

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-086470- -00006-0000

Fecha: 2013-05-03 16:12:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: PI.-AVID RADIOPHARMACEUTICALS, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "SÍNTESIS DE ESTIRILPIRIDINAS RADIOMARCADAS CON ¹⁸F A PARTIR DE PRECURSORES DE TOSILATO Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ESTABLES DE ÉSTAS".-Clase A61K 51/00.-Expediente número 11-086.470-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista de 25 de Diciembre de 2012, así como a mi solicitud de plazo de 15 de Marzo de 2013.
2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. 23425, respecto a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio y en cuanto al nivel inventivo de la solicitud en cuestión, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.
3. **MODIFICACIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

Tomando en consideración los diferentes señalamientos realizados por el señor Examinador en su Oficio antes referenciado, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente en estudio con el propósito de definir de manera más adecuada el objeto de la presente invención e identificar con mayor claridad y concisión sus características técnicas novedosas e inventivas.

Así, el capítulo reivindicatorio ha sido modificado eliminando el término "aproximadamente" de todas las reivindicaciones.

Respecto a esta modificación, me permito resaltar que no implica de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que por medio de esta se está limitando el alcance de la solicitud de conformidad con las realizaciones preferidas de la invención.

En vista de lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta a este memorial queda constituido por **6 reivindicaciones** que reclaman el objeto de la presente solicitud de manera clara y concisa a través de las características técnicas esenciales de sus realizaciones más preferidas las cuales cuentan con pleno sustento dentro de los capítulos descriptivo y reivindicatorio actualmente presentados para la solicitud.

4. CLARIDAD Y CONCISION DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

A este respecto el señor Examinador manifiesta que las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 y 6 del capítulo reivindicatorio de la solicitud carecen de claridad y concisión basado en los siguientes argumentos:

- En primer lugar el señor Examinador manifiesta que estas reivindicaciones presentan términos como "aproximadamente" que restarían concisión a la materia reclamada y por lo tanto sugiere su eliminación del capítulo reivindicatorio.

Acatando este señalamiento, me permito manifestar que tal como se ha expuesto anteriormente el capítulo reivindicatorio ha sido modificado eliminando de las reivindicaciones todos los términos "aproximadamente". Así las cosas, el capítulo reivindicatorio ahora modificado queda restringido de manera clara y concisa a sus realizaciones más preferidas superando la objeción que en este sentido fue presentada por el señor Examinador.

- Por otra parte esa Oficina manifiesta que *"Las reivindicaciones 3 y 4 presentan características técnicas de la composición que busca protección, se sugiere retirarlas del capítulo reivindicatorio."* [sic].

En respuesta a este señalamiento me permito manifestar que las reivindicaciones 3 y 4 ahora modificadas reclaman realizaciones preferidas de la

invención que, tal como lo reconoce el señor Examinador, caracterizan la composición radiofarmacéutica por medio de sus características técnicas como lo son el pH de la composición y la concentración del compuesto radiomarcado con ^{18}F a un tiempo determinado, y tal como será reconocido por la persona versada en la materia el pH de una composición y la concentración de un compuesto dentro de la misma son indiscutiblemente características técnicas de una composición.

En conexión con lo anterior, la persona versada en la materia también reconocerá que la expresión de la concentración en función del tiempo de un compuesto radiomarcado es un parámetro comúnmente usado en el campo de la presente invención toda vez que la existencia de dicho compuesto radiomarcado está determinada por el decaimiento radioactivo de los núcleos radioactivos del isótopo en cuestión, y para dicha persona versada en la materia será evidente que el decaimiento radioactivo de un isótopo es dependiente del tiempo¹ por lo que la expresión de la concentración en función del tiempo de las sustancias radiomarcadas resulta claro y útil.

Finalmente, dentro del ámbito de las patentes en Colombia es un hecho bien conocido que una solicitud de patente puede reclamar composiciones que se encuentren caracterizadas por sus características técnicas.

En vista de lo anterior queda completamente superada la objeción que en este sentido presentó el señor Examinador.

- Finalmente, el señor Examinador recomienda revisar la correcta escritura de los porcentajes de la proporción de cada componente ya que los porcentajes presentados a nivel internacional son distintos.

En respuesta a este señalamiento me permito manifestar que los porcentajes de cada componente de la composición presentados en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado son aquellos que se encuentran de conformidad con los ejemplos específicos de las páginas 17 a 24 de la descripción de la solicitud.

