

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRI



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-135183- -00000-0000

Fecha: 2012-08-10 16:20:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO _____
GENERADOR DE BIOMARCADORES MEJORADO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
ABT MOLECULAR IMAGING, INC.

DOMICILIO _____
LOUISVILLE, TN, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO _____
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C. _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-135183- -00000-0000

Fecha: 2012-08-10 16:20:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

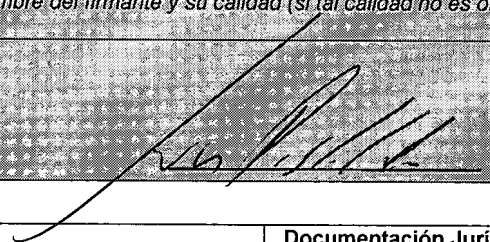
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

Radicación

AS. 121.541

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/US2011/021844	Fecha 20.01.2011
Publicación Internacional No.		Sin publicar	Fecha
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
GENERADOR DE BIOMARCADORES MEJORADO			
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
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
PAÍS DE RESIDENCIA		US	US
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. NUTT		Ronald	US
2.			
3.			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. US		TN	Friendsville
2.			
3.			
			DIRECCIÓN
			702 Rio Drive, 37737, Blount County
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C . 80.410.337 T.P . 57492
DIRECCIÓN		Calle 70A 4 41	No. TELÉFONO 7442200
CIUDAD		Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO
PAÍS		CO	No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. US		US	12/690,900
2.			
3.			
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			2010.01.20

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.			
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	No. 12-71095, 12-67287	Fecha: 09.08.2012
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: 3-26		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 26		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 32-37		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.	

GENERADOR DE BIOMARCADORES MEJORADO

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un método y aparato para la producción de radiofarmacéuticos.

Los ciclotrones se utilizan para generar haces de partículas cargadas de alta energía para propósitos tales como la investigación en física nuclear y tratamientos médicos. Un área donde los ciclotrones han encontrado utilidad particular es en la generación de radiofarmacéuticos, también conocidos como biomarcadores, para el diagnóstico médico mediante técnicas tales como la tomografía de emisión de positrones (PET). Un ciclotrón convencional implica una inversión considerable, tanto en recursos monetarios como de construcción. Un ejemplo de uno de los ciclotrones convencionales más compactos utilizados para la producción de radiofarmacéuticos es el Eclipse RD desarrollado por la compañía fundada por el presente inventor y ahora producido por Siemens. La versión auto-blindada del Eclipse RD puede instalarse en una instalación sin una bóveda blindada. El tamaño de cuarto mínimo para alojar el Eclipse RD es de 7.31 m x 7.01 m x 3 m (24 pies x 23 pies x 10 pies). Para soportar el peso instalado de aproximadamente 29 300 kg (64 400 lb) de un Eclipse RD auto-blindado, el cuarto del ciclotrón, incluye una plataforma de hormigón con un espesor mínimo de 36 cm (14 pulgadas). Además de un gran tamaño y peso, los requerimientos de potencia a menudo implican un sistema de potencia eléctrica específica y sustancial. El servicio eléctrico mínimo requerido para el Eclipse RD es un servicio trifásico de 150 A de un V de 208 ($\pm 5\%$) de CA. De este modo, las instalaciones médicas tienen una necesidad de biomarcadores, pero los requerimientos monetarios, estructurales, y de potencia de ciclotrones convencionales históricamente lo han hecho impracticable para la mayoría de los hospitales y otras instalaciones médicas para la producción de biomarcadores en el sitio.

La vida media de isótopos emisores de positrones clínicamente importantes, es decir, radionucleidos, en relación con el tiempo requerido para procesar un radiofarmacéutico es un factor importante en la generación del biomarcador. Las grandes dimensiones lineales del recipiente de reacción en los sistemas de síntesis radioquímica comúnmente utilizados en los generadores de biomarcadores resultan en una relación pequeña de área de superficie a volumen y limitan efectivamente la transferencia de calor y las tasas de transporte de masa y alargan el tiempo de procesamiento. Los cuatro radionucleidos de PET

primarios, flúor-18, carbono-11, nitrógeno-13, y oxígeno-15, tienen vidas medias cortas (aproximadamente 110 minutos, 20 minutos, 10 minutos, y 2 minutos, respectivamente).

Considere el caso de la producción de [^{18}F]2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa, comúnmente referido como [^{18}F]FDG. Convertir flúor-18 nucleofílico ($^{18}\text{F}^-$) en [^{18}F]FDG requiere hasta 45 minutos utilizando uno de los más grandes sistemas de síntesis radioquímica convencionales, tal como el módulo de radioquímica Explora FDG4, desarrollado originalmente por una compañía fundada por el presente inventor y ahora producido por Siemens. El tiempo de procesamiento es significativo con respecto a la vida media del radioisótopo. Por consiguiente, la fracción de rendimiento de producción de un biomarcador de un sistema de síntesis radiofarmacéutica convencional está lejos de ser ideal, a menudo limitado a un margen de aproximadamente 50% a 60% de las sustancias componentes. Para el Explora FDG4, la fracción de tiempo de procesamiento es de aproximadamente 40% de la vida media del radioisótopo [^{18}F]F $^-$. Corregido al final del bombardeo, el Explora FDG4 tiene una fracción de rendimiento de aproximadamente 65%. Las limitaciones de los más grandes sistemas de síntesis radioquímica convencionales son aún más evidentes cuando se preparan biomarcadores que se etiquetan con los radioisótopos que tienen vidas medias más cortas. Un sistema de síntesis radiofarmacéutica convencional está diseñado para procesar una cantidad significativa de radioactividad. Por ejemplo, el Explora FDG4 acepta hasta 333 GBq (9000 mCi) de [^{18}F]F $^-$. Durante el bombardeo, un porcentaje significativo del radioisótopo recién generado decae de nuevo a su estado objetivo original que requiere tiempos de bombardeo prolongados para producir una cantidad suficiente del radioisótopo para su uso en un sistema de síntesis radiofarmacéutica convencional. Por ejemplo, la producción de aproximadamente 90 GBq (2400 mCi) de [^{18}F]F $^-$ requiere un tiempo de bombardeo de aproximadamente 120 minutos utilizando el ciclotrón Eclipse RD. Incluso con redes de distribución eficientes, las vidas medias cortas y los bajos rendimientos requieren la producción de una cantidad significativamente mayor de los biomarcadores que realmente se necesita para el uso pretendido. En contraste, la radioactividad de una dosis unitaria de un biomarcador administrada a una clase particular de paciente o sujeto para formación de imágenes médicas es considerablemente menor, generalmente varía de 0.185 GBq a 0.555 GBq (5 mCi a 15 mCi) para niños y adultos humanos y desde 3.7 MBq a 7.4 MBq (100 μCi a 200 μCi) para los ratones.

Los avances recientes han conducido al desarrollo de sistemas de reacción más pequeños utilizando la tecnología de microrreacción o microfluídica. Al reducir las dimensiones lineales del recipiente de reacción utilizado en el sistema de síntesis radioquímica, la proporción de área superficial a volumen y, por consiguiente, aumenta la transferencia de calor y la tasa de transporte de masa. El tamaño más pequeño de los recipientes de reacción se presta para la reproducción permitiendo a los recipientes de reacción múltiples colocarse en paralelo para procesar de forma simultánea del biomarcador. Además de tiempos de proceso más rápidos y requerimientos de espacio reducido, estos sistemas de reacción más pequeños requieren menos energía.

En el área de radiofarmacéuticos, un artículo de 2005 discute la producción de 0.064 GBq (1.74 mCi) de [^{18}F]FDG, una cantidad suficiente para diversos estudios de formación de imágenes de tomografía de emisión de positrones (PET) en ratones, utilizando un circuito microfluídico integrado como prueba de principio para la síntesis de multi-etapas automatizada en la escala de nanogramos a microgramos. Chung-Cheng Lee, et al., *Multistep Synthesis of a Radiolabeled Imaging Probe Using Integrated Microfluidics*, *Science*, vol. 310, no. 5755, (16 de diciembre de 2005), pp 1793, 1796. Los autores concluyen que su diseño de circuito de reacción química eventualmente debe producir cantidades suficientemente grandes (es decir, > 100 mCi) de [^{18}F]FDG para producir múltiples dosis para su uso en la formación de imágenes de PET de humanos. El Sistema de Síntesis Microfluídica Nanotek comercialmente disponible distribuido por Advion BioSciences, Inc., puede sintetizar [^{18}F]FDG 35 veces más rápido que con macroquímica convencional, que representa claramente una mejora significativa en el tiempo de procesamiento del radiofarmacéutico. Sin embargo, tal nivel de avance no se ha visto con los ciclotrones que producen los radioisótopos utilizados para sintetizar radiofarmacéuticos. Sin embargo, tal nivel de avance no se ha visto con los ciclotrones que producen los radioisótopos utilizados en la síntesis radiofarmacéutica

Un ciclotrón convencional utilizado en la producción de radioisótopos para sintetizar radiofarmacéuticos tiene requerimientos de potencia significativos. Típicamente, un ciclotrón convencional para la producción de radiofarmacéuticos genera un haz de partículas cargadas que tienen una energía promedio en el margen de 11 MeV a 18 MeV, un haz de potencia en el margen de 1.40 kW y 2.16 kW, y una corriente de haz de aproximadamente 120 μA . El peso de un electroimán de tal ciclotrón convencional para la producción de radiofarmacéuticos

típicamente oscila entre 10 toneladas y 20 toneladas. El Eclipse RD es un ciclotrón de iones negativos de 11 MeV que produce hasta dos haces de partículas, cada uno con una corriente de haz de 40 μA . Los componentes que consumen mayor potencia de un ciclotrón son típicamente el suministro de potencia del sistema magnético, el amplificador de sistema RF, el transformador de la fuente de iones, el compresor de criobomba del sistema de vacío, y el sistema de agua. De éstos, el suministro de potencia del sistema magnético y el amplificador de sistema RF son los más significativos. El consumo de potencia de funcionamiento del Eclipse RD se especifica a 35 kW. El consumo de potencia de reserva del Eclipse RD se especifica en menos de 7 kW. El sistema magnético del Eclipse RD produce un campo promedio de 1.2 T que utiliza 3 kW de potencia. El sistema de RF del Eclipse RD tiene una potencia de amplificador máxima de 10 kW. El sistema de fuente de iones del Eclipse RD se especifica para una corriente H^- máxima de 2 mA.

La Figura 1 es una ilustración representativa de una matriz de dees en un ciclotrón convencional. Por simplicidad, sólo dos dees **12** se ilustran. Sin embargo, se utilizan típicamente cuatro o más dees. Los ciclotrones que tienen menos dees requieren más vueltas en la trayectoria de aceleración de iones, un voltaje de aceleración superior, o ambos para energizar los iones en el nivel deseado. Las dees **12** están colocadas en el valle de un electroimán grande y encerrado en un tanque de vacío. Durante la operación del ciclotrón, una fuente de iones **81** genera continuamente iones **19** a través de la adición o sustracción de electrones de una sustancia de origen. A medida que los iones **19** se introducen en el ciclotrón en el centro de la matriz de dees **12**, se exponen a un fuerte campo magnético generado al oponer los polos **11** magnéticos colocados por encima y por debajo de la matriz de dees **12**. Un oscilador de radiofrecuencia (RF) aplica una señal de alta frecuencia, de alta tensión a cada una de las dees **12** causando que la carga del potencial eléctrico desarrollada a través de cada una de las dees **12** alterne a una alta frecuencia. Las dees cercanas se dan cargas opuestas de tal manera que los iones **19** que se introducen en el espacio entre las dees **12** cercanas ven una carga similar en la dee detrás de ellos y una carga opuesta a la dee delante de ellos, lo que resulta en la aceleración (es decir, el incremento de la energía) de los iones **19**. Con cada aumento de energía, el radio orbital de los iones **19** aumenta. El resultado es una corriente de iones **19** después de una trayectoria en espiral hacia el exterior. Los iones **19** finalmente salen del ciclotrón como un haz **40** de partículas dirigido a un objetivo **89**.

