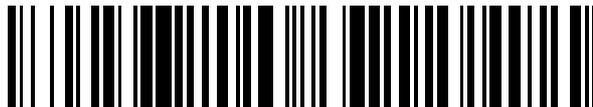


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 656**

51 Int. Cl.:

C07B 59/00 (2006.01)

B01J 19/00 (2006.01)

H01L 21/67 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2012 E 12787173 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 2760808**

54 Título: **Sistemas de calibración y normalización y métodos para sintetizadores radiofarmacéuticos**

30 Prioridad:

30.09.2011 US 201161541246 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.03.2016

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Amersham Place
Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, GB**

72 Inventor/es:

**ENGELL, TORGRIM y
GRIGG, JULIAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 562 656 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistemas de calibración y normalización y métodos para sintetizadores radiofarmacéuticos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a sistemas de calibración y normalización y a métodos para asegurar la calidad de los productos radiofarmacéuticos durante la síntesis de los mismos, tal como los productos radiofarmacéuticos usados en Tomografía de Emisión de Positrones (PET) y Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica (SPECT).

Antecedentes de la invención

10 Los sistemas de formación de imágenes PET y SPECT se usan cada vez más para la detección de enfermedades y son útiles para proporcionar detección temprana y un diagnóstico definitivo para tales enfermedades (por ejemplo, patologías dentro del sector oncológico y neurológico). Por ejemplo, actualmente, un gran porcentaje de pruebas PET y SPECT están relacionadas con la detección del cáncer y la detección temprana del Alzheimer. Estas enfermedades requieren un diagnóstico temprano para permitir un tratamiento a tiempo y efectivo.

15 Los sistemas de formación de imágenes PET y SPECT crean imágenes basándose en la distribución de isótopos emisores de positrones e isótopos emisores gamma, respectivamente, en el tejido de un paciente. Los isótopos típicamente se administran a un paciente por inyección de productos radiofarmacéuticos que incluyen una molécula de sonda que tiene un isótopo emisor de positrones, por ejemplo, carbono-11, nitrógeno-13, oxígeno-15, o flúor-18, o un isótopo emisor de radiación gamma, por ejemplo tecnecio-99m. El producto radiofarmacéutico se metaboliza fácilmente, se localiza en el cuerpo o se une químicamente a sitios receptores dentro del cuerpo. Una vez que el
20 producto radiofarmacéutico se localiza en el sitio deseado (por ejemplo, se une químicamente a los sitios receptores), se genera una imagen PET o SPECT.

25 Los ejemplos de productos radiofarmacéuticos conocidos incluyen ^{18}F -FLT (^{18}F fluorotimidina), ^{18}F -FDDNP (2-(1-(6-[(2- ^{18}F fluoroetil)(metil)amino]2-naftil)etiliden)malonitrilo), ^{18}F -FHBG (9-[4- ^{18}F fluoro-3-(hidroximetil)butil]guanina o ^{18}F -penciclovir), ^{18}F -FESP (^{18}F -fluoroetilespiperona), ^{18}F -p-MPPF (4-(2-metoxifenil)-1-[2-(N-2-piridinil)-p-[18p]fluorobenzamido]etilpiperazina) y ^{18}F -FDG (^{18}F -2-desoxi-2-fluoro-D-glucosa).

Los isótopos radiactivos en productos radiofarmacéuticos son isótopos que presentan desintegración radiactiva, por ejemplo, positrones emisores. Tales isótopos típicamente se denominan radioisótopos o radionúclidos. Los radioisótopos ejemplares incluyen ^{18}F , ^{124}I , ^{11}C , ^{13}N y ^{15}O , que tienen semividas de 110 minutos, 4,2 días, 20 minutos, 10 minutos, y 2 minutos, respectivamente.

30 Debido a que los radioisótopos tienen estas semividas tan cortas, la síntesis y purificación del producto radiofarmacéutico correspondiente debe ser rápida y eficiente. Cualquier evaluación de control de calidad (CC) sobre el producto radiofarmacéutico debe tener lugar también en un corto periodo de tiempo. Preferiblemente, estos procesos (es decir, síntesis, purificación y evaluación de CC) deben completarse en un tiempo bastante por debajo de la semivida del radioisótopo en el producto radiofarmacéutico. Actualmente, las evaluaciones de CC (por ejemplo, rendimiento químico y pureza química) pueden ser relativamente lentas, principalmente debido al hecho de que se
35 realizan manualmente. Por consiguiente, hay una necesidad de sistemas, componentes y métodos para capturar, analizar e interpretar los datos obtenidos durante los procesos de síntesis y purificación de un producto radiofarmacéutico, para asegurar que esta síntesis y purificación están transcurriendo eficientemente para producir productos radiofarmacéuticos de calidad en una cantidad deseada. A partir de este análisis, pueden implementarse
40 cambios antes, durante o después de la síntesis y/o purificación del producto radiofarmacéutico para corregir cualquier deficiencia que pudiera ocurrir durante la síntesis del producto radiofarmacéutico. Las realizaciones de la presente invención proporcionan tales sistemas, componentes y métodos, que permiten la captura y análisis de datos reales, así como la corrección de deficiencias, durante la síntesis del producto radiofarmacéutico. Puede realizarse también una comparación sitio a sitio para posibilitar la comparación entre sitios geográficamente diversos
45 cuando se realiza la síntesis de un producto radiofarmacéutico.

El documento WO2004/100490 describe un dispositivo y un método para la radiofluoración de nucleófilos.

Compendio de la invención

50 Una realización ejemplar incluye un método de supervisión de un proceso de síntesis de un producto radiofarmacéutico. Los datos relacionados con el proceso de síntesis de un producto radiofarmacéutico se reciben desde un sintetizador de producto radiofarmacéutico. Los datos se analizan. Se identifican una o más características de los datos en las que la una o más características están relacionadas con factores de control de calidad que se refieren al proceso de síntesis de un producto radiofarmacéutico. Se extraen la una o más características de los datos. Se analizan los datos extraídos.

55 Otra realización ejemplar incluye un método para realizar la radiosíntesis con un radiosintetizador automatizado que tiene un número de detectores de actividad individuales asociados operativamente con este. El método incluye

5 proporcionar un patrón de calibración que tiene una fuente de radiación gamma, deseablemente un isótopo emisor de positrones, donde la fuente de gamma tiene tanto una actividad conocida como un factor de correlación de desintegración con el tiempo conocido, en las proximidades de cada detector de actividad del radiosintetizador a intervalos de tiempo definidos. Los datos de actividad de cada detector de actividad se registran puesto que el patrón de calibración está en las proximidades del mismo. El factor de correlación C_f para cada detector de actividad individual se determina como:

$$C_f = (x/y) * z$$

10 donde x es la actividad conocida del patrón de calibración, y son los datos de actividad registrados en el detector de actividad individual particular, y z es una desintegración definida por el factor de correlación de desintegración con el tiempo para el patrón de calibración. El método sintetiza un trazador con el radiosintetizador, donde la síntesis incluye la etapa de aplicar el factor de correlación C_f determinado para cada detector de actividad individual para las lecturas de actividad de ese detector de actividad individual que se detectan a medida que se sintetiza el trazador.

15 Otra realización ejemplar más de la presente invención incluye un método de calibrado de un radiosintetizador automatizado que tiene un número de detectores de actividad individuales asociados operativamente con este. El método incluye proporcionar un patrón de calibración que tiene una fuente de radiación gamma, deseablemente un isótopo emisor de positrones, donde la fuente de gamma tiene tanto una actividad conocida como un factor de correlación de desintegración con el tiempo conocido, en las proximidades de cada detector de actividad del radiosintetizador a intervalos de tiempo definidos. Los datos de actividad de cada detector de actividad se registran puesto que el patrón de calibración está en las proximidades del mismo. El factor de correlación C_f para cada detector de actividad individual se determina como:

$$C_f = (x/y) * z$$

donde x es la actividad conocida del patrón de calibración, y son los datos de actividad registrados en el detector de actividad individual particular, y z es una desintegración definida por el factor de correlación de desintegración con el tiempo para el patrón de calibración.

25 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 representa un método para producir y usar un agente de formación de imágenes PET o SPECT y extraer los datos de un archivo de recogida de datos de acuerdo con una realización ejemplar de la invención.

La Figura 2A representa una primera parte ejemplar de un archivo de recogida de datos de acuerdo con una realización ejemplar de la invención.

30 La Figura 2B representa una segunda parte ejemplar de un archivo de recogida de datos de acuerdo con una realización ejemplar de la invención.

La Figura 3 representa un gráfico de los datos de un archivo de recogida de datos de acuerdo con una realización ejemplar.

35 La Figura 4 representa un gráfico de los datos de un archivo de recogida de datos con una superposición de componentes del sintetizador de acuerdo con una realización ejemplar.

La Figura 5 representa un gráfico de datos de un archivo de recogida de datos que muestra las etapas de rendimiento de acuerdo con una realización ejemplar.

La Figura 6 representa un conjunto de predicciones de rendimiento y rendimientos informados de acuerdo con una realización ejemplar.

40 Las Figuras 7A y 7B representan una sección de un gráfico de datos de un archivo de recogida de datos de acuerdo con una realización ejemplar.

La Figura 8 representa una sección de una representación de una serie de líneas de trazado de datos de un archivo de recogida de datos durante la etapa de purificación final de acuerdo con una realización ejemplar.

45 Las Figuras 9A, 9B, y 9C representan líneas de trazado de datos de un archivo de recogida de datos a partir de diferentes sitios de síntesis de acuerdo con una realización ejemplar.

La Figura 10 representa una tabla de datos correspondiente a las líneas de trazado de las Figuras 9A-C de acuerdo con una realización ejemplar.

La Figura 11 representa un gráfico o línea de trazado de actividad para un sintetizador automatizado después de la calibración de los detectores del sintetizador de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención.

50 Estas y otras realizaciones y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción

detallada, tomada junto con los dibujos adjuntos, que ilustran a modo de ejemplo los principios de las diversas realizaciones ejemplares de la invención.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

5 Los expertos en la materia entenderán fácilmente que las realizaciones de las invenciones descritas en la presente memoria son susceptibles de una amplia utilidad y aplicación. Por consiguiente, aunque la invención se describe en la presente memoria en detalle en relación con las realizaciones ejemplares, debe entenderse que esta descripción es ilustrativa y ejemplar de las realizaciones, y se hace para proporcionar una descripción que haga posible las realizaciones ejemplares. La descripción no pretende interpretarse como que limita las realizaciones de la invención ni, por otro lado, excluye ninguna otra de tales realizaciones, adaptaciones, variaciones, modificaciones y disposiciones equivalentes.

10 Las siguientes descripciones se proporcionan con diferentes configuraciones y características de acuerdo con las realizaciones ejemplares de la invención. Estas configuraciones y características pueden estar relacionadas con proporcionar sistemas y métodos para control de calidad de productos radiofarmacéuticos y otros compuestos o formulaciones que contienen radioisótopos. Aunque se describe cierta nomenclatura y tipos de aplicaciones o hardware, es posible el uso de otros nombres y aplicación o hardware y la nomenclatura proporcionada se da a modo de ejemplos no limitativos únicamente. Además, aunque se describen realizaciones particulares, se entiende que estas realizaciones particulares son ejemplares y no limitativas, y debe apreciarse además que las características y funciones de cada realización pueden combinarse en cualquier combinación, cuestión que está dentro de las habilidades de un experto habitual en la materia.

