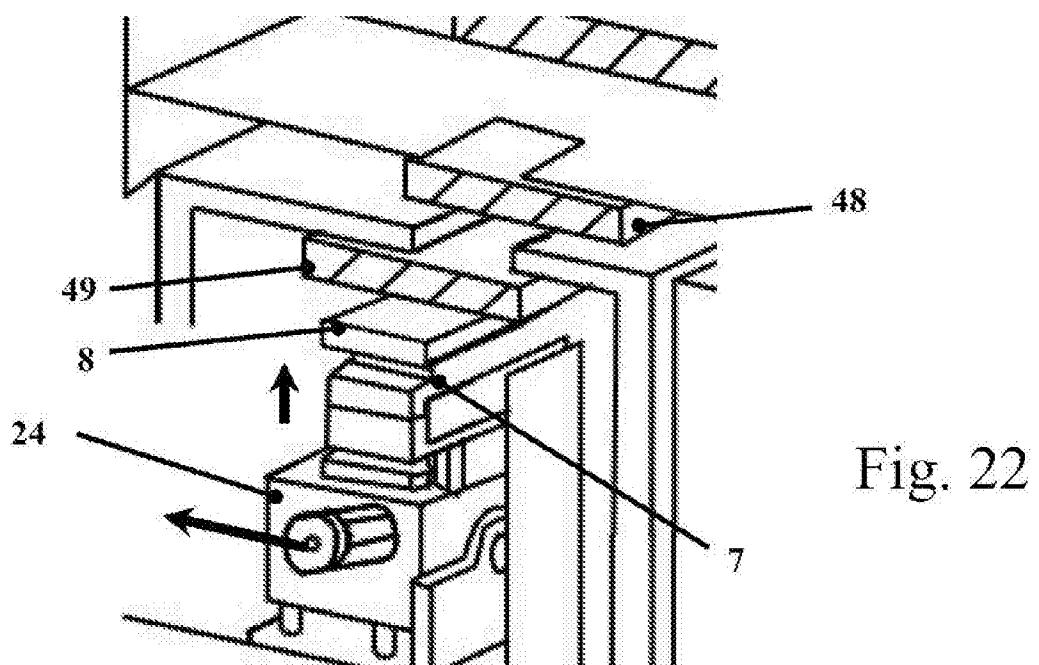
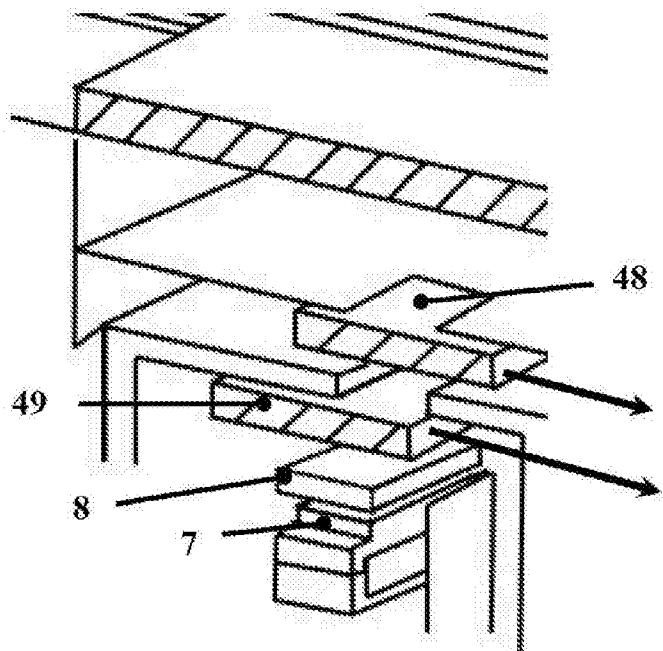