La Figura 2 ilustra una vista en despiece de componentes seleccionados de un ciclotrón de dos polos representativo convencional utilizando el concepto de enfoque de sector para limitar la dimensión vertical del haz de partículas aceleradas. El ciclotrón incluye horquillas **54** superior e inferior que se acoplan cooperativamente cuando se ensamblan para definir una cámara de aceleración y polos **11** magnéticos superior e inferior opuestos. Cada polo **11** magnético incluye dos puntas **32** de polo en forma de cuña, comúnmente referidas como "colinas" donde se concentran la mayoría del flujo **58** magnético. Los rebajos entre las colinas **32** se refieren comúnmente como "valles" **34**, donde el espacio entre los polos **11** magnéticos es más amplio. Como consecuencia del espacio más ancho entre los polos **11** magnéticos, la densidad de flujo magnético en los valles **34** se reduce comparada con la densidad de flujo magnético en las colinas **32**. Una dee **12** se localiza en cada espacio abierto definido por los valles **34** superior e inferior correspondientes. El enfoque vertical del haz se mejora por un campo de la colina al campo del valle grande. Una proporción más alta indica fuerzas magnéticas más fuertes, que tienden a confinar el haz más cerca del plano medio del ciclotrón. En principio, un confinamiento más estrecho permite la reducción del espacio entre los polos magnéticos sin incrementar el peligro de que el haz golpee las caras de los polos de los imanes. Para una cantidad determinada de flujo, un imán con un espacio menor entre los polos magnéticos requiere menos potencia eléctrica para la excitación que un imán con un mayor espacio entre los polos magnéticos. Una vez que los iones se extraen del ciclotrón y ya no están bajo la influencia de los polos **11** magnéticos, un tubo **92** de haz dirige el haz **40** de partículas a través de un colimador **96**, que refina el perfil del haz **40** de partículas para la irradiación de la sustancia **100** objetivo contenida en el objetivo **89**.

Un subproducto desafortunado de la producción de radioisótopos es la generación de radiación potencialmente dañina. La radiación generada como resultado de operar un ciclotrón se atenúa a niveles aceptables de un sistema de blindaje, diversas variantes de las cuales se conocen bien en la técnica anterior. En el punto de extracción de un ciclotrón de iones positivos, la interacción entre los iones **19p** positivos y los bloques **102** de extracción utilizados para inducir a los iones **19p** positivos a salir del ciclotrón generan radiación gamma de alta energía y radiación de neutrones disponible, un subproducto de reacciones nucleares que producen radioisótopos. En el objetivo **89**, la reacción nuclear que se produce cuando el haz **40** de partículas irradia la sustancia **100** objetivo contenida en el

mismo para producir el radioisótopo deseado, genera radiación gamma de alta energía y radiación de neutrones disponible. Adicionalmente, la radiación residual se genera indirectamente por la reacción nuclear que produce el radioisótopo. Durante la reacción nuclear, los neutrones se expulsan de la sustancia objetivo y cuando golpean una superficie interior del ciclotrón, se genera la radiación gamma. Finalmente, el bombardeo directo de los componentes tales como el colimador **96** y la ventana **98** objetivo por el haz **40** de partículas genera radiación gamma de alta energía inducida. Por lo tanto, un ciclotrón debe alojarse en una bóveda de protección o estar auto-blindado. Aunque comúnmente compuestos de capas de materiales exóticos y costosos, los sistemas de blindaje sólo puede atenuar la radiación, que no pueden absorber toda la radiación gamma u otra radiación ionizante.

Después de la irradiación por el ciclotrón, la sustancia objetivo comúnmente se transfiere a un sistema de proceso de radioisótopos. Tales sistemas de proceso de radioisótopos son numerosas y variadas y se conocen bien en la técnica anterior. El sistema de proceso de radioisótopos prepara el radioisótopo para el marcado o etiquetado de moléculas de interés para mejorar la eficiencia y rendimiento de los procesos de síntesis radiofarmacéuticos. Por ejemplo, el sistema de proceso de radioisótopos puede extraer moléculas indeseables, tales como el exceso de agua o metales para concentrar o purificar la sustancia objetivo.

Un generador de biomarcadores mejorado y un método adecuado para producir eficientemente radiofarmacéuticos de corta duración en cantidades del orden de una dosis unitaria, se describen en la presente en detalle y se ilustran en las figuras anexas. El generador de biomarcadores mejorado incluye un acelerador de partículas y un sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica. El micro-acelerador del generador de biomarcadores mejorado se optimiza para producir radioisótopos útiles en sintetizar radiofarmacéuticos en cantidades del orden de una dosis unitaria que permite reducciones significativas en tamaño, requerimientos de potencia, y peso cuando se compara con ciclotrones radiofarmacéuticos convencionales. El sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica del generador de biomarcadores mejorado es un sistema de síntesis química de volumen pequeño que comprende un microrreactor y/o un chip microfluídico y optimizados para sintetizar el radiofarmacéutico en cantidades en el orden de una dosis unitaria que permite reducciones significativas en la cantidad de radioisótopo requerido y el tiempo de procesamiento cuando se comparan con

los sistemas de procesamiento radiofarmacéuticos convencionales.

El generador de biomarcadores mejorado incluye un acelerador de partículas de baja potencia, pequeño (en adelante "micro-acelerador") para producir aproximadamente 1 unidad de dosis de un radioisótopo que está enlazado químicamente (*por ejemplo*, unido en forma covalente o unido en forma iónica) a una molécula específica. El micro-acelerador produce para funcionar una cantidad máxima de radioisótopos que es aproximadamente igual a la cantidad de radioisótopo requerido por el sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica para sintetizar una dosis unitaria de biomarcador. El micro-acelerador toma ventaja de diversas características novedosas, ya sea independientemente o en combinación para reducir el tamaño, peso, y los requerimientos de potencia y consumo. Las características del micro-acelerador descrito permite la producción de un radioisótopo con una radioactividad máxima de aproximadamente 2.59 GBq (70 mCi), utilizando un haz de partículas con una energía promedio en el margen de 5 MeV a 18 MeV o en diversos sub-márgenes de los mismos y una máxima potencia de haz en el margen de 50 W a 200 W.

Una característica del micro-acelerador es el uso de imanes permanentes para contener los iones durante la aceleración y eliminar las bobinas electromagnéticas de los ciclotrones radiofarmacéuticos comunes a convencionales. Cada uno de los imanes permanentes y las dees son en forma de cuña y dispuestos en una matriz sustancialmente circular. Una serie de canales colimadores en las dees seleccionadas inicialmente dirigen la trayectoria de los iones introducidas en el centro de la matriz. Después de salir de la serie de canales colimadores, los iones viajan a través de los canales principales de las dees hasta el nivel de energía deseado. El ciclotrón de imán permanente proporciona mejoras sustanciales con respecto al costo, confiabilidad, tamaño, peso, requerimientos de infraestructura y requerimientos de potencia en comparación con ciclotrones radiofarmacéuticos convencionales.

Otra característica del micro-acelerador es el uso de una radiofrecuencia (RF) mejorada accionada por un suministro de energía de RF rectificada. Una entrada de rectificado suministra un transformador de alta tensión para suministrar energía al oscilador de RF. La señal de RF producida por el sistema de RF es el voltaje de alto pico a pico a la frecuencia resonante del oscilador de RF envuelto por la frecuencia del voltaje de línea. Las partículas cargadas se aceleran sólo durante una porción del ciclo del voltaje de línea. El suministro de potencia de RF resultante compensa la actividad reducida al

aumentar la corriente.

Una característica adicional del micro-acelerador es el uso de un ciclotrón objetivo interno donde el objetivo se localiza dentro del campo magnético y el haz de partículas irradia el objetivo interno aunque aún dentro del campo magnético. Esto permite que el sistema magnético ayude a contener la radiación dañina relacionada con la reacción nuclear que convierte la sustancia objetivo en un radioisótopo y elimina una fuente importante de radiación inherente en un ciclotrón de iones positivos convencional. Como resultado, el micro-acelerador puede tomar ventaja de los beneficios sin una desventaja significativa asociada normalmente con un haz de partículas positivas. Los haces de partículas con carga positiva en general son más estables que los haces de partículas con carga negativa debido a la probabilidad reducida de perder un electrón en las altas velocidades que las partículas cargadas experimentan en un ciclotrón. La pérdida de un electrón por lo general hace que la partícula cargada golpee una superficie interior del ciclotrón y genere radiación adicional. Minimizar la producción de radiación en exceso reduce la cantidad de blindaje requerido. Adicionalmente, un ciclotrón de iones positivos requiere un equipo de bombeo de vacío significativamente menor. Reducir la cantidad de blindaje y equipo de bombeo de vacío reduce el tamaño, peso, costo, complejidad, requerimientos de potencia, y consumo de potencia del ciclotrón.

Mediante el uso de microrreactores y chips microfluídicos, que tienen tiempos de procesamiento rápidos y ofrecen un control preciso durante las diversas etapas de un proceso químico, el sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica proporciona una reducción significativa en el tiempo de procesamiento que reduce directamente la cantidad de la radioisótopo necesaria para sintetizar el biomarcador deseado.

El método para producir un radiofarmacéutico utilizando el generador de biomarcadores mejorado requiere proporcionar un micro-acelerador, produciendo partículas cargadas, acelerando las partículas cargadas, y formando un haz de partículas para irradiar una sustancia objetivo y producir un radioisótopo. El generador de biomarcadores mejorado permite la operación utilizando un volumen de la sustancia objetivo que es inusualmente pequeño en el área de producción de radiofarmacéuticos. Después de la irradiación, el radioisótopo y al menos un reactivo se transfieren al sistema de micro-síntesis del radiofarmacéutico. El radioisótopo se somete al proceso cuando sea necesario. Finalmente, el sistema de micro-síntesis del radiofarmacéutico combina el

radioisótopo con el reactivo o los reactivos para sintetizar el biomarcador.

El sistema incluye un sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica que tiene al menos un microrreactor y/o chip microfluídico. Utilizando la unidad o dosis unitaria precursora del radioisótopo y al menos un reactivo, el sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica se sintetiza en el orden de una dosis unitaria de un biomarcador. La síntesis química utilizando microrreactores o chips microfluídicos (o ambos) es significativamente más eficiente que la síntesis química utilizando la tecnología de síntesis química a macroescala convencional. Los rendimientos son más altos y los tiempos de reacción son más cortos, lo que reduce significativamente la cantidad de radioisótopo requerida en sintetizar una dosis unitaria de biomarcador. Por consiguiente, debido a que el micro-acelerador sólo produce cantidades relativamente pequeñas de radioisótopo por corrida de producción, la máxima potencia de haz del micro-acelerador es de aproximadamente dos a tres órdenes de magnitud menor que la potencia del haz de un acelerador de partículas convencional. Como un resultado directo de esta reducción dramática en la máxima potencia de haz, el micro-acelerador es significativamente más pequeño y más ligero que un acelerador de partículas convencional, tiene requerimientos menos estrictos de infraestructura, y requiere mucho menos electricidad. Adicionalmente, muchos de los componentes del acelerador de baja potencia, pequeño, son menos costosos y menos sofisticados, tales como el imán, la bobina magnética, las bombas de vacío, y el suministro de potencia, incluyendo el oscilador de RF.