15 Las figuras representan diversas funcionalidades y características asociadas con las realizaciones ejemplares. Aunque solo se muestra un bloque, sub-sistema, dispositivo o componente ilustrativo, estos bloques, sub-sistemas, dispositivos o componentes ilustrativos pueden multiplicarse para diversas aplicaciones o diferentes entornos de aplicación. Además, los bloques, sub-sistemas, dispositivos o componentes pueden combinarse adicionalmente en una unidad consolidada. Además, aunque se muestra una estructura o tipo de bloque, sub-sistema, dispositivo o componente particular, se pretende que esta estructura sea ejemplar y no limitativa, puesto que podría sustituirse por otra estructura para realizar las funciones descritas.

20 Las realizaciones ejemplares de la invención se refieren a sistemas de síntesis automatizados para productos radiofarmacéuticos, tales sistemas se denominan y se usan en la presente memoria como 'sintetizadores' o 'radiosintetizadores'. El término 'automatizado' se refiere a que el sintetizador está programado para provocar la realización de ciertas etapas durante la operación de radiosíntesis para producir un trazador. El sistema de síntesis puede producir productos radiofarmacéuticos para su uso con cualquiera de los escáneres PET o SPECT. Por ejemplo, el sistema de síntesis puede ser el sistema FASTlab[®] de GE Healthcare, Liege, Bélgica. El uso del sistema FASTlab en los ejemplos descritos en la presente memoria pretende ser ejemplar y no limitativo. Debe apreciarse que las realizaciones descritas en la presente memoria pueden usarse con una diversidad de sistemas de síntesis fabricados por compañías distintas de GE Healthcare. Debe apreciarse también que el uso de los términos "producto radiofarmacéutico", "radiotrazador", "trazador PET", o "trazador SPECT" en la presente memoria pretende ser ejemplar y no limitativo y la mención de un término no excluye la sustitución de los otros términos en la realización descrita. Además, el término "detector de actividad" se refiere a un instrumento de detección incorporado en un sintetizador automatizado que detecta la radiactividad desde la fuente de gamma, por ejemplo, el isótopo emisor de positrones, en las proximidades del mismo. Tales detectores de actividad se conocen bien en la técnica.

25 La presente invención mejora la síntesis automatizada de productos radiofarmacéuticos normalizando los detectores de actividad en el dispositivo de síntesis automatizada usado. Esta normalización puede realizarse antes de la síntesis de un producto radiofarmacéutico hacienda pasar, por ejemplo, un isótopo radioactivo inactivado, deseablemente el mismo isótopo que el usado en el radiotrazador, por cada detector y después dando cuenta de las pérdidas durante la transferencia del isótopo durante un ciclo de síntesis. Puesto que se han observado variaciones en el comportamiento para un dispositivo de síntesis automatizada, tal como un sintetizador FASTlab, en diferentes sitios de fabricación/síntesis locales, la presente invención proporciona un método para asegurar que la síntesis en cada dispositivo de síntesis esté optimizada para sus ciclos de producción. La presente invención proporciona, por tanto, tanto un método para realizar la radiosíntesis con un radiosintetizador automatizado, como también un método de calibrado de un radiosintetizador automatizado, en cada caso donde el radiosintetizador incluye uno o más detectores de actividad en el mismo.

30 En un método de la presente invención para realizar radiosíntesis con un radiosintetizador automatizado que tiene uno o más detectores de actividad individuales asociados operativamente con este, incluyendo el método proporcionar un patrón de calibración que tiene una fuente de radiación gamma, tal como un isótopo emisor de positrones, donde el isótopo tiene tanto una actividad conocida como un factor de correlación de desintegración con el tiempo conocido, en las proximidades de cada detector de actividad del radiosintetizador a intervalos de tiempo definidos. Los datos de actividad de cada detector de actividad se registran puesto que el patrón de calibración está en las proximidades del mismo. El factor de correlación C_i para cada detector de actividad individual se determina como

$$C_f = (x/y) * z$$

5 donde x es la actividad conocida del patrón de calibración, y son los datos de actividad registrados en el detector de actividad individual particular, y z es una desintegración definida por el factor de correlación de desintegración con el tiempo para el patrón de calibración. El método sintetiza un trazador con el radiosintetizador, donde la síntesis incluye la etapa de aplicar el factor de correlación C_f determinado para cada detector de actividad individual a las lecturas de actividad de ese detector de actividad individual que se detectan a medida que se sintetiza el trazador.

10 En un método de la presente invención para el calibrado de un radiosintetizador automatizado que tiene un número de detectores de actividad individuales asociados operativamente con este, el método incluye proporcionar un patrón de calibración que tiene un isótopo emisor de positrones, donde el isótopo tiene tanto una actividad conocida como un factor de correlación de desintegración con el tiempo conocido, en las proximidades de cada detector de actividad del radiosintetizador a intervalos de tiempo definidos. Los datos de actividad de cada detector de actividad se registran puesto que el patrón de calibración está en las proximidades del mismo. El factor de correlación C_f para cada detector de actividad individual se determina como:

$$C_f = (x/y) * z$$

15 donde x es la actividad conocida del patrón de calibración, y son los datos de actividad registrados en el detector de actividad individual particular, y z es una desintegración definida por el factor de correlación de desintegración con el tiempo para el patrón de calibración.

20 La presente invención pretende que la frase "en las proximidades de" denote que el patrón de calibración está dentro del intervalo de detección de un detector de actividad. Deseablemente, el patrón de calibración se lleva tan cerca de cada detector de actividad como sea posible. Más deseablemente, el patrón de calibración se lleva tan cerca de cada detector de actividad que se provoca la actividad durante un ciclo de síntesis. Por ejemplo, la presente invención contempla que la calibración podría realizarse usando un módulo de síntesis normal o un módulo diseñado especialmente que solo proporciona el calibrado de detectores de actividad en el sintetizador automatizado. Como la localización del detector de actividad en el sintetizador es fija, es deseable proporcionar el patrón en una localización relativa respecto al detector que emule donde la proporcionaría un módulo de síntesis durante una operación de síntesis, limitando así los efectos geométricos de una localización imprecisa del patrón respecto al detector. A modo de ilustración y sin que ello pretenda ser limitante, cuando el detector de actividad se colima, la presente invención deseablemente adapta la localización del patrón de calibración para que esté en las mismas proximidades del detector de actividad para que el módulo de síntesis proporcionara la fuente de gamma durante las operaciones de síntesis del trazador en el sintetizador para minimizar la desviación en la cantidad de actividad detectada a partir del valor real.

30 Para cualquier método de la presente invención, el patrón de calibración deseablemente incluye el mismo radioisótopo que el que se usa en el producto radiofarmacéutico que se sintetiza o se va a sintetizar, incluyendo, a modo de ilustración y sin que ello pretenda ser limitante, un radioisótopo seleccionado del grupo de ^{18}F , ^{11}C , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{99}Mo y ^{123}I . El sintetizador de producto radiofarmacéutico está configurado para producir un producto radiofarmacéutico particular para su uso junto con la realización de una exploración SPECT o a PET. Deseablemente, el método incluye además la etapa de construir un archivo de recogida de datos que tiene un conjunto de datos registrado en un intervalo de tiempo conocido, por ejemplo, intervalos de un segundo, en cada detector de actividad durante la síntesis de un producto radiofarmacéutico. La presente invención proporciona la calibración de todos los detectores unos con respecto a los otros en un único sintetizador automatizado. La presente invención proporciona, por tanto, un cálculo de rendimiento más preciso a la hora de dispensar el producto así como en los puntos clave durante el proceso de síntesis.

45 En cualquier método de la presente invención, el cálculo de los factores de correlación C_f para cada detector de actividad puede realizarse manualmente y aplicarse a las lecturas de actividad del detector, aunque el cálculo se realiza deseablemente de forma automática. Análogamente, la aplicación del factor de correlación para cada detector de actividad puede realizarse manualmente, ya sea calculando una lectura de actividad corregida y/o un cálculo de rendimiento corregido, o introduciendo el factor de correlación ya sea manual o automáticamente en un ordenador que controla el sintetizador. Además, la aplicación del factor de correlación puede realizarse automáticamente mediante un ordenador incluido en el sintetizador. Es decir, la presente invención contempla además proporcionar un medio de almacenamiento legible por ordenador no transitorio con un programa ejecutable para realizar la etapa de cálculo del factor de correlación para un detector de actividad de acuerdo con cualquier método de la presente invención, de manera que la ejecución del código de programa legible por ordenador provoca que un procesador realice la etapa de determinar el factor de correlación para un detector de actividad en un radiosintetizador para cualquier método de la presente invención. Alternativamente, la presente invención proporciona un medio de almacenamiento legible por ordenador que incluye un código de programa legible por ordenador que incluye instrucciones para aplicar un factor de correlación a la salida de un detector de actividad de un radiosintetizador, de manera que la ejecución del código de programa legible por ordenador provoca que un procesador realice la etapa de aplicación del método de síntesis de la presente invención.

La presente invención contempla que la provisión del patrón de calibración puede realizarse conectando un módulo

al radiosintetizador. Tal módulo, deseablemente, emula el módulo empleado por el sintetizador. A modo de ilustración y sin que ello pretenda ser limitante, cuando el radiosintetizador es un sintetizador FASTlab, el diseño emula el de un módulo FASTlab de modo que incluye válvulas y conductos para conducir el patrón de calibración a través de cada detector de actividad. Tal módulo es operable, deseablemente, por el radiosintetizador de una manera similar a un módulo de síntesis real. Es decir, el módulo incluye un colector, conductos, válvulas de paso que se acoplan al sintetizador FASTlab, así como bombas de jeringa y puertos de movimiento de fluido que, cuando funcionan gracias al sintetizador, dirigen el patrón de calibración a cada detector de actividad. Por lo tanto, el patrón de calibración puede dirigirse en el módulo de la misma manera que el radioisótopo usado en un producto radiofarmacéutico. El patrón de calibración puede suministrarse desde un ciclotrón, donde puede determinarse su actividad y perfil de desintegración de actividad. Por ejemplo, el patrón de calibración puede dirigirse al puerto de entrada del módulo y dirigirse a un cartucho QMA en las proximidades de un primer detector de actividad del sintetizador. El patrón de calibración puede dirigirse también, después de pasar más allá o en las proximidades de cada uno de los detectores de actividad en el tiempo deseado, fuera del módulo a través de un puerto de salida del módulo. Por lo tanto, el módulo y el método de la presente invención son capaces de dirigir el patrón de calibración a cada uno de los detectores de actividad del dispositivo de síntesis como haría ese dispositivo de síntesis durante una operación de síntesis normal.