Fig. 21



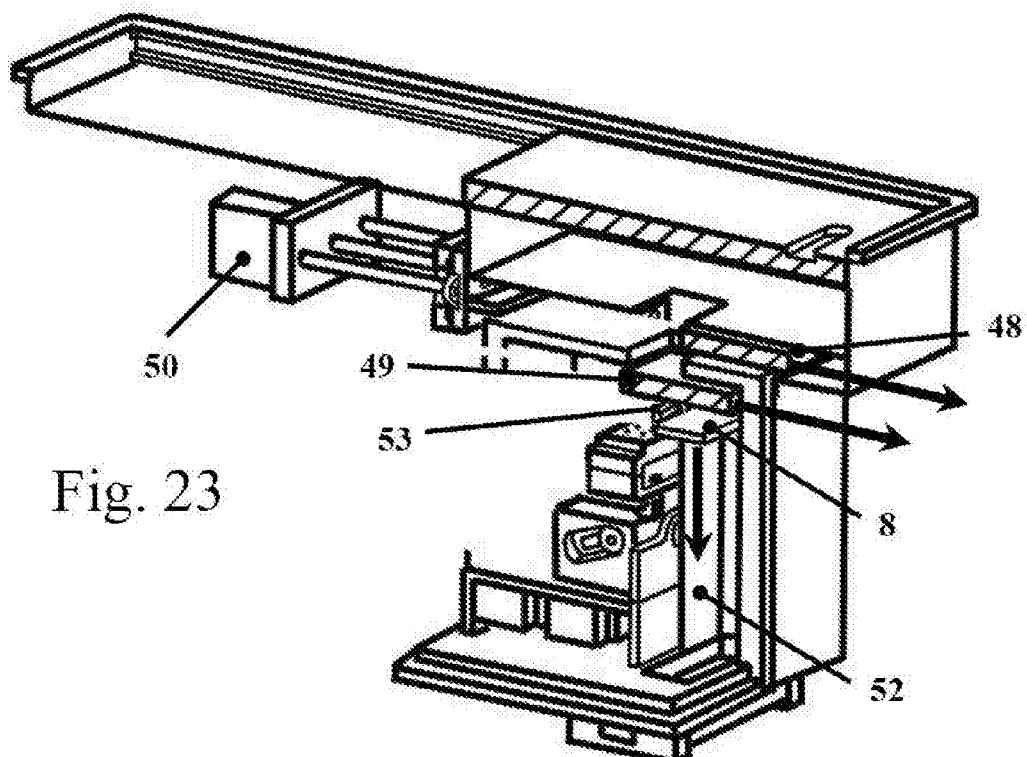


Fig. 23

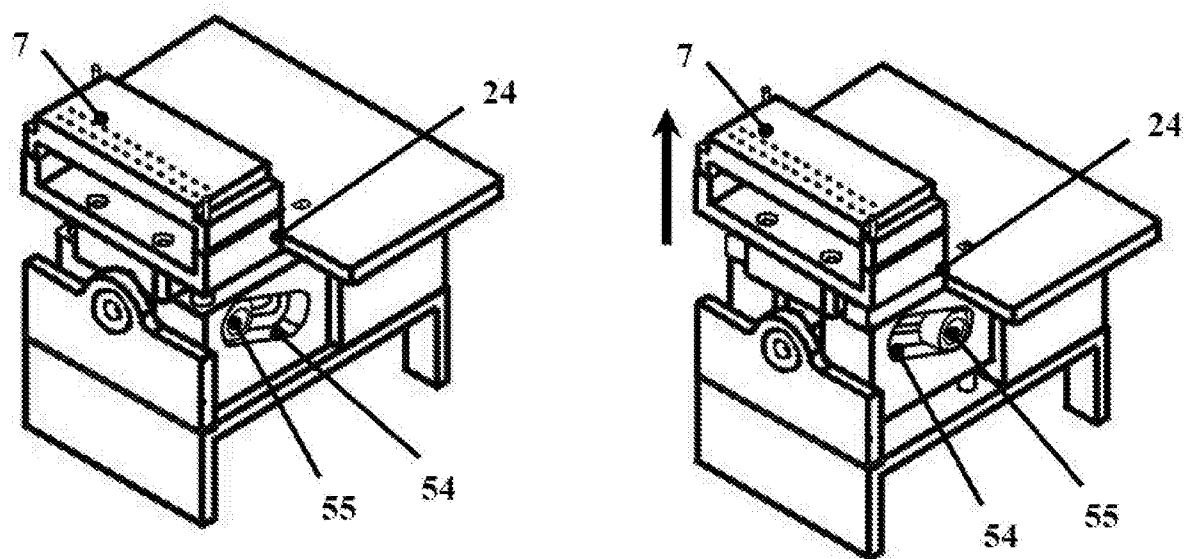


Fig. 24

Fig. 25

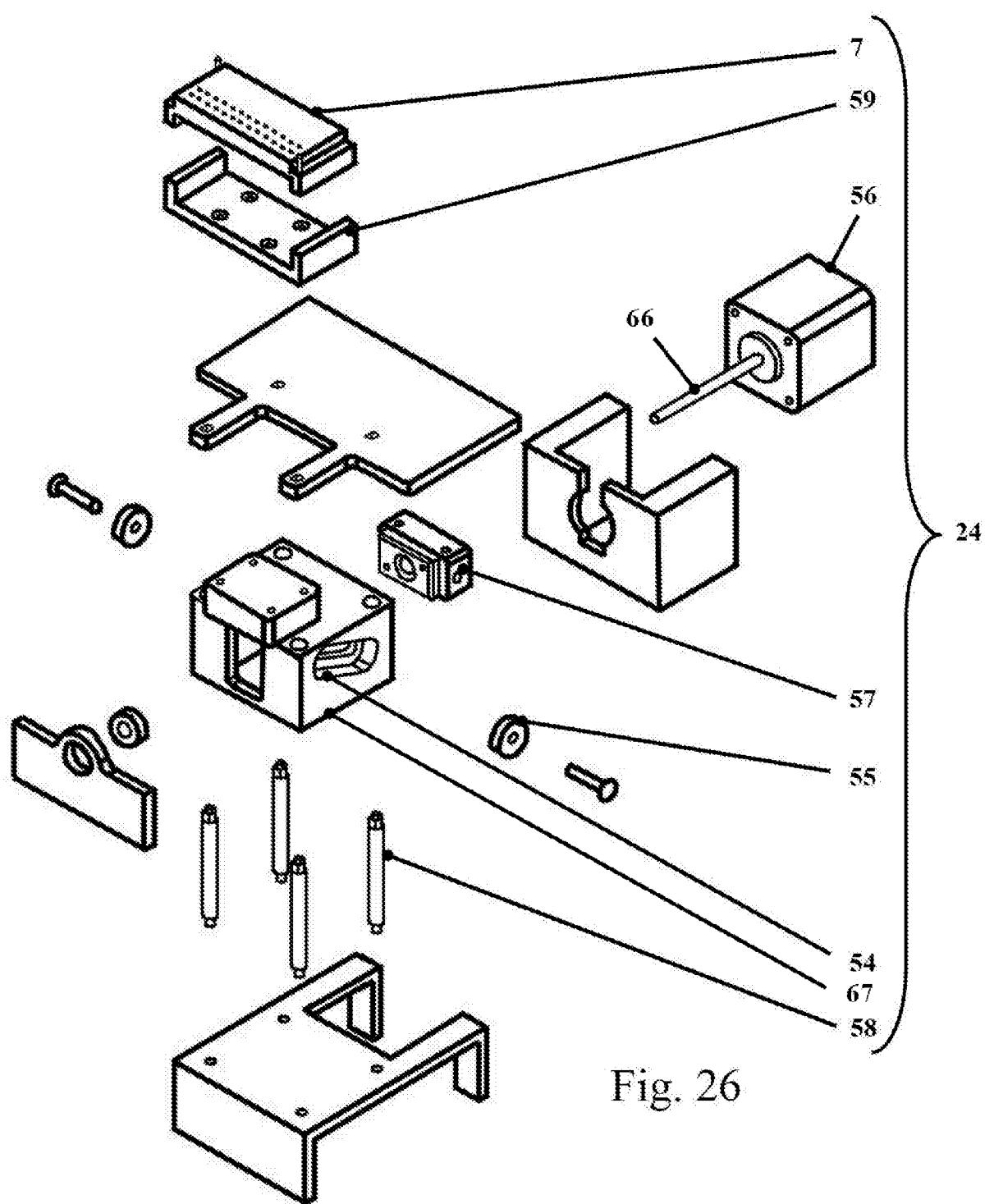


