



No. 12-066593- -00000-0000

Fecha: 2012-04-23 16:15:17
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 29

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO MÓDULO DE PRODUCCIÓN QUÍMICA Y TARJETA DE SÍNTESIS DE DOSIS PARA
SISTEMA DE PRODUCCIÓN DE BIOMARCADOR DE PET

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE ABT MOLECULAR IMAGING, INC.

DOMICILIO LOUISVILLE, TN, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C. _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

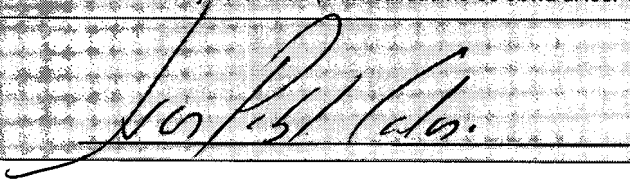


No. 12-066593- -00000-0000
Fecha: 2012-04-23 16:15:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 29

120319

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2010/002577	Fecha 21.09.2010
Publicación Internacional No.		WO 2011/037615	Fecha 31.03.2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
MÓDULO DE PRODUCCIÓN QUÍMICA Y TARJETA DE SÍNTESIS DE DOSIS PARA SISTEMA DE PRODUCCIÓN DE BIOMARCADOR DE PET			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1. ABT MOLECULAR IMAGING, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		3024 Topside Business Park Drive, 37777	No. TELÉFONO
CIUDAD		Louisville	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO		TN	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN US
PAÍS DE RESIDENCIA		US	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. NUTT		Ronald	US
2. GIAMIS		Anthony, M.	US
3. MCFARLAND		Aaron	US
4.			
5.			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1. US		TN	Friendsville 702 Rio Drive, 37737
2. US		TN	Knoxville 12901 Laurel Brooke Lane, 37934
3. US		TN	Knoxville 1216 Harper Place, 37922
4.			
5.			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C. 80.410.337 T.P. 57492
DIRECCIÓN		Calle 70 A # 4 – 41	No. TELÉFONO 744-2200
CIUDAD		Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO
PAÍS		CO	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. US		US	12/565,544 23.09.2009
2.			
3.			

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-29123, 12-29175, 12-29153	Fecha 23.04.2012
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 18		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 16		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 5		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

AS 120317

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0029123

Bogotá D.C., Marzo 23 de 2012 - 17:07:49

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	445891530	23/03/2012	33.350.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-066593-00000-0000

Fecha: 2012-04-23 16:15:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 29

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

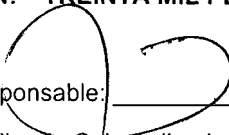
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 23 de 2012 - 17:07:56

AS 120317

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0029175	
				Bogotá D.C., Marzo 23 de 2012 - 17:07:49	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	445891530	23/03/2012	33.350.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	150.000.00	150.000.00	
				\$150.000.00	
=====					
SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-066593- -00000-0000 Fecha: 2012-04-23 16:15:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 29					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Marzo 23 de 2012 - 17:07:58					

AS 120317

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0029153	
				Bogotá D.C., Marzo 23 de 2012 - 17:07:49	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	445891530	23/03/2012	33.350.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	30.000.00	
				\$30.000.00	
			=====		
SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-066593- -00000-0000 Fecha: 2012-04-23 16:15:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 29					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Marzo 23 de 2012 - 17:07:57					

- (51) International Patent Classification:
A61K 51/00 (2006.01) A61M 36/14 (2006.01)
A61M 3/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/002577
- (22) International Filing Date:
21 September 2010 (21.09.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
12/565,544 23 September 2009 (23.09.2009) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): ABT MOLECULAR IMAGING, INC. [US/US]; 3024 Topside Business Park Drive, Louisville, Tennessee 37777 (US).
- (72) Inventor; and
- (71) Applicant : MCFARLAND, Aaron [US/US]; 1216 Harper Place, Knoxville, Tennessee 37922 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): NUTT, Ronald [US/US]; 702 Rio Drive, Friendsville, Tennessee 37737 (US). GLAMIS, Anthony, M. [US/US]; 12901 Laurel Brooke Lane, Knoxville, Tennessee 37934 (US).
- (74) Agents: FITCH, IV, Morgan et al.; P.O. Box 51295, Knoxville, Tennessee 37950 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: CHEMICAL PRODUCTION MODULE AND DOSE SYNTHESIS CARD FOR PET BIOMARKER PRODUCTION SYSTEM

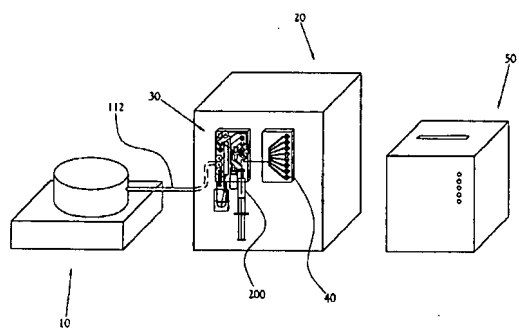


Fig.1

(57) Abstract: A microfluidic radiopharmaceutical production system and process for synthesizing per run approximately one (1) to four (4) unit dose of a radiopharmaceutical biomarker for use in positron emission tomography (PET). The system includes a reaction vessel that receives a radioisotope from an accelerator or other radioisotope generator. Organic and aqueous reagents are introduced into the reaction vessel, and the mixture is heated to synthesize a solution of a pre-selected radiopharmaceutical. The radiopharmaceutical solution is passed through a solid phase extraction column and a filter for purification. The synthesis process reduces waste and allows for the production of radiopharmaceutical on an as-needed basis. The synthesis process allows for production on-site and close to the location where the unit dose will be administered to the patient, which reduces time between synthesis and administration, thereby minimizing the loss of active isotopes through decay and allowing the production of lesser amounts of radioisotopes overall.

WO 2011/037615 A1

7

MÓDULO DE PRODUCCIÓN QUÍMICA Y TARJETA DE SÍNTESIS DE DOSIS PARA SISTEMA DE PRODUCCIÓN DE BIOMARCADOR DE PET

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

Esta invención se refiere a un aparato químico y proceso para sintetizar y purificar radiofármacos para el uso en la tomografía por emisión de positrones (PET). Específicamente, la presente invención se relaciona a un sistema para analizar una muestra líquida de biomarcador de PET.