La presente invención puede cambiarse de escala a los dispositivos de síntesis reales usados, y podrá dirigir el patrón de calibración cerca de, o en las proximidades de, cada detector de actividad del dispositivo de síntesis, incluya este o no uno o más detectores de actividad. Es decir, la presente invención puede cambiarse de escala para emplearla con un radiosintetizador que tiene, a modo de ilustración y sin que ello pretenda ser limitante, cuatro, cinco, seis o más detectores de actividad.

Durante la síntesis automatizada del producto radiofarmacéutico, generalmente se produce un archivo de recogida de datos para la síntesis. Por ejemplo, para cada ciclo de síntesis de un producto radiofarmacéutico en un sistema FASTlab, se produce un único archivo de registro para el ciclo. Este archivo consiste en datos recogidos en diversos puntos en la síntesis usando diversos sensores y detectores de actividad que son una parte del proceso, tal como radiodetectores de actividad. Los datos en el archivo de recogida de datos pueden recogerse en ciertos intervalos de tiempo. Por ejemplo, en un sistema FASTlab, un archivo de registro consiste en datos recogidos a intervalos de un segundo durante toda la síntesis, midiéndose los datos con hasta seis radiodetectores de actividad diferentes, así como los valores de consigna y los valores medidos para los parámetros de proceso programables en el archivo de secuencia FASTlab (por ejemplo, temperatura del reactor, presión y posiciones de la jeringa). Debe entenderse que los intervalos de recogida de datos pueden ajustarse y pueden medirse a diferentes intervalos distintos de cada segundo (por ejemplo, cada cinco segundos o cada diez segundos). Los datos pueden recogerse de diferentes sensores o radiodetectores de actividad a diferentes intervalos para cada uno (por ejemplo, cada segundo en un detector y cada cinco segundos en otro).

Los datos en el archivo de recogida de datos, tales como un archivo de registro, cuando se presenta gráficamente, representan una "huella digital" de diagnóstico para cualquier ciclo de síntesis FASTlab dado. La huella digital de un ciclo de síntesis exitoso puede establecerse basándose en los datos establecidos. Los ciclos de síntesis posteriores pueden compararse entonces con la huella digital del ciclo de síntesis exitoso para comparar el comportamiento del sistema de síntesis. Pueden identificarse entonces las zonas con deficiencias o problemas en el proceso de síntesis y tomarse una acción apropiada. Por ejemplo, pueden determinarse las desviaciones de una huella digital "buena" o "aceptable" y pueden identificarse zonas con problemas potenciales en el proceso de síntesis, tal como qué etapa del proceso está experimentando un problema o cuál no se realiza hasta alcanzar los estándares esperados. Usando esta técnica, pueden compararse los procesos del sintetizador a través de múltiples sitios. Como parte de esta comparación, puede ser necesario calcular un factor de correlación o normalización, como se describe a continuación, para posibilitar que los datos de cada ciclo se muevan a una línea de referencia común para asegurar una comparación precisa entre diferentes sintetizadores en diferentes localizaciones.

Por consiguiente, el archivo de recogida de datos puede proporcionar información valiosa sobre cada ciclo de síntesis, y puede usarse, por ejemplo, para supervisar variaciones entre ciclos idénticos; para ver el efecto de las modificaciones a los ciclos de síntesis; para solucionar problemas; y como una herramienta durante el montaje de fabricación de un trazador PET. Por lo tanto, puede obtenerse información útil mediante análisis y correlación de los datos de un archivo de recogida de datos. Por ejemplo, puede obtenerse información sobre control de calidad, tal como, por ejemplo, rendimiento y pureza, a partir de los datos de un archivo de recogida de datos, y analizarse. Mediante dicho análisis, el proceso de síntesis de un producto radiofarmacéutico puede ajustarse basándose en esta información sobre control de calidad. Este proceso de análisis puede simplificar los procedimientos de control de calidad a través de la eliminación potencial de las pruebas de control de calidad post-producción, puesto que los resultados pueden determinarse a partir del propio proceso de síntesis.

Además de la información desde los sensores y detectores de actividad, tal como los radiodetectores de actividad, el archivo de recogida de datos puede contener valores de consigna y reales, o medidos, valores para los parámetros de proceso programables en el archivo de la secuencia del sintetizador. Por ejemplo, un archivo de registro de FASTlab contiene mediciones de datos a partir de los siguientes parámetros de proceso programables: temperatura del calentador del reactor, presión de nitrógeno, vacío, y posición de la jeringa. Por consiguiente, el uso de la información a partir de los detectores de actividad junto con los parámetros del proceso en el archivo de recogida de

datos, añade información valiosa respecto a las etapas y acciones dadas en el proceso.

De acuerdo con otras realizaciones ejemplares, usando lecturas de actividad del detector obtenidas a partir de los archivos de recogida de datos, puede supervisarse el rendimiento de reacción del sintetizador. Sin embargo, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, es necesario corregir y correlacionar las mediciones del radiodetector de actividad para tener en cuenta la variación en las lecturas entre los diferentes sintetizadores localizados en diferentes localizaciones o sitios. Para realizar dicha corrección, se usa un proceso de calibración o normalización para normalizar los datos del proceso para posibilitar la comparación con una línea de referencia equivalente. De acuerdo con una realización ejemplar, se usa una secuencia básica para el sintetizador donde una muestra con una cantidad conocida de radiactividad se hace pasar a través del sintetizador en las proximidades de los diferentes radiodetectores de actividad. Se calcula entonces un factor de correlación para cada detector, basándose en los resultados comparados con la cantidad de radiactividad conocida, y se usa para el análisis de los datos para supervisar el rendimiento del proceso del sintetizador. Una vez que se han calibrado o normalizado los instrumentos en las diferentes localizaciones, pueden recogerse los datos resultantes y normalizarse adicionalmente para tener en cuenta variaciones en las diferentes localizaciones. Haciendo esto, los datos recogidos de las diferentes localizaciones pueden compararse de forma significativa. Estos datos recogidos pueden analizarse centralmente y almacenarse para proporcionar diversas funciones de soporte a las diferentes localizaciones, tal como resolución de problemas y atención al cliente.

Durante el proceso anterior, la muestra se hace pasar a través de la trayectoria de fluido del sintetizador y se lee la actividad en cada radiodetector de actividad. Durante el proceso, cuando se comparan dos sitios, por ejemplo los sitios A y B, cada uno de los cuales tiene un sintetizador, el archivo de recogida de datos puede mostrar que todos los detectores en A leen como era de esperar, pero un detector, por ejemplo, el detector 5 en B lee un 10% por debajo de lo esperado. Si se sabe que el detector está funcionando apropiadamente y que está alineado apropiadamente, entonces se presupone que hay un error sistemático asociado con este detector que provoca que éste de una lectura baja. Los datos se recogen de los sitios A y B en un sitio de recogida de datos central. El sitio de recogida central usará los datos para normalizar los datos de los detectores en el sitio B al alza en un 10%, de manera que los datos para el mismo detector en el sitio A puedan compararse con los datos del sitio B. Una vez calibrados, los sitios A y B continúan con la síntesis.

Cada sintetizador típicamente genera un archivo de recogida de datos durante la producción de un producto radiofarmacéutico. Los contenidos del archivo de recogida de datos se transmiten al mismo sitio de recogida de datos central, ya sea en tiempo real o en algún punto después de que se haya completado el ciclo de síntesis. Siempre y cuando se sintetice el mismo producto radiofarmacéutico en cada sitio, podrían compararse los datos generados a partir de los sitios A y B. Los datos para el sitio B, por supuesto, tendrían que normalizarse para tener en cuenta el hecho de que se sabe que su detector 5 da una lectura baja. Los datos pueden mostrar las tendencias de producción o cuestiones a tener en cuenta en cada sitio. Por ejemplo, los datos de un archivo de recogida de datos podrían mostrar que había una buena recuperación por extracción en fase sólida (SPE), pero un bajo rendimiento informado en el sintetizador en el sitio A. Estos datos, después, pueden formar la base para la resolución de problemas del sintetizador en el sitio A. Tras el análisis de los datos, puede sacarse una conclusión con respecto al problema en el sitio A. Por ejemplo, la conclusión podría ser que había un bajo rendimiento para la etapa de radiomarcado o alguna otra etapa en el sintetizador.

Los datos de un archivo de recogida de datos pueden servir para un número de usos. Los usos ejemplares, no limitativos, pueden incluir:

- Desarrollo de procesos, incluyendo ajuste de procesos de purificación en un sintetizador, incluyendo el(los) proceso(s) SPE;
- Ensayo de robustez: un proceso robusto mostraría escasa desviación de un ciclo a otro, puesto que la representación gráfica de los datos para cada uno de los radiodetectores de actividad son "huellas digitales" similares del proceso;
- Resolución de problemas: pueden detectarse y señalarse problemas en la radiosíntesis a partir de las tendencias de los radiodetectores de actividad que se desvían de una producción exitosa basándose en datos establecidos;
- Soporte para el montaje de un sitio de fabricación del trazador PET;
- Asegurar que la cantidad de producción coincide con las necesidades del paciente (por ejemplo, asegurar que se produce el número apropiado de dosis para el paciente);
- Identificación de tendencias de los radiodetectores de actividad en diversos sitios para determinar el comportamiento de diferentes sintetizadores;
- Identificación de problemas en el hardware del sintetizador;
- Identificación de cuestiones de programación en el archivo de secuencia del sintetizador;
- Control de calidad post-síntesis simplificado;
- Proporcionar soporte remoto para el cliente; y
- Normalización de archivos de recogida de datos, por ejemplo, archivos de registro.

La Figura 1 representa un diagrama de flujo de un método para sintetizar y usar un agente de formación de imágenes PET o SPECT y extraer datos de un archivo de recogida de datos de acuerdo con una realización ejemplar de la invención. El método 100 como se muestra en la Figura 1, puede ejecutarse o realizarse de otra manera mediante uno o una combinación de diversos sistemas, componentes y sub-sistemas, incluyendo un sistema implementado en un ordenador. Cada bloque mostrado en la Figura 1 representa uno o más procesos, métodos, y/o subrutinas llevados a cabo en el método 100 ejemplar.

En el bloque 102, se produce un radioisótopo. El radioisótopo (por ejemplo, ^{18}F o ^{11}C) se produce típicamente usando un ciclotrón (por ejemplo, el ciclotrón PETtrace 700 de GE) para radioisótopos PET o usando un generador para radioisótopos SPECT (por ejemplo, para producir el $^{99\text{m}}\text{Tc}$). El ciclotrón o generador puede estar localizado en un sitio de fabricación o puede estar localizado cerca del escáner. La localización del ciclotrón o generador en el sitio con el escáner PET o SPECT minimiza el tiempo de transporte para el radioisótopo. Debe apreciarse que, aunque se mencionan "PET" y "SPECT" en la presente memoria, tales ejemplos son ejemplares, y la mención de uno no impide la aplicación al otro.