La sinergia que resulta de combinar el micro-acelerador y el sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica que tiene al menos un microrreactor y/o chip microfluídico no puede excederse. Esta combinación, que es la esencia del generador de biomarcadores mejorado, proporciona la producción de aproximadamente una dosis unitaria de radioisótopo junto con la síntesis casi a petición de una dosis unitaria de un biomarcador. El generador de biomarcadores mejorado es una alternativa económica que hace a la generación de biomarcadores en el sitio de formación de imágenes una opción viable incluso para los pequeños hospitales regionales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

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

La Figura 1 es una vista en perspectiva de los componentes de

ionización y aceleración dispuestos dentro de un ciclotrón convencional;

la Figura 2 es una ilustración en despiece de ciertos componentes de un ciclotrón de la técnica anterior;

la Figura 3 es una vista en perspectiva de una modalidad de un micro-acelerador adecuado para su uso en el generador de biomarcadores mejorado descrito en la presente, en la forma de un ciclotrón utilizando imanes permanentes, que muestra el micro-acelerador en una configuración abierta;

la Figura 4 es una vista en perspectiva de la plataforma inferior del micro-acelerador de la Figura 3;

la Figura 5 es una vista en elevación, en corte transversal tomada a lo largo de la línea 5-5 de la Figura 6, que ilustra el micro-acelerador de la Figura 3 en una configuración cerrada;

la Figura 6 es una vista en planta de la plataforma inferior mostrada en la Figura 4 con las dees mostradas en corte transversal para ilustrar la trayectoria de vuelo de los iones durante la aceleración;

la Figura 7 ilustra una modalidad del sistema de radiofrecuencia (RF) para un micro-acelerador adecuado para su uso en el generador de biomarcadores mejorado descrito en la presente;

la Figura 8 es una ilustración en despiece de una modalidad de un micro-acelerador que incorpora un objetivo interno, adecuado para su uso en el generador de biomarcadores mejorado descrito en la presente;

la Figura 9 es un diagrama de bloques del generador de biomarcadores mejorado descrito en la presente para producir una dosis unitaria de un biomarcador; y

la Figura 10 es un diagrama de flujo de una modalidad del método para producir aproximadamente un dosis unitaria de un biomarcador utilizando el generador de biomarcadores mejorado descrito en la presente.

Un generador de biomarcadores mejorado y un método adecuado para la producción eficiente de radiofarmacéuticos de corta duración en cantidades en el orden de una dosis unitaria se describen en detalle en la presente y se ilustran en las figuras anexas. El generador de biomarcadores mejorado incluye un acelerador de partículas y un sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica. El micro-acelerador del generador de biomarcadores mejorado se optimiza para producir radioisótopos útiles para sintetizar radiofarmacéuticos en cantidades en el orden de una dosis unitaria para permitir reducciones significativas en tamaño, requerimientos de potencia y peso cuando se compara

con ciclotrones radiofarmacéuticos convencionales. El sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica del generador de biomarcadores mejorado es un sistema de síntesis química de volumen pequeño que comprende un microrreactor y/o un chip microfluídico y optimizados para sintetizar el radiofarmacéutico en cantidades del orden de una dosis unitaria para permitir reducciones significativas en la cantidad de radioisótopo requerida y el tiempo de procesamiento cuando se compara con los sistemas de procesamiento radiofarmacéuticos convencionales.

Como se usa en la presente, los "microrreactores" y los "chips microfluídicos" se refieren en términos generales a sistemas de reacción de volumen pequeño, incluyendo los sistemas a microescala, a nanoescala, y a picoescala. Tal como se usa en la presente, el término "radiofarmacéutico" abarca cualquier compuesto orgánico o inorgánico que comprende un radioisótopo covalentemente unido (por ejemplo, 2-desoxi-2-[^{18}F]fluoro-D-glucosa ([^{18}F]FDG)), cualquier solución iónica radioactiva inorgánica (por ejemplo, solución iónica de $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$), o de cualquier gas radiactivo (por ejemplo, [^{11}C] CO_2), en particular, incluyendo sondas de formación de imágenes moleculares radioactivas pretendidas para la administración a un paciente o sujeto (por ejemplo, por inhalación, ingestión o por inyección intravenosa) para propósitos de formación de imágenes. Tales sondas también son referidas en la técnica como radiotrazadores y radioligandos y, en forma más genérica, como radioquímicos. Los términos "paciente" y "sujeto" se refieren a cualquier sujeto humano o animal, incluyendo particularmente todos los mamíferos. Una "dosis unitaria" se refiere a la cantidad de radioactividad que se administra para la formación de imágenes médicas a una clase particular de paciente o sujeto. Una dosis unitaria del radiofarmacéutico necesariamente comprende una dosis unitaria de un radioisótopo.

Como se discutió previamente, la producción de radiofarmacéuticos convencional se enfoca en la generación de una gran cantidad del radioisótopo, típicamente del orden de Curios, en reconocimiento de la desintegración radioactiva significativa que ocurre durante el tiempo relativamente prolongado que el radioisótopo se somete al proceso y distribución. El generador de biomarcadores mejorado de la presente invención se desvía sustancialmente de la práctica establecida en que está diseñado para producir una cantidad máxima por ejecución del radioisótopo en el orden de decenas de milicurios. El micro-acelerador produce un máximo de aproximadamente 2.59 GBq (70 mCi) del radioisótopo deseado por corrida de producción. Un acelerador de partículas produciendo un radioisótopo de esta magnitud requiere significativamente menos

potencia del haz que los aceleradores de partículas convencionales utilizados para la producción de radiofarmacéuticos. El micro-acelerador genera un haz de partículas, con una máxima potencia de haz de 200 W. En diversas modalidades, el micro-acelerador genera un haz de partículas, con una máxima potencia de haz de aproximadamente 200 W, 175 W, 150 W, 125 W, 100 W, 75 W, o 50 W. Como resultado directo de la reducción dramática en la máxima potencia de haz, el micro-acelerador es significativamente más pequeño y ligero que unos ciclotrones convencionales utilizados en la producción de radiofarmacéuticos y requiere menos electricidad. Muchos de los componentes del micro-acelerador son menos costosos y menos sofisticados comparados con los ciclotrones convencionales utilizados en la producción de radiofarmacéuticos.

La Figura 3 ilustra una modalidad de una porción seleccionada de un micro-acelerador en la forma de un ciclotrón utilizando imanes permanentes **10a** (en adelante un "ciclotrón de imán permanente") con las plataformas superior e inferior en una configuración abierta. La Figura 4 omite la plataforma superior para proporcionar una vista despejada de los componentes de la plataforma inferior. La Figura 5 es una vista en corte transversal del micro-acelerador de la Figura 3 mostrada con las plataformas **29** superior e inferior en una configuración cerrada. Cada una de las plataformas **29** superior e inferior definen una cavidad **31** en el lado interior de la misma, de tal manera que cuando las plataformas **29** superior e inferior se acoplan, las cavidades **31** definen una cámara **27** de aceleración. Una pluralidad de imanes **20** permanentes se disponen en una matriz circular en las cavidades de cada una de las plataformas **29** superior e inferior para formar los polos magnéticos. Cada imán **20** permanente llevado por la plataforma superior forma un par opuesto con el imán **20** permanente correspondiente llevado por la plataforma inferior. Los valles entre los respectivos pares de imanes **20** permanentes están ocupados por una pluralidad de dees **45**, con una dee estando dispuesta en cada valle. Una abertura **33** de inyección de iones centralmente localizada se define a través de las plataformas **29** superior e inferior permitiendo a la fuente de iones **82** generar iones en el centro de la matriz circular de dees **45** y los imanes **20** permanentes. Como se muestra en la Figura 5, el micro-acelerador incluye un sistema **44** de RF en comunicación eléctrica con cada una de las dees **45** mediante una pluralidad de aberturas pasantes definidas por la plataforma inferior. Un soporte de dee **46** unido a cada dee **45** se extiende a través de una abertura pasante correspondiente y conecta eléctricamente la dee anexa al sistema **44** de RF.

Cada uno de los imanes **20** permanentes y las dees **45** son en forma de cuña. Cada imán **20** permanente tiene un primer extremo colocado próximo al centro de la matriz y una segunda posición próxima a la periferia de la matriz. Asimismo, cada dee **45** tiene un primer extremo colocado próximo al centro de la matriz y un segundo extremo colocado próximo a la periferia de la matriz. Cada una de las dees **45** define un canal **14** principal a través del cual viajan los iones a medida que se aceleran. Cuando las dees **45** se disponen con los valles, las caras de las puntas de polos magnéticos permanente están dispuestas en sustancialmente el mismo plano que el lado de la del miembro horizontal correspondiente de las dees que definen el canal **14** principal. En la modalidad ilustrada, las superficies internas horizontales de las dees son sustancialmente coplanares con las caras polares correspondientes de los pares de imanes. Cuando las plataformas **29** superior e inferior se acoplan, se define un espacio de imán entre los imanes **20** permanentes correspondientes de las plataformas **29** superior e inferior. Por consiguiente, todo el canal tiene una altura sustancialmente homogénea, que proporciona una trayectoria de vuelo despejada para los iones que se aceleran en el mismo.

Las plataformas **29** superior e inferior están soportadas por una pluralidad de patas **37**. En la modalidad ilustrada y se ve mejor en la Figura 5, cada pata **37** está definida por el cuerpo de un cilindro **38** neumático o hidráulico. La plataforma inferior define una pluralidad de aberturas **35** pasantes para recibir deslizantemente un vástago **39** de pistón de cada uno de los cilindros **38**. El extremo distal **42** de cada vástago **39** de pistón se conecta a la plataforma superior. Así, el acoplamiento de las plataformas **29** superior e inferior se logra al retraer los vástagos **39** de pistón en los cilindros **38** respectivos. La separación de las plataformas **29** superior e inferior se logra al extender los vástagos **39** de pistón desde dentro de los cilindros **38**. Aunque se describe esta construcción, se comprenderá que también se contemplan otras configuraciones.

La Figura 6 es una vista en planta superior en corte del ciclotrón **10a** de imán permanente que muestra la trayectoria **60** del vuelo de iones. Una serie de canales **13a**, **13b**, **13c** colimadores se utilizan para dirigir inicialmente la trayectoria de los iones introducidas en el centro de la matriz. Cada canal **13a**, **13b**, **13c** colimador define una salida en el espacio entre imanes **20** permanentes correspondientes llevados por las plataformas **29** superior e inferior. En la modalidad ilustrada, un primer canal **13a** colimador acepta iones introducidos en el centro de la matriz que se excitan a una energía inicial deseada. Los iones que

salen del primer canal **13a** colimador viajan a lo largo de un curso generalmente arqueado a través de la colina interpuesta y entran en el segundo canal **13b** colimador. En forma similar, los iones que salen del segundo canal **13b** colimador viajan a través de la colina interpuesta y entran en el tercer canal **13c** colimador. El primer, segundo y tercer canales **13a**, **13b**, **13c** colimadores se configuran para definir la primera revolución de los iones durante la aceleración. Los iones que carecen del nivel de energía inicial deseado se rechazan, al no permitir que tales iones entren en el primer canal **13a** colimador. Después de que salen del tercer canal **13c** colimador, los iones viajan a través de los canales **14** principales definidos por cada una de las dees **45** hasta que se logra el nivel de energía deseado.

El ciclotrón **10a** de imán permanente proporciona mejoras sustanciales con respecto al costo y confiabilidad cuando se compara con ciclotrones convencionales que producen haces de partículas con energía de 10 MeV o menos utilizando electroimanes o imanes superconductores. Debido a que el ciclotrón **10a** de imán permanente permite la exclusión de las bobinas electromagnéticas de los ciclotrones radiofarmacéuticos de comunes a convencionales, el volumen y el peso se reducen significativamente. En una modalidad, el volumen y el peso del micro-acelerador son 40% del volumen y el peso de los ciclotrones radiofarmacéuticos convencionales, con un ahorro de costos mínimos de equipos correspondientes de aproximadamente 25% del costo del equipo de ciclotrones radiofarmacéuticos convencionales. Adicionalmente, la eliminación de la potencia eléctrica necesaria para excitar las bobinas electromagnéticas en un imán de ciclotrón convencional reduce significativamente los requerimientos de potencia y da cuenta de un importante ahorro en el uso de energía. Los requerimientos de potencia se reducen aún más, cuando el resultado del voltaje de aceleración inferior de 8 MeV a 10 MeV o menos se aplica a las dees. Como resultado de estas mejoras, la confiabilidad del ciclotrón **10a** de imán permanente se mejora cuando se compara con ciclotrones radiofarmacéuticos convencionales. Como resultado del tamaño más pequeño y el peso más ligero, más instalaciones son capaces de operar la presente invención, especialmente en situaciones donde el espacio es motivo de preocupación. Además, debido a los costos de operación y la adquisición últimamente reducida, el ciclotrón **10a** de imán permanente es también más asequible. Aunque el ciclotrón **10a** de imán permanente actualmente no es práctico para voltajes de aceleración muy altos debido a los requerimientos de campos magnéticos incrementados de los imanes

permanentes, tales modalidades no se excluyen del espíritu de la presente invención.