2. Descripción de la Técnica Relacionada

Un biomarcador se utiliza para consultar un sistema biológico y se puede crear al “marcar” o al etiquetar ciertas moléculas, incluyendo biomoléculas, con un radioisótopo. Un biomarcador que incluye un radioisótopo emisor de positrones se requiere para la tomografía por emisión de positrones (PET), un procedimiento de formación de imagen de diagnóstico no invasivo que se utiliza para evaluar la perfusión o actividad metabólica, bioquímica y funcional en varios sistemas de órganos del cuerpo humano. Debido a que el PET es una tecnología de formación de imagen bioquímica muy sensible y los precursores tempranos de la enfermedad son principalmente bioquímicos en naturaleza, la PET puede detectar muchas enfermedades antes de que tomen lugar cambios anatómicos y frecuentemente antes de que los síntomas médicos sean evidentes. La PET es similar a otras tecnologías de medicina nuclear en que un radiofármaco se inyecta en un paciente para evaluar la actividad metabólica en una o más regiones del cuerpo. Sin embargo la PET proporciona información no disponible de las tecnologías de formación de imagen tradicionales, tal como formación de imagen por resonancia magnética (MRI), tomografía computarizada (CT) y ultrasonografía, que forman la imagen de la anatomía del paciente antes que imágenes fisiológicas. La actividad fisiológica proporciona una medida de detección mucho más temprana para ciertas formas de enfermedad, cáncer en particular, que no cambia anatómicamente a través del tiempo.

Un radioisótopo emisor de positrones sufre desintegración radioactiva, mediante lo cual su núcleo emite positrones. En el tejido humano, un positrón viaja inevitablemente menos de pocos milímetros antes de interactuar con un electrón, convirtiendo la masa total del positrón y el electrón en dos fotones de energía. Los fotones se desplazan a aproximadamente 180 grados entre sí, y se pueden detectar simultáneamente como fotones “coincidentes” en lados opuestos

del cuerpo humano. El escáner de PET moderno detecta uno o ambos fotones, y la reconstrucción por computadora de datos adquiridos permite una representación visual de la distribución del isótopo, y por lo tanto la molécula marcada, dentro del órgano que se forma en imagen.

La mayoría de radioisótopos emisores de positrones más clínicamente importantes se producen en un ciclotrón. Los ciclotrones operan al acelerar partículas eléctricamente cargadas a lo largo de órbitas casi esféricas, exteriores a una energía de extracción predeterminada en general en el orden de millones de voltios de electrones. Las partículas eléctricamente cargadas de alta energía forman un haz continuo que viaja a lo largo de una ruta predeterminada y bombardea un objetivo. Cuando las partículas de bombardeo interactúan en el objetivo, se lleva a cabo en una reacción nuclear en un nivel subatómico, dando por resultado la producción de un radioisótopo. El radioisótopo después se combina químicamente con otros materiales para sintetizar un radioquímico o radiofármaco (a partir de ahora "radiofármaco") adecuado para la introducción en un cuerpo humano. Los ciclotrones utilizados adicionalmente para producir radioisótopos para el uso en la PET han sido grandes máquinas que requieren mayores compromisos de espacio físico y protección de radiación. Estos requisitos, junto con consideraciones de costo, lo hacen no factible para hospitales individuales y centros de formación de imágenes para tener instalaciones en el sitio para la producción de radiofármacos para el uso en la PET.

De esta manera, en la práctica estándar actual, los radiofármacos para el uso en la PET se sintetizan y se centralizan en instalaciones de producción. Los radiofármacos después se pueden transportar a hospitales y centros de formación de imágenes hasta 200 millas de distancia. Debido a las vidas medias relativamente cortas de los pocos radioisótopos emisores de positrones clínicamente importantes, se espera que una gran porción de los radioisótopos en un envío dado se desintegren y dejarán de ser útiles durante la fase de transporte. Para asegurar que una muestra suficientemente grande de radiofármaco activo esté presente en el momento de la aplicación a un paciente en un procedimiento de PET, se debe sintetizar una cantidad mucho más grande de radiofármacos antes del transporte. Esto implica la producción de radioisótopos y síntesis de radiofármacos en cantidades mucho más grandes que una (1) dosis unitaria, con la expectación de que muchos de los átomos activos se desintegrarán durante el transporte.

La necesidad de transportar los radiofármacos de la instalación de

producción al hospital o centro de formación de imágenes (a partir de ahora “sitio de tratamiento”) también indica la identidad de los isótopos seleccionados para los procedimientos de PET. Actualmente, los isótopos de flúor, y especialmente flúor-18 (o F-18) cuentan con un uso más generalizado. El radioisótopo F-18 se sintetiza comúnmente en [^{18}F]fluorodeoxiglucosa, o [^{18}F]FDG, para el uso en la PET. El F-18 se utiliza ampliamente de manera principal debido a que su vida media, que es de aproximadamente 110 minutos, permite un tiempo suficiente para transportar una cantidad útil. El sistema actual de producción y distribución centralizadas prohíbe grandemente el uso de otros radioisótopos potenciales. En particular, se ha utilizado el carbono-11 para la PET, pero su vida media relativamente corta de 20.5 minutos hace su uso difícil si el radiofármaco se debe transportar a cualquier distancia apreciable. Consideraciones similares excluyen grandemente el uso de nitrógeno-13 (vida media: 10 minutos) y oxígeno-15 (vida media: 2.5 minutos).

Como con cualquier aplicación médica que implique el uso de materiales radioactivos, el control de calidad es importante en la síntesis y uso de radiofármacos biomarcadores de PET, tanto para salvaguardar al paciente y para asegurar la efectividad del radiofármaco administrado. Por ejemplo, para la síntesis de [^{18}F]FDG de triflato de manosa, existe una variedad de pruebas de control de calidad. El producto de [^{18}F]FDG final debe ser una solución transparente, clara, sin impurezas particuladas; por lo tanto, es importante someter a prueba el color y la claridad de la solución de radiofármaco final. La solución de radiofármaco final se filtra normalmente a través de un filtro estéril antes de la administración, y es aconsejable para someter a prueba la integridad de ese filtro después de que ha pasado por el la solución de radiofármaco sintetizada. La acidez de la solución de radiofármaco final debe estar dentro de los límites aceptables (ampliamente un pH entre 4.5 y 7.5 para [^{18}F]FDG, aunque este intervalo puede ser diferente dependiendo de la aplicación y el radiofármaco trazador implicado). La solución de radiofármaco final se debe someter a prueba para la presencia y niveles de orgánicos volátiles, tales como etanol o cianuro de metilo que puede sobrar del proceso de síntesis. Del mismo modo, la solución se debe someter prueba para la presencia de éteres corona u otros reactivos utilizados en el proceso de síntesis, ya que la presencia de estos reactivos en la dosis final es problemática. Además, la pureza radioquímica de la solución final se debe someter a prueba para asegurar que sea suficientemente alta para que la solución sea útil. Otras pruebas, tales como pruebas de pureza de radionúclido,

pruebas para la presencia de endotoxinas bacterianas, y pruebas de esterilidad del sistema de síntesis, son conocidas en la técnica.

