SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS

PAGINA SIN DIGITALIZAR

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Prosperidad para todos

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 12-66593- -6	**FECHA**: 2013-07-25 15:25:51
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	**EVE:** 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	**FOLIOS**: 9
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Asunto: Radicación: 12-66593- -6
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 13327
Folios: 9

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2010/002577				
Fecha de Presentación Internacional	21/09/2010				

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

:

Descripción:	Rad. Nº 12-066593-00000-0000	23/Abril/2012
Reivindicaciones:	Rad. Nº 12-066593-00001-0000	04/Mayo/2012
Dibujos:	Rad. Nº 12-066593-00000-0000	23/Abril/2012
Prioridades:	US 12/565,544	23/Septiembre/2009

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10)

reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Se aceptan para estudio todas las 54 reivindicaciones presentadas (Fls. 5 a 15 del Rad. Nº 12-066593-00001-0000) porque las tasas pagadas cubren en su totalidad lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única.

Título de la solicitud: "Módulo de producción química y tarjeta de síntesis de dosis para sistema de producción de biomarcador de pet" (Fl. 1).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de sintetizar un radiofármaco para tomografía en el mismo sitio de su uso y en donde se tenga un control e calidad del radiofármaco obtenido.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un sistema y métodos de síntesis del radiofármaco en un ambiente microfluídico seguidos de un control de calidad.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) A61K 51/00, A61M 3/00, A61M 36/14.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 2, 6, 9, 12, 17 y 51 no claras porque las expresiones *"por lo menos", "múltiples alícuotas", "dosis unitaria", "radiofármaco en forma cruda", "igual, pero no menor que, una dosis unitaria" y "aproximadamente"* son imprecisas, por lo cual no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlas por términos precisos o un rango concreto.

Las reivindicaciones 1 y 12 no son claras porque las expresiones *"se sintetiza una solución de radiofármaco, para producir por corrida una cantidad de solución de radiofármaco purificado aproximadamente igual a, pero no menor que, una dosis(1) unitaria de radiofármaco" y "reportar los resultados de las pruebas a un usuario potencial de la dosis unitaria del radioquímico*" son resultados a alcanzar, lo que no está permitido, no define al producto y/o método porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere remplazarla por las características esenciales estructurales que contribuyen a la obtención de ese efecto.

La reivindicaciones 1, 6, 12 y 51 no son concisas porque las definiciones de radioisótopo, reactivo, reactivo para síntesis de un radioquímico pre-seleccionado, radiofármaco en forma cruda, entidades químicas indeseables, pruebas para múltiples propiedades preseleccionadas, usuario potencial, son géneros funcionales, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

La reivindicación independiente 51 y las reivindicaciones dependientes 53 y 54 no son claras porque contiene el mismo objeto de las reivindicaciones independiente 12 y dependientes 15 y 16. Se sugiere eliminar las reivindicaciones adicionales que contienen un mismo objeto de invención.

Las reivindicaciones 1, 4 y 5 no son claras porque hacen referencia a un producto en representado en este caso por un sistema, pero presenta características técnicas de un método al indicar forma de obtención de un radioquímico y los compuestos involucrados en la síntesis. Al respecto no debe olvidarse que las reivindicaciones de

producto y de procedimiento son diferentes y, por ello, deben redactarse de manera independiente en el pliego reivindicatorio. Sobre las mismas, el Tribunal Andino de Justica ha dicho lo siguiente:

> "El objeto de la invención de producto está constituido por un cuerpo cierto destinado a llenar una necesidad industrial que el estado de la técnica aún no ha satisfecho. En cambio, el objeto de la invención de procedimiento se encuentra conformado por "una serie o sucesión de operaciones que inciden sobre una materia (solida, liquida o gaseosa) que se encamina a la obtención de una cosa o un resultado"[1].

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

No hay unidad de invención entre las siete reivindicaciones independientes ya que el concepto común inventivo, síntesis de radioquímico en un ambiente microfluídico no cumple con el requisito de nivel inventivo de acuerdo con las anterioridades D1 y D2 (Ver análisis de patentabilidad para la reivindicación 1).

Por lo tanto, esta invención presenta 2 diferentes conceptos técnicos comunes inventivos así:

- Grupo I: método y sistema para síntesis de radioquímico en un ambiente microfluídico (reivindicaciones 1 a 16 y 51 a 54).

- Grupo II: método y sistema de control de calidad de un radioquímico (reivindicaciones 17 a 50).

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad invocada, es decir, el 23 de septiembre de 2009.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud.

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 2005/0232861	"Microfluidic apparatus and method for synthesis of molecular imaging probes including FDG"	20/Octubre/2005
D2	US2008/0281090	"Microfluidic Chemical Reaction Circuits"	13/Noviembre/2008

[1]Otero Lastres, José Manuel. Ob. Cit. Proceso 129aIPa2007

El documento D1[2] divulga un sistema de síntesis de químico microfluídico (Pág. 1, Párr. 2).

El documento D2[3] divulga un dispositivo microfluídico integrado (Pág. 7, Párr. 66).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 6 consiste en "*Un método para producir una cantidad de radiofármaco entre por lo menos una (1) dosis unitaria…*" (Ver Fl. 6 del Rad. Nº 12-066593-00001-0000).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características **esenciales**	**D1**
Método para producir una cantidad de radiofármaco entre por lo menos una (1) dosis unitaria y aproximadamente (4) dosis unitarias de radiofármaco para el uso en la tomografía por emisión de positrones, caracterizado porque comprende las etapas de:	Método para producir un radioquímico en donde se tiene un control en la síntesis del radioquímico para producir las dosis que el usuario requiere (Pág. 4, Párr. 55, Pág. 5, Párr. 62, Fig. 1, Fig. 13, numeral 110).
Introducir un radioisótopo en un recipiente de reacción, introducir por lo menos un reactivo en el recipiente de reacción, y	Se introducen el reactivo y el radioisótopo al microrreactor (Pág. 1, Párr. 13).
Calentar el recipiente de reacción, mediante lo cual el radioisótopo reacciona con el por lo menos un reactivo para producir un radiofármaco en forma cruda que contiene entidades químicas indeseables	Se calienta para producir el radioquímico (Pág. 1, Párr. 13).
Transportar secuencialmente el radiofármaco en estado crudo a través de múltiples etapas de limpieza para remover las entidades químicas indeseables, mediante lo cual el radiofármaco crudo se purifica:	Se purifica el radioquímico mediante columna de cromatografía o de extracción (Pág. 9, Párr. 106).
Transportar una primera porción del radiofármaco purificado a un aparato de prueba adaptado para realizar pruebas para múltiples propiedades pre-seleccionadas en el radiofármaco purificado y para reportar los resultados de las pruebas para múltiples propiedades pre-seleccionadas; y	Se someten pequeñas cantidades de producto a una batería de ensayos de control de calidad en ambiente microfluídico (Pág. 4, Párr. 55, Pág. 5, Párr. 62).
Transportar una segunda porción del radiofármaco purificado en un recipiente adaptado para transportar el radiofármaco purificado a un usuario del radiofármaco purificado.	Se envía el producto al usuario y/o cliente (Pág. 5, Párr. 62)

En consecuencia, la reivindicación 6 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 7 y 9 a 11 no mencionan alguna característica que haga nuevo el tanque de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas, ya que D1 divulga que se tiene una columna de extracción para la purificación del radioquímico, donde se regula el sistema para producir la dosis deseada y que a partir de los radioisótopos C^{11}, N^{13}, O^{15} o F^{18} se pueden obtener radioquímicos, como por ejemplo el 18F 2-fluro 2-desoxi D-glucosa. (Pág. 9, Párr. 106, Pág. 1, Párr. 4).