La Figura 7 es un diagrama de bloques de un sistema de RF mejorado utilizado en una modalidad del micro-acelerador (en adelante "ciclotrón de RF mejorado"). El sistema RF mejorado incluye un circuito **220** rectificador que acepta el voltaje de línea y produce una señal de voltaje rectificado. El circuito **220** rectificador es un rectificador de onda completa que incorpora dos o más diodos, tal como un diodo rectificador doble. En una modalidad, la señal de voltaje rectificado es la porción positiva del voltaje de línea. La señal de voltaje rectificado suministra la entrada de un transformador **222** elevador de alto voltaje capaz de suministrar una señal de suministro de RF de alto voltaje y alta corriente. En una modalidad, el transformador elevador es un autotransformador que produce un voltaje de salida de 30 kV a la frecuencia de voltaje de línea, por ejemplo, 60 Hz. El oscilador **224** de RF utiliza la señal de suministro de RF para producir una señal de RF en una frecuencia seleccionada basada en la frecuencia de resonancia del oscilador **224** de RF y que tiene un voltaje de pico a pico correspondiente al voltaje pico de la señal de suministro de RF. La frecuencia de resonancia y el voltaje de pico a pico se seleccionan para acelerar las partículas cargadas a un nivel de energía seleccionado. La señal de RF resultante acciona la polaridad de las dees para acelerar las partículas cargadas. Sin embargo, la aceleración de partículas cargadas positivamente ocurre sólo durante la porción positiva del ciclo de 60 Hz. Al aplicar rectificación de onda completa, los períodos de aceleración se producen dos veces más a menudo. Para la producción de radioisótopos, útiles en la formación de imágenes por tomografía de emisión de positrones, sólo son necesarias pequeñas cantidades de radioactividad. Al incrementar la corriente de haz, el ciclotrón de RF mejorado se compensa por tener aceleración durante sólo una pequeña porción del ciclo de 60 Hz. En la modalidad ilustrada, la frecuencia de resonancia del oscilador de RF es de 72 MHz produciendo una señal de RF que tiene una frecuencia de 72 MHz con un voltaje máximo de pico a pico de 30 kV envuelto en la frecuencia de voltaje de línea de 60 Hz.

Para facilitar la operación de baja potencia, la fuente de iones de una modalidad del micro-acelerador se optimiza para la producción de iones positivos. Los haces de partículas con carga positiva en general, son más estables que los haces de partículas con carga negativa debido a la probabilidad reducida de perder un electrón en las altas velocidades que las partículas cargadas experimentan en un ciclotrón. La pérdida de un electrón usualmente hace que la

partícula cargada golpee una superficie interior del ciclotrón y genere radiación adicional. Minimizar la producción de radiación en exceso reduce la cantidad de blindaje requerido. Además, un ciclotrón de iones positivos requiere un equipo de bombeo de vacío significativamente menor. Reducir la cantidad de blindaje y equipo de bombeo de vacío reduce el tamaño, peso, costo, complejidad, requerimientos de potencia, y consumo de potencia del ciclotrón. En una modalidad, la fuente de iones se optimiza para la producción de protones (H^+). En una modalidad alternativa, la fuente de iones se optimiza para producción de deuterones ($^2H^+$). En otra modalidad, la fuente de iones se optimiza para producción de partículas alfa (He^{2+}).

La Figura 8 ilustra una modalidad del micro-acelerador **10b** en la forma de un ciclotrón de iones positivos (en adelante "ciclotrón objetivo interno") donde el objetivo **183** (en adelante "objetivo interno") se localiza dentro del campo magnético. En esta modalidad, el haz **184** de partícula de iones positivos irradia el objetivo **183** interno, mientras que aún dentro del campo **182** magnético producido por los polos **186**, **188** magnéticos opuestos. Por consiguiente, el sistema magnético ayuda en la contención de la radiación dañina relacionada con la reacción nuclear que convierte la sustancia objetivo en un radioisótopo. El objetivo **183** interno elimina una fuente importante de radiación inherente en un ciclotrón de iones positivos convencional al eliminar la necesidad de bloques de extracción convencionales. En su ausencia, se genera mucha menos radiación dañina. Así, el objetivo **183** interno elimina una desventaja considerable para ciclotrones de iones positivos. Una reducción en la generación de radiación dañina se traduce en una reducción en la cantidad de blindaje y los beneficios asociados discutidos anteriormente.

En la modalidad ilustrada, el objetivo **183** interno incluye un tubo **192** de acero inoxidable que guía la sustancia objetivo. El tubo **192** de acero inoxidable tiene una sección objetivo centrada en la trayectoria que el haz **184** de partículas viaja después del incremento final de aceleración. El eje longitudinal de la sección objetivo es sustancialmente paralelo al campo **182** magnético generado por el sistema magnético y sustancialmente perpendicular al campo eléctrico generado por el sistema de RF. El resto del tubo **192** de acero inoxidable se forma selectivamente y se coloca de tal modo que no obstruya de otra forma la trayectoria seguida por el haz **184** de partículas durante o después de su aceleración. El objetivo **183** interno define una abertura **196** que se coloca en una trayectoria del haz **184** de partículas. Una ventana **198** objetivo, que comprende

una capa muy delgada de una lámina tal como aluminio, sella la abertura **196** e impide que se escape la sustancia objetivo. También, un par de válvulas **200** controla el flujo de la sustancia objetivo y mantienen un volumen seleccionado de la solución objetivo en el lugar de irradiación por el haz **184** de partículas.

El diámetro del tubo **192** de acero inoxidable varía dependiendo de la configuración del ciclotrón **10b** objetivo interno. Generalmente, el diámetro es menor que o igual al incremento en el radio orbital de las partículas cargadas sobre una órbita, que en esta modalidad es de aproximadamente cuatro milímetros. Así, en una modalidad, el diámetro del tubo **192** de acero inoxidable es de aproximadamente cuatro milímetros. Debido a que las partículas cargadas ganan una cantidad fija predeterminada de energía que se manifiesta por un incremento fijo en aumento en el radio orbital del haz, las partículas cargadas no interactúan con el tubo **192** de acero inoxidable antes del incremento final de aceleración, lo cual podría resultar en una situación indeseable que reduce la eficiencia del haz **184** de partículas.

El micro-acelerador se diseña para producir un haz de partículas en el cual las partículas cargadas tienen una energía promedio suficiente para superar la energía de enlace del isótopo objetivo. En el área de producción de radiofarmacéuticos, la mínima energía promedio efectiva de las partículas cargadas es de 5 MeV. Las energías de partículas promedio más altas resultan en la producción de radioisótopos más eficiente y tiempos de producción más cortos. El micro-acelerador **112** produce un haz de partículas de partículas cargadas con una energía media en el margen de 5 MeV a 18 MeV. En una modalidad, las partículas cargadas tienen una energía promedio en el margen de 5 MeV a 10 MeV. En otra modalidad, las partículas cargadas tienen una energía promedio en el margen de 7 MeV a 10 MeV. En otra modalidad del micro-acelerador **112**, las partículas cargadas tienen una energía media en el margen de 8 MeV a 10 MeV. En aún otra modalidad del micro-acelerador **112**, las partículas cargadas tienen una energía promedio en el margen de 7 MeV a 18 MeV. En modalidades más específicas del micro-acelerador **112**, las partículas cargadas son protones, deuterones o partículas alfa con una energía promedio en el margen de 5 MeV a 18 MeV, 5 MeV a 10 MeV, 7 MeV a 10 MeV, 8 MeV a 10 MeV, o 7 MeV a 18 MeV. En una modalidad adicional, el micro-acelerador **112** genera un haz de partículas con una corriente de haz de aproximadamente 1 μA que consiste esencialmente de protones que tienen una energía de aproximadamente 7 MeV, el haz de partículas que tiene potencia de haz de aproximadamente 7 W y que se colima a

un diámetro de aproximadamente 1 mm.

A menores energías de partículas promedio, menos partículas cargadas tendrán éxito en la desestabilización de los isótopos objetivo e incrementa la producción a tiempo. Cuando el tiempo de producción incrementa hasta un punto que es significativo con respecto a la vida media del radioisótopo, algunos de los radioisótopos que se ha producido se desintegrarán. Las cantidades del radioisótopo para el cual se diseña el micro-acelerador son lo suficientemente pequeños para ser viables, incluso cuando la proporción de la producción para desintegrar es pequeña. Las diversas modalidades del micro-acelerador se limitan a producir un radioisótopo con una radioactividad máxima de aproximadamente 2.59 GBq (70 mCi) por corrida de producción. En una modalidad, el micro-acelerador produce un máximo de aproximadamente 0.666 GBq (18 mCi) de flúor-18 por corrida de producción. En otra modalidad, el micro-acelerador produce un máximo de aproximadamente 0.185 GBq (5 mCi) de flúor-18 por corrida de producción. En otra modalidad, el micro-acelerador produce un máximo de aproximadamente 1.11 GBq (30 mCi) de carbono-11 por corrida de producción. En otra modalidad, el micro-acelerador produce un máximo de aproximadamente 1.48 GBq (40 mCi) de nitrógeno-13 por corrida de producción. En todavía otra modalidad, el micro-acelerador produce un máximo de aproximadamente 2.22 GBq (60 mCi) de oxígeno-15 por corrida de producción. Tales modalidades del micro-acelerador son flexibles en cuanto a que pueden proporcionar una cantidad adecuada de radioisótopo para cada una de las diversas clases de pacientes y sujetos que se someten a formación de imágenes de PET.

El generador de biomarcadores mejorado de la presente invención se puede realizar de muchas formas diferentes. El ciclotrón **10a** de imán permanente, el ciclotrón de RF mejorado, y el ciclotrón **10b** objetivo interno son ejemplos de componentes adecuados para su uso en un acelerador de partículas optimizado como un micro-acelerador. Además, las diversas características del ciclotrón **10a** de imán permanente, la mejora del ciclotrón de RF, y el ciclotrón **10b** objetivo interno pueden mezclarse y correlacionarse en un micro-acelerador simple. Así, una modalidad del micro-acelerador es una combinación del ciclotrón **10a** de imán permanente con el objetivo **183** interno del ciclotrón **10b** objetivo interno. Otra modalidad del micro-acelerador es una combinación del ciclotrón **10a** de imán permanente con el sistema de RF mejorado. Todavía otra modalidad del micro-acelerador es una combinación del ciclotrón **10b** objetivo interno con el sistema de

RF mejorado. Aún otra modalidad adicional es la combinación del ciclotrón **10a** de imán permanente con el sistema de RF mejorado y el objetivo **183** interno del ciclotrón **10b** objetivo interno.

Se contemplan las variaciones en la arquitectura general del micro-acelerador y el sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica. Por ejemplo, en una modalidad, el micro-acelerador es un ciclotrón de dos polos. En otra modalidad, el micro-acelerador es un ciclotrón de cuatro polos. Utilizar un ciclotrón de cuatro polos puede ser ventajoso en ciertas aplicaciones, debido a que un ciclotrón de cuatro polos acelera las partículas cargadas más rápidamente que un ciclotrón de dos polos utilizando un voltaje de aceleración equivalente. El micro-acelerador descrito en la presente enfatiza la generación de un haz de partículas con carga positiva, sin embargo, la aceleración de partículas cargadas negativamente es necesaria para ciertas aplicaciones y se considera dentro del alcance de la presente invención. El micro-acelerador descrito en la presente enfatiza el uso de imanes permanentes; sin embargo, el uso de electroimanes pequeños (con un peso de hasta aproximadamente 3 toneladas) no está fuera del alcance de la presente invención para ciertas aplicaciones donde se requiere una potencia de haz superior. Mientras que la discusión anterior enfatiza el uso de un micro-acelerador, otros tipos de aceleradores de partículas puede utilizarse para la producción del haz de partículas. Las alternativas aceptables para el ciclotrón incluyen aceleradores lineales, aceleradores de radiofrecuencia cuadrupolo y aceleradores tándem. Las cantidades de producción, los tipos de fuentes de iones, y las energías de haz de partículas, los márgenes, los diámetros, las partículas, y las potencias se aplican a las diversas modalidades y modificaciones de los micro-aceleradores.