Fig. 26

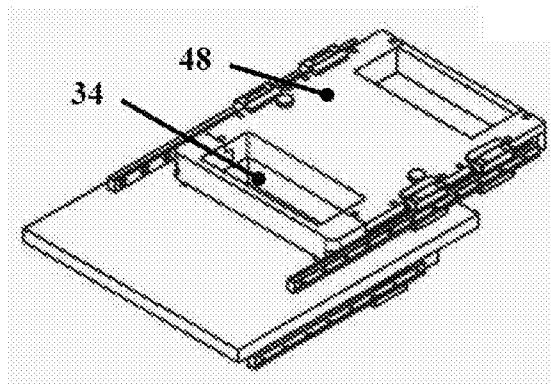


Fig. 27

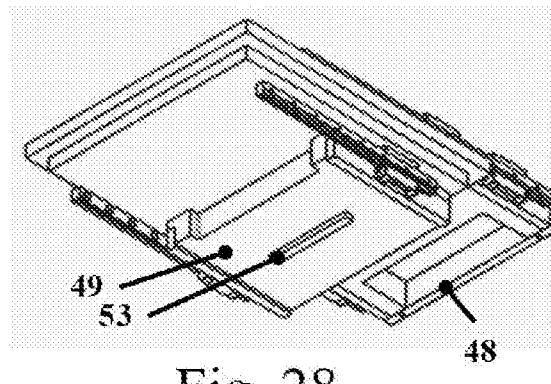


Fig. 28