¹ https://en.wikipedia.org/wiki/Radioactive_decay. Nótese que las ecuaciones que explican los procesos de decaimiento de un núcleo radioactivo son dependientes del tiempo (por ejemplo: $-\partial N/N = \lambda \partial t$; en donde t es el tiempo)

De esta forma, queda establecido que el capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta al presente memorial es totalmente claro y conciso y se encuentra plenamente soportado en la descripción de la solicitud ajustándose así totalmente a lo estipulado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

Finalmente, el señor Examinador objeta el nivel inventivo de la reivindicación 1 de la presente invención con base en las enseñanzas del documento **US 2008038195 (D1)**.

Con relación a D1 el señor Examinador señala que la diferencian entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en las proporciones entre los ingredientes y la mención de alcohol dentro de la composición.

Además, señala ese Despacho que el efecto que logra el incluir el alcohol dentro de la composición es que aumenta la estabilidad y la pureza de la composición por lo cual es más eficiente.

No obstante, el señor Examinador manifiesta que *"la utilización de etanol² es conocido como un ayudante para la solubilidad de este tipo de compuestos y para aumentar la estabilidad de la composición el técnico medio habría empleado alcohol. En cuanto a las cantidades mencionadas, estas habrían sido obtenidas mediante el diseño experimental planteado por el formulador.*

- 2 WO 2010078370. [0012] *Ethanol is generally recognized as a suitable aid for solubilization of lipophilic drugs, including radiopharmaceutical drugs (see, for example, Lemaire C, et al., J. Label Compd as Radiopharm, 42, 63-75, 1999).*"

Basado en lo anterior el señor Examinador concluye que *"la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría alcohol en la composición de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia."*

A esto añade que la materia de las reivindicaciones 2 a 6 tampoco sería inventiva pues no mencionarían características inventivas adicionales.

Visto lo anterior y con el ánimo de demostrar que la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado de la solicitud en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a la combinación de las enseñanzas del documento D1 con los conocimientos en el campo técnico de la persona medianamente versada en la materia, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

Para comenzar, me permito señalar que el documento D1 se refiere a compuestos derivados de estirilpiridina, su síntesis y el uso de los mismos en imágenes diagnósticas y en la inhibición de la agregación de β amiloide, véanse por ejemplo los párrafos [0004], [0034] a [0061], [0167] a [0209] y la reivindicación 1 de D1.

- Sin embargo, **la persona versada en la materia reconocerá de la atenta lectura del documento D1 que dicha referencia no revela ni sugiere una composición radiofarmacéutica como la de la presente invención que tenga tanto (i) alcohol etílico como (ii) una solución salina que contenga ascorbato de sodio.**
- Asimismo, para la persona versada en la materia será evidente que **el documento D1 mucho menos revela ni podría sugerir una composición radiofarmacéutica como la de la presente solicitud que específicamente tenga una concentración de 10% v/v de alcohol etílico y de 0.5% p/v de ascorbato de sodio, máxime cuando el documento D1 ni siquiera revela la inclusión de alcohol etílico en las composiciones reveladas en dicha referencia.**

Por otro lado, la descripción de la presente solicitud muestra en las Tablas 1, 2 y 3 que el AV-45 radiomarcado exhibe una estabilidad mejorada en la composición que contiene 0.5% p/v de ascorbato de sodio y 10% v/v de etanol, la composición reclamada en la reivindicación 1 de la solicitud, la cual proporciona efectos sorprendentes y sinérgicos como se expone a continuación.

- Particularmente, el ^{18}F -AV-45 preparado utilizando ascorbato de sodio presenta una mayor pureza al final de la síntesis (EOS), véase la Tabla 1 de la página 23 de la descripción de la invención, exhibiendo un 96% de pureza cuando la composición tiene ascorbato de sodio y un 84% de pureza cuando la composición no contiene ascorbato de sodio.

Extracto de la Tabla 1. Análisis del porcentaje de pureza radioquímica de la inyección de ^{18}F -AV-45 al final de la síntesis (EOS).

Analitos radioactivos	AV4520080304 Fabricado sin ascorbato de sodio (444 MBq/ml)		AV4520080603 Fabricado con ascorbato de sodio (1036 MBq/ml)	
	Tiempo	EOS	2-horas post EOS	EOS
% de pureza de ^{18}F AV-45		84%	80%	96%

- Por otra parte, la Tabla 2 de la página 23 de la solicitud muestra que el ^{19}F -AV-45 tiene una pureza del 100% EOS cuando la composición contiene ascorbato de sodio y un 83% de pureza EOS cuando la composición no contiene dicha sal.