La Figura 9 ilustra una modalidad del generador **110** de biomarcadores mejorado que incluye un micro-acelerador **112** y un sistema **114** de micro-síntesis radiofarmacéutica, que como se indica previamente, incorpora al menos uno de un microrreactor y el chip microfluídico. Como parte del generador de biomarcadores mejorado completo, el sistema **114** de micro-síntesis del radiofarmacéutico necesariamente se configurará para procesar la cantidad del radioisótopo producida por el micro-acelerador **112**. Los microrreactores y chips microfluídicos típicamente realizan sus respectivas funciones en menos de 15 minutos, algunos en menos de 2 minutos. Esta reducción significativa en el tiempo de procesamiento directamente permite una reducción en la cantidad del radioisótopo requerida para la síntesis del biomarcador deseado. Un chip

microfluídico ejerce un control digital sobre variables tales como la duración de las diversas etapas de un proceso químico, lo que conduce a una distribución bien definida y estrecha de tiempos de residencia. Tal control también permite un control extremadamente preciso sobre los patrones de flujo dentro del chip microfluídico. El uso de un chip microfluídico facilita la automatización de procesos químicos, múltiples, paralelos y/o secuenciales.

La Figura 10 es un diagrama de flujo de una modalidad del método para producir un radiofarmacéutico utilizando el generador de biomarcadores mejorado. El método requiere proporcionar un micro-acelerador, producir partículas cargadas, acelerar las partículas cargadas, y formar un haz de partículas para irradiar una sustancia objetivo y producir un radioisótopo. Como un ejemplo, en la producción de flúor-18 sin portador agregado, un haz de partículas de protones bombardea la sustancia objetivo de agua [^{18}O]. Los protones en el haz de partículas interactúan con el isótopo oxígeno-18 en las moléculas de agua [^{18}O]. El generador de biomarcadores mejorado permite la operación utilizando un volumen de la sustancia objetivo que es inusualmente pequeño en el área de producción de radiofarmacéuticos. Una cantidad suficiente de un flúor-18 pueden producirse utilizando una sustancia objetivo de agua [^{18}O] con un volumen de aproximadamente 1 mL debido a que la masa máxima del radioisótopo requerida para producir una dosis unitaria de un radiofarmacéutico es del orden de nanogramos. El objetivo **183** interno discutido anteriormente es particularmente adecuado para el manejo de volúmenes de sustancias objetivo en esta escala. Aunque este ejemplo contempla el uso de una sustancia objetivo líquida, un experto en la técnica reconocerá que ciertos métodos para producir un radioisótopo o un precursor radiomarcado requieren un objetivo interno que puede acomodar una sustancia objetivo gaseosa o sólida. Además, aunque el ejemplo determinado contempla la producción de flúor-18, el objetivo interno puede modificarse para permitir la producción de otros radioisótopos o precursores radiomarcados, incluyendo [^{11}C]CO₂ y [^{11}C]CH₄, ambos de los cuales se utilizan ampliamente en investigación. Tales modalidades se consideran para estar dentro del alcance y espíritu de la presente invención.

Después de la irradiación, el radioisótopo y al menos un reactivo se transfieren al sistema **114** de micro-síntesis radiofarmacéutica. El radioisótopo se somete al proceso tal como concentración, cuando sea necesario. Finalmente, el sistema **114** de micro-síntesis radiofarmacéutica combina el radioisótopo con el reactivo para sintetizar el biomarcador. En este contexto, un reactivo es una

sustancia utilizada en la síntesis del biomarcador debido a la actividad química o biológica de la sustancia. Ejemplos de un reactivo incluyen un solvente, un catalizador, un inhibidor, una biomolécula, y un precursor reactivo. Un precursor reactivo es una molécula no radioactiva orgánica o inorgánica que, en la síntesis de un biomarcador u otro radiofarmacéutico, se hace reaccionar con un radioisótopo, típicamente por sustitución nucleófila, la sustitución electrófila, o intercambio iónico. La naturaleza química del precursor reactivo varía y depende del proceso fisiológico que se ha seleccionado para la formación de imágenes. Ejemplos de precursores reactivos orgánicos incluyen azúcares, aminoácidos, proteínas, nucleósidos, nucleótidos, productos farmacéuticos de moléculas pequeñas, y derivados de los mismos. La síntesis se refiere a la producción del biomarcador por la unión de elementos químicos, grupos o compuestos más simples, o por la degradación de un compuesto complejo, o ambos. La síntesis, por lo tanto, incluye cualesquier reacciones de marcado o etiquetado que implican el radioisótopo y cualquier proceso (por ejemplo, concentración, evaporación, destilación, enriquecimiento, neutralización y purificación) utilizados en la producción del biomarcador o en el proceso de la sustancia objetivo para su uso en la síntesis del biomarcador. El último es especialmente importante en los casos en que (1) el volumen de la sustancia objetivo es demasiado grande para manipularse de manera eficiente dentro de algunas de las estructuras internas del sistema de micro-síntesis del radiofarmacéutico y/o (2) la concentración del radioisótopo en la sustancia objetivo es menor que la necesaria para optimizar la o las reacciones de síntesis que producen el biomarcador. Por consiguiente, una modalidad del sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica incorpora componentes de separación integrados que proporciona la capacidad de concentrar el radioisótopo. Ejemplos de componentes de separación adecuados incluyen resinas de intercambio iónico, membranas semipermeables, o nanofibras. Tales separaciones mediante membranas semipermeables generalmente son accionadas por un gradiente químico o gradiente electroquímico. Otro ejemplo del procesamiento de la sustancia objetivo incluye intercambio de solvente. Continuando con el ejemplo de lo anterior, la concentración de flúor-18 obtenido a partir de un bombardeo de protones de agua [^{18}O] se encuentra usualmente por debajo de 1 ppm. Esta solución diluida necesita concentrarse a aproximadamente 100 ppm para optimizar la cinética de las reacciones de síntesis de biomarcadores. Este proceso ocurre en el sistema 114 de micro-síntesis radiofarmacéutica.

El generador de biomarcadores mejorado permite la producción in-situ a pequeña escala, de un radioisótopo y la síntesis de los biomarcadores. Así, el micro-acelerador **112** produce una cantidad suficiente del radioisótopo para el sistema **114** de micro-síntesis radiofarmacéutica para la síntesis del biomarcador en el orden de una dosis unitaria del biomarcador. En una modalidad, el micro-acelerador **112** genera el radioisótopo en una cantidad del orden de una dosis unitaria. En otra modalidad, el micro-acelerador **112** genera el radioisótopo en una cantidad del orden de una dosis unitaria precursora del radioisótopo. Una dosis unitaria precursora del radioisótopo es una dosis de radioisótopos que, después de la descomposición durante un período de tiempo aproximadamente igual al tiempo requerido para sintetizar el biomarcador, se produce una cantidad de biomarcador que tiene una cantidad de radioactividad aproximadamente igual a la unidad de dosis apropiada para la clase particular de paciente o de sujeto sometido a PET. Por ejemplo, si el sistema de síntesis radioquímica requiere 20 minutos para sintetizar una dosis unitaria de un biomarcador que comprende carbono-11 ($t_{1/2} = 20$ minutos), la dosis unitaria precursora del radioisótopo de carbono-11 tiene una radioactividad igual a aproximadamente 200% veces la radioactividad de una dosis unitaria del biomarcador para compensar la desintegración radioactiva. En una forma similar, si el sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica requiere 4 minutos para sintetizar una dosis unitaria de un biomarcador etiquetado con oxígeno-15 ($t_{1/2} = 2$ minutos), la dosis unitaria precursora del radioisótopo de oxígeno-15 tiene una radioactividad igual a aproximadamente 400% de veces la radioactividad de una dosis unitaria del biomarcador para compensar la desintegración radioactiva.

En algunos casos, la dosis unitaria precursora del radioisótopo puede utilizarse para compensar un sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica que tiene una fracción de rendimiento que significativamente es menor que 100% de la radioactividad suministrada. Además, la dosis unitaria precursora puede utilizarse para compensar la desintegración radioactiva durante el tiempo requerido para administrar el biomarcador al paciente o sujeto. Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que la síntesis de un biomarcador que comprende un radioisótopo emisor de positrones debe completarse dentro de aproximadamente las dos vidas medias del radioisótopo inmediatamente después de la producción de la unidad de dosis unitaria precursora para evitar el incremento significativo en la ineficiencia que de otra manera puede darse como resultado.

Aunque la descripción anterior enfatiza la producción de

biomarcadores etiquetados con flúor-18, tales como [^{18}F]FDG, el sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica es flexible y puede utilizarse para sintetizar biomarcadores etiquetados con radioisótopos, tales como carbono-11, nitrógeno-13, u oxígeno-15. Además, el generador de biomarcadores mejorado discutido en la presente, es flexible lo suficientemente para producir cantidades en el orden de una dosis unitaria de biomarcadores que se etiquetan con radioisótopos que no emiten positrones o para producir pequeñas dosis de radiofarmacéuticos distintos a los biomarcadores. Una persona con experiencia en la técnica también reconocerá que el sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica puede comprender circuitos paralelos, que permite la producción simultánea de dosis unitarias de una variedad de biomarcadores. Finalmente, una persona con experiencia en la técnica reconocerá que el generador de biomarcadores mejorado puede diseñarse para producir dosis unitarias de biomarcador en una base frecuente.

A partir de la descripción anterior, se reconocerá por aquellos con experiencia en la técnica que se ha proporcionado un generador de biomarcadores mejorado. El generador de biomarcadores mejorado descrito en la presente permite la producción casi a petición de un biomarcador en una cantidad en el orden de una dosis unitaria. Debido a que las vidas medias de los radioisótopos más adecuadas para obtener imágenes moleculares seguras de un organismo vivo son muy cortas, la producción casi a petición de dosis unitarias de biomarcadores presenta un avance significativo para la investigación de medicina clínica y biomédica. El tamaño, peso y costo reducidos, los requerimientos de infraestructura reducidos (potencia y estructura), y la confiabilidad mejorada del micro-acelerador acoplada con la velocidad y eficiencia general del sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica hacen de la generación de los biomarcadores en casa una opción viable incluso para pequeños hospitales regionales. Las diversas modalidades del micro-acelerador generan el campo magnético utilizando imanes permanentes, mueven el objetivo hacia el campo magnético permitiendo que el sistema magnético ayude a contener la radiación generada durante la producción de radioisótopos, incorporan el sistema de RF mejorado descrito en la presente, y utilizan combinaciones de estas características para proporcionar las mejoras antes mencionadas sobre ciclotrones convencionales utilizados en la producción de radiofarmacéuticos.

Aunque la presente invención se ha ilustrado por la descripción de varias modalidades y aunque las modalidades ilustrativas se han descrito en detalle considerable, no es la intención de la invención restringir o de ninguna

forma limitar el alcance de las reivindicaciones anexas a tal detalle. Ventajas adicionales y modificaciones aparecerán fácilmente para aquellos con experiencia en la técnica. La invención en sus aspectos más amplios por tanto no se limita a los detalles específicos, aparatos y métodos representativos y ejemplos ilustrativos mostrados y descritos. En consecuencia, pueden hacerse separaciones de tales detalles sin apartarse del espíritu o alcance del concepto inventivo general de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para producir un radiofarmacéutico, el sistema caracterizado porque comprende:

un acelerador de partículas para generar un haz de partículas cargadas que tiene una máxima potencia de haz de menos que o igual a, aproximadamente 200 W, el haz consiste esencialmente de partículas que tienen un mínimo de energía mayor que, o igual a, 5 MeV, y para dirigir el haz de partículas cargadas a lo largo de una trayectoria;

un objetivo colocado en la trayectoria del haz de partículas cargadas, tal objetivo sirve para recibir una sustancia objetivo que tiene una composición seleccionada para producir una sustancia radioactiva durante la interacción con el haz de partículas cargadas; y

un sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica que tiene al menos un microrreactor y/o chip microfluídico, tal sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica para recibir la sustancia radioactiva, que recibe al menos un reactivo, y sintetiza el radiofarmacéutico.