En la actualidad, la mayoría o todas de estas pruebas se realizan en cada lote de radiofármacos, que contendrán varias dosis. Las pruebas de control de calidad se realizan separadamente por técnicos humanos, y la terminación de todas las pruebas requiere típicamente entre 45 y 60 minutos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En la presente invención, un sistema de producción de biomarcador de PET incluye un generador de radioisótopos, un módulo de producción de radiofármacos, y un módulo de control de calidad. El sistema de producción de biomarcador de PET se diseña para producir aproximadamente una (1) dosis unitaria de un radiofármaco biomarcador muy eficientemente. El ensamble en general incluye un ciclotrón de baja potencia, pequeño, acelerador de partículas u otro generador de radioisótopos (a partir de ahora "acelerador") para producir aproximadamente una (1) dosis unitaria de un radioisótopo. El sistema también incluye un módulo de producción química microfluídica. El módulo de producción química o CPM recibe la dosis unitaria del radioisótopo y los reactivos para sintetizar la dosis unitaria de un radiofármaco.

El acelerador produce por corrida una cantidad máxima de radiofármaco que es aproximadamente igual a la cantidad de radioisótopo requerido por el módulo de producción química microfluídica para sintetizar una dosis unitaria de biomarcador. La síntesis química que utiliza microreactores de chips microfluídicos (o ambos) es significativamente más eficiente que la síntesis química que utiliza tecnología convencional (macroescala). El porcentaje de rendimiento es más alto y los tiempos de reacción son más cortos, reduciendo en consecuencia significativamente la cantidad de radioisótopos requeridos en sintetizar una dosis unitaria de radiofármaco. Por consiguiente, debido a que el acelerador es para producir por corrida solamente tales cantidades relativamente pequeñas de radioisótopo, la energía máxima del haz generado por el acelerador es aproximadamente dos a tres órdenes de magnitud menor que aquella de un acelerador de partículas convencional. Como un resultado directo de esta reducción notable en la potencia máxima del haz, el acelerador es significativamente más pequeño y más ligero que un acelerador de partículas convencional, tiene menos requisitos de infraestructura rigurosos, y requiere por mucho menos electricidad. Adicionalmente, muchos de los componentes del acelerador de baja potencia, pequeño son menos costosos que los componentes

comparables de los aceleradores convencionales. Por lo tanto, es factible utilizar el acelerador de baja potencia y CPM acompañante dentro de los fondos del sitio de tratamiento. Debido a que los radiofármacos no necesitan ser sintetizados en una ubicación central y después ser transportador a sitios distantes de tratamientos, se pueden producir menos radiofármacos, y se pueden utilizar si se desea diferentes isótopos, tal como carbono-11.

Si el acelerador y el CPM están en el sótano del hospital o justo enfrente de la calle del centro de formación de imágenes, entonces los radiofármacos para el PET se pueden administrar a pacientes casi inmediatamente después de la síntesis. Sin embargo, eliminando o reduciendo significativamente la fase de transportación no elimina la necesidad de realizar pruebas de control de calidad en el CPM y la solución de radiofármaco resultante misma. Aun, es esencial reducir el tiempo requerido para realizar estas pruebas de control de calidad a fin de tomar ventaja del tiempo acortado entre la síntesis y la administración. Los 45 a 60 minutos tradicionales requeridos para las pruebas de control de calidad en los radiofármacos producidos en macroescala es claramente inadecuado. Además, puesto que el acelerador y el CPM están produciendo una solución de radiofármacos que es aproximadamente solo una (1) dosis unitaria, es importante que las pruebas de control de calidad no utilicen demasiada de la solución de radiofármaco; después de que se ha secuestrado alguna solución para prueba, debe quedar suficiente solución de radiofármaco para constituir una dosis unitaria efectiva.

La tarjeta de muestra y el módulo de control de calidad permiten que los operadores conduzcan pruebas de control de calidad en tiempo reducido utilizando muestras de prueba de microescala de la solución de radiofármaco. La tarjeta de muestra funciona en conjunción con el CPM para recolectar muestras de solución de radiofármaco en la escala de hasta 100 microlitros por muestra. La tarjeta de muestra después interactúa con el módulo de control de calidad (o QCM) para alimentar las muestras en una variedad de recipientes de prueba, donde las muestras se someten a una variedad de pruebas de diagnóstico automatizada. Debido a que las pruebas de control de calidad son automatizadas y corren en paralelo en muestras pequeñas, el proceso de prueba de control de calidad se puede contemplar en menos de 20 minutos. Además, bajo el sistema tradicional de síntesis de radiofármaco de macroescala y la prueba de control de calidad, la solución de radiofármaco se produciría como un lote, y las pruebas de control de calidad se realizarían en el lote completo, con cada lote que produce

varias dosis de radiofármaco. En este punto, debido a que el sistema de producción de biomarcador de PET produce aproximadamente una dosis unitaria por corrida, por lo menos algunas pruebas de control de calidad se pueden realizar en cada dosis, antes que en el lote en general.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS DIVERSAS VISTAS DE LOS DIBUJOS

Las características mencionadas en lo anterior de la invención se entenderán más claramente a partir de la siguiente descripción detallada de la invención leída conjuntamente con los dibujos en los cuales:

La Figura 1 es una ilustración esquemática de una modalidad del sistema de producción de biomarcador de PET total, que incluye el acelerador, el módulo de producción química (CPM), la tarjeta de síntesis de dosis, la tarjeta de muestra, y el módulo de control de calidad (QCM);

la Figura 2 es otra vista de la modalidad mostrada en la Figura 1, que muestra la tarjeta de muestra que interactúa con el módulo de control de calidad (QCM);

la Figura 3 es un diagrama de flujo de una modalidad del módulo de producción química (CPM), la tarjeta de síntesis de dosis, y la tarjeta de muestra;

la Figura 4 es un diagrama de flujo de una modalidad de la tarjeta de muestra que interactúa con una modalidad del módulo de control de calidad (QCM); y

la Figura 5 es una ilustración esquemática de una modalidad de la tarjeta de síntesis de dosis y la tarjeta de muestra.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Un módulo de producción química y tarjeta de síntesis de dosis para un sistema de producción de radiofármaco de biomarcador de PET se describen más completamente a partir de ahora. Esta invención puede, sin embargo, ser incorporada en muchas formas diferentes y no se debe considerar como limitada las modalidades expuestas en la presente. Más bien, estas modalidades se proporcionan para asegurar que esta descripción sea exhaustiva y completa, y para asegurar que lleve completamente el alcance de la invención a aquellas personas expertas en la técnica.