Extracto de la Tabla 2. Análisis de pureza por UV del ^{19}F -AV-45 en la inyección del ^{18}F -AV-45 por porcentaje de área al final de la síntesis (EOS) y 2 horas después del EOS *

Analitos UV a 350 nm	AV4520080304 Fabricado sin ascorbato de sodio (444 MBq/ml)		AV4520080603 Fabricado con ascorbato de sodio (1036 MBq/ml)	
	Tiempo	EOS	2-h post EOS	EOS
^{19}F -AV-45 (RRT =1,00)		83%	76%	100%

- Adicionalmente, los niveles de pureza al final de la síntesis y 2 horas después del EOS de las Tablas 1 y 2 revelan que el AV-45 radiomarcado sintetizado con ascorbato de sodio proporciona una estabilidad mejorada a dicha especie radiomarcada en comparación de aquella preparada sin ascorbato de sodio.

En conexión con lo anterior vale la pena señalar que el AV-45 preparado en presencia de ascorbato de sodio pasó de (i) una pureza de 96% (EOS) a 95% (2 horas post EOS), véase la Tabla 1, (ii) una pureza de 100%

(EOS) a 100% (2 horas post EOS), véase la Tabla 2, en comparación con el AV-45 preparado sin ácido ascórbico en donde respectivamente se obtuvieron valores de pureza que cambiaron de 84% (EOS) a 80% (2 horas post EOS) y de 83% (EOS) a 76% (EOS) respectivamente.

Estos resultados experimentales y enseñanzas de la presente solicitud ponen de manifiesto que la estabilidad del AV-45 radiomarcado es mejorada en la ausencia del etanol añadido a la composición, toda vez que mientras se observa una disminución en la estabilidad del AV-45 radiomarcado sintetizado sin ascorbato de sodio, que se refleja en que la pureza de dicha especie radiomarcada pasa de 84% (EOS) a 80% (2 horas post EOS) y de 83% (EOS) a 76% (2 horas post EOS) (véanse las Tablas 1 y 2); por otra parte la estabilidad del AV-45 radiomarcado sintetizado con ascorbato de sodio se mantuvo casi al 100% ya que la pureza de la especie radiomarcada pasa de 96% (EOS) a 95% (2 horas post EOS) y de 100% (EOS) a 100% (2 horas post EOS) (véanse las Tablas 1 y 2).

Así las cosas, es evidente que el etanol por sí solo no puede ser el responsable de la sorprendente estabilidad mejorada del AV-45 radiomarcado en las composiciones de la presente solicitud, sino que (tal como se expondrá más adelante) dicha estabilidad sorprendentemente mejorada del AV-45 radiomarcado recae en el inesperado sinergismo que se obtiene de la presencia de ascorbato de sodio y etanol en la composición de la especie radiomarcada en las proporciones que se muestran en la reivindicación 1 ahora modificada.

- Con relación al señalamiento realizado por el señor Examinador en cuanto a que la persona versada en la materia se vería motivada a incluir alcohol a la composición a fin de mejorar la estabilidad del ^{18}F -AV-45, señalamiento que es expuesto por ese Despacho así: *"la utilización de etanol² es conocido como un ayudante para la solubilidad de este tipo de compuestos y para aumentar la estabilidad de la composición el técnico medio habría empleado alcohol."* (subrayado fuera de texto), me permito manifestar que el documento **WO 2010078370**, utilizado por el señor Examinador para realizar tal afirmación, en primer lugar corresponde a la solicitud internacional de la presente solicitud, y **en su párrafo [0012]**

de ninguna manera enseña o sugiere que el uso de etanol mejore la estabilidad de las especies radiofarmacéuticas, como el AV-45 radiomarcado, sino que enseña el uso del etanol para mejorar la solubilidad de dichas especies toda vez que el aparte citado por el señor Examinador de dicho documento enuncia que (tal como se encuentra en la página 5 de la descripción de la solicitud en trámite):

"[0012] El etanol generalmente se reconoce como una ayuda adecuada para la solubilización de los fármacos lipofílicos, incluyendo los fármacos radiofármacos (véase, por ejemplo, C. Lemaire, y otros, *J Label Compd and Radiopharm*, 42, 63-75, 1999)." (Subrayado fuera de texto).