2. Un generador de biomarcadores para producir radiofarmacéuticos, tal generador de biomarcadores caracterizado porque comprende:

un objetivo para contener una sustancia objetivo que produce un radioisótopo seleccionado cuando se bombardea por partículas cargadas aceleradas a energías mayores que o iguales a la energía nuclear de enlace de la sustancia objetivo;

un acelerador de partículas para generar un haz de partículas que tiene una máxima potencia de haz de 200 W, tal haz de partículas comprende partículas cargadas con una energía promedio al menos igual a la energía nuclear de enlace de tal sustancia objetivo, tal acelerador de partículas configurado para bombardear tal sustancia objetivo con tales partículas cargadas y producir tal radioisótopo seleccionado; y

un sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica comprende al menos un microrreactor o chip microfluídico, tal sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica sintetiza un radiofarmacéutico del radioisótopo seleccionado.

3. El generador de biomarcadores de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque la energía promedio de tales partículas cargadas se encuentra dentro de un margen seleccionado del grupo que consiste de 5 MeV a 18 MeV, 5 MeV a 10 MeV, 7 MeV a 10 MeV, 8 MeV a 10 MeV, o 7

MeV a 18 MeV.

4. El generador de biomarcadores de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque la energía promedio de tales partículas cargadas se encuentra en el margen de 5 MeV a 10 MeV.

5. El generador de biomarcadores de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque tal acelerador de partículas es un ciclotrón y tales partículas cargadas se seleccionan del grupo que consiste de protones y deuterones.

6. El generador de biomarcadores de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el objetivo se ubica dentro de un campo magnético generado por tal ciclotrón, tal haz de partículas bombardea la sustancia objetivo sin salir del campo magnético.

7. El generador de biomarcadores de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque tales partículas cargadas se seleccionan del grupo que consiste de protones y deuterones y en donde tal energía promedio de tales partículas cargadas se encuentra en el margen de 5 MeV a 10 MeV y tal máxima potencia de haz es de 200 W.

8. El generador de biomarcadores de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque tal máxima potencia de haz se selecciona del grupo que consiste de 50 W, 75 W, 100 W, 125 W, 150 W, y 175 W.

9. El generador de biomarcadores de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque tal máxima potencia de haz es de 50 W.

10. El generador de biomarcadores de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque produce tal radioisótopo seleccionado por corrida de producción en una cantidad máxima de aproximadamente 2.59 GBq (70 mCi).

11. El generador de biomarcadores de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque tal radioisótopo seleccionado es ^{18}F y tal radiofarmacéutico es [^{18}F]2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa, tal acelerador de partículas produce una corrida de flúor-18 con una radioactividad máxima seleccionada del grupo de aproximadamente 0.666 GBq (18 mCi) y aproximadamente 0.185 GBq (5 mCi).

12. Un generador de biomarcadores para producir en el orden de una dosis unitaria de un radiofarmacéutico, tal sistema caracterizado porque comprende:

un objetivo para contener una sustancia objetivo que produce un

radioisótopo seleccionado cuando se bombardea por partículas cargadas aceleradas a energías mayores que o iguales a la energía nuclear de enlace de la sustancia objetivo;

un ciclotrón para generar un haz de partículas que tiene una máxima potencia de haz en el margen de 200 W, tal haz de partículas comprende partículas cargadas seleccionadas del grupo que consiste de protones y deuterones con una energía promedio en el margen de 5 MeV a 10 MeV, tal acelerador de partículas configurado para bombardear tal sustancia objetivo con tales partículas cargadas y producir tal radioisótopo seleccionado; y

un dispositivo de micro-reacción para sintetizar un radiofarmacéutico del radioisótopo seleccionado, tal dispositivo de micro-reacción comprende los componentes seleccionados del grupo que consiste de reactores microfluídicos y chips microfluídicos.

13. El generador de biomarcadores de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el objetivo se ubica dentro de un campo magnético generado por tal ciclotrón, tal haz de partículas bombardea tal sustancia objetivo sin salir del campo magnético.

14. El generador de biomarcadores de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque produce tal radioisótopo seleccionado por corrida de producción en una cantidad máxima de aproximadamente 2.59 GBq (70 mCi).

15. El generador de biomarcadores de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque tal radioisótopo seleccionado es ^{18}F y tal radiofarmacéutico es [^{18}F]2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa, tal acelerador de partículas produce una corrida de flúor-18 con una radioactividad máxima seleccionada del grupo de aproximadamente 0.666 GBq (18 mCi) y aproximadamente 0.185 GBq (5 mCi).

16. El generador de biomarcadores de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque tal máxima potencia de haz se selecciona del grupo que consiste de 50 W, 75 W, 100 W, 125 W, 150 W, y 175 W.

17. El generador de biomarcadores de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque tal máxima potencia de haz es de 50 W.

18. Un método para producir en el orden de una dosis unitaria de un radiofarmacéutico, tal método caracterizado porque comprende las etapas de:

proporcionar una sustancia objetivo que produce un radioisótopo seleccionado cuando se bombardea por partículas cargadas aceleradas a

energías mayores que o iguales a la energía nuclear de enlace de la sustancia objetivo;

generar un haz de partículas de las partículas cargadas con una máxima potencia de haz de 200 W, tales partículas cargadas seleccionadas del grupo que consiste de protones y deuterones, tales partículas cargadas aceleradas a una energía promedio al menos igual a la energía nuclear de enlace de tal sustancia objetivo;

producir tal radioisótopo en una cantidad máxima por corrida de producción en el orden de una dosis unitaria precursora de tal sustancia objetivo al bombardear tal sustancia objetivo con tales partículas cargadas;

sintetizar tal radioisótopo en una cantidad máxima de un radiofarmacéutico en el orden de una dosis unitaria utilizando un dispositivo de micro-reacción seleccionado del grupo que consiste de reactores microfluídicos y chips microfluídicos.

19. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque tal etapa para generar un haz de partículas además comprende la etapa de proporcionar un ciclotrón para generar un haz de partículas, tal método además comprende las etapas de:

ubicar la sustancia objetivo en un campo magnético generado por tal ciclotrón; y

bombardear tal sustancia objetivo con tal haz de partículas sin que tal haz de partículas salga del campo magnético.

20. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque tal cantidad máxima de tal radioisótopo seleccionado producido por corrida de producción es de aproximadamente 2.59 GBq (70 mCi).

21. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque tal radioisótopo seleccionado es ^{18}F y tal radiofarmacéutico es [^{18}F]2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa, tal cantidad máxima de tal radiofarmacéutico seleccionado y producido por la corrida de producción seleccionada del grupo de aproximadamente 0.666 GBq (18 mCi) y aproximadamente 0.185 GBq (5 mCi).

22. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque tal máxima potencia de haz se selecciona del grupo que consiste de 50 W, 75 W, 100 W, 125 W, 150 W, y 175 W.

23. El generador de biomarcadores de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque tal máxima potencia de haz es de 50 W.

24. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado

porque tal energía promedio de tales partículas cargadas se encuentra dentro de un margen seleccionado del grupo que consista de 5 MeV a 18 MeV, 5 MeV a 10 MeV, 7 MeV a 10 MeV, 8 MeV a 10 MeV, o 7 MeV a 18 MeV.

25. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque tal energía promedio de tales partículas cargadas se encuentra en el margen de 5 MeV a 10 MeV.

26. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque tales partículas cargadas se seleccionan del grupo que consiste de protones y deuterones y en donde tal energía promedio de tales partículas cargadas se encuentra en el margen de 5 MeV a 10 MeV y tal máxima potencia de haz es de 200 W.