El módulo de producción química, la tarjeta de síntesis de dosis y la tarjeta de muestra operan en conjunción con un sistema de producción de biomarcador de PET completo. Como se muestra en la Figura 1, una modalidad de este sistema de producción de biomarcador de PET comprende un acelerador 10, que produce los radioisótopos; un módulo de producción química (o CPM) 20;

una tarjeta de síntesis de dosis 30; una tarjeta de muestra 40; y un módulo de control de calidad (o QCM) 50. Una vez que el acelerador 10 ha producido un radioisótopo, el radioisótopo viaja a través de un tubo de suministro de radioisótopos 112 a la tarjeta de síntesis de dosis 30 unida al CPM 20. El CPM 20 mantiene los reactivos y los solventes que se requieren durante el proceso de síntesis de radiofármacos. En la tarjeta de síntesis de dosis 30, la solución de radiofármacos se sintetiza del radioisótopo y después se purifica para prueba y administración. Después de la síntesis y purificación, un pequeño porcentaje de la solución de radiofármaco resultante se desvía en la tarjeta de muestra 40, mientras que el resto fluye en un recipiente de dosis 200. Como se muestra en la Figura 2, una vez que las muestras de la solución de radiofármaco han fluido en la tarjeta de muestra 40, un operador remueve la tarjeta de muestra 40 del CPM 20 e interactúa con el QCM 50, donde una variedad de instrumentos de diagnóstico realizan las pruebas de control de calidad automatizadas en las muestras.

Las Figuras 3 y 4 presentan una visión general más detallada de la síntesis completa y los procesos de prueba de control de calidad para una modalidad de la presente invención. En esta modalidad, el radioisótopo implicado es flúor-18 (F-18), producido del bombardeo en un ciclotrón e agua pesada que contiene el radioisótopo de oxígeno-18. Sin embargo, la tarjeta de muestra y el módulo de control de calidad también funcionan con los sistemas de síntesis de radiofármaco utilizando otros radioisótopos, incluyendo carbono-11, nitrógeno-13 y oxígeno-15.

Como se muestra en la Figura 3, el radioisótopo entra a una cámara de reacción o recipiente de reacción del tubo de suministro del radioisótopos 112. En esta etapa, el radioisótopo F-18 aún se mezcla con cantidades de agua pesada del generador de biomarcador. Después, un primer ingrediente orgánico se introduce al recipiente de reacción 110 desde un compartimiento de almacenamiento de reactivo 120 por una bomba de entrada orgánica 124. En algunas modalidades, el primer ingrediente orgánico incluye una solución de potasio formada en complejo a 1,10-diaza-4,7,13,16,21,24-hexaoxabiciclo[8.8.8]hexacosano (comúnmente llamado Kryptofix 222^{MR}, a partir de ahora "kryptofix") o un éter corona similar. En muchas modalidades, el complejo de potasio-kryptofix o complejo organometálico similar es llevado por el acetonitrilo como solvente. El potasio activa el radioisótopo de flúor F-18, mientras que el kryptofix se enlaza a los átomos de potasio e inhibe la formación de un complejo de potasio-flúor. Después, una entrada de gas 142 llena el recipiente de reacción

110 con un gas inerte tal como nitrógeno seco, el gas que se ha almacenado en un área de almacenamiento 140 dentro o cerca del CPM 20. Después, la mezcla en el recipiente de reacción 110 se calienta por la fuente de calor cercana 114 para remover el agua pesada residual al evaporar la mezcla de agua azeotrópica/acetónitrilo. Un vacío 150 ayuda a remover el agua vaporizada. Después, la bomba de entrada de ingredientes orgánicos 124 adiciona un segundo ingrediente orgánico de un segundo compartimiento de almacenamiento de reactivo 122 a la mezcla en el recipiente de reacción 110. En muchas modalidades, el segundo ingrediente orgánico es triflato de manosa en acetónitrilo seco. La solución luego se calienta aproximadamente 110 grados Celsius durante aproximadamente dos minutos. Por esta etapa, el F-18 se ha enlazado a la manosa para formar el precursor inmediato para [^{18}F]FDG, comúnmente tetraacetato de ^{18}F -fluorodeoxi glucosa (FT AG). Después, el ácido acuoso-en muchas modalidades, ácido clorhídrico acuoso- se introduce desde un compartimiento de almacenamiento 130 a través de una bomba de entrada de ingredientes acuosos 132. El ácido clorhídrico remueve los grupos acetilo protectores en el ^{18}F -FTAG, dejando ^{18}F -fludeoxiglucosa (es decir [^{18}F]FDG).

El [^{18}F]FDG que se ha sintetizado, se debe purificar antes de la prueba y administración. El [^{18}F]FDG en solución pasa del recipiente de reacción 110 a través de una columna de extracción de fase sólida 160. En algunas modalidades de la presente invención, la columna de extracción de fase sólida 160 comprende una longitud llenada con una resina de intercambio iónico, una longitud llenada con alúmina, y una longitud llenada con carbono-18. El [^{18}F]FDG después pasa a través de un filtro 170, que en muchas modalidades incluye un filtro Millipore con poros de aproximadamente 0.22 micrómetros en diámetro.

Una vez que la solución de radiofármaco ha pasado a través del filtro 170, algo de la solución se desvía en la tarjeta de muestra 40, que contiene una variedad de recipientes de muestra 402a-e., que en algunas modalidades cada uno mantiene a aproximadamente 10 microlitros de solución. El número de recipientes de muestra variará de acuerdo con el número de pruebas de control de calidad que se realizan para esa corrida, y el sistema se adapta para operar con diferentes tarjetas de muestra que contienen números variantes de recipientes de muestra. El resto de la solución de radiofármaco (es decir toda la solución que no se desvía para la prueba de control de calidad) fluye en el recipiente de dosis 200, listo para la administración a un paciente.