En el bloque 104, se sintetiza un producto radiofarmacéutico usando el radioisótopo. Se usa un sintetizador para combinar el radioisótopo con un radioligando. El resultado es un producto radiofarmacéutico. El sintetizador puede operarse manualmente, tener una operación semi-automatizada o estar totalmente automatizado. Por ejemplo, el sistema FASTlab de GE Healthcare es un sintetizador totalmente automatizado. El sintetizador generalmente opera en una "celda caliente" para proteger al operario de la radiactividad del radioisótopo. Durante la síntesis del producto radiofarmacéutico, pueden recogerse datos durante el proceso. Los datos corresponden a las mediciones del radiodetector o sensor en diversos puntos en el proceso de síntesis. Los datos se recogen a diversos intervalos de tiempo y pueden almacenarse electrónicamente. Los datos pueden extraerse o salvarse en forma de un archivo de recogida de datos. El sintetizador puede emplear un módulo que se empareja con el mismo y contiene los diversos reactivos y otros equipos, tales como bombas de jeringa y viales, requeridos para la síntesis del producto radiofarmacéutico. El módulo puede ser extraíble y desechable. Los módulos pueden configurarse para soportar la síntesis de uno o más productos radiofarmacéuticos.

En el bloque 106, se suministra el producto radiofarmacéutico sintetizado. Las dosis del producto radiofarmacéutico se suministran en viales de recogida para administración al paciente y para CC. Una muestra del producto radiofarmacéutico sintetizado a granel puede suministrarse directamente a un sistema de CC y/o un módulo para ensayo de CC. Se muestran sistemas y métodos de ensayo de CC en la Solicitud PCT nº US 11/2011/048564 presentada el 22 de agosto de 2011, cuyos contenidos se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad.

En el bloque 108, se realizan comprobaciones de control de calidad sobre una muestra de producto radiofarmacéutico. Puede realizarse una o más comprobaciones de CC. Estas comprobaciones de CC pueden estar automatizadas. El sistema de CC puede incluir un módulo que tiene una pluralidad de componentes para realizar los ensayos. El módulo puede estar configurado para su inserción en un sistema de CC para llevar a cabo las comprobaciones de CC. El sistema de CC puede ser un sistema autónomo o puede estar integrado con el sintetizador descrito anteriormente. Se suministran dosis de productos radiofarmacéuticos desde el sintetizador. Puede seleccionarse una muestra o muestras de uno o más viales suministrados para las comprobaciones de CC. Estas muestras pueden introducirse en el sistema de CC. Alternativamente, el sistema de CC puede conectarse o acoplarse al sintetizador, de manera que puede dirigirse una muestra apropiada directamente del sintetizador al sistema de CC.

En el bloque 110, se administra a un paciente una dosis del mismo lote de producción que la muestra sobre la que se realizaron los ensayos de CC.

En el bloque 112, se realiza una exploración PET o SPECT al paciente que recibió la dosis.

En el bloque 114, se produce un archivo de recogida de datos a partir del sintetizador. Este archivo, que contiene datos recogidos durante la síntesis de un producto radiofarmacéutico, se produce. El archivo de recogida de datos puede formatearse y contener datos como se describe en la presente memoria. Alternativamente, pueden usarse otros formatos para el archivo. Por ejemplo, el archivo puede ser un archivo de registro, tal como el producido por el sistema FASTlab de GE Healthcare como se ha descrito anteriormente. El uso de la expresión "archivo de recogida de datos" o "archivo de registro" en la presente memoria pretende ser ejemplar y no limitativo, como lo son otras expresiones que pueden usarse para dicho archivo de recogida de datos con los datos recogidos durante un proceso radiofarmacéutico. Debe apreciarse que el archivo de recogida de datos puede producirse en cualquier punto durante el proceso de síntesis.

El archivo de recogida de datos puede producirse en un formato en papel y/o puede almacenarse electrónicamente. Por ejemplo, el archivo de recogida de datos puede imprimirse mediante un dispositivo de impresión acoplado comunicativamente al sintetizador, tal como una impresora. Alternativamente, el archivo de recogida de datos puede extraerse o almacenarse en un formato electrónico. Por ejemplo, el sintetizador puede tener una pantalla electrónica

o estar acoplado a un sistema informático para mostrar el archivo de recogida de datos en un formato electrónico. El archivo de recogida de datos puede salvarse electrónicamente usando un almacenamiento electrónico, ya sea interno al sintetizador o externo al mismo. Por ejemplo, el sintetizador puede tener un almacenamiento en estado sólido, tanto temporal, tal como una memoria de acceso aleatorio, como más permanente, tal como una memoria flash o un almacenamiento de tipo disco duro.

Debe apreciarse que el sintetizador puede tener dispositivos de entrada para permitir la interacción del usuario con el sistema. Estos dispositivos de entrada pueden estar acoplados comunicativamente al sistema. Por ejemplo, el sintetizador puede tener un teclado de tipo QWERTY, un teclado alfanumérico y/o un ratón de bola. Son posibles combinaciones de dispositivos de entrada. El sintetizador puede estar acoplado comunicativamente a una red informática. Por ejemplo, el sintetizador puede estar acoplado comunicativamente a una red de área local o una red similar. A través de dicha conexión a la red, el sintetizador puede estar acoplado comunicativamente a uno o más ordenadores externos, sistemas informáticos y/o servidores. En algunas realizaciones, el sintetizador puede estar acoplado comunicativamente a Internet. El sintetizador puede estar conectado inalámbricamente a la red informática o puede estar conectado a una interfaz por cable. El sintetizador puede transmitir y recibir datos por la red informática. Por ejemplo, el archivo de recogida de datos puede transmitirse por la red informática a otro sistema informático o servidor. Este otro sistema informático o servidor puede estar localizado remotamente en una localización geográficamente separada del sintetizador.

Adicionalmente, el sintetizador puede implementarse en un ordenador, de manera que ese sintetizador incluye uno o más procesadores informáticos, fuentes de alimentación, memoria del ordenador y programas. Como se ha indicado anteriormente, el sintetizador puede estar acoplado comunicativamente a uno o más sistemas informáticos externos. Por ejemplo, el sintetizador puede estar acoplado comunicativamente a través de una red informática, ya sea conectado por cable o inalámbricamente, o una combinación de ambos, a un sistema informático externo. El sistema informático externo puede proporcionar órdenes para provocar que el sintetizador funcione, así como recoger y analizar datos del archivo de recogida de datos. Esta combinación de hardware y software del ordenador puede posibilitar que el sintetizador opere automáticamente y realice cierta recogida de datos, análisis de los datos, e implementación de correcciones o factores derivados de los datos.

En el bloque 116, se analiza los datos recogidos. De acuerdo con las realizaciones ejemplares, el archivo de recogida de datos se analiza como se describe en la presente memoria. Como parte del análisis, pueden obtenerse ciertos factores e información del archivo de recogida de datos. Usando estos factores e información, el proceso radiofarmacéutico puede alterarse, modificarse y/o ajustarse. Por ejemplo, el análisis de los datos puede determinar que el proceso no está operando eficientemente debido a que se indica un bajo rendimiento. A modo de ejemplo no limitativo, esto puede ser indicativo de un problema en la vasija de reacción. Puede implementarse un ajuste o modificación. Tal ajuste o modificación puede aplicarlo manualmente un operario o puede implementarse automáticamente por el sintetizador basándose en la orden expedida a través de un sistema informático. En algunas realizaciones, el sistema puede ser completamente automático y no es necesaria una intervención externa para realizar un análisis e implementar una corrección o modificación al proceso.

Las Figuras 2A y 2B representan un archivo de recogida de datos de acuerdo con una realización ejemplar. Por ejemplo, las Figuras 2A y 2B pueden representar un archivo de registro de un sistema FASTlab. La Figura 2A representa una primera parte 200A del archivo de recogida de datos y la Figura 2B representa una segunda parte 200B del archivo de recogida de datos. La primera y segunda partes son partes del archivo de recogida de datos; es decir, las Figuras 2A y 2B pueden ponerse juntas lado a lado para formar un archivo de recogida de datos ejemplar. Alternativamente, el archivo de recogida de datos puede repartirse como se representa, es decir, dividido en múltiples secciones. Debe apreciarse que el archivo de recogida de datos puede estar dividido en secciones diferentes de las mostradas. Este archivo de recogida de datos puede representar el archivo de recogida de datos que contiene datos producidos como se muestra en el método 100, por ejemplo.

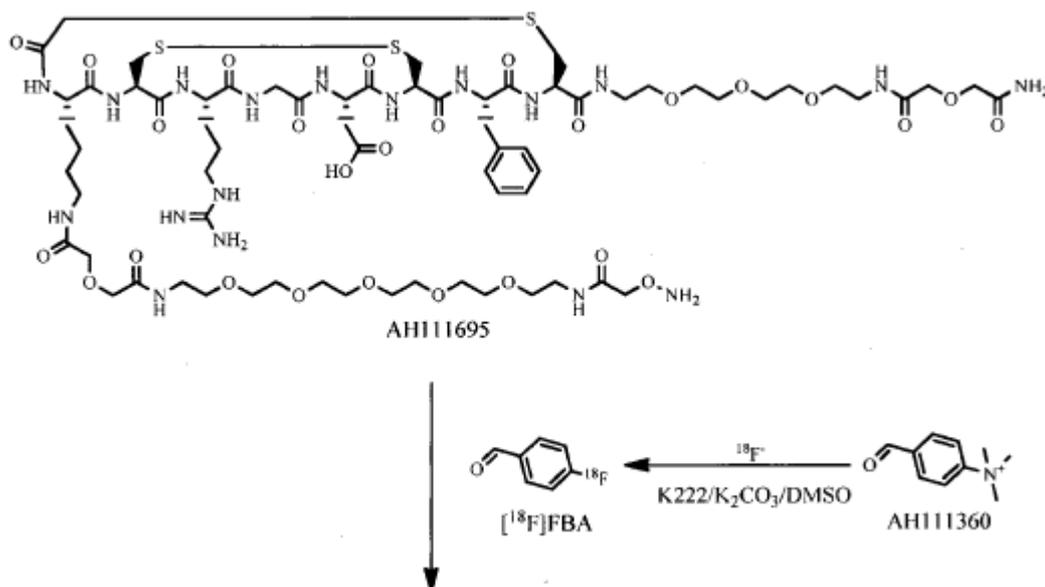
El archivo de recogida de datos tiene una fila 202 de encabezado con etiquetas en cada una de las columnas de datos que tiene debajo, como se muestra en las Figuras 2A y 2B. En las Figuras 2A y 2B se representan etiquetas de columna ejemplares en la fila 202 de encabezado. Debe apreciarse que pueden estar contenidas más o menos etiquetas de columna en el archivo de recogida de datos. Adicionalmente, los datos y el formateo de los datos representados en cada una de las columnas pretende ser ejemplar y no limitativo. Estos datos pretenden representar los datos recogidos durante un proceso de síntesis ejemplar de un producto radiofarmacéutico para FACBC, que se usa como un ejemplo no limitativo. Como se muestra en la Figura 2A, se muestran datos puntuales a intervalos de un segundo. Cada una de las columnas de datos (etiquetadas como fila 202 de encabezado) representa un punto o estado en el proceso radiofarmacéutico. Se muestran datos recogidos de diferentes radiodetectores de actividad (etiquetados como "Detector de Actividad N° N," donde "N" es el número de detector). Estos radiodetectores de actividad miden la radiactividad en sus proximidades. Debe apreciarse que los Detectores de Actividad descritos en la presente memoria están situados en posiciones ejemplares. Pueden usarse más o menos Detectores de Actividad y la ubicación de los Detectores de Actividad puede personalizarse con respecto al sintetizador y el módulo.