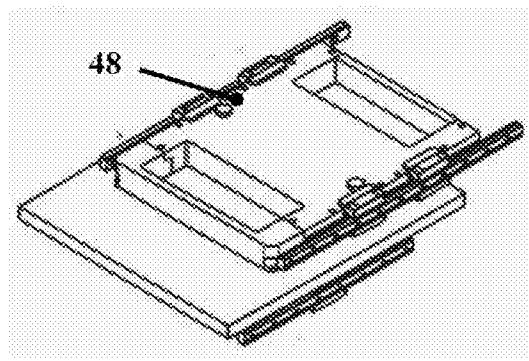


Fig. 29

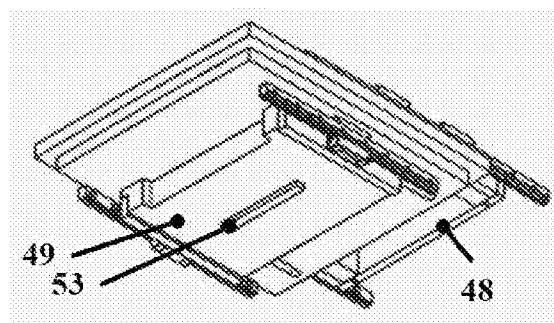


Fig. 30

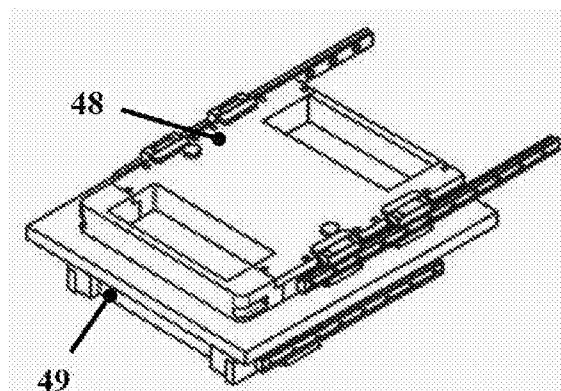


Fig. 31