Una vez que las muestras están en los recipientes de muestra 402a-

e de la tarjeta de muestra 40, un operador inserta la tarjeta de muestra 40 en el QCM 50, como se muestra en la Figura 2. Como se muestra en la Figura 4, las muestras de radiofármaco viajan desde los recipientes de muestra 402a-e en los recipientes de prueba 502, 602, 702, 802, y 902 dentro del QCM 50. Dentro del QCM 50, hay instrumentos para realizar una variedad de pruebas de control de calidad automatizadas para cada corrida del radiofármaco producido por el sistema de síntesis de radiofármaco.

Para someter a prueba el color y la claridad, una fuente de luz 504 brilla con luz a través de la muestra en el recipiente de prueba 502. Un ojo electrónico 506 después detecta la luz que ha pasado a través de la muestra y mide esa intensidad y color de la luz contra las muestras de referencia.

Para someter a prueba la acidez de la solución de radiofármaco, el dispositivo de prueba de pH 604, es decir una sonda de pH o una tira de color de pH, mide el pH de la muestra en el recipiente de muestra 602.

Para someter a prueba la presencia de orgánicos volátiles, una fuente de calor 704 calienta la muestra en el recipiente de prueba 702 a aproximadamente 150 grados Celsius para que los componentes de la muestra acuosa, ahora son en forma de gas, entran a una cromatografía de gas adyacente 706. Un microarreglo de sensor de gas 708 (informalmente, una "nariz electrónica") luego detecta la presencia y prevalencia (por ejemplo como ppm) de tales químicos como cianuro de metilo y etanol.

Para someter a prueba la presencia de kryptofix, la muestra en el recipiente de prueba 802 se coloca sobre un gel 804 que comprende gel de sílice con yodoplatinato. La muestra y el gel 804 después se calientan, y un sensor de reconocimiento de color 806 mide el color resultante de la muestra, con un color amarillo que indica la presencia de kryptofix.

Para someter a prueba la pureza radioquímica de la muestra, la muestra en el recipiente de prueba 912 eluye a través de una columna de sílice 904 utilizando una mezcla portadora de acetonitrilo y agua. En algunas modalidades, el acetonitrilo y agua se mezclan en una relación de 9:1. Una sonda de radiación 906 mide la actividad de la solución conforme se eluye. Ya que el [^{18}F]FDG tiene un tiempo de elución que se puede predecir con precisión, la sonda 906 mide el porcentaje de la actividad que se eluye o muy cercana al tiempo de elución predicho para [^{18}F]FDG. Un porcentaje de 95% o mayor indica una pureza radioquímica aceptable.

Adicionalmente, una prueba de integridad de filtro también se realiza

para cada dosis que se produce. Como se muestra en la Figura 3, después de que la solución de radiofármaco ha ido a través del filtro 170, la integridad del filtro 173 se somete a prueba al hacer pasar gas inerte de la entrada de gas inerte 142 a través del filtro 170 a presión de incremento. Un sensor de presión 302 mide la presión del gas inerte en el filtro 170 y detecta si el filtro 170 aún está intacto. El filtro 170 debe ser capaz de mantener la integridad bajo presiones de por lo menos 50 libras por pulgada cuadrada (psi).

La Figura 5 muestra una vista esquemática de una modalidad de la tarjeta de síntesis de dosis 30' junto con la tarjeta de muestra unida 40'. La tarjeta de síntesis de dosis 30' incluye un recipiente de reacción 110a donde la solución de radiofármaco se desintetiza. Una entrada de radioisótopo 112a introduce el radioisótopo F-18 en el recipiente de reacción 110a a través de un canal de entrada de radioisótopo 1121. En esta etapa, el radioisótopo se mezcla aun con cantidades de agua pesada del generador de biomarcador. Después, una entrada orgánica 124a introduce una solución de complejo de potasio-kryptofix en n acetonitrilo en el recipiente de reacción 110a a través de un canal de entradas de orgánicos 1241. Una combinación de entradas de nitrógeno y vacío 154 bombea gas de nitrógeno en el recipiente de reacción 110a a través de un canal de gas 1540a y una válvula 1541, la válvula que está en ese momento en una posición abierta. La mezcla A en el recipiente de reacción 110a se calienta en atmósfera de nitrógeno para remover azeotrópicamente el agua de la mezcla A, el agua vaporizada que se evacúa a través del canal de gas 1540a y el vacío 154. Después, la entrada orgánica 124a introduce triflato de manosa en acetonitrilo seco en el recipiente de reacción 110a a través del canal de entrada de ingredientes orgánicos 1241. La solución se calienta a aproximadamente 110 grados Celsius durante aproximadamente dos minutos. Para esta etapa, el F-18 se ha enlazado a la manosa para formar el precursor inmediato para [^{18}F]FDG, FTAG. Después, el ácido clorhídrico acuoso se introduce en el recipiente de reacción 110a a través de una entrada de ingredientes acuosos 132a y un canal de ingredientes acuosos 1321. El ácido clorhídrico remueve los grupos acetilo protectores en el ^{18}F -FTAG intermedio, dejando ^{18}F -fludesoxiglucosa (es decir [^{18}F]FDG).

Habiendo sido sintetizado, el [^{18}F]FDG en solución pasa del recipiente de reacción 110a a través de un canal de pos-reacción 1101 en una columna de extracción de fase sólida 160a, en donde unas sustancias indeseables se remueven de la solución, clarificando en consecuencia la solución de

radiofármaco. En algunas modalidades de la presente invención, la columna de extracción de fase sólida (SPE) 160a comprende una longitud con una resina de intercambio iónico, una longitud llenada con alúmina, y una longitud llenada con carbono-18. El radiofármaco pasa a través de la columna SPE 160a con una fase móvil que en muchas modalidades incluye acetonitrilo de la entrada de ingredientes orgánicos 124a. ya que algo de la fase móvil e impurezas emergen de la columna de SPE 160a, pasan a través de un segundo canal de pos-reacción 1542 y a través de una válvula de tres vías 175 y un canal de residuos 1104 en un receptáculo de residuos 210. Conforme la solución de radiofármaco clarificada emerge de la columna de SPE 160a, la solución de radiofármaco después pasa a través del segundo canal de pos-reacción 1542 y a través de la válvula de tres vías 175 en un canal de filtro 1103 y después a través de un filtro 170a. el filtro 170a remueve otras impurezas (incluyendo impurezas particuladas), clarificando en consecuencia además la solución de radiofármaco. En muchas modalidades el filtro 170a incluye un filtro Millipore con poros de aproximadamente 0.22 micrómetros en diámetro.