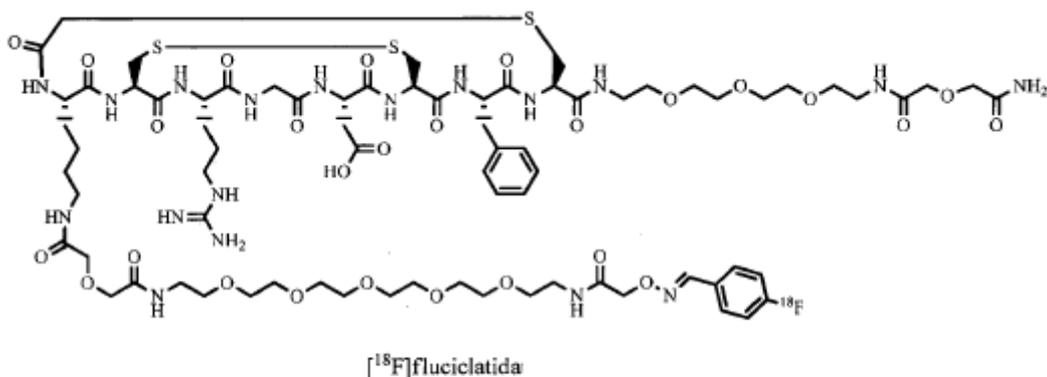
La Figura 3 representa un gráfico de datos de un archivo de recogida de datos de acuerdo con una realización ejemplar. El gráfico 300 representa un gráfico de datos de un archivo de recogida de datos, tal como los datos

representados en el archivo de recogida de datos ejemplar de las Figuras 2A y 2B. El gráfico 300 tiene una leyenda 302. Como puede verse, el gráfico 300 es un gráfico de los datos del Detector de Actividad para los Detectores de Actividad N° 1, 2, 4 y 5. El gráfico 300 puede ser un gráfico de Actividad Medida 304 frente al Tiempo Transcurrido 306. Se proporciona una explicación detallada de un gráfico de un archivo de recogida de datos en la Figura 4 a continuación. Los detalles son igualmente aplicables a otros gráficos de archivo de recogida de datos, tales como el gráfico 300.

La Figura 4 representa un gráfico 400 con una superposición de los componentes del proceso de síntesis de un producto radiofarmacéutico. Como se muestra con la leyenda 402, el gráfico 400 es una representación de la actividad en tres detectores diferentes. El gráfico 400 representa los mismos datos que los representados en el gráfico 300 descrito anteriormente. Los gráficos 300 y 400 representan la actividad durante el proceso de síntesis de un producto radiofarmacéutico. Específicamente, a modo de ejemplo no limitativo, los gráficos 300 y 400 representan un archivo de recogida de datos obtenido durante la síntesis de Fluciclatida.

Se superpone un proceso de síntesis ejemplar de un producto radiofarmacéutico en el gráfico 400, como se muestra en la Figura 4. Debe apreciarse que aunque este proceso ejemplar se describe en términos de producción de Fluciclatida usando ^{18}F , pueden usarse las bases del proceso y los componentes en la producción de otros productos radiofarmacéuticos con las modificaciones apropiadas, como se entiende en la técnica. El proceso comienza con la purificación del $[^{18}\text{F}]$ obtenido, por ejemplo, mediante la reacción nuclear $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ por irradiación de una diana enriquecida con agua ^{18}O al a 95% con un haz de protones de 16,5 MeV en un ciclotrón. La radiactividad se recoge en un cartucho QMA 404 donde el ^{18}F queda atrapado; las impurezas se retiran; y el ^{18}F se eluye posteriormente en la trayectoria 406 en una vasija 408 de reacción. En la vasija 408 de reacción, el ^{18}F se acondiciona en primer lugar a través de una etapa de secado para retirar disolventes incluyendo agua residual, haciendo así al ^{18}F más reactivo. A continuación, en 408a, también en la vasija 408 de reacción, el benzaldehído de 4-trimetilamonio se marca usando el ^{18}F , reemplazando de esta manera el resto 4-trimetilamonio con un ^{18}F . El 4- $[^{18}\text{F}]$ benzaldehído (FBA) resultante se transfiere por la trayectoria 410 a un cartucho MCX 412 para purificación de FBA como se muestra en 412a. El FBA se transfiere por la trayectoria 414 de vuelta a la vasija 408 de reacción y se conjuga en 408b con un precursor de Fluciclatida AH111695 para formar Fluciclatida como se muestra en 408c. Esta reacción se muestra en detalle en el Esquema I, a continuación.





Esquema I

Seguidamente, usando la trayectoria 416, la Fluciclatida se transfiere a y se hace pasar a través del primero de los dos cartuchos SPE 418. La Fluciclatida obtenida a partir del primer cartucho SPE 418 posteriormente migra a un segundo cartucho SPE 420 para purificación adicional (los cartuchos SPE 418 y 420 pueden denominarse también cartuchos tC2 SPE). La Fluciclatida se transfiere en 422 a una jeringa 424 a través de la cual se transfiere en 426 a un vial de recogida de producción (PCV) 428. Aunque en la Figura 4 se muestran dos cartuchos SPE, el sintetizador puede tener uno o más de dos cartuchos SPE y los cartuchos SPE pueden ser de diferentes tipos y configuraciones.

De acuerdo con las realizaciones ejemplares, el Detector de Actividad N° 1 está situado en las proximidades del cartucho QMA, el Detector de Actividad N° 2 está situado en las proximidades de la Vasija del Reactor y el Detector de Actividad N° 5 está situado en las proximidades de la salida del proceso que conduce a una jeringa o un vial de recogida de producción.

La elución de ¹⁸F fuera del cartucho QMA y en el reactor se ilustra por la caída repentina de la línea de trazado del Detector de Actividad N° 1 y el rápido aumento de la línea de trazado del Detector de Actividad N° 2 en la sección 450 del gráfico. El “salto” en la línea de trazado del Detector de Actividad N° 2 después de aproximadamente 1000 s (en la sección 452 del gráfico) está provocado por el aumento de volumen en el reactor cuando el precursor se transfiere al reactor después de la evaporación del disolvente. Este salto ocurre porque la actividad se mueve más cerca del detector cuando aumenta el volumen dentro del reactor. Durante el proceso de marcado, el volumen permanece constante y la pendiente de esta meseta (en la sección 454 del gráfico) ilustra la desintegración del fluoruro [¹⁸F]. El detector de actividad es suficientemente sensible para detectar incluso el “salpicado” dentro del reactor cuando se añade el precursor. La purificación de FBA mediante el cartucho MCX se ilustra por la caída en la línea de trazado del Detector de Actividad N° 2 seguido de una meseta más pequeña durante el periodo en el que el FBA queda atrapado dentro del cartucho MCX, en la sección 456 del gráfico. En otras palabras, no hay un detector localizado en las proximidades del cartucho MCX. La línea de trazado aumenta de nuevo cuando la actividad se transfiere se vuelta al reactor. Debe apreciarse que el tiempo transcurrido representado se refiere al comienzo de la secuencia, no al comienzo de la síntesis global. Después de comenzar una secuencia, un sintetizador puede dejarse al ralentí durante un periodo de tiempo en una etapa dada en espera de fluoruro con retraso eventual. Puede ser necesario comprobar un cuadro de diálogo en el sintetizador antes de proceder. El comienzo del tiempo de la secuencia es cuando se comprueba este cuadro.

Después de la segunda etapa sintética la línea de trazado del Detector de Actividad N° 2 cae cuando el producto se transfiere fuera de los dos cartuchos SPE para la purificación final, como se muestra en la sección 458 del gráfico. Cuando el producto se eluye del cartucho SPE, y se transfiere al vial de recogida de producción, pasa por el Detector de Actividad N° 5.

La Figura 5 representa una representación que muestra cómo cierta información, específicamente la información sobre rendimiento, puede obtenerse a partir de los datos de un archivo de recogida de datos de acuerdo con una realización ejemplar. El gráfico 500 representa una representación similar a la de la Figura 4. El rendimiento global es la suma de la primera etapa 504 de rendimiento y la segunda etapa 506 de rendimiento. Estos valores de rendimiento pueden usarse para evaluar el comportamiento del proceso global, así como para identificar las áreas con problemas del proceso. De acuerdo con las realizaciones ejemplares, puede determinarse un proceso ejemplar o “estándar” con un rendimiento ejemplar para el sistema. Se representan gráficamente los datos resultantes recogidos durante el proceso ejemplar, por ejemplo, las mediciones de los Detectores de Actividad. Puede determinarse el rendimiento como se muestra en la Figura 5.

Este gráfico resultante puede formar una “huella digital” ejemplar para el sistema. Los ciclos posteriores realizados usando el sistema pueden compararse entonces con este proceso ejemplar. Las desviaciones respecto a la huella digital pueden observarse mediante gráficos de los datos de un archivo de recogida de datos como se ha descrito anteriormente. A partir de los análisis de los gráficos en esta comparación, los problemas con el sistema y su proceso pueden identificarse fácilmente y corregirse posteriormente. De acuerdo con las realizaciones ejemplares, si la línea de trazado mostrada en la Figura 3 se considera como la huella digital de un proceso que es óptimo, una línea de trazado posterior (por ejemplo, a partir de un ciclo de síntesis posterior o partir de un instrumento en un sitio diferente) puede compararse con esta. Si la huella digital de la línea de trazado posterior varía significativamente (por ejemplo, más de 2%; más de 5%; más de 10% o más de 15%) en cualquier región (por ejemplo, la región que está cubierta por los detectores 1, 2, 3, 4 o 5), el operario (o el sintetizador automáticamente) puede diagnosticar la etapa de la síntesis que no está transcurriendo apropiadamente. De acuerdo con las realizaciones ejemplares, pueden usarse las variaciones en la primera etapa 504 de rendimiento y la segunda etapa 506 de rendimiento para identificar dónde puede estar ocurriendo un problema en el proceso, ya sea en la etapa de marcado que forma [¹⁸F]FBA; la etapa de conjugación que forma [¹⁸F]fluciclitada; o en cualquier etapa de purificación implicada en el proceso de síntesis.

La Figura 6 representa un conjunto de predicciones de rendimiento de acuerdo con una realización ejemplar. Una tabla 600 representa datos y predicciones de rendimiento. Los datos son ejemplares y no limitativos. De acuerdo con las realizaciones ejemplares, se recopilan datos de varios ciclos de síntesis en la misma máquina, como se muestra en la columna 602. Alternativamente, o concurrentemente, estos datos pueden recopilarse también de varias localizaciones o sitios. Estos sitios pueden estar separados geográficamente y cada sitio opera un proceso radiofarmacéutico en su sintetizador. Los rendimientos predichos, en este caso de varios ciclos en la misma máquina, se dan en la columna 604. Los rendimientos informados se dan en la columna 606. Los rendimientos predichos se calculan basándose en los rendimientos obtenidos a partir de un gráfico, tal como el gráfico 500.