[2]http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=1&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20051020&CC=US&NR=2005232861A1&KC=A1
[3]http://www.freepatentsonline.com/y2008/0281090.html

La reivindicación 12 consiste en "*Un método para sintetizar un radioquímico para el uso en la radiografía por emisión de positrones…*" (Ver Fl. 7 del Rad. Nº 12-066593-00001-0000).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características **esenciales**	**D1**
Método para sintetizar un radioquímico para el uso en la radiografía por emisión de positrones y para conducir pruebas de control de calidad en tiempo real en el radioquímico, caracterizado porque comprende las etapas de	Método para producir un radioquímico en donde se tiene un control en la síntesis del radioquímico para producir las dosis que el usuario requiere (Pág. 4, Párr. 55, Pág. 5, Párr. 62, Fig. 1, Fig. 13, numeral 110).
a) Introducir en un recipiente de reacción un radioisótopo y por lo menos un reactivo para síntesis de un radioquímico pre-seleccionado.	Se introducen el reactivo y el radioisótopo al microrreactor (Pág. 1, Párr. 13).
b) Hacer reaccionar el radioisótopo y el por lo menos un reactivo para producir el radioquímico pre-seleccionado en una solución de radioquímico de estado crudo que contiene por lo menos una entidad química indeseable;	Se calienta para producir el radioquímico (Pág. 1, Párr. 13).
c) Transportar la solución de radioquímico en estado crudo a través de por lo menos una etapa de purificación en donde por lo menos una entidad química indeseable se remueve de la solución de radioquímico, mediante lo cual la solución de radioquímico se purifica por lo menos parcialmente;	Se purifica el radioquímico mediante columna de cromatografía o de extracción (Pág. 9, Párr. 106).
d) Extraer de la solución de radioquímico purificado una cantidad de radioquímico aproximadamente igual a, pero o menor que, una (1) dosis unitaria de radioquímico;	se tiene un control en la síntesis del radioquímico para producir las dosis que el usuario requiere (Pág. 4, Párr. 55, Pág. 5, Párr. 62, Fig. 1, Fig. 13, numeral 110).
e) Sustancialmente de manera simultánea con la extracción de la cantidad de radioquímico, introducir la solución de radioquímico clarificada restante en una tarjeta de muestra, en donde la solución de radioquímico clarificado restante se divide en múltiples alícuotas;	Se tiene el recipiente de recolección del producto después de purificado (Pág. 5, Párr. 62, Fig. 1, Fig. 13, numeral 110).
f) Transferir cada una de las alícuotas a recipientes de pruebas individuales g) Dentro de cada uno del recipiente de prueba, someter a prueba la alícuota para una característica pre-seleccionada o propiedad química; y	Se someten pequeñas cantidades de producto a una batería de ensayos de control de calidad en ambiente microfluídico o si se tienen las dosis en recipientes separados es implícito tomar de cada recipiente para realizar el ensayo de control de calidad (Pág. 4, Párr. 55, Pág. 5, Párr. 62, Fig. 13, numeral 110).
h)Reportar los resultados de las pruebas a un usuario potencial de la dosis unitaria del radioquímico, en donde las etapas (c) hasta (g) se contemplan dentro de 45 minutos.	Se envía el producto al usuario y/o cliente donde se tiene la respuesta en menos de una hora o en el nivel de segundos (Pág. 5, Párr. 62, Pág. 4, Párr. 55)

En consecuencia, la reivindicación 12 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 13 a 16 y 51 a 54 no mencionan alguna característica que haga nuevo el tanque de la reivindicación 12, por lo cual se considera que no son nuevas, ya que D1 divulga que a partir de los radioisótopos C^{11}, N^{13}, O^{15} o F^{18} se pueden obtener radioquímicos, como por ejemplo el 18F 2-fluro 2-desoxi D-glucosa y en donde el control de calidad empleando un ambiente microfluídico da la posibilidad de realizar los ensayos de control de calidad al mismo momento en

una batería y tener así el reporte en corto tiempo por lo que es implícito que si se está en un centro radiológico de atención al público, en el mismo edificio donde está el usuario se tiene el ambiente microfluídico. (Pág. 1, Párr. 4, Pág. 4, Párr. 55, Pág. 5, Párr. 62).

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en "*Un sistema de síntesis de fármaco microfluídico, caracterizado porque comprende…*" (Ver Fl. 5 del Rad. Nº 12-066593-00001-0000).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características **esenciales**	**D1**	**D2**
Sistema de síntesis de fármaco microfluídico, caracterizado porque comprende:	Sistema de síntesis de químico microfluídico (Pág. 1, Párr. 2).	Dispositivo microfluídico integrado (Pág. 7, Párr. 66).
Un recipiente de reacción adaptado para recibir un radioisótopo y por lo menos un reactivo	Se tiene un microrreactor para recibir el radioisótopo y el precursor químico reactivo (Pág. 2, Párr. 18).	Consiste en un reactor para etiquetar con un radioisótopo una molécula (Pág. 7, Párr. 66, Pág. 22, Párr. 217).
El recipiente de reacción que está en comunicación de transferencia de calor con una fuente de calor	Se tiene una fuente de calor para el microrreactor (Pág. 2, Párr. 18).	Se tiene una fuente de calor para mantener la temperatura en el reactor (Pág. 17, Párr. 172).
Mediante lo cual cuando el radioisótopo y el por lo menos un reactivo se mezclan en el recipiente de reacción y se aplica calor al recipiente de reacción de la fuente de calor, se sintetiza una solución de radiofármaco;	Ocurre la reacción dentro del microrreactor cuando se eleva la temperatura (Pág. 2, Párr. 16)	Ocurre la reacción en el reactor mediante mezcla de los reactivos y acondicionamento de las condiciones ambientales (Pág. 19, Párr. 193 a Pág. 20, Párr. 197).
Una columna de extracción de fase sólida adaptada para purificar la solución de radiofármaco	Se tiene un sistema por extracción en fase sólida o cromatografía para purificar el radioquímico (Pág. 6, Párr. 71)	Se tienen columnas de cromatografía para separación y purificación (Pág. 16, Párr. 152 a Párr. 157).
Un filtro adaptado para esterilizar la solución de radiofármaco; y	No se menciona	Se tiene un filtro para no permitir el paso de moléculas de mayor tamaño al deseado y donde es deseable tener un producto estéril, el cual puede ser obtenido por microfiltración[4] (Pág. 25, Párr. 247, Pág. 27, Párr. 260).
Un recipiente adaptado para recibir la solución de radiofármaco después de su pasaje a través de la columna de extracción de fase sólida y el filtro;	Se tiene el recipiente de recolección del producto después de purificado (Pág. 5, Párr. 62, Fig. 1, Fig. 13, numeral 110).	No se menciona
En donde el sistema de regula para producir por corrida una cantidad de solución de radiofármaco purificado aproximadamente igual a, pero no menor que, una (1) dosis unitaria de radiofármaco.	Se tiene un control en la síntesis del radioquímico para producir las dosis que el usuario requiere (Pág. 4, Párr. 55, Pág. 5, Párr. 62, Fig. 1, Fig. 13, numeral 110).	Se tiene una síntesis de diversas dosis (Pág. 25, Párr. 245, Pág. 27, Párr. 62)

[4]Saha GB. Basics of PET imaging physics, chemistry and regulations. 2005. Pág. 121 Párr. 5, a Pág. 122 Párr. 1.