Así, para el señor Examinador saltará a la vista que el técnico medio que buscara obtener una composición de AV-45 radiomarcado con estabilidad mejorada no se vería motivado a incluir etanol en la composición pues según el estado del arte el etanol se utiliza para aumentar la solubilidad de los radiofármacos y no para aumentar su estabilidad; y en vez de esto dicha persona se vería motivada a incluir en la composición radiofarmacéutica de D1 otros agentes que evitaran la radiolisis de los radiofármacos y que aumentarían la estabilidad y la vida útil de los mismos, agentes tales como los que se enseñan en documentos del estado del arte por ejemplo los documentos citados en el párrafo [0012] de la presente solicitud de "Tofe AJ, y otros, *J. Nucl Med*, 17, 820-825, 1976; Knapp, FF y otros, *Anticancer Res.*, 17, 1783-1795, 1997; Liu S, y otros, *Bioconj Chem.*, 14, 1052-1056, 2003), incluyendo los radiofármacos de F-18, por ejemplo, Firnau G, y otros, *J Nucl Med.*, 25, 1228-1233, 1984".

- Por otra parte, la Tabla 3 de la página 24 de la descripción de la solicitud proporciona resultados de estabilidad a 17, 20 y 21 horas post EOS para preparaciones de ^{18}F -AV-45 que incluyen 0.5% (p/v) de ascorbato de sodio y 10% v/v de etanol, tal como la composición reclamada por la reivindicación 1 de la solicitud.

Los resultados obtenidos de estos ensayos muestran que la composición objeto de la presente solicitud no mostró una reducción significativa en la pureza del ^{18}F -AV-45 después de 21, 17 y 20 horas lo que pone de manifiesto la existencia de un

sinergismo inesperado que se obtiene de la presencia de ascorbato de sodio al 0.5% (p/v) y etanol al 10% (v/v) en la composición de la especie radiomarcada, sinergismo que permite obtener los sorprendentes resultados de estabilidad extendida del $^{18}\text{F-AV-45}$ que se logran con la composición objeto de la presente solicitud que tiene 0.5% (p/v) de ascorbato de sodio y 10% v/v de etanol.

En virtud de lo anterior, salta a la vista que la persona medianamente versada en la materia no podría obtener de manera obvia la composición radiofarmacéutica objeto de la presente solicitud a partir de las enseñanzas del documento D1 y sus conocimientos en el campo de la presente invención, toda vez que a partir de los mismos dicha persona no encontraría ninguna enseñanza o sugerencia que lo motivara sin ambigüedad a desarrollar una composición radiofarmacéutica, como la de la presente solicitud, que tenga específicamente $^{18}\text{F-AV-45}$; 10% (v/v) de alcohol etílico y 0,5% (p/v) de ascorbato de sodio, máxime cuando el documento D1 ni siquiera revela el empleo de alcohol etílico.

Adicionalmente, para el señor Examinador también resultará claro que a partir de las revelaciones y enseñanzas de D1 y los conocimientos del técnico medio en la materia de ninguna manera habrían resultado evidentes los sorprendentes resultados de estabilidad aumentada que tiene el $^{18}\text{F-AV-45}$, de hasta el 100% de estabilidad luego de 20 horas posteriores a la síntesis, en la composición que tiene 10% (v/v) de alcohol etílico y 0,5% (p/v) de ascorbato de sodio; más aún cuando el documento D1 no revela una composición radiofarmacéutica que tenga ascorbato de sodio y etanol y máxime cuando D1 es completamente silencioso en cuanto a revelar estudios de estabilidad de las composiciones radiofarmacéuticas allí mencionadas.

Dentro de este marco de ideas me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente²:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

² Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Así, dado que a partir del documento D1 junto con los conocimientos del técnico medio en el campo de la invención no "salta a la vista de manera clara y directa" una composición radiofarmacéutica que tenga específicamente ¹⁸F-AV-45; 10% (v/v) de alcohol etílico y 0,5% (p/v) de ascorbato de sodio como la composición reclamada por la reivindicación 1 modificada de la presente solicitud; y que de las enseñanzas del estado del arte citado no se tiene ninguna "certeza clara y manifiesta" de que tales componentes particulares en las proporciones reclamadas permitirían obtener una composición radiofarmacéutica en donde el ¹⁸F-AV-45 tuviera una estabilidad mejorada de hasta el 100% de estabilidad luego de 20 horas posteriores a la síntesis, queda claro que la materia reclamando por la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio ahora modificado conlleva nivel inventivo frente al citado documento D1 y su combinación con los conocimientos del técnico medio en la materia, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

Consecuentemente, me permito manifestar que las reivindicaciones 2 a 6 del capítulo reivindicatorio modificado (que se adjunta al presente memorial) también conllevan nivel inventivo frente a las enseñanzas del documento D1 y los conocimientos del técnico en el campo de la invención, por cuanto estas reivindicaciones se relacionan con el mismo concepto inventivo de la composición de la reivindicación 1.