Puede reconocerse que los datos de rendimiento obtenidos a partir de los datos de un archivo de recogida de datos coinciden con el rendimiento informado para el producto radiofarmacéutico. El rendimiento informado se determina por una comparación del primer y segundo rendimientos con el rendimiento global, como se muestra en la Figura 5 anterior. La diferencia entre estas cantidades es el rendimiento porcentual. Debe apreciarse que el proceso puede tener varias etapas y acciones y esta es una comparación ejemplar, puesto que puede necesitarse tener en cuenta etapas y acciones adicionales para determinar el rendimiento global. Es ventajoso poder obtener los datos globales de rendimiento del archivo de recogida de datos del sintetizador, porque esta determinación puede significar que tiene que realizarse en la muestra una menor evaluación de CC, antes de la post-producción para administrar cualquier producto radiofarmacéutico producido a un paciente, ahorrando así tiempo y recursos.

Además, para producir datos se pueden obtener datos de pureza del archivo de recogida de datos. Uno de los detectores no mostrados en las Figuras 4 y 5 es el Detector de Actividad N° 4. Este detector está localizado en las proximidades de los dos cartuchos SPE, como los cartuchos SPE 418 y 420 representados en la Figura 4. Aunque no se muestran los datos de este detector en las Figuras 4 y 5, estos se recogen no obstante durante el ciclo de síntesis. Cuando estos datos se representan gráficamente, pueden obtenerse las líneas de trazado mostradas en las Figuras 7A y 7B. Debe entenderse que estas líneas de trazado son solo ejemplares.

Las Figuras 7A y 7B representan las líneas de trazado 702 y 704, respectivamente, de la actividad del Detector de Actividad N° 4 para una parte de la reacción de síntesis. Ambas figuras contienen gráficos de múltiples líneas de trazado de diferentes ciclos. Por ejemplo, la Figura 7A representa líneas de trazado de múltiples ciclos en un sitio particular, como se indica por la leyenda 702. La Figura 7B muestra tres líneas de trazado diferentes obtenidas mientras los cartuchos SPE se mantenían a tres temperaturas diferentes, como se muestra mediante la leyenda 704. A partir de estas líneas de trazado, puede observarse que los cambios en la actividad medidos a partir de la actividad más alta, o máxima, leída por el Detector de Actividad N° 4 y la actividad mínima leída por el detector, pueden correlacionarse con el nivel de impurezas presente en el producto radiofarmacéutico producido en cualquier ciclo de síntesis dado (hágase referencia a la parte a mano derecha de las líneas de trazado, mostrada mediante la sección 706 de las líneas de trazado). Por ejemplo, en la Figura 7A, cuanto más pequeño es el cambio en la actividad entre el valor máximo de cualquier línea de trazado dada, tal como la sección 710, y el valor mínimo para cualquier línea de trazado dada, tal como la sección 712, se correlaciona con los altos niveles de impurezas. A diferencia de esto, cuanto mayor es el cambio en la actividad entre el valor máximo de cualquier línea de trazado dada, tal como la sección 714, y el valor mínimo para cualquier línea de trazado dada, tal como la sección 716, se correlaciona con los menores niveles de impurezas.

La Figura 7B también representa este comportamiento, en este caso de la síntesis del producto radiofarmacéutico ácido *anti*-1-amino-3-[¹⁸F]fluorociclobutano-1-carboxílico, conocido también como FACBC. La línea de trazado 720, que representa la actividad a 27°C, tiene unas impurezas totales de 106 µg/ml. La línea de trazado 722, que representa la actividad a 30°C, tiene unas impurezas totales de 56 µg/ml, mientras que la línea de trazado 724, que representa la actividad a 28°C, tiene unas impurezas totales de 79 µg/ml. El comportamiento de la línea de trazado representa estos niveles de impureza. A partir de la Figura 7B, puede verse que la distancia desde el punto 730 de la línea de trazado 720 hasta su valor 732 más bajo, es mucho menor que la de cualquiera de los puntos similares de las líneas de trazado 722 y 724 (tal como, por ejemplo, la distancia desde el punto 734 en la línea de trazado 722 y el valor 736 más bajo es mayor que la de la línea de trazado 720. Puede realizarse un análisis similar para la línea

de trazado 724 (estando marcados el punto más alto y el punto más bajo como 738 y 740, respectivamente). Una parte específica de la línea de trazado en un momento específico puede designarse para la medición de los puntos alto y bajo para asegurar la consistencia entre las lecturas para líneas de trazado diferentes.

5 A partir del archivo de recogida de datos pueden obtenerse datos respecto a cómo de efectivos son ciertos procesos durante el ciclo de síntesis. La Figura 8 representa un gráfico 800 de una serie de líneas de trazado que representan una parte de los ciclos que muestran actividad en el Detector de Actividad N° 5 durante la etapa de purificación final de SPE en un sitio particular. El gráfico 800 es ejemplar y no limitativo. Se proporciona una leyenda 802. Una tabla 804 proporciona un resumen del número de ciclo frente al % de recuperación de SPE frente al porcentaje de rendimiento informado.

10 Puede analizarse el comportamiento de las líneas de trazado mostradas en el gráfico 800 y sacarse conclusiones a partir del mismo. Por ejemplo, centrándose en la línea de trazado y los datos correspondientes al ciclo J181 (marcado como 806 en la leyenda 802 y la tabla 804), puede observarse cierto comportamiento. Por ejemplo, la gran variación entre el % de Recuperación SPE y el % de Rendimiento Informado, normalmente es indicativa de un problema en el proceso de síntesis, específicamente en la etapa de marcado (por ejemplo, la etapa que produce [¹⁸F]FBA, cuando el producto radiofarmacéutico en cuestión es [¹⁸F]fluciclatida). En el caso del ciclo J181, en la síntesis de [¹⁸F]fluciclatida, una variación tan grande es indicativa de un problema en la etapa de marcado que produce [¹⁸F]FBA. Debe apreciarse que, en la práctica, se supervisa cada etapa y acción, y pueden detectarse indicaciones anormales. Por ejemplo, puede detectarse un movimiento atípico de la jeringa mediante los archivos de recogida de datos. Los detectores de actividad son capaces de captar la consecuencia o el resultado de una etapa o acción particular durante el proceso de síntesis. De esta manera, puede verse si la acción, por ejemplo, un movimiento atípico de la jeringa, afecta al resultado de la producción.

15 Pueden verse también datos correspondientes a este ciclo en la Figura 6 en 610. Los datos 610 muestran que el ciclo tiene una baja fluoración en la etapa de 45% (representado en la columna de Etiquetado de Rendimiento de la tabla 600). Basándose en esto, la línea de trazado 808 correspondiente a este ciclo en la Figura 8 se comporta de una cierta manera. Por ejemplo, la línea de trazado 808 tiene una mayor actividad que los otros ciclos en la última parte de la Figura 800. Observando un comportamiento de este tipo, pueden hacerse perspicaces observaciones en un proceso de síntesis particular y lo que está sucediendo en cada etapa. Estas y otras observaciones pueden hacerse a partir de un análisis de los datos y las líneas de trazado a partir de los mismos.

20 Cada una de las Figuras 9A-C representa gráficos o líneas de trazado de actividad a partir de tres sitios de producción diferentes basándose en los datos de un archivo de recogida de datos. A modo de ejemplo no limitativo, la Figura 9A representa un ciclo de producción en un sitio en Noruega, la Figura 9B representa un ciclo de producción en un sitio en Suecia y la Figura 9C representa un ciclo de producción en un sitio en Reino Unido. Cada ciclo es un ciclo de producción de Fluciclatida usando un sintetizador que, a modo de ejemplo no limitativo, son los sistemas FASTlab de la presente memoria. Como puede verse en cada Figura, se representan gráficamente los datos correspondientes a los Detectores de Actividad N° 1, 2, 4 y 5, para cada uno. Las leyendas 902, 904 y 906 en cada Figura 9A-C, respectivamente, proporcionan referencia a las líneas de trazado para cada Detector de Actividad. Como puede verse, cada gráfico tiene una estructura y forma similares a las mostradas en las Figuras 3 y 4 descritas anteriormente, puesto que estos gráficos se obtuvieron usando el mismo equipo y proceso que el representado en esas Figuras.

25 Cuando se comparan las Figuras 9A-C, puede verse que hay diferencias en las alturas relativas del pico; por ejemplo, entre las lecturas del Detector de Actividad N° 1 (QMA) y el Detector de Actividad N° 2 (reactor) entre los diferentes sitios de producción y sus sintetizadores específicos. En un caso ideal, las lecturas de los Detectores de Actividad N° 1 y 2 debería ser casi igual, puesto que la cantidad de actividad que entra en el reactor después de la elución de QMA se supone que es casi la misma, puesto que la recuperación de actividad a partir de QMA es > 99%. Se observan también las mismas variaciones entre los Detectores de Actividad N° 2 y 5. Las diferencias entre los Detectores de Actividad N° 2 y 5 se usan para las predicciones de rendimiento global (como se ha descrito anteriormente). Por lo tanto, la imprecisión de estos dos detectores afecta a la precisión de la predicción de rendimiento. En los datos dados en la Figura 6 (que representan datos correspondientes a la Figura 9A), se observa la correlación entre los rendimientos estimados e informados. Sin embargo, cuando se realizan las mismas estimaciones en otros sintetizadores, por ejemplo, las Figuras 9B y 9C, se observa el efecto de las variaciones entre los Detectores de Actividad N° 2 y 5. La Figura 10 incluye estos datos. La Figura 10 representa una tabla de datos correspondiente a los gráficos de las Figuras 9A-C. Los datos 1002 etiquetados como "NMS" corresponden a la Figura 9A; los datos 1004 etiquetados como "UI" corresponden a la Figura 9B; y los datos 1006 etiquetados como "TGC" corresponden a la Figura 9C. Las diferencias en los datos de rendimiento pueden atribuirse a las diferencias en las mediciones del Detector de Actividad.

30 Como se observa en la Figura 10, la precisión de la predicción del rendimiento varía entre sitios y sintetizadores particulares. Para usar los datos para el análisis de la producción del sintetizador para resolución de problemas u otras investigaciones, se extraen del sintetizador los datos de los archivos de recogida de datos, por ejemplo, archivos de registro (como se ha descrito anteriormente) y se analizan. Se crean gráficos, tales como los de las Figuras 9A-C. Sin embargo, puesto que hay variaciones entre los sintetizadores, incluso en el mismo sitio, el análisis de los datos puede que no sea directamente comparable. La tendencia de la actividad puede ser una herramienta

útil para supervisar el comportamiento de la reacción.