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulgan métodos y sistemas microfluídicos para marcar con radioisótopos moléculas para tomografía.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el sistema del documento D1 consiste en que D1 no menciona la filtración en la purificación del producto.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el sistema del documento D2 consiste en que en D2 no se menciona el recipiente para recolectar el producto purificado.

El efecto que logra el incluir la filtración es que permite esterilizar la solución que contiene el radioquímico en el mismo equipo de síntesis de forma más eficiente.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así "¿cómo modificar el sistema de D1 para que se obtenga un producto estéril en el mismo equipo de síntesis de forma más eficiente?".

> Sin embargo, la filtración para remover partículas de tamaño no deseado por membranas, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a un sistema de síntesis de moléculas marcadas con radioisótopos (Pág. 25, Párr. 247, Pág. 27, Párr. 260).

En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia incluiría la filtración con fines de esterilidad[4] de D2 en el sistema de la anterioridad D1, esperando con certeza lograr el equipo, como la de la reivindicación 1 de la solicitud, lo cual es considerado obvio y, por lo tanto, sin altura inventiva.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 y 3 no mencionan características adicionales que hagan inventiva la solicitud, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo, ya que D1 divulga una tarjeta desechable que contiene elementos para la síntesis y purificación y en donde las muestras se dispensan en diferentes alícuotas para una batería de control de calidad en un ambiente microfluídico (Pág. 3, Párr. 31, Fig. 13, Pág. 8, Párr. 103, Pág. 4, Párr. 55, Pág. 5, Párr. 62).

Conclusión:
Las reivindicaciones 1 a 3 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 8 consiste en "*El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque las múltiples etapas de limpieza incluyen hacer pasar el radiofármaco a través de un filtro adaptado para esterilizar el radiofármaco".*

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características **esenciales**	**D1**	**D2**
Las múltiples etapas de limpieza incluyen hacer pasar el radiofármaco a través de un filtro adaptado para esterilizar la solución de radiofármaco; y	No se menciona	Se tiene un filtro para no permitir el paso de moléculas de mayor tamaño al deseado y donde es deseable tener un producto estéril, el cual puede ser obtenido por microfiltración[4] (Pág. 25, Párr. 247, Pág. 27, Párr. 260).

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica más cercano a la

invención definida en la reivindicación 8, porque divulgan métodos y sistemas microfluídicos para marcar con radioisótopos moléculas para tomografía.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 8 y el método del documento D1 consiste en que D1 no menciona la filtración en la purificación del producto.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 8 y el método del documento D2 consiste en que en D2 no se menciona el transporte a un aparato para realizar pruebas del producto purificado.

El efecto que logra el incluir la filtración es que permite esterilizar la solución que contiene el radioquímico en el mismo equipo de síntesis de forma más eficiente.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así "¿cómo modificar el método de D1 para que se obtenga un producto estéril en el mismo equipo de síntesis de forma más eficiente?".

> Sin embargo, la filtración para remover partículas de tamaño no deseado por membranas, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a un sistema de síntesis de moléculas marcadas con radioisótopos (Pág. 25, Párr. 247, Pág. 27, Párr. 260).

En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia incluiría la filtración con fines de esterilidad[4] de D2 en el sistema de la anterioridad D1, esperando con certeza lograr el método, como la de la reivindicación 8 de la solicitud, lo cual es considerado obvio y, por lo tanto, sin altura inventiva.

Conclusión:
La reivindicación 8 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 2005/0232861	6, 7, 9 a 16 y 51 a 54	Novedad/ Nivel inventivo
		1 a 3 y 8	Nivel inventivo
D2	US2008/0281090	1 a 3 y 8	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-07-30

Elaboró: Jorge Eduardo Cortazar Gomez
Revisó: Rosa Patricia Tellez Chavarro

7
Synthesis of PET Radiopharmaceuticals

PET radiopharmaceuticals are uniquely different from SPECT radiopharmaceuticals in that the former have radionuclides that are positron emitters and the majority of them have short physical half-lives. The most common PET radionuclides are ^{11}C, ^{15}O, ^{13}N, ^{18}F, and ^{82}Rb, which are short-lived (See Table 6.2) and put limitations on the synthesis time for PET radiopharmaceuticals and their clinical use. The attractive advantage of PET radiopharmaceuticals, however, is that the ligands used in radiopharmaceuticals are common analogs of biological molecules, and therefore, often depict a true representation of biological processes after in vivo administration. For example, ^{18}F-fluorodeoxyglucose (FDG) is an analog of glucose used for cellular metabolism and $H_2{}^{15}O$ for cerebral perfusion.

Many radiopharmaceuticals have been used for PET imaging; however, only a few are routinely utilized for clinical purposes. Almost all of them are labeled with one of the four common positron emitters: ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, and ^{18}F. Of the four, ^{18}F is preferred most, since it has a relatively longer half-life ($t_{1/2} = 110$ min) that allows its supply to remote places. In all cases, a suitable synthesis method is adopted to provide a stable product with good labeling yield, high specific activity, high purity, and most importantly, high in vivo tissue selectivity. For example, ^{82}Rb is used as a PET radiotracer in the form of ^{82}Rb-RbCl that is available from the ^{82}Sr-^{82}Rb generator. The following is a description of the syntheses of the common clinically used PET radiopharmaceuticals and a few with potential for future use.

PET Radiopharmaceuticals

^{18}F-Sodium Fluoride

Fluorine-18 ($t_{1/2} = 110$ minutes) is produced by irradiation of ^{18}O-water with 10 to 18 MeV protons in a cyclotron and recovered as ^{18}F-sodium fluoride by passing the irradiated water target mixture through a carbonate type anion exchange resin column. The water passes through, whereas $^{18}F^-$ is

AHA7 10/20/2004 11:11 AM Page 112

retained on the column, which is recovered by elution with potassium carbonate solution. Its pH should be between 4.5 to 8.0. While ^{18}F-sodium fluoride is most commonly used for the synthesis of ^{18}F-fluorodeoxyglucose, it is also used for other ^{18}F-labeled PET radiopharmaceuticals. The U.S. FDA has approved it for bone scintigraphy, since it localizes in bone by exchanging with PO_4^- ion in the hydroxyapatite crystal.