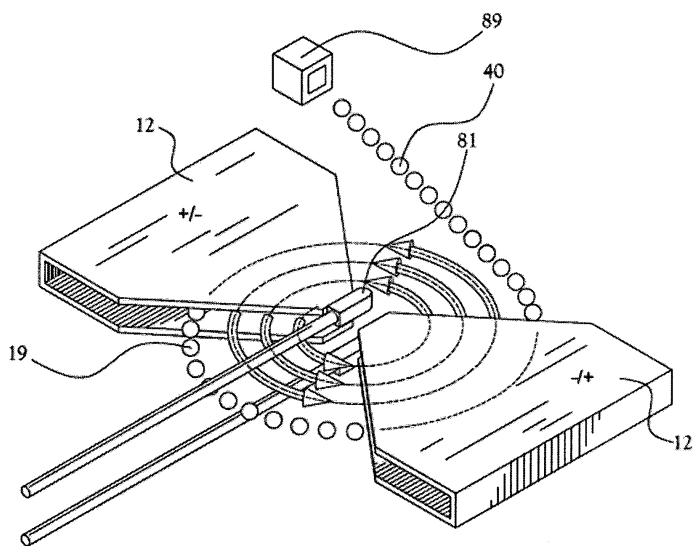


Fig.1
ARTE PREVIO

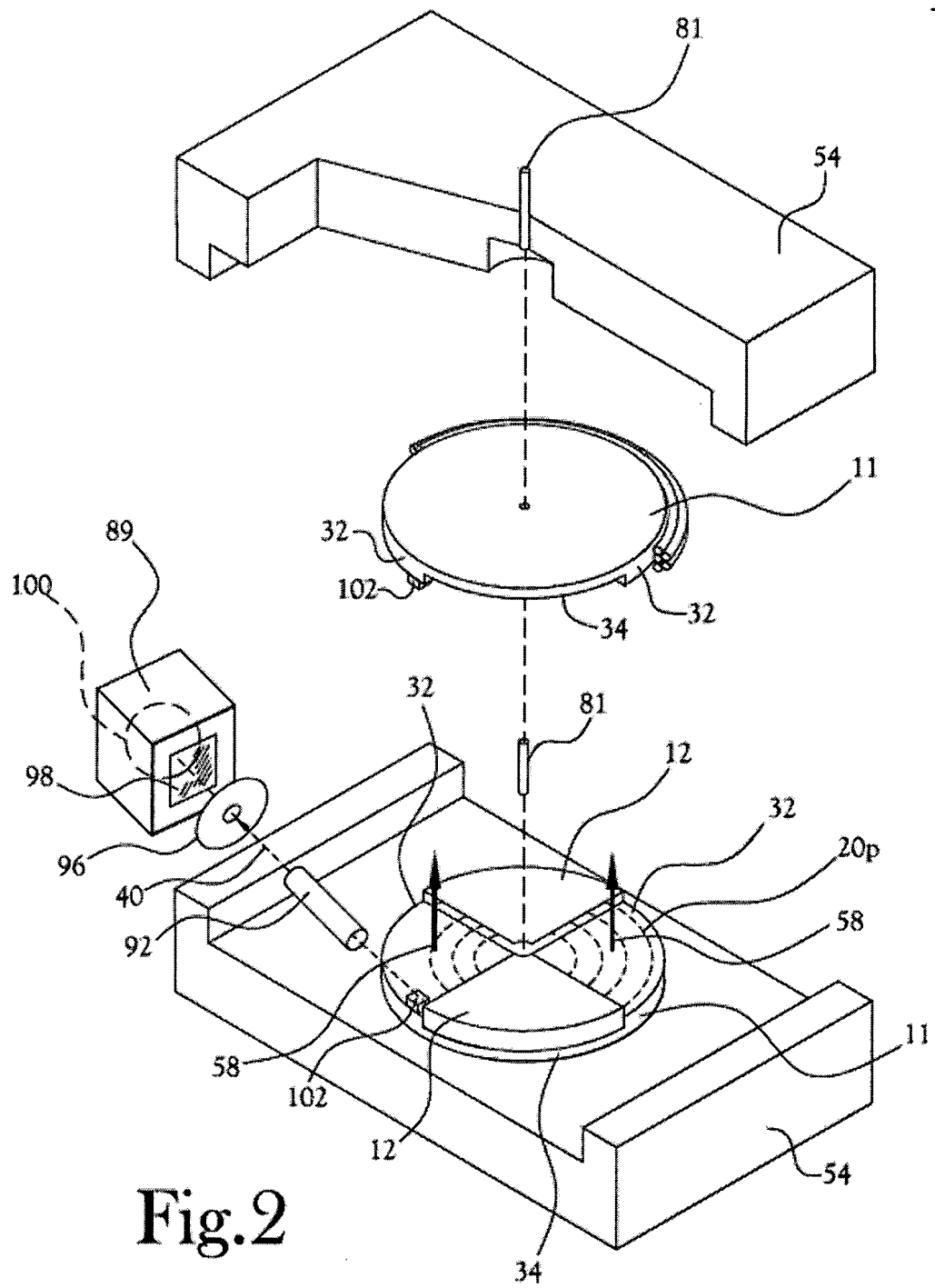


Fig. 2
ARTE PREVIO

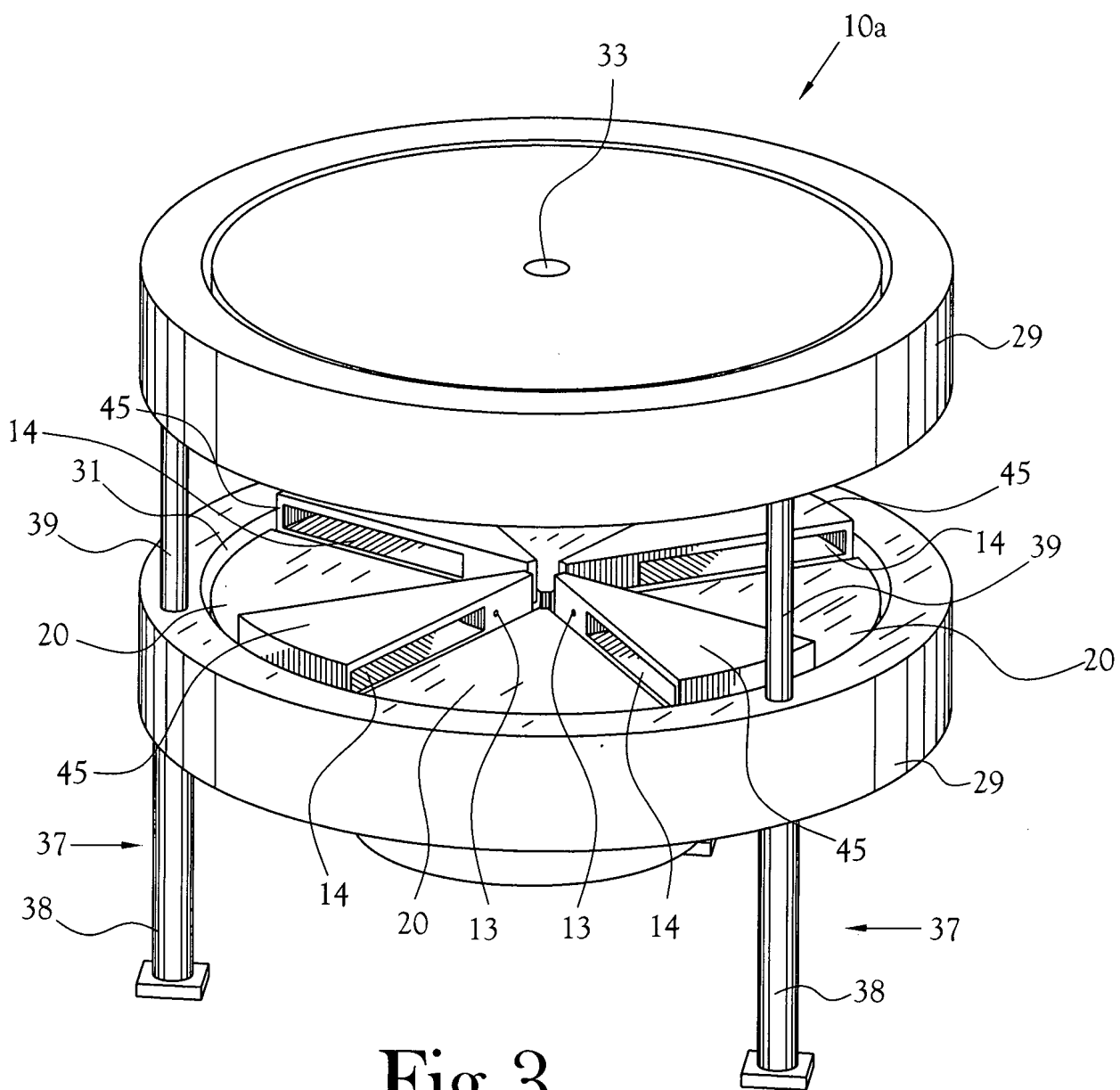


Fig.3

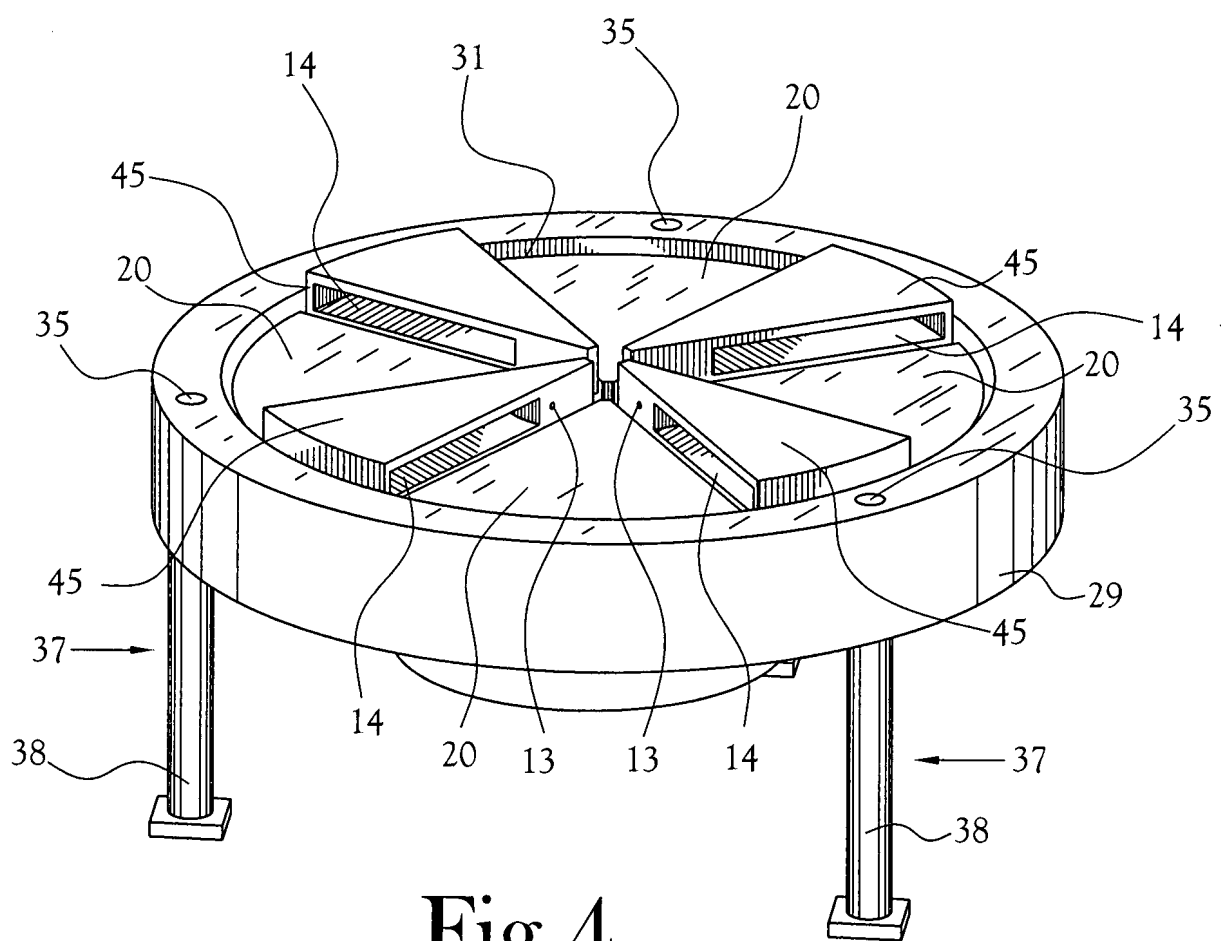


Fig.4

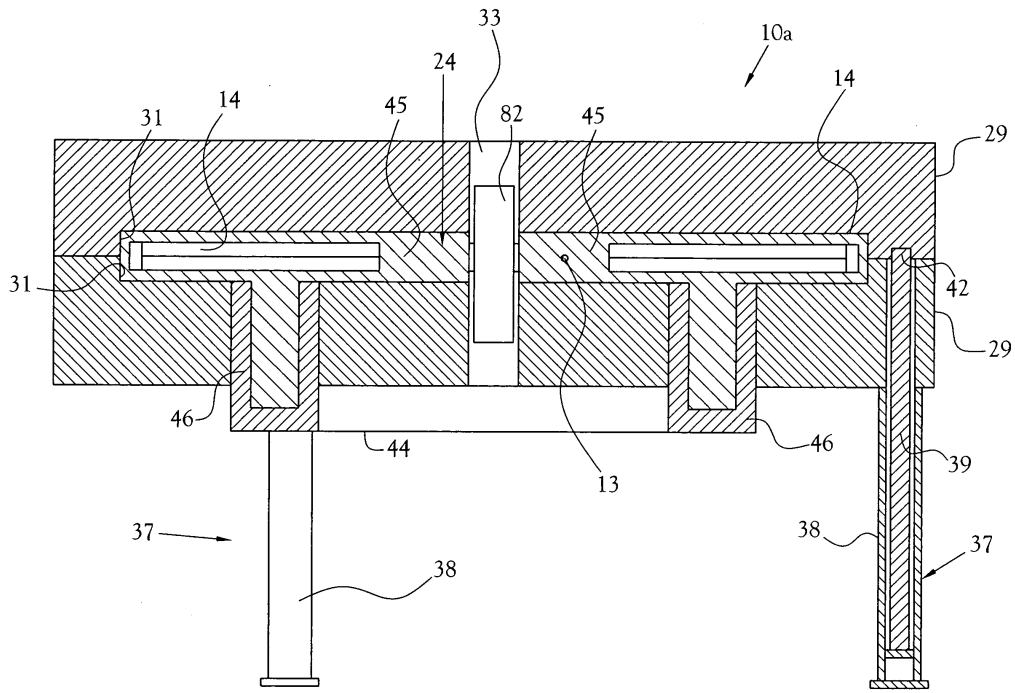


Fig.5

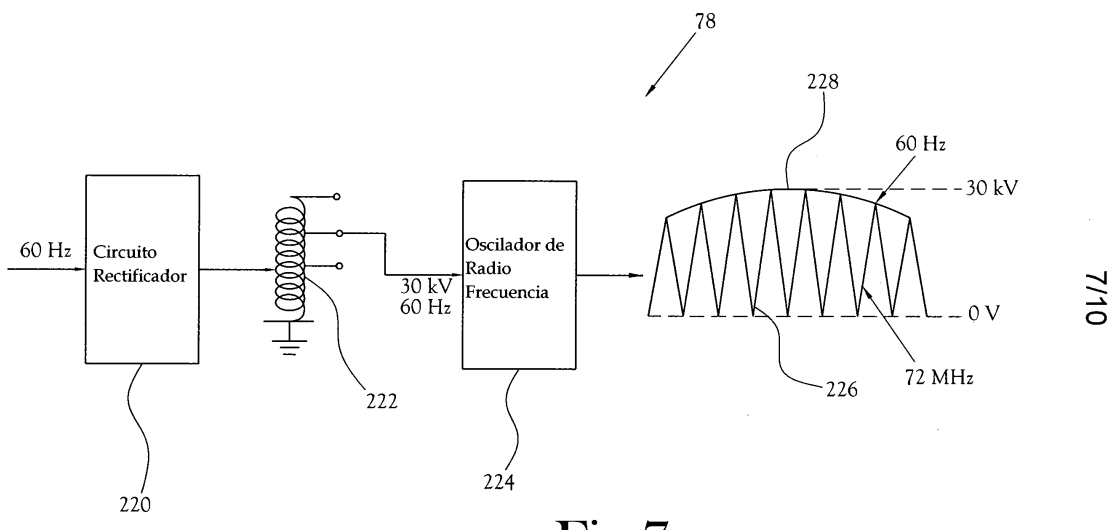


Fig.7

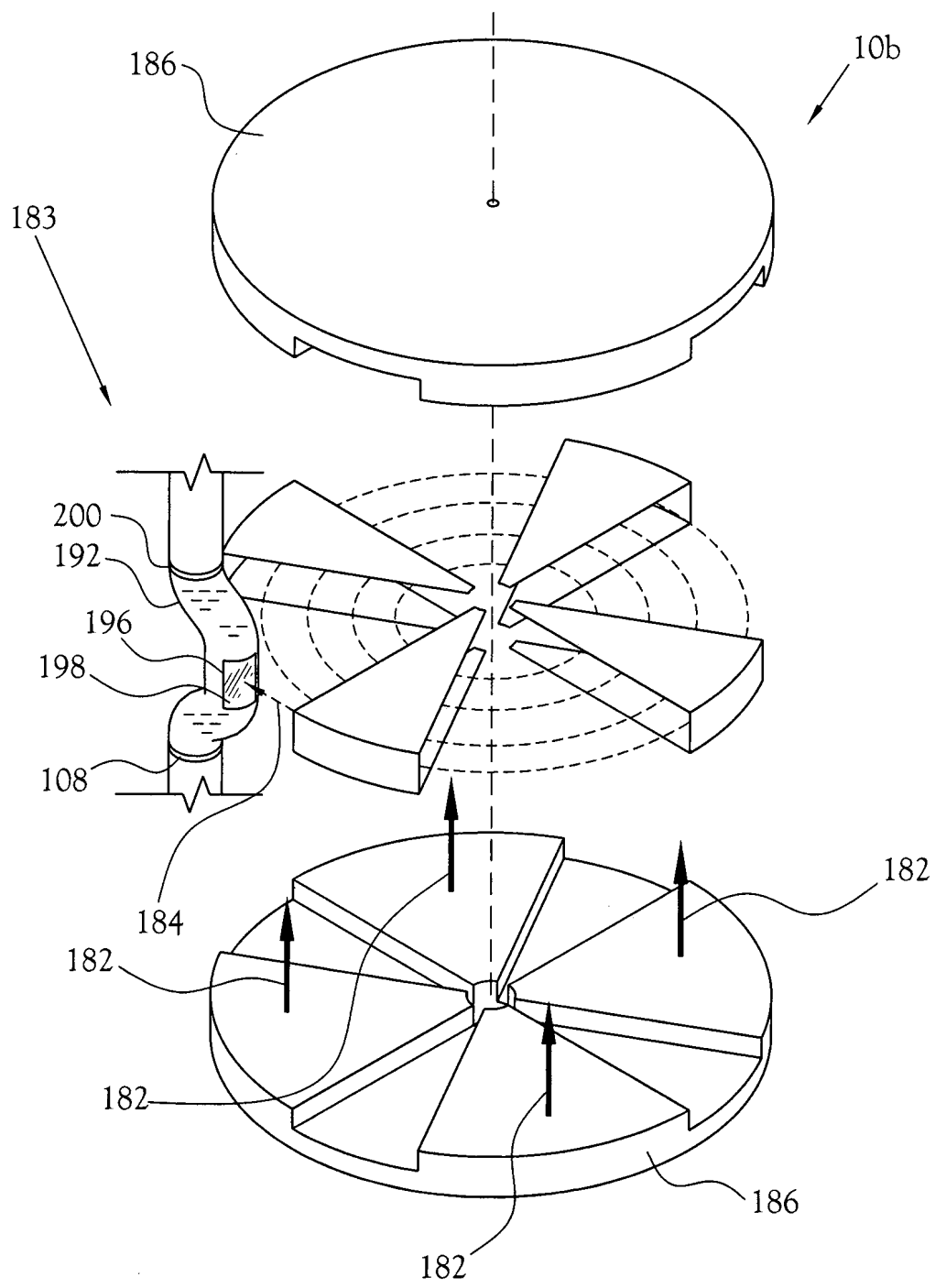


Fig.8

RESUMEN

Un generador de biomarcadores mejorado y un método adecuado para producir de forma eficiente radiofarmacéuticos de corta duración en cantidades en el orden de una dosis unitaria. El generador de biomarcadores mejorado incluye un acelerador de partículas y un sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica. El micro-acelerador del generador de biomarcadores mejorado se optimiza para producir radioisótopos útiles para sintetizar radiofarmacéuticos en cantidades en el orden de una dosis unitaria para permitir reducciones significativas de tamaño, requerimientos de potencia, y peso cuando se compara con ciclotrones radiofarmacéuticos convencionales. El sistema de micro-síntesis radiofarmacéutica del generador de biomarcadores mejorado es un sistema de síntesis química de volumen pequeño que comprende un microrreactor y/o un chip microfluídico y optimizado para sintetizar el radiofarmacéutico en cantidades en el orden de una dosis unitaria que permite reducciones significativas en la cantidad de radioisótopo requerido y el tiempo de procesamiento cuando se comparan con los sistemas de procesamiento radiofarmacéuticos convencionales.

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros) **ABT MOLECULAR IMAGING, INC.**
domiciliado(s) en 3024 Topside Business Park Drive,
Louisville, Tennessee 37777, EUA
Nombre(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**
y/o **BEATRIZ JARAMILLO** y/o **CARLOS H. PALACIO**
EASTMAN y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Bogotá,
Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder
especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y
autoridades colombianas administrativas, judiciales y de
policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de
patentes de invención, registros de marcas, diseños
industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres
comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y
contratos sobre los mismos, obtención de certificados de
obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas,
renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre
y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de
licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como
demandante o como demandado en cualquier instancia y
recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público
o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de
policía tales como: oposiciones al registro de marcas;
acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones
reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o
explotación de licencias; acciones de competencia desleal;
demandas penales; acciones de indemnización de
perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de
patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el
ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o
medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes,
formular descripciones, enmiendas, protestas,
declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades,
apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y
gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a
derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda
clase de documentos y valores, dando el descargo
respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades
todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas
las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis
(nuestros intereses), con todas las demás facultades legales
necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en
mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de
desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o
en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos)
a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **BEATRIZ**

POWER OF ATTORNEY

I (We) **ABT MOLECULAR IMAGING, INC.**
domiciled in 3024 Topside Business Park Drive, Louisville,
Tennessee 37777, USA
Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**
and/or **BEATRIZ JARAMILLO** and/or **CARLOS H.**
PALACIO EASTMAN and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of
Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with
special, ample and sufficient power to obtain from the
Colombian administrative, judicial and police offices and
authorities, in any instance, privileges of patents of invention,
registration of trademarks, industrial designs and utility
models; registration of commercial names and emblems,
registration of copyright and contracts related thereto,
certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as
extensions, renewals and recordal of assignments and
changes of name and domicile related to the above; to
prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act
as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and
before any judge, corporation, public official or authority in
judicial, administrative and police actions, such as:
oppositions to the registration of trademarks; caducity,