Una vez que la solución de radiofármaco ha pasado a través del filtro 170a, la solución de radiofármaco clarificada viaja a través del canal de pos-clarificación 1105 en el recipiente de administración de dosis estéril 200a, que en la modalidad ilustrada se incorpora en una jeringa 202. En algunas modalidades, el recipiente de administración de dosis se llena de antemano con una mezcla de solución amortiguadora de fosfato y solución salina. Conforme la solución de radiofármaco clarificada llena el recipiente de administración de dosis estéril 200a, algo de la solución B se desvía a través de un canal de extracción 1401, una válvula abierta 1403, y un canal de transferencia 1402 en la tarjeta de muestra 40'. La tarjeta de muestra 40' contiene una variedad de circuitos de muestra 404a-h, que mantienen las alícuotas separadas de la solución para prueba inminente y una variedad de válvulas 408a-h, que en esta etapa se cierran. Una vez que las alícuotas de la muestra de prueba de la solución de radiofármaco se recolectan, la tarjeta de muestra 40' se separa de la tarjeta de síntesis de dosis 30' y se inserta en el QCM, como muestra en las Figuras 2 y 4. Las alícuotas después viajan a través de las válvulas ahora abiertas 408a-h en los orificios de ingreso de muestra 406a-h, de los cuales las alícuotas pasan en los recipientes de prueba, como se mostró en la Figura 4. En las mismas modalidades, cada uno de los circuitos de muestra 404a-h mantiene aproximadamente 10 microlitros de solución de muestra. El número de circuitos de muestra variará de acuerdo con el número de pruebas

de control de calidad que se realizan para esa corrida, y el sistema se adapta para operar con diferentes tarjetas de muestra que contienen números variantes de circuitos de muestra. Después de que las alícuotas de muestra pasan en la tarjeta de muestra 40', cualquier solución en exceso que permanece en el recipiente de administración de dosis 200a se extrae por una ventilación 156 a través de un primer canal de ventilación 1560b y se transporta por consiguiente a través de una válvula abierta 1561 y a través de un segundo canal de ventilación 1560a en el receptáculo de residuos 210. El vacío 154 evacúa la solución residual de la solución residual del canal de transferencia 1402 a través de una válvula ahora abierta 1403 y un canal de evacuación de solución 1540b.

En algunas modalidades de la presente invención, el CPM 20 mantiene suficientes cantidades de reactivo y solventes que son requeridos durante el proceso de síntesis de radiofármaco para llevar a cabo múltiples corridas sin recarga. De hecho, en algunas modalidades el CPM 20 se carga con reactivos y solventes aproximadamente una vez al mes, con el suministro del mes de reactivos y solventes suficientes para producir varias docenas o aun varias cientos de dosis de radiofármaco. Ya que los reactivos y solventes se almacenan en el CPM 20, es más fácil que bajo sistemas previos se mantengan los reactivos y solventes estériles y descontaminados. En algunas modalidades, se soporta un medio ambiente estéril y la contaminación inhibida al descartar cada tarjeta de síntesis de dosis 30 y la tarjeta de muestra 40 después de una corrida; estos componentes del sistema se adaptan para ser desechables.

De esta manera, cada lote de reactivos y solventes, cargados periódicamente en el CPM 20, suministrará un lote de múltiples dosis de radiofármaco, cada dosis producida en una corrida separadas. Se realizan algunas pruebas de control de calidad para cada dosis que se produce, mientras que otras pruebas de control de calidad se revisan para cada lote de dosis. Por ejemplo, en una modalidad de la presente invención, la prueba de integridad de filtro, la prueba de color y claridad, la prueba de acidez, la prueba de orgánicos volátiles, la prueba de pureza química, y la prueba de pureza radioquímica se realizan para cada dosis. Por otra parte, algunas pruebas de control de calidad necesitan ser realizadas solamente una vez o dos veces por lote, tal como la prueba de pureza de radionúclido (utilizando una sonda de radiación para medir la vida media del F-18 en el [^{18}F]FDG), la prueba de endotoxina bacteriana, y la prueba de esterilidad. Estas pruebas se realizan en general en la primera y última dosis de cada lote. Debido a que estas pruebas de control de calidad por lote se conducen menos

frecuentemente, no se pueden incluir en el QCM, sino más bien se pueden conducir por técnicos utilizando equipo de laboratorio separado.

Mientras que la presente invención se ha ilustrado por descripción de una modalidad, y mientras que la modalidad ilustrativa se ha descrito con detalle, no es la intención del solicitante restringir o limitar en cualquier forma el alcance de las reivindicaciones adjuntas a tal detalle. Las modificaciones adicionales serán fácilmente evidentes para aquellas personas expertas en la técnica. La invención en sus aspectos más amplios por lo tanto no se limita a los detalles específicos, aparatos y métodos representativos, y ejemplos ilustrativos mostrados y descritos. Por consiguiente, se pueden hacer desviaciones de tales detalles sin apartarse del espíritu o alcance del concepto inventivo general del solicitante.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de síntesis de radiofármaco microfluídico, caracterizado porque comprende

un recipiente de reacción adaptado para recibir un radioisótopo y por lo menos un reactivo, el recipiente de reacción que está en comunicación de transferencia de calor con una fuente de calor, 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;

una columna de extracción de fase sólida adaptada para purificar la solución de radiofármaco;

un filtro adaptado para esterilizar la solución de radiofármaco; y

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;

en donde el sistema se gradúa para producir por corrida una cantidad de solución de radiofármaco purificada aproximadamente igual a, pero no menor que, una (1) dosis unitaria de radiofármaco.

2. El sistema de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque además comprende una tarjeta de muestra adaptada para recibir múltiples alícuotas de solución de radiofármaco purificada para someterse a prueba después del pasaje de la solución de radiofármaco purificada a través de la columna de extracción de fase sólida y el filtro.

3. El sistema de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el recipiente de reacción, la columna de extracción de fase sólida, y el filtro se incorporan en una tarjeta desechable, la tarjeta que se elimina después de una (1) corrida.

4. El sistema de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el radioisótopo se selecciona del grupo que consiste de carbono-11, nitrógeno-13, oxígeno-15 y flúor-18.

5. El sistema de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizado porque el radiofármaco es [^{18}F]-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa.