^{18}F-Fluorodeoxyglucose (FDG)

^{18}F-2-fluoro-2-deoxyglucose (2-FDG) is normally produced in places where a cyclotron is locally available. Its molecular formula is $C_8H_{11}{}^{18}FO_5$ with molecular weight of 181.3 daltons. ^{18}F-2-FDG can be produced by electrophilic substitution with ^{18}F-fluorine gas or nucleophilic displacement with ^{18}F-fluoride ions. The radiochemical yield is low with the electrophilic substitution, so the nucleophilic displacement reaction has become the method of choice for ^{18}F-FDG synthesis. Deoxyglucose is labeled with ^{18}F by nucleophilic displacement reaction of an acetylated sugar derivative followed by hydrolysis (Hamacher et al., 1986). In nucleophilic substitution, a fluoride ion reacts to fluorinate the sugar derivative. A solution of 1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-*O*-trifluoromethane-sulfonyl-β-D-mannopyranose in anhydrous acetonitrile is added to a dry residue of ^{18}F-fluoride containing aminopolyether (Kryptofix 2.2.2) and potassium carbonate (Figure 7-1). Kryptofix 2.2.2 is used as a catalyst to enhance the reactivity of the fluoride ions. The mixture is heated under reflux for about 5 minutes. The solution is then passed through a C-18 Sep-Pak column, and acetylated carbohydrates are eluted with tetrahydrofuran (THF), which are then

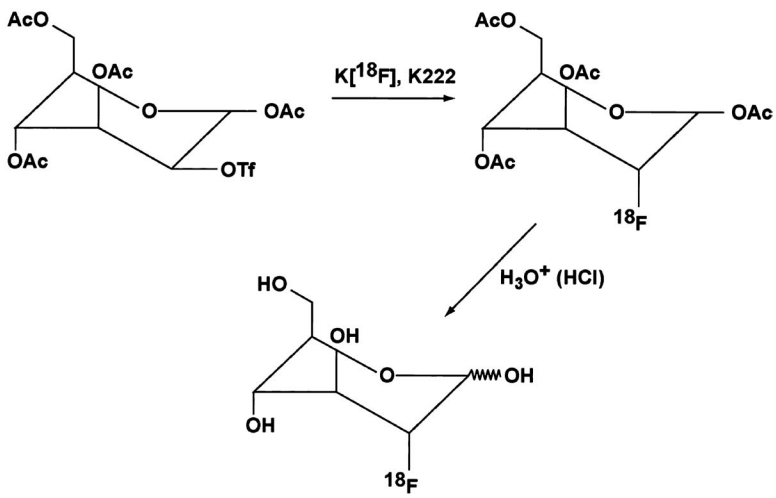


FIGURE 7-1. Schematic synthesis of ^{18}F-2-Fluoro-2-deoxyglucose (FDG). (Reprinted with the permission of the Cleveland Clinic Foundation.)

AHA7 10/20/2004 11:11 AM Page 113

hydrolyzed by refluxing in hydrochloric acid at 130°C for 15 minutes. ^{18}F-2-fluoro-2-deoxyglucose (2-FDG) is obtained by passing the hydrolysate through a C-18 Sep-Pak column. The yield can be as high as 60%, and the preparation time is approximately 50 minutes. The final solution is filtered through a 0.22 μm filter and diluted with saline, as needed. It should have a pH of 7.0.

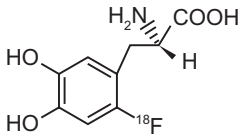
Since Kryptofix 2.2.2 is toxic causing apnea and convulsions, modifications have been made to substitute it with tetrabutylammonium hydroxide or bicarbonate, which have been adopted by many commercial vendors. Also, in some other methods, the C-18 Sep-Pak column separation has been eliminated so as to carry out the acidic hydrolysis in the same vessel. In methods where Kryptofix 2.2.2 is still used, several Sep-Pak columns are used to separate Kryptofix 2.2.2 and reduce it to practically a negligible quantity.

^{18}F-2-FDG is used primarily for the study of metabolism in the brain and heart, and for the detection of epilepsy and various tumors. In metabolism, ^{18}F-2-FDG is phosphorylated by hexokinase to 2-FDG-6-phosphate which is not metabolized further. It should be noted that 3-fluoro-deoxyglucose (3-FDG) is not phosphorylated and hence is not trapped and essentially eliminated rapidly from the cell. This is why 3-FDG is not used for metabolic studies.

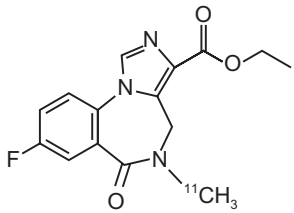
6-^{18}F-L-Fluorodopa

Like ^{18}F-2-FDG, 6-^{18}F-L-fluorodopa is also produced in places where a cyclotron is available locally. There are several methods of synthesizing 6-^{18}F-fluoro-3,4-dihydroxyphenylalanine (6-^{18}F-L-fluorodopa), of which the method of fluorodemetallation using electrophilic fluorinating agents is most widely used. Electrophilic reactions involve the reaction of fluorine in the form of F^+ with other molecules. Only the L-isomer of dopa is important, because the enzymes that convert dopa to dopamine, which is targeted by the radiopharmaceutical, are selective for this isomer. Initially, a suitably protected organomercury precursor (N-[trifluoroacetyl]-3,4-dimethoxy-6-trifluoroacetoxymercuriophenylalanine ethyl ester) of dopa is prepared. [^{18}F]-labeled acetylhypofluorite prepared in the gas phase is then allowed to react with the mercury precursor in chloroform or acetonitrile at room temperature. Other precursors using metals such as tin, silicon, selenium and germanium have been reported. Acid hydrolysis with 47% HBr provides a relatively high yield (10–12%) of 6-^{18}F-L-fluorodopa (Luxen et al., 1987), compared to other available methods. Substitution at position 6 is most desirable, because this does not alter the behavior of dopa, whereas substitutions at 2 and 5 do. It is sterilized by filtering through a 0.22 μm membrane filter, and is supplied at pH between 4.0 and 5.0. Normally EDTA and ascorbic acid are added to the final preparation for stability. The molecular structure of 6-^{18}F-L-fluorodopa is shown in

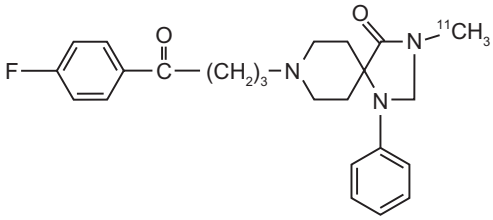
AHA7 10/20/2004 11:11 AM Page 114



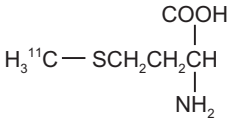
A. 6-^{18}F-L-FLUORODOPA



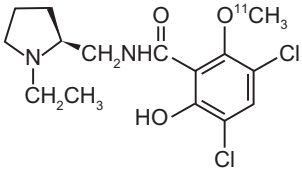
B. ^{11}C-FLUMAZENIL



C. ^{11}C-METHYLSPIPERONE



D. ^{11}C-L-METHIONINE



E. ^{11}C-RACLOPRIDE

FIGURE 7-2. Molecular structures of (A) 6-^{18}F-L-fluorodopa, (B) ^{11}C-flumazenil, (C) ^{11}C-methylspiperone, (D) ^{11}C-L-methionine, (E) ^{11}C-raclopride. (Reprinted with the permission of the Cleveland Clinic Foundation.)