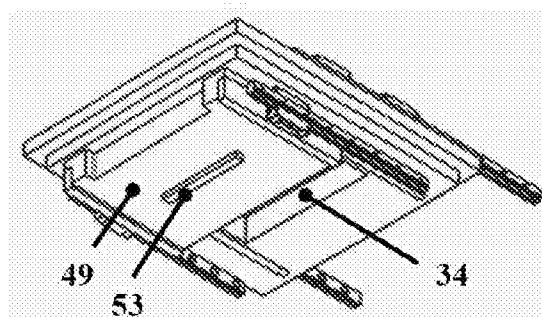


Fig. 32

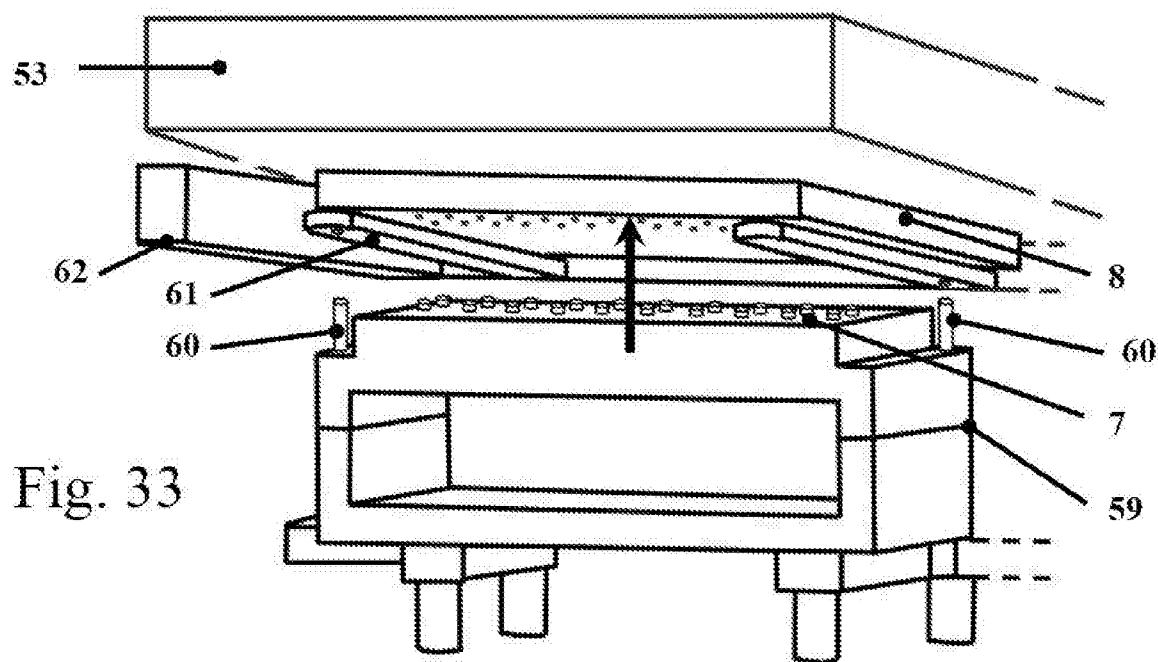


Fig. 33

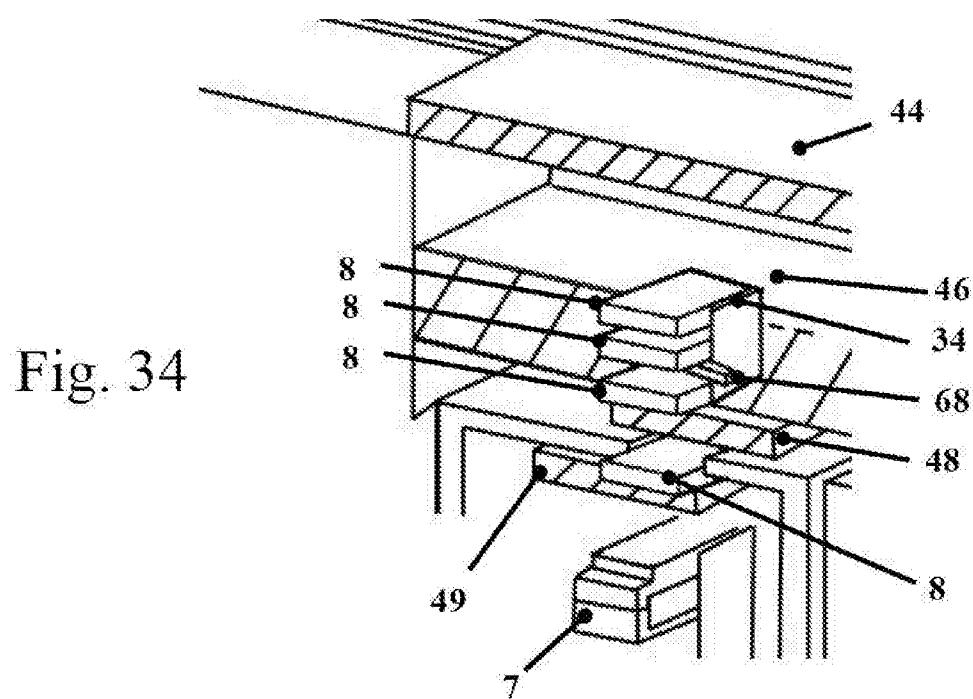


Fig. 34