6. Un método para producir una cantidad de radiofármaco entre por lo menos una (1) dosis unitaria y aproximadamente cuatro (4) dosis unitarias de radiofármaco para el uso en la tomografía por emisión de positrones, caracterizado porque comprende las etapas de

introducir un radioisótopo en un recipiente de reacción, introducir por lo menos un reactivo en el recipiente de reacción, y calentar el recipiente de reacción, mediante lo cual el radioisótopo funciona con el por lo menos un reactivo para producir un radiofármaco en forma cruda que contiene entidades químicas indeseables;

transportar secuencialmente el radiofármaco en estado en bruto a través de múltiples etapas de limpieza para remover las entidades químicas indeseables, mediante lo cual se purifica el radiofármaco crudo;

transportar una primera porción del radiofármaco purificado a un aparato de prueba adaptado para realizar pruebas para múltiples propiedades preseleccionadas en el radiofármaco purificado y para reportar los resultados de las pruebas para múltiples propiedades preseleccionadas; y

transportar una segunda porción del radiofármaco purificado en un recipiente adaptado para transportar el radiofármaco purificado a un usuario potencial del radiofármaco purificado.

7. El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque las múltiples etapas de limpieza incluyen hacer pasar el radiofármaco crudo a través de una columna de extracción de fase sólida.

8. 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.

9. El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el sistema se gradúa para producir por corrida una cantidad de radiofármaco aproximadamente igual, pero no mejor que, una (1) dosis unitaria de radiofármaco.

10. El método de conformidad con la reivindicación 6,

caracterizado porque el radioisótopo se selecciona del grupo que consiste de carbono-11, nitrógeno-13, oxígeno-15, y flúor-18.

11. El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el radiofármaco es [^{18}F]-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa.

12. Un método para sintetizar un radiofármaco para el uso en la tomografía por emisión de positrones y para conducir pruebas de control de calidad en tiempo real en el radioquímico, caracterizado porque comprende las etapas de

- (a) introducir en un recipiente de reacción un radioisótopo y por lo menos un reactivo para la síntesis de un radioquímico preseleccionado;
 - (b) hacer reaccionar el radioisótopo y el por lo menos un reactivo para producir el radioquímico preseleccionado en una solución de radioquímico en estado crudo que contiene por lo menos una entidad química indeseable;
 - (c) transportar la solución de radioquímico de 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;
 - (d) extraer de la solución de radioquímico purificada una cantidad de radioquímico aproximadamente igual a, pero no menor que, una (1) dosis unitaria de radiofármaco;
 - (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 clarificada restante se divide en múltiples alícuotas;
 - (f) transferir cada una de las alícuotas a los recipientes de prueba individuales,
 - (g) dentro de cada recipiente de prueba, someter a prueba la alícuota para una característica preseleccionada o propiedad química; y
 - (h) reportar los resultados de las pruebas a un usuario potencial de la dosis unitaria del radioquímico;
- en donde las etapas (c) a la (g) se terminan dentro de 45 minutos.

13. El método de conformidad con la reivindicación 12,

caracterizado porque las etapas (a) a la (g) se realizan en el sitio donde se conduce la prueba de tomografía por emisión de positrones.

14. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque comprende la etapa de

(i) transportar la dosis unitaria del radioquímico a un paciente en donde las etapas (a) a la (i) se realizan en el mismo edificio.

15. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el radioisótopo se selecciona del grupo que consiste de carbono-11, nitrógeno-13, oxígeno-15 y flúor-18.

16. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el radioquímico es [^{18}F]-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe un sistema de producción de radiofármaco microfluídico y proceso para sintetizar por corrida aproximadamente una (1) a cuatro (4) dosis unitarias de un radiofármaco biomarcador para el uso en la tomografía por emisión de positrones (PET). El sistema incluye un recipiente de reacción que recibe un radioisótopo de un acelerador u otro generador de radioisótopos. Reactivos orgánicos y acuosos se introducen en el recipiente de reacción, y la mezcla se calienta para sintetizar una solución de un radiofármaco preseleccionado. La solución de radiofármaco se hace pasar a través de una columna de extracción de fase sólida y un filtro para purificación. El proceso de síntesis reduce los residuos y permite la producción de radiofármaco sobre una base como se necesite. El proceso de síntesis permite la producción en el sitio y cercana a la ubicación donde la dosis unitaria será administrada al paciente, lo cual reduce el tiempo entre la síntesis y administración, minimizando en consecuencia la pérdida de isótopos activos a través de la desintegración y permite la producción de menores cantidades de radioisótopo totales.