Figure 7-2A. 6-^{18}F-L-fluorodopa is used for the assessment of the presynaptic dopaminergic function in the brain.

^{18}F-Fluorothymidine (FLT)

^{18}F-fluorothymidine (FLT) is prepared by nucleophilic reaction between ^{18}F-sodium fluoride and a precursor, 2,3′-anhydro-5′-0-benzoyl-2′-deoxythymidine, which is prepared by standard organic synthesis (Machulla et al., 2000). ^{18}F-sodium fluoride is added to a mixture of Kryptofix 2.2.2

AHA7 10/20/2004 11:11 AM Page 115

and potassium carbonate in acetonitrile, and the mixture is dried to a residue by heating at 120°C for 5 minutes. The precursor in dimethyl sulfoxide (DMSO) is added to the dried residue and heated at 160°C for 10 minutes. Hydrolysis of the 5′-0-protecting group is performed with sodium hydroxide. ^{18}F-FLT is isolated by passing through alumina Sep-Pak and further purified by using HPLC. The overall yield is about 45% and the radiochemical purity is more than 95%. The synthesis time is about 60 minutes.

Since thymidine is incorporated into DNA and provides a measure of cell proliferation, ^{18}F-FLT is commonly used for in vivo diagnosis and characterization of tumors in humans.

^{15}O-Water

^{15}O-oxygen ($t_{1/2} = 2$ minutes) is produced in the cyclotron by the ^{15}N(p, n)^{15}O reaction, or the ^{14}N(d, n)^{15}O reaction, and the irradiated gas is transferred to a [^{15}O] water generator in which ^{15}O is mixed with hydrogen and passed over a palladium/charcoal catalyst at 170°C (Meyer et al., 1986; Welch and Kilbourn, 1985). The $H_2{}^{15}O$ vapor is trapped in saline, and the saline solution is filtered through a 0.22 μm membrane filter. The sample is then passed through a radiation detector for radioassay and ultimately injected on-line into a patient in a very short time.

$H_2{}^{15}O$ is commonly used for myocardial and cerebral perfusion studies.

n-^{15}O-Butanol

n-^{15}O-butanol is prepared by the reaction of ^{15}O-oxygen, produced by the ^{15}N(p, n)^{15}O reaction, with tri-n-butyl borane loaded onto an alumina Sep-Pak cartridge (Kabalka et al., 1985). Carrier oxygen at a concentration of about 0.5% is added to the ^{15}N target in order to recover ^{15}O. After the reaction, n-^{15}O-butanol is eluted from the cartridge with water. It is further purified by passing through C-18 Sep-Pak and eluting with ethanol-water.

n-^{15}O-butanol is used for blood flow measurement in the brain and other organs. It is a better perfusion agent than ^{15}O-water, because its partition coefficient is nearly 1.0 compared to 0.9 for water.

^{13}N-Ammonia

Nitrogen-13-labeled ammonia ($t_{1/2}$ = 10 minutes) is produced by reduction of ^{13}N-labeled nitrates and nitrites that are produced by proton irradiation of water in a cyclotron. The reduction is carried out with titanium chloride in alkaline medium. ^{13}N-NH_3 is then distilled and finally trapped in acidic saline solution. Wieland et al. (1991) have used a pressurized target of aqueous ethanol, in which ethanol acts as a hydroxyl free radical scavenger

AHA7 10/20/2004 11:11 AM Page 116

to improve the yield of $^{13}N\text{-}NH_3$. The mixture is passed through an anion-exchange resin to remove all anion impurities. It is filtered through a 0.22 μm membrane filter and its pH should be between 4.5 and 7.5. The US FDA has approved it for measurement of myocardial and cerebral perfusion.

^{11}C-Sodium Acetate

^{11}C-sodium acetate is produced by the reaction of the Grignard reagent, methylmagnesium bromide in diethyl ether, with cyclotron-produced ^{11}C-carbon dioxide at ambient temperature. After reaction, the product is hydrolyzed with water or aqueous acid, followed by further purification using the solvent extraction or ion exchange method. The solution is filtered through a 0.22 μm membrane filter. ^{11}C-acetate has been found to be stable at pH between 4.5 and 8.5 for up to 2 hours at room temperature. The overall yield is about 75%. It is used for the measurement of oxygen consumption (oxidative metabolism) in the heart, since acetyl CoA synthetase converts ^{11}C-acetate to acetyl coenzyme A after myocardial uptake, which is metabolized to $^{11}C\text{-}CO_2$ in the tricarboxylic acid cycle.

^{11}C-Flumazenil

^{11}C-flumazenil is commonly labeled at the N-methyl position by N-methylation with ^{11}C-iodomethane, which is prepared from $^{11}C\text{-}CO_2$, and using the freshly prepared Grignard reagent, methylmagnesium bromide. The specific activity is very important for this product and therefore is analyzed by HPLC to give an optimum value between 0.5 and 2 Ci/μmol (18.5 to 74 GBq/μmol). It remains stable for up to 3 hours at room temperature at pH 7.0. The molecular structure of ^{11}C-fumazenil is shown in Figure 7-2B.

Since it is a benzodiazepine receptor ligand, ^{11}C-flumazenil is primarily used for the neuroreceptor characterization in humans.

^{11}C-Methylspiperone (MSP)

^{11}C-methylspiperone (MSP) is prepared by N-methylation of commercially available spiperone with ^{11}C-methyl iodide in the presence of Grignard reagent, methylmagnesium bromide, using different solvents and bases (Mazière et al., 1992). Since spiperones are sensitive to bases and to radiolysis at high level of activity, the yield of ^{11}C-MSP has been variable for different investigators. Cold spiperone present in the preparation reduces its specific activity and should be controlled. Specific activity should be around 10 to 50 GBq/mol (270 to 1350 mCi/mol). High specific activity ^{11}C-MSP undergoes autodecomposition in saline due to radiation, and a hydroxyl radical scavenger (e.g. ethanol) is added to prevent it. The final preparation is filtered through a 0.22 μm membrane filter and its pH

AHA7 10/20/2004 11:11 AM Page 117

is adjusted to 7 ± 1 with a suitable buffer. The molecular structure of ^{11}C-methylspiperone is shown in Figure 7-2C.

^{11}C-methylspiperone is primarily used to determine the dopamine-2 receptor density in patients with neurological disorders, because of its high affinity for D-2 receptors in the brain.