Se describe un método para corregir las mediciones del detector de actividad en una secuencia de sintetizador básica donde se hace pasar una cantidad de actividad conocida por las proximidades de los diferentes Detectores de Actividad. Esto se consigue emparejando un módulo con el sintetizador (como se haría si se estuviera realizando un ciclo de producción). El módulo puede ser un módulo configurado específicamente para soportar las mediciones requeridas o puede usarse un módulo de producción, posiblemente con modificaciones. No se requieren reacciones químicas. Las operaciones requeridas son atrapamiento y elución del cartucho QMA con un volumen conocido de forma precisa, seguido del movimiento de la disolución de ^{18}F -fluoruro eluida alrededor del módulo usando los movimientos de la jeringa y presión de gas. Puede calcularse entonces un factor de correlación para cada detector como se muestra en el siguiente ejemplo.

Cuando llega la actividad desde el ciclotrón, la actividad se mide de forma precisa en una cámara de iones. Para fines de ilustración, la actividad neta transferida al sintetizador en este ejemplo es de 100 GBq. En el sintetizador, el Detector de Actividad N° 1 lee 80 GBq, el Detector de Actividad N° 2 lee 110 GBq y el Detector de Actividad N° 5 lee 90 GBq. Las lecturas se ajustan entonces para desintegración. Para simplificar el presente ejemplo, no se incluye la corrección de la desintegración. Basándose en las lecturas, los factores de correlación para este sintetizador particular entonces serían:

- Factor de correlación para el Detector de Actividad N° 1: $100/80 = 1,25$
- Factor de correlación para el Detector de Actividad N° 2: $100/110 = 0,91$
- Factor de correlación para el Detector de Actividad N° 5: $100/90 = 1,11$

Por supuesto, pueden obtenerse datos para los otros detectores, incluyendo cualquier detector adicional situado de forma personalizada, de la misma manera, y pueden calcularse sus factores de correlación. Los factores de correlación pueden usarse entonces durante el análisis de los datos del archivo de recogida de datos. Esta metodología no requiere una modificación en la programación del sistema del sintetizador, aunque se contempla que la programación pueda modificarse para que los factores de correlación se determinen y apliquen automáticamente. Debe apreciarse que el cálculo podría ser una parte de un montaje de fabricación de un trazador PET, puesto que la comprobación del detector es sencilla. Esta operación podría repetirse en una base regular para observar si fuera necesario calibrar los detectores. Esta operación puede repetirse con diferentes actividades para controlar la linealidad del radiodetector. Además, esta operación puede realizarse a través de múltiples sitios y, usando los factores de correlación, pueden compararse las lecturas de actividad del detector a través de estos múltiples sitios. Debe apreciarse también que pueden calcularse factores de correlación adicionales para comparar los datos de los sintetizadores con otras líneas de referencia o patrones.

La Figura 11 representa un gráfico o línea de trazado de actividad para un sintetizador automatizado en un sitio de producción después de la calibración de los detectores del sintetizador. Puede observarse que las alturas relativas del pico, por ejemplo, entre las lecturas del Detector de Actividad N° 1 (QMA) y el Detector de Actividad N° 2 (reactor), dan lecturas del detector después de la calibración que son consistentes con la transferencia de actividad a través del proceso de síntesis. La lectura a partir del Detector de Actividad N° 1 es mayor que la lectura para el Detector de Actividad N° 2, que muestra tanto desintegración radiactiva como pérdidas de actividad cuando se realiza el proceso de síntesis. Esta calibración relativa correcta de los detectores permite cálculos de rendimiento más precisos u otras deducciones basadas en las lecturas de actividad del detector.

Aunque la descripción anterior incluye detalles y ejemplos específicos, debe entenderse que estos se han incluido con fines de explicación únicamente, y que no deben interpretarse como limitaciones de la presente invención.

Aunque anteriormente se han mostrado y descrito particularmente algunas realizaciones, se apreciará que un experto en la materia podrá efectuar variaciones y modificaciones sin alejarse del alcance de la invención. Adicionalmente, un experto habitual en la materia reconocerá que tales procesos y sistemas no necesariamente están restringidos a las realizaciones específicas descritas en la presente memoria. Otras realizaciones, combinaciones de las presentes realizaciones, y usos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la materia tras la consideración de la memoria descriptiva y la realización práctica de la invención descrita en la presente memoria. La memoria descriptiva y los ejemplos deben considerarse ejemplares.

REIVINDICACIONES

1. Un método para realizar radiosíntesis con un radiosintetizador automatizado, teniendo el radiosintetizador un número de detectores de actividad individuales asociados operativamente con este, que comprende las etapas de:

- 5 proporcionar un patrón de calibración que comprende una fuente de radiación gamma que tiene tanto una actividad conocida como un factor de correlación de desintegración con el tiempo conocido en las proximidades de cada detector de actividad del radiosintetizador a intervalos de tiempo definidos;
 registrar los datos de actividad de cada detector de actividad puesto que dicho patrón de calibración está en las proximidades de los mismos;
 determinar el factor de correlación C_f para cada detector de actividad individual como

10
$$C_f = (x/y) * z$$

donde x es la actividad conocida de dicho patrón de calibración, y son los datos de actividad registrados en el detector de actividad individual particular, y z es una desintegración definida por el factor de correlación de desintegración con el tiempo para dicho patrón de calibración; y

- 15 sintetizar un trazador con el radiosintetizador, en el que la etapa de síntesis incluye además la etapa de aplicar el factor de correlación C_f determinado para cada detector de actividad individual a lecturas de actividad de ese detector de actividad individual que se detectan a medida que se sintetiza el trazador.

2. El método de la reivindicación 1, en el que dicha fuente de radiación gamma es un isótopo emisor de positrones.

3. El método de la reivindicación 1, que comprende además la etapa de construir un archivo de recogida de datos que comprende un conjunto de datos registrados a intervalos de un segundo en cada detector de actividad durante la síntesis de un producto radiofarmacéutico.
- 20

4. El método de la reivindicación 1, en el que el cálculo de los factores de correlación C_f para cada detector de actividad se realiza automáticamente.

5. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa de proporcionar el patrón de calibración comprende además la etapa de conectar un módulo al sintetizador, incluyendo dicho módulo válvulas y conductos para conducir el patrón de calibración a través de cada detector de actividad, en el que dicho módulo es operable por el radiosintetizador.
- 25

6. El método de la reivindicación 1, en el que dicho patrón de calibración se dirige a un cartucho QMA en las proximidades de un primer detector de actividad del sintetizador.

7. Un medio de almacenamiento legible por ordenador no transitorio que comprende un código de programa legible por ordenador que incluye instrucciones para determinar el factor de correlación de al menos un detector de actividad en un radiosintetizador, en el que la ejecución del código de programa legible por ordenador provoca que un procesador lleve a cabo la etapa de aplicación de la reivindicación 1.
- 30

8. Un medio de almacenamiento legible por ordenador no transitorio de la reivindicación 7, que comprende además un código de programa legible por ordenador que incluye instrucciones para aplicar el factor de correlación determinado por el al menos un detector de actividad en un radiosintetizador, en el que la ejecución del código de programa legible por ordenador provoca que un procesador lleve a cabo la etapa de determinación de la reivindicación 1.
- 35

9. Un método para calibrar un radiosintetizador automatizado, teniendo el radiosintetizador un número de detectores de actividad individuales asociados operativamente con este, que comprende las etapas de:

- 40 proporcionar un patrón de calibración que comprende una fuente de radiación gamma que tiene tanto una actividad conocida como un factor de correlación de desintegración con el tiempo conocido en las proximidades de cada detector de actividad del radiosintetizador a intervalos de tiempo definidos;
 registrar los datos de actividad de cada detector de actividad puesto que dicho patrón de calibración está en las proximidades de los mismos;
 determinar el factor de correlación C_f para cada detector de actividad individual como

45
$$C_f = (x/y) * z$$

donde x es la actividad conocida de dicho patrón de calibración, y son los datos de actividad registrados en el detector de actividad individual particular, y z es una desintegración definida por el factor de correlación de desintegración con el tiempo para dicho patrón de calibración.

10. El método de la reivindicación 9, en el que dicha fuente de gamma es un isótopo emisor de positrones.

- 50 11. El método de la reivindicación 9, que comprende además la etapa de aplicar el factor de correlación a las lecturas de actividad de cada detector de actividad individual registradas durante una operación de síntesis en la que se sintetiza un trazador.

12. El método de la reivindicación 9, que comprende además la etapa de construir un archivo de recogida de datos que comprende un conjunto de datos registrados a intervalos de un segundo en cada detector de actividad durante la síntesis de un producto radiofarmacéutico.
- 5 13. El método de la reivindicación 9, en el que la etapa de proporcionar el patrón de calibración comprende además la etapa de conectar un módulo al sintetizador, incluyendo dicho módulo válvulas y conductos para conducir el patrón de calibración a través de cada detector de actividad, en el que dicho módulo es operable por el radiosintetizador.
14. El método de la reivindicación 9, en el que dicho patrón de calibración se dirige a un cartucho QMA en las proximidades de un primer detector de actividad del sintetizador.
- 10 15. Un medio de almacenamiento legible por ordenador no transitorio que comprende un código de programa legible por ordenador que incluye instrucciones para determinar el factor de correlación de al menos un detector de actividad en un radiosintetizador, en el que la ejecución del código de programa legible por ordenador provoca que un procesador lleve a cabo la etapa de determinación de la reivindicación 9.