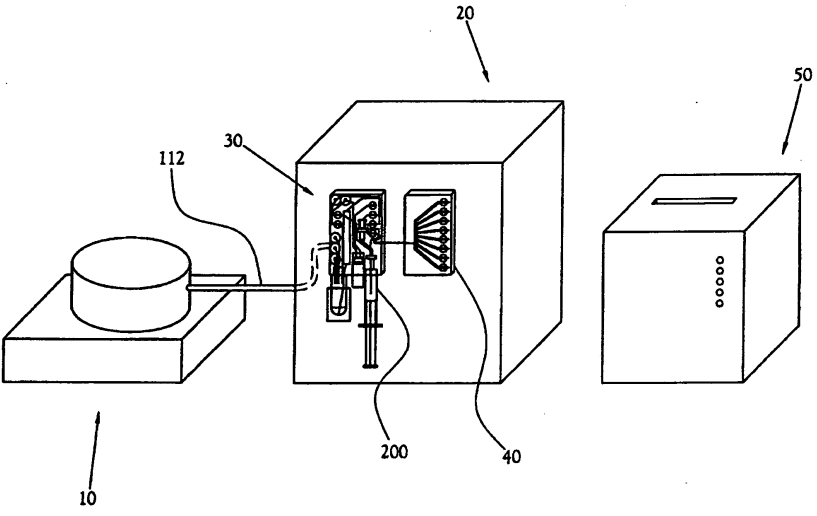


Fig.1

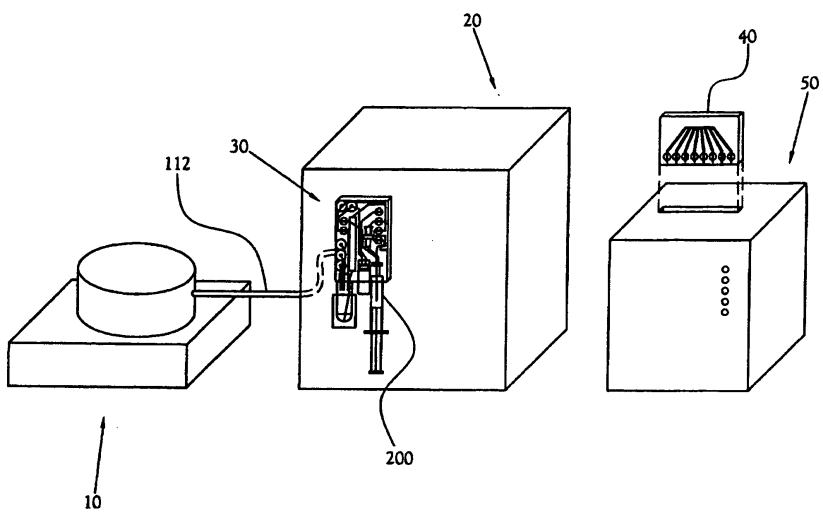


Fig.2

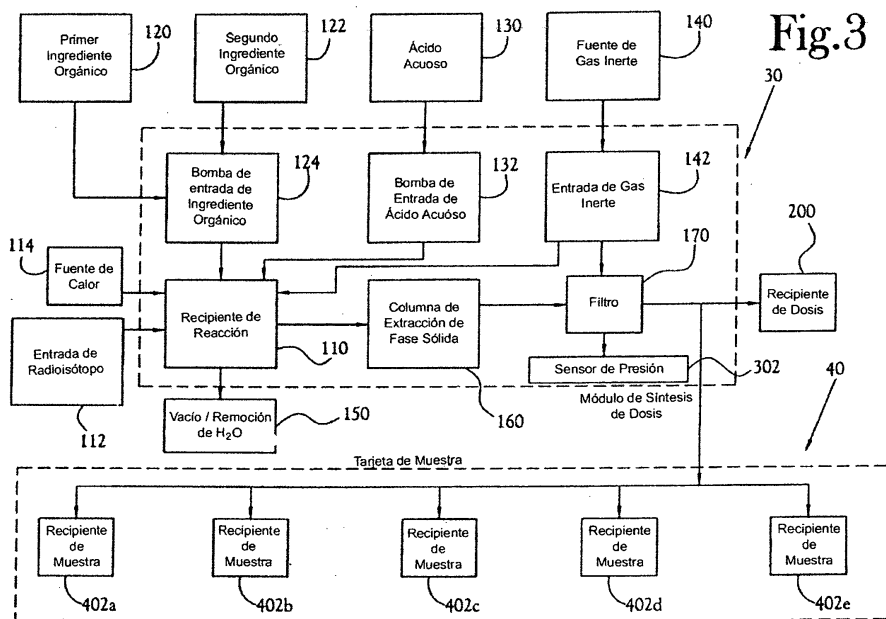
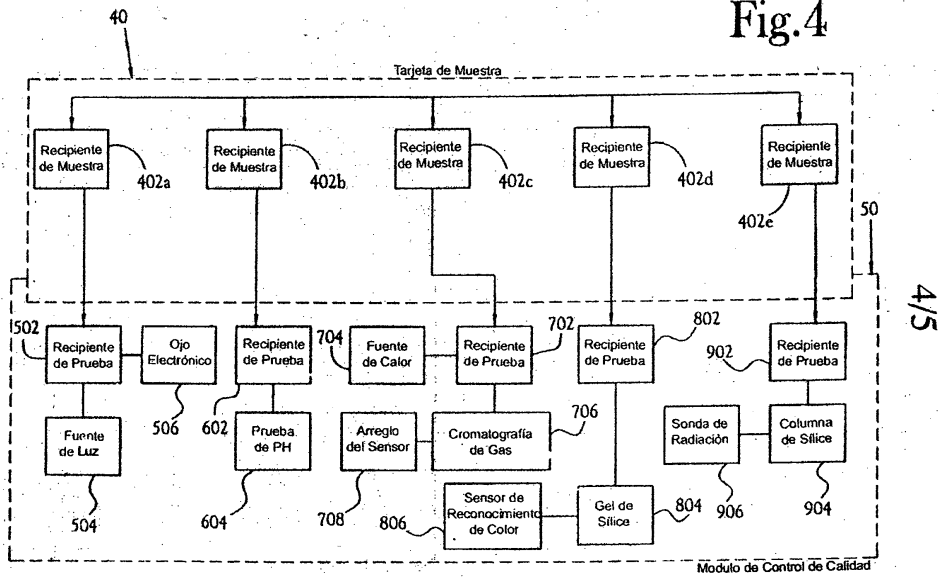


Fig.4



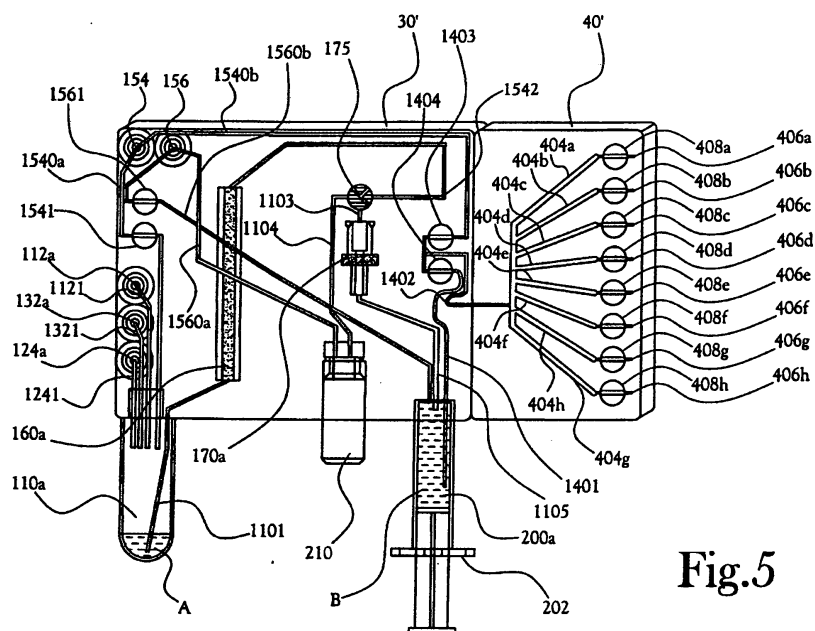


Fig.5



No. 12-066593- -00000-0000

Fecha: 2012-04-23 16:15:17
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 29

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