^{11}C-L-Methionine

^{11}C-L-methionine has ^{11}C at its methyl position and has 2 forms: L-[1-^{11}C] methionine and L-[S-methyl-^{11}C] methionine. The former is obtained by the reaction between ^{11}C-CO_2 precursor and carbanion produced by a strong base added to the respective isonitrile, followed by hydrolysis with an acid. The latter is obtained by alkylation of the sulfide anion of L-homocysteine with ^{11}C-iodomethane. The product is purified by HPLC yielding a purity of >98% and further filtered through a 0.22 μm membrane filter. The pH should be between 6.0 and 8.0 and it is stable for 2 hours at room temperature. The molecular structure of ^{11}C-L-methionine is shown in Figure 7-2D.

This compound is used for the detection of different types of malignancies, reflecting the amino acid utilization (transport, protein synthesis, transmethylation, etc.).

^{11}C-Raclopride

Raclopride is labeled with ^{11}C either by N-ethylation with [1-^{11}C] iodoethane or by O-methylation with [^{11}C] iodomethane, although the latter is more suitable for routine synthesis. Both ^{11}C-labeled iodoethane and iodomethane are prepared from ^{11}C-CO_2. The product is purified by HPLC giving a purity of greater than 98%. The specific activity should be in the range of 0.5 to 2 Ci/μmol (18.5 to 74 GBq/μmol). The product at pH between 4.5 and 8.5 remains stable for more than 1 hr at room temperature. The molecular structure of ^{11}C-raclopride is shown in Figure 7-2E.

^{11}C-raclopride is primarily used to detect various neurological and psychiatric disorders, such as Parkinson's disease, schizophrenia, etc.

^{82}Rb-Rubidium Chloride

^{82}Rb-rubidium chloride is available from the ^{82}Sr-^{82}Rb generator, which is manufactured and supplied monthly by Bracco Diagnostics. The activity in the column is typically 90 to 150 mCi (3.33 to 5.55 GBq) ^{82}Sr at calibration time. ^{82}Rb is eluted with saline and must be checked for ^{82}Sr and ^{85}Sr breakthrough daily before the start of its use for patient studies. The allowable limit for ^{82}Sr is 0.02 μCi/mCi or 0.02 kBq/MBq of ^{82}Rb and the limit for ^{85}Sr is 0.2 μCi/mCi or 0.2 kBq/MBq of ^{82}Rb. Since ^{82}Rb has a short half-life of 75 seconds, it is administered to the patient by an infusion pump (see Chapter 11). The administered activity is the integrated activity infused at

AHA7 10/20/2004 11:11 AM Page 118

a certain flow rate for a period of time set by the operator, which is provided on the printout by a printer.

^{82}Rb is approved by the FDA for myocardial perfusion imaging to delineate ischemia from infarction.

Automated Synthesis Devices

Conventional manual methods of synthesis of radiopharmaceuticals using a high level of radioactivity are likely to subject the persons involved in the synthesis to high radiation exposure. This is particularly true with short-lived positron emitters such as ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, and ^{18}F, because the quantity of these radionuclides handled in the synthesis is very high. To minimize the level of exposure, automated modules have been devised for the synthesis of PET radiopharmaceuticals.

The automated synthesis device, often called the *black box*, is a unit controlled by microprocessors and software programs to carry out the sequential physical and chemical steps to accomplish the entire synthesis of a radiolabeled product. The unit consists of templates or vials pre-filled with required chemicals attached to the apparatus via tubings that are connected to solenoid values to switch on and off as needed. Most black boxes are small enough to be placed in a space of $20 \times 20 \times 20$ inches, and are capable of self-cleaning. In some units, disposable cassettes are employed so that new cassettes can be used for each new synthesis. Various parameters for synthesis such as time, pressure, volume and other requisites are all controlled by a remote computer. The unit has a graphic display showing the status of the on-going process. After the synthesis, a report with the date, start and end time of the radiosynthesis, and the calculated yield is printed out. Technologists can operate these units very easily. Automated synthesis modules for ^{18}F-FDG, ^{13}N-NH_3, ^{11}C-CH_3I, ^{11}C-HCN, ^{11}C-acetate, and a few other PET tracers are commercially available. A schematic diagram of a black box for ^{18}F-FDG synthesis is shown in Figure 7-3. An automated FDG synthesis module marketed by CTI Molecular Imaging, PET NET is shown in Figure 7-4. Other vendors include GE Medical Systems (Tracerlab), Siemens, Bioscan, EBCO and Sumitomo.

Quality Control of PET Radiopharmaceuticals

As with conventional drugs, PET radiopharmaceuticals must be tested for chemical purity, radionuclidic purity, radiochemical purity, pH, isotonicity, sterility, apyrogenicity, and toxicity prior to administration to humans. Because PET radiopharmaceuticals are short-lived, many tests cannot be performed in a short time just before administration. In these cases, quality control tests are performed on the products using “dry runs” without administration to patients and the method of production is validated. At

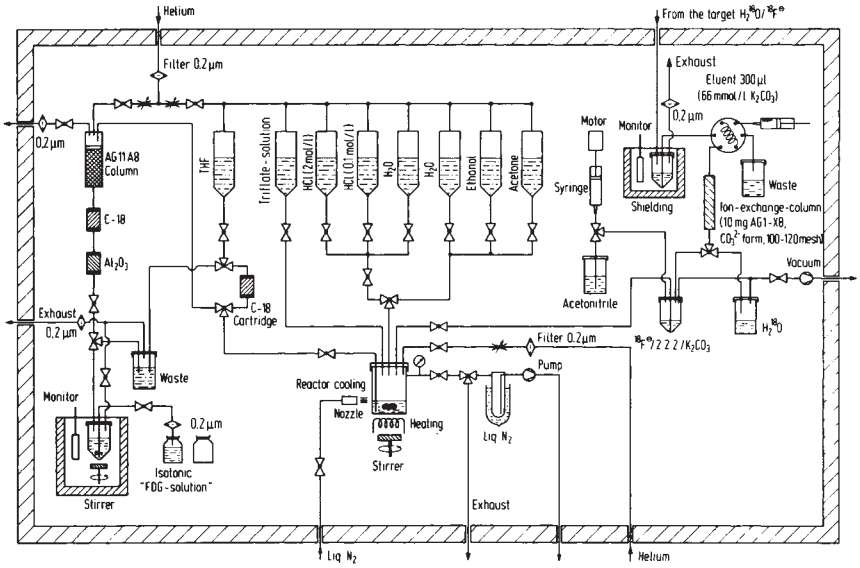


FIGURE 7-3. A schematic block diagram showing different components in the ^{18}F-FDG synthesis box. (Reproduced with kind permission of Kluwer Academic Publishers from Crouzel C, et al. Radiochemistry automation PET. In: Stöcklin G, Pike VW, eds. *Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography.* Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic; 1993; p. 64. Fig. 9.)