cancellation and nullity actions; claim actions derived from
the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair
competition; criminal proceedings, actions for payment of
damages: claims or observations on patent applications,
models, industrial designs and utility models; in the exercise
of preventive measures and in other actions or similar
proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications,
formulate descriptions, amendments, protests, declarations,
oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to
pay taxes, quotas and assessments prescribed by law,
renounce or waive the rights granted or in the process of
granting; to receive all kinds of documents and valuables,
giving the respective release of receipt, and, in general, to
take before said authorities the necessary steps to such
effect, and any measures that they may deem pertinent to
the safeguard of my (our) interest(s) with all the other
necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist,
settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute
this power in whole or in part and to revoke substitutions. At
the same time I (We) hereby appoints **JUAN PABLO**
CADENA SARMIENTO and/or **BEATRIZ JARAMILLO**

44
42

JARAMILLO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o HECTOR GOMEZ MEJIA,, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en
Hoy 13 de marzo de 2012

Firma
Nombre
Cargo

and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in
this 13th day of March of 2012.
Signature 
Name Kenneth Olson
Title Vice President of R+D

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

de
ABT MOLECULAR IMAGING, INC.
Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 13 day of March of 2012 personally appeared before me

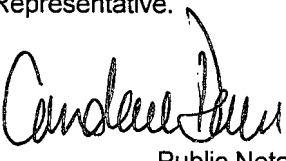
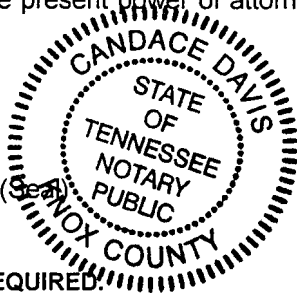
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

of
ABT MOLECULAR IMAGING, INC.
Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Tennessee
under date of March 13, 2012

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.


Public Notary (Seal)


LEGALIZATION BY APOSTILLE REQUIRED.

BRIGARD & CASTRO
BOGOTA - COLOMBIA

42
43
121.511

**DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF PATENT
APPLICATION**

ASSIGNMENT

The Undersigned: Ronald Butt
Acting as: Inventor

Of: International Application No.
PCT/US2011/021844

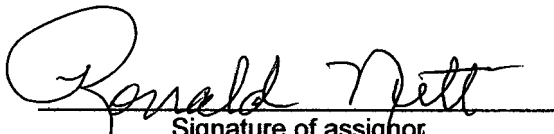
Entitled: IMPROVED BIOMAKER GENERATOR
With domicile at: 702 Rio Drive, Friendsville, TN
37737, Blount County, USA, hereby declare that, he
assigns all rights of ownership as well as all rights
and privileges relating thereto over the following
invention entitled: IMPROVED BIOMAKER
GENERATOR

To: ABT MOLECULAR IMAGING, INC.

Domiciled at: 3024 Topside Business Park Drive,
Louisville, TN 37777, USA

The assignor and the assignee sign this document
as proof of their acceptance of the assignment.

Given and signed on the 10TH day of July of 2012


Signature of assignor
Ronald Nutt


Signature of assignee
ABT MOLECULAR IMAGING, INC.

By:

**DOCUMENTO DE TRASPASO DE SOLICITUD DE
PATENTE**

CESION

Los suscritos: Ronald Butt
En calidad de: Inventor

De : La solicitud Internacional No.
PCT/US2011/021844

Titulada:

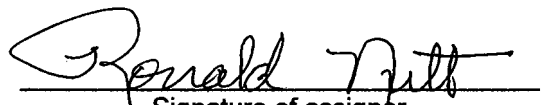
Con domicilio en: 702 Rio Drive, Friendsville, TN
37737, Blount County, EUA, declara por el presente
documento, que cede todos los derechos de
propiedad al igual que los derechos y privilegios
relacionados a la siguiente invención titulada:

A: ABT MOLECULAR IMAGING, INC.

Domiciliada en: 3024 Topside Business Park Drive,
Louisville, TN 37777, EUA

El cedente y el cesionario firman este documento
como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los 10 días del mes de julio de
2012


Signature of assignor
Ronald Nutt

Firma del cesionario
ABT MOLECULAR IMAGING, INC.

Por:

48
44

121511

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0071095	
				Bogotá D.C., Julio 12 de 2012 - 16:31:45	
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	452410151	12/07/2012	9.820.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	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. 12-135183- -00000-0000 Fecha: 2012-08-10 16:20:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 45 Act. 411 PRESENTACION Folios: 44					
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 Julio 12 de 2012 - 16:32:01					

21511

44
45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0067287	
				Bogotá D.C., Julio 05 de 2012 - 08:03:40	
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	452410044	04/07/2012	9.160.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO	
16	50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	480.000.00
					\$480.000.00
=====					
SON: **CUATROCIENTOS OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-135183- -00000-0000 Fecha: 2012-08-10 16:20:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 45 Act. 411 PRESENTACION Folios: 44					
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 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Julio 5 de 2012 - 08:03:42					



No. 12-135183-00000-0000

Fecha: 2012-08-10 16:20:17

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 45

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 44

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 ☐