Finalmente, me permito de manera muy respetuosamente llamar la atención de ese Despacho al hecho que el análisis presentado en el referenciado Concepto

Técnico estaría enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención el señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro del documento D1 agrupándolas de una manera particular y proponiendo a partir de su conocimiento de la presente invención (i) una adición de etanol a la composición radiofarmacéutica de D1 y (ii) las proporciones particulares de etanol y ascorbato de sodio dentro de tal composición, de manera que permitan construir la materia reclamada por la presente solicitud, características que de ninguna manera podrían ser obvias para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas selección, agrupación y modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estos elementos en combinación en las proporciones particulares mencionadas en la reivindicación 1 modificada de la presente solicitud resuelven el problema planteado que es proporcionar una composición radiofarmacéutica de ¹⁸F-AV-45 con estabilidad mejorada; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad del etanol y el ascorbato de sodio en combinación en las concentraciones particulares que se muestran en la reivindicación 1 y mucho menos podría haber esperado que el uso de los mismos en combinación proporcionara un efecto sinérgico que permitiría obtener efectos sorprendentes de estabilidad del ¹⁸F-AV-45 de hasta el 100% de estabilidad luego de 20 horas posteriores a la síntesis.

Visto lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia de las reivindicaciones 1 a 6 del capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta a este memorial presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D1 y los conocimientos del técnico medio en el campo de la invención, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Copia de las páginas **25** y **26** del capítulo reivindicatorio modificado, el cual consta de **6** reivindicaciones.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Lo que se reivindica es:

1. Una composición radiofarmacéutica para obtener imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET) de enfermedades neurodegenerativas del cerebro que comprende:
 - una cantidad efectiva de ((*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-*N*-metilbencenamina) (¹⁸F-AV-45);
 - al menos 10% (v/v) de alcohol etílico; y
 - 90% (v/v) de solución salina al 0,9%, donde dicha solución salina comprende 0,5% (p/v) de ascorbato de sodio.
2. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1, en donde el ((*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-*N*-metilbencenamina) se produce a partir de un precursor de tosilato.
3. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, en donde la composición radiofarmacéutica comprende un pH de 4,5 a 8,0.
4. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1, en donde la composición radiofarmacéutica comprende más de o igual a 90% del compuesto radiomarcado con ¹⁸F cuando se mide al menos 12 horas después del final de la síntesis.
5. Un método para producir la composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
 - preparar un compuesto de vinilanilina protegido con mono Boc;
 - convertir el compuesto de vinilanilina a un derivado de metil, t-butil carbamato;
 - reaccionar 2-halo 5-yodopiridina con trietilenglicol;
 - reaccionar el derivado metil, t-butil carbamato con el compuesto resultante de la etapa de reaccionar la 2-halo 5-yodopiridina con el trietilenglicol para producir (*E*)-*terc*-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato; y
 - reaccionar el (*E*)-*terc*-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)fenil(metil) carbamato con cloruro de tosilo para formar (*E*)-2-(2-(2-(5-(4-

(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)estiril)piridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etil 4-metilbenceno sulfonato;

reaccionar el (*E*)-2-(2-(2-(5-(4-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)estiril)piridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etil 4-metilbenceno sulfonato y un ion fluoruro-¹⁸F en solución de dimetilsulfóxido (DMSO) o solvente aprótico de alto punto de ebullición para producir ((*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-*N*-metilbencenamina);

aislar el ((*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-*N*-metilbencenamina);

purificar el ((*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-*N*-metilbencenamina); y

formular el ((*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridin-3-il)vinil)-*N*-metilbencenamina) en una solución acuosa de alcohol etílico que comprende alcohol etílico al menos 1,0% (v/v), preferentemente, 1,0% a 15% (v/v), de la composición total y ácido ascórbico o una sal de este al menos 0,1% (p/v), preferentemente, 0,1% a 1,0% (p/v), de la composición total.

6. Una composición radiofarmacéutica para obtener imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET) que comprende:

- una cantidad efectiva de (2R, 3R, 11bR)-9-(3-[¹⁸F]Fluoropropoxi)-3-isopropil-10-metoxi-11b-metil-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ol (¹⁸F-AV-133);
- al menos 1,0% (v/v) de alcohol etílico; y
- al menos 0,1% (p/v) de ácido ascórbico o una sal del mismo.