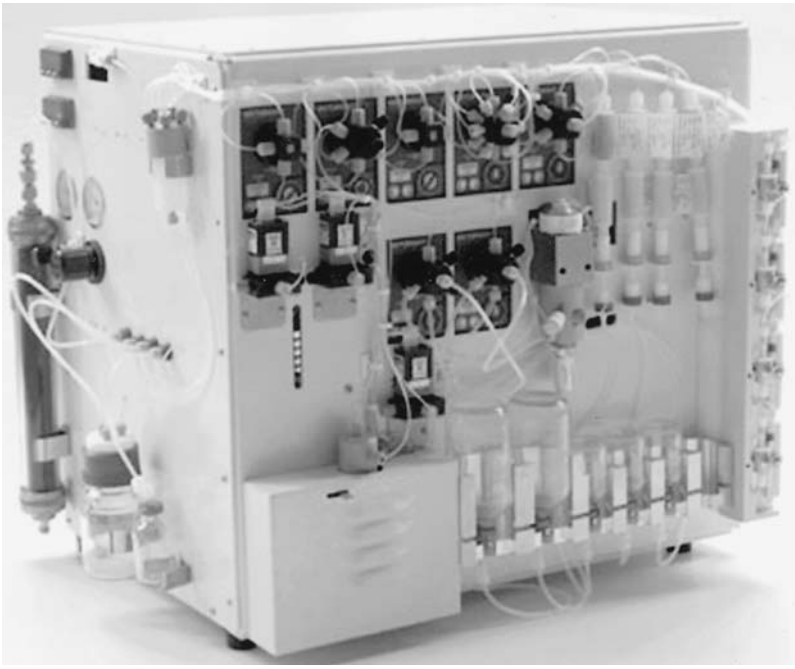


FIGURE 7-4. An automated ^{18}F-FDG synthesis box, Explora-FDG4, manufactured by CTI Molecular Imaging, PET NET. (Courtesy of CPS Innovations, Knoxville, TN, USA.)

AHA7 10/20/2004 11:11 AM Page 120

times, tests for very short-lived PET tracers may need to be performed on an "after-the-fact" basis.

The quality control tests can be divided into two categories: physicochemical tests and biological tests. Refer to Saha (2004) for detailed description of these methods. These tests are briefly outlined below.

Physicochemical Tests

Physicochemical tests include the tests for the physical and chemical parameters of a PET radiopharmaceutical, namely physical appearance, isotonicity, pH, radionuclidic purity, chemical purity, and radiochemical purity.

Physical Appearance: Physical appearance relates to the color, clarity or turbidity of a PET radiopharmaceutical and should be checked by visual inspection of the sample.

pH: The pH of a PET radiopharmaceutical for human administration should be ideally 7.4, but both slightly acidic and basic pH values are tolerated due to the buffer capacity of the blood. The pH can be adjusted by adding appropriate buffer to the solution.

Isotonicity: Isotonicity is the ionic strength of a solution, which is mainly adjusted by adding appropriate electrolytes. Normally PET radiopharmaceuticals have appropriate isotonicity for human administration.

Radionuclidic Purity: The radionuclidic purity of a radiopharmaceutical is the fraction of total activity in the form of the desired radionuclide in the sample. These impurities primarily arise from the radionuclides produced by various nuclear reactions in a target as well as the impurities in the target material. Using a multichannel spectrometer, one can determine the level of impurities in a sample of a positron-emitting radionuclide produced by a specific nuclear reaction in a cyclotron. Using highly pure target material and appropriate chemical separation techniques, the radionuclidic purity can be minimized to an acceptable level. Short-lived radionuclides can be allowed to decay to have a pure relatively long-lived radionuclide in question. Even though the impurities in the routine preparations of PET radionuclides do not vary significantly from batch to batch, periodic check-up is recommended to validate the integrity of the method of production. The radionuclidic impurities must be established in ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, and ^{18}F radionuclides, prior to their use in the synthesis of radiolabeled compounds.

Chemical Purity: Chemical purity is the fraction of a radiopharmaceutical in the form of the desired chemical molecule whether all of it is radiolabeled or not. The presence of extraneous stable atoms may cause adverse reactions and is not desirable in a PET radiopharmaceutical. These impurities arise from the incomplete synthesis, addition of extraneous ingredients during the synthesis, and so on. Chemical methods such as the spectrophotometric method, ion exchange, solvent extractions, chromatography, etc. are applied to measure the level of these chemical impurities. Again, these tests can be performed a priori in many dry runs and thus the level of chemical impurities can be established, prior to human administration.

AHA7 10/20/2004 11:11 AM Page 121

Radiochemical Purity: The radiochemical purity of a radiopharmaceutical is defined as the fraction of the total activity in the desired chemical form in the sample. These impurities arise from incomplete labeling, breakdown of the labeled products over time due to instability, and introduction of extraneous labeled ingredients during synthesis. These impurities cause altered in vivo biodistribution after administration, resulting in an unnecessary radiation dose to the patient. For these reasons, the United States Pharmacopea (USP) and the United States Food and Drug Administration have set limits on the impurities in various radiopharmaceuticals, and these limits must not be exceeded in clinical operations.

Since most PET radiopharmaceuticals are produced on site daily, the radiochemical purity must be checked for each batch. For very short-lived radionuclides, however, the methodology must be validated beforehand by carrying out many dry runs so that the radiochemical purity of the product remains within the limit set for human administration.

Various analytical methods are employed to establish the radiochemical purity of PET radiopharmaceuticals. The most common method is high-performance liquid chromatography (HPLC), which gives separation of components with high resolution. The general principle of HPLC involves forcing a sample at high pressure through a column of special packing material by an electric pump, whereby various components pass out of the column at different rates depending on their molecular weights. The fractions are collected at different times. The different components can then be identified and quantitated either by counting the radioactivity in each fraction with a counter, or by measuring their absorbance with an ultraviolet (UV) monitor.

Another common method of determining the radiochemical purity is the thin layer chromatography (TLC). In this method, a drop of the radiopharmaceutical sample is spotted on a solid phase paper strip (e.g., silica gel, Whatman) and then the paper is placed vertically in a jar containing a small amount of an appropriate solvent, taking care that the spotted area remains above the solvent. The solvent flows along the paper strip, and different components of the sample will flow at different rates along the strip depending on their solubility in the solvent. The ratio of the distance traveled by a component to the distance traveled by the solvent front is called the R_f value. When the solvent front reaches the top of the strip, the strip is removed and scanned for the distribution of components along the strip. Alternatively, the strip is cut into several segments (e.g., 10 segments), and the activity in each segment is measured by a counter. From the counts of the segments, the radiochemical purity can be calculated.

Biological Tests

Biological tests include sterility testing, pyrogen testing, and toxicity testing.

Sterility: Sterility indicates the absence of any viable bacteria or microorganisms in a radiopharmaceutical preparation. All radiopharmaceuticals

AHA7 10/20/2004 11:11 AM Page 122

must be sterile prior to administration to humans, and it is normally accomplished by filtering the product through a 0.22 μm membrane filter, or heating the sample to 120°C for 20 minutes at a pressure of 18 pounds per square inch. PET radiopharmaceuticals are normally sterilized by filtration because of their short half-life.

Sterility tests are normally performed by incubating the sample with fluid thioglycollate medium at 30° to 35°C for 14 days or with soybean-casein digest medium at 20° to 25°C for 14 days. The sample volume should be as large as that for human dosage. If bacterial growth is observed in either test, the preparation is considered asterile. For PET radiopharmaceuticals, these tests are performed "after the fact" because of their short half-life.

Pyrogenicity: Pyrogens are polysaccharides or proteins produced by the metabolism of microorganisms, and upon administration, cause undue symptoms such as fever, flushing, chill, sweating, malaise, etc. These symptoms typically set in 30 minutes to 2 hours after administration and are rarely fatal. There are no specific methods of making a preparation pyrogen-free, and the only way to avoid pyrogens is to strictly follow the method of preparation employing meticulous aseptic technique so that microbes are not introduced into the sample.

Tests for pyrogens include a rabbit test, in which rabbits are administered with the radiopharmaceutical and their rectal temperatures are monitored. From the rise in temperature in the rabbits, pyrogenicity of a sample is determined. However, a simpler and quicker method is the so-called *limsulus amebocyte lysate* (LAL) test. In this test, the lysate of amebocytes from the blood of the horseshoe crab (*limulus polyphemus*) is mixed with the sample and incubated at 37°C. An opaque gel is formed within 15 to 60 minutes depending on the concentration of pyrogens. For PET radiopharmaceuticals, these tests are performed "after the fact".

Toxicity: The toxicity of a radiopharmaceutical causes alteration in the histology or physiologic functions of an organ or even death of a species after in vivo administration. It is commonly characterized by $LD_{50/60}$, which is defined as the quantity of a sample that kills 50% of the species within 60 days after administration. It must be established at least in two species before human administration, and the dosage to the humans is decided by a large safety factor. Toxicity arises from the pharmaceutical part and most PET radiopharmaceuticals are not toxic for human administration.

USP Specifications for Routine PET Radiopharmaceuticals

^{18}F-fluorodeoxyglucose

Appearance:	Clear
pH:	4.5 to 7.5

AHA7 10/20/2004 11:11 AM Page 123

Specific Activity:	Not less than 1 Ci (37 GBq)/μmol
Radionuclidic Purity:	Not less than 99.5% should correspond to 511 keV, 1.022 MeV or Compton scatter peaks of ^{18}F.
Chemical Purity:	Major impurities are Kryptofix 2.2.2 and 2-chloro-2-deoxy-D-glucose, which are determined by TLC. Kryptofix 2.2.2 should not exceed 50 μg/ml of the sample volume, and 2-chloro-2-deoxy-D-glucose should not exceed 1 mg per total volume of the batch produced.
Radiochemical Purity:	It is determined by TLC using activated silica gel as the solid phase and a mixture of acetonitrile and water (95:5) as the solvent. The R_f value of ^{18}F-FDG is 0.4. The radiochemical purity should be more than 90%.

6-^{18}F-L-Fluorodopa

Appearance:	Clear
pH:	6 to 7
Specific Activity:	Not less than 100 mCi (3.7 GBq)/mmol
Radionuclidic Purity:	Not less than 99.5% correspond to 511 keV, 1.022 MeV or Compton scatter peaks of ^{18}F, with no individual impurity present more than 0.1%.
Chemical Purity:	Since the most common method of production utilizes organo mercury precursor, mercury is the major toxic impurity. It is determined by atomic absorption spectrometry and its USP limit is 0.5 μg/ml of L-dopa solution.
Radiochemical Purity:	It is determined by the HPLC method or ion pair chromatography. The USP limit is 95% of the total radioactivity in the form of 6-^{18}F-L-fluorodopa.

^{13}N-Ammonia

Appearance:	Clear
pH:	4.5 to 7.5
Specific Activity:	no carrier added
Radionuclidic Purity:	Not less than 99.5% should correspond to 511 keV, 1.022 MeV and Compton scatter of ^{13}N.
Chemical Purity:	Aluminum and titanium are the common impurities, determined by colorimetric methods. The USP limit of Al^{3+} is 10 μg/ml of the solution.
Radiochemical Purity:	It is determined by the HPLC method. The radiochemical yield should be greater than 95%.

AHA7 10/20/2004 11:11 AM Page 124

Questions

1. Describe in detail the method of ^{18}F-FDG synthesis.
2. Describe the method of synthesis of: (a) 6-^{18}F-L-Fluorodopa; (b) ^{18}F-fluorothymidine; (c) ^{11}C-L-methionine.
3. What is the difference between the nucleophilic and electrophilic reaction?
4. What are the clinical uses of ^{18}F-FDG, ^{18}F-FLT, 6-^{18}F-L-Fluorodopa, ^{15}O-Water, ^{13}N-Ammonia, ^{11}C-Sodium acetate, and ^{11}C-Methylspiperone.
5. Describe the operational principles of an automated synthesis box.
6. Define (a) radionuclide purity, (b) radiochemical purity, (c) chemical purity of a radiopharmaceutical.
7. Describe the method of determining the radiochemical purity of a ^{18}F-FDG sample.
8. Describe the methods of sterilizing radioactive samples.
9. Describe the methods of sterility tests and pyrogen tests.
10. A sterile sample is always pyrogen-free. True _____; False _____.

References and Suggested Reading

1. Hamacher K, Coenen HH, Stöcklin G. Efficient stereospecific synthesis of NCA 2-[^{18}F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med.* 1986;27:235.
2. Kabalka GW, Lambrecht RM, Fowler JS, et al. Synthesis of ^{15}O-labelled butanol via organoborane chemistry. *Appl Radiat Isot.* 1985;36:853.
3. Luxen A, Guillaume M, Melega WP, et al. Production of 6-[^{18}F]fluoro-L-dopa and its metabolism in vivo—a critical review. *Nucl Med Biol.* 1992;19:149.
4. Machulla HJ, Blocher A, Kuntzch M, et al. Simplified labeling approach for synthesizing 3′-deoxy-3′-[^{18}F]fluoro-thymidine [^{18}F]FLT. *J Radioanal Nucl Chem.* 2000;243:843.
5. Mazière B, Coenen HH, Haldin C, et al. PET radioligands for dopamine receptors and re-uptake sites: chemistry and biochemistry. *Nucl Med Biol.* 1992;19:497.
6. Meyer GJ, Ostercholz A, Handeshagen H. ^{15}O-water constant infusion system for clinical routine application. *J Label Comp Radiopharm.* 1986;23:1209.
7. Saha GB. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy.* 5th ed. New York: Springer-Verlag; 2004.
8. Stöcklin G, Pike VW, eds. *Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography.* Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic:1993.
9. U.S. Pharmacopeia 26 & National Formulary 21. United States Pharmaceutical Convention, Rockville, MD; 2003.
10. Welch MJ, Kilbourn MR. A remote system for the routine production of oxygen-15 radiopharmaceuticals. *J Label Comp Radiopharm.* 1985;22:1193.
11. Wieland D, Bida G, Padgett H, et al. In-target production of [^{13}N]ammonia via proton irradiation of dilute aqueous ethanol and acetic acid mixtures. *Appl Radiat Isot.* 1991;42:1095.

http://www.springer.com/978-0-387-21307-1

Basics of PET Imaging
Physics, Chemistry, and Regulations
Saha, G.B.
2005, XVI, 208p. 64 illus., Hardcover
ISBN: 978-0-387-21307-1