15

FIG. 1

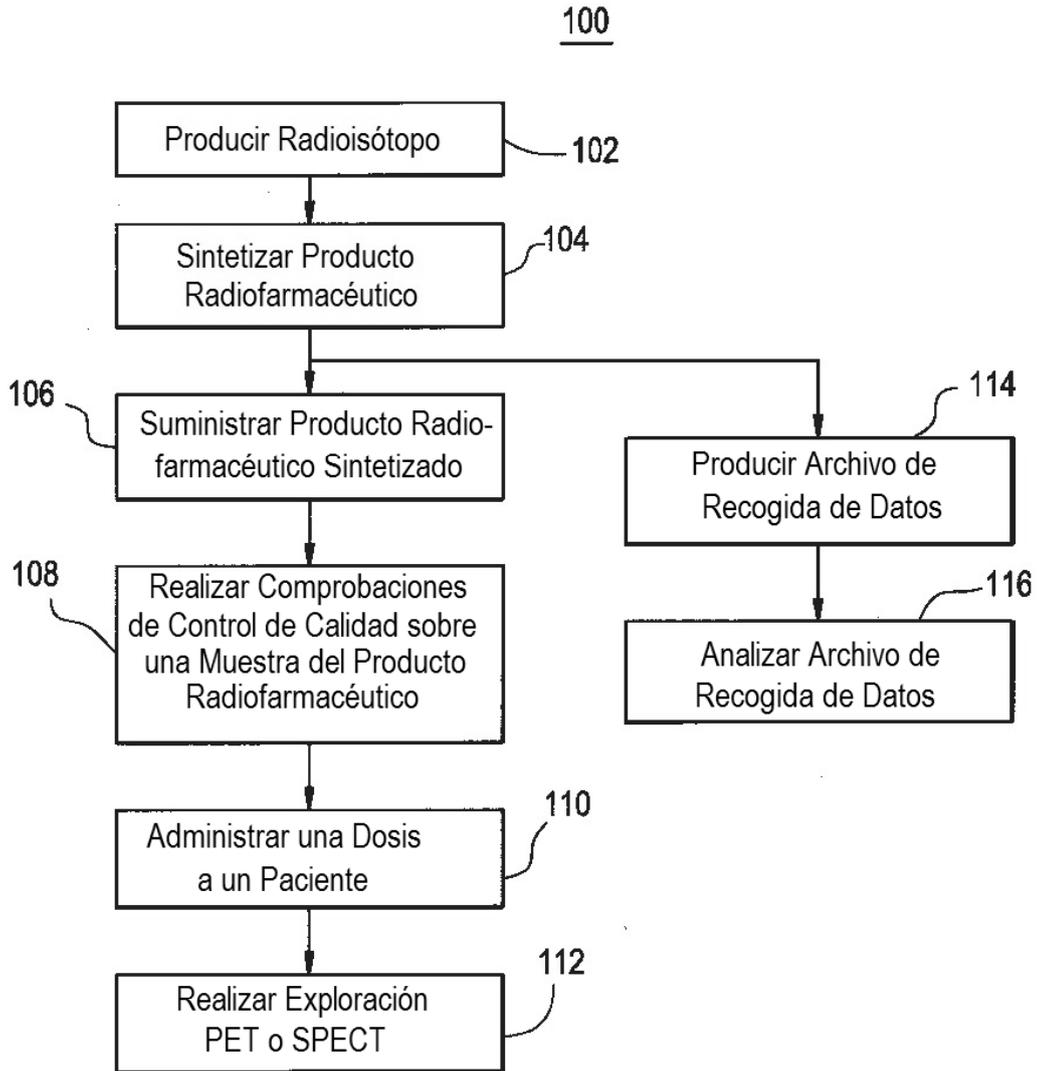


FIG. 2A

200A

202

Sello de Tiempo	Segundos	Valor de consigna del calent. del reactor	Temp. del calentador del reactor	Valor de consigna de presión de N2 (en mbar)	Medida de presión de N2 (en mbar)	Valor de consigna de vacío (en mbar)	Medida de vacío (en mbar)
9/29/2010 8:56:03 A	1	0	26	500	736	400	226
9/29/2010 8:56:04 A	2	0	26	500	529	400	337
9/29/2010 8:56:05 A	3	0	26	500	513	400	427
9/29/2010 8:56:06 A	4	0	26	500	511	400	412
9/29/2010 8:56:07 A	5	0	26	500	507	400	431
9/29/2010 8:56:08 A	6	0	26	500	504	400	430
9/29/2010 8:56:09 A	7	0	26	500	501	400	429
9/29/2010 8:56:10 A	8	0	26	500	499	400	429
9/29/2010 8:56:11 A	9	0	26	500	507	400	428
9/29/2010 8:56:12 A	10	0	26	500	512	400	428
9/29/2010 8:56:13 A	11	0	26	500	510	400	428
9/29/2010 8:56:14 A	12	0	26	500	508	400	427
9/29/2010 8:56:15 A	13	0	26	500	506	400	427
9/29/2010 8:56:16 A	14	0	26	500	505	400	427
9/29/2010 8:56:17 A	15	0	26	500	504	400	426
9/29/2010 8:56:18 A	16	0	26	500	502	400	426
9/29/2010 8:56:19 A	17	0	26	500	501	400	426
9/29/2010 8:56:20 A	18	0	26	500	499	400	425
9/29/2010 8:56:21 A	19	0	26	500	498	400	425
9/29/2010 8:56:22 A	20	0	26	500	516	400	421
9/29/2010 8:56:23 A	21	0	26	500	510	400	414
9/29/2010 8:56:24 A	22	0	26	500	502	400	408
9/29/2010 8:56:25 A	23	0	26	500	505	400	408
9/29/2010 8:56:26 A	24	0	26	500	504	400	398
9/29/2010 8:56:27 A	24	0	26	500	504	400	429
9/29/2010 8:56:28 A	26	0	26	500	500	400	422
9/29/2010 8:56:29 A	27	0	26	500	512	400	417
9/29/2010 8:56:30 A	28	0	26	500	501	400	413
9/29/2010 8:56:31 A	29	0	26	500	511	400	409
9/29/2010 8:56:32 A	30	0	26	500	500	400	405
9/29/2010 8:56:33 A	31	0	26	500	510	400	400
9/29/2010 8:56:34 A	32	0	26	500	499	400	425
9/29/2010 8:56:35 A	33	0	26	500	508	400	423
9/29/2010 8:56:36 A	34	0	26	500	497	400	418
9/29/2010 8:56:37 A	35	0	26	500	506	400	413
9/29/2010 8:56:38 A	36	0	26	500	496	400	409
9/29/2010 8:56:39 A	37	0	26	500	504	400	405

FIG. 2B

202B

202

Valor consigna jeringa Nº 1	Medida jeringa Nº 1	Valor consigna jeringa Nº 2	Medida jeringa Nº 2	Valor consigna jeringa Nº 3	Medida jeringa Nº 3	Detector de Actividad Nº 1	Detector de Actividad Nº 2	Detector de Actividad Nº 3	Detector de Actividad Nº 4	Detector de Actividad Nº 5
0	0	0	0	0	0	3750	3988	-1	222	214
0	0	0	0	0	0	3830	3941	-1	237	222
0	0	0	0	0	0	3885	3949	-1	222	222
0	0	0	0	0	0	5051	3877	-1	222	229
0	0	0	0	0	0	8437	3750	-1	222	229
0	0	0	0	0	0	11458	3663	-1	222	222
0	0	0	0	0	0	15376	3584	-1	237	222
0	0	0	0	0	0	18825	3497	-1	253	214
0	0	0	0	0	0	22513	3401	-1	253	206
0	0	0	0	0	0	26375	3306	-1	229	206
0	0	0	0	0	0	30411	3156	-1	229	206
0	0	0	0	0	0	34495	3045	-1	229	206
0	0	0	0	0	0	38682	2942	-1	253	198
0	0	0	0	0	0	42901	2799	-1	253	182
0	0	0	0	0	0	47135	2688	-1	237	174
0	0	0	0	0	0	51426	2561	-1	237	174
0	0	0	0	0	0	55716	2434	-1	229	182
0	0	0	0	0	0	60093	2299	-1	222	190
0	0	0	0	0	0	64470	2212	-1	222	190
0	0	0	0	0	0	67214	2188	-1	214	198
0	0	0	0	0	0	67936	2188	-1	222	214
0	0	0	0	0	0	68134	2180	-1	222	206
0	0	0	0	0	0	68198	2188	-1	222	206
0	0	0	0	0	0	68245	2188	-1	222	206
0	0	0	0	0	0	68261	2188	-1	214	206
0	0	0	0	0	0	68269	2188	-1	214	214
0	0	0	0	0	0	68277	2188	-1	222	198
0	0	0	0	0	0	68285	2180	-1	214	206
0	0	0	0	0	0	68245	2188	-1	222	206
0	0	0	0	0	0	68190	2188	-1	229	222
0	0	0	0	0	0	68237	2188	-1	222	214
0	0	0	0	0	0	68237	2188	-1	237	206
0	0	0	0	0	0	68237	2180	-1	222	198
0	0	0	0	0	0	68174	2188	-1	222	206
0	0	0	0	0	0	68190	2196	-1	222	198
0	0	0	0	0	0	68190	2188	-1	222	198
0	0	0	0	0	0	68198	2180	-1	222	206

FIG. 3

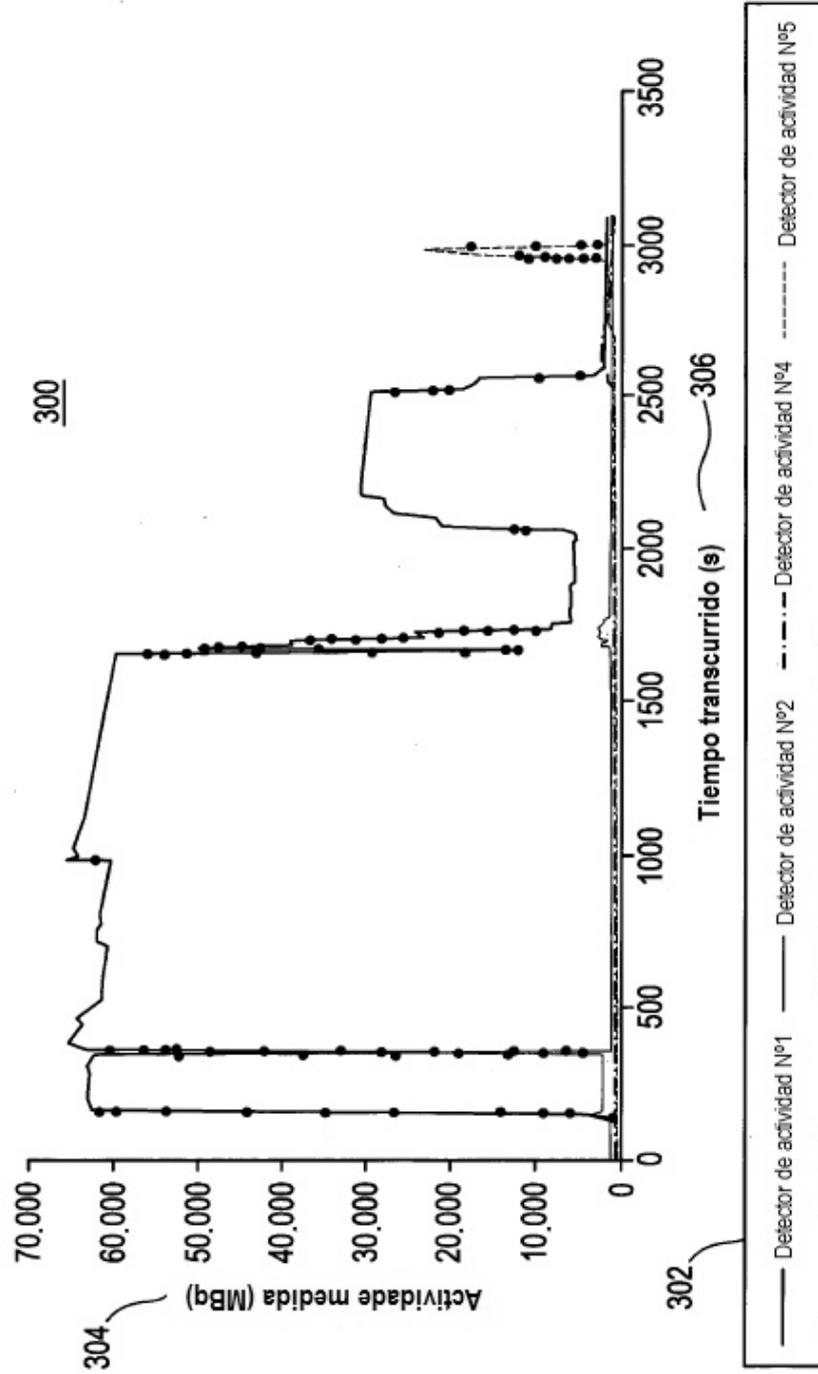


FIG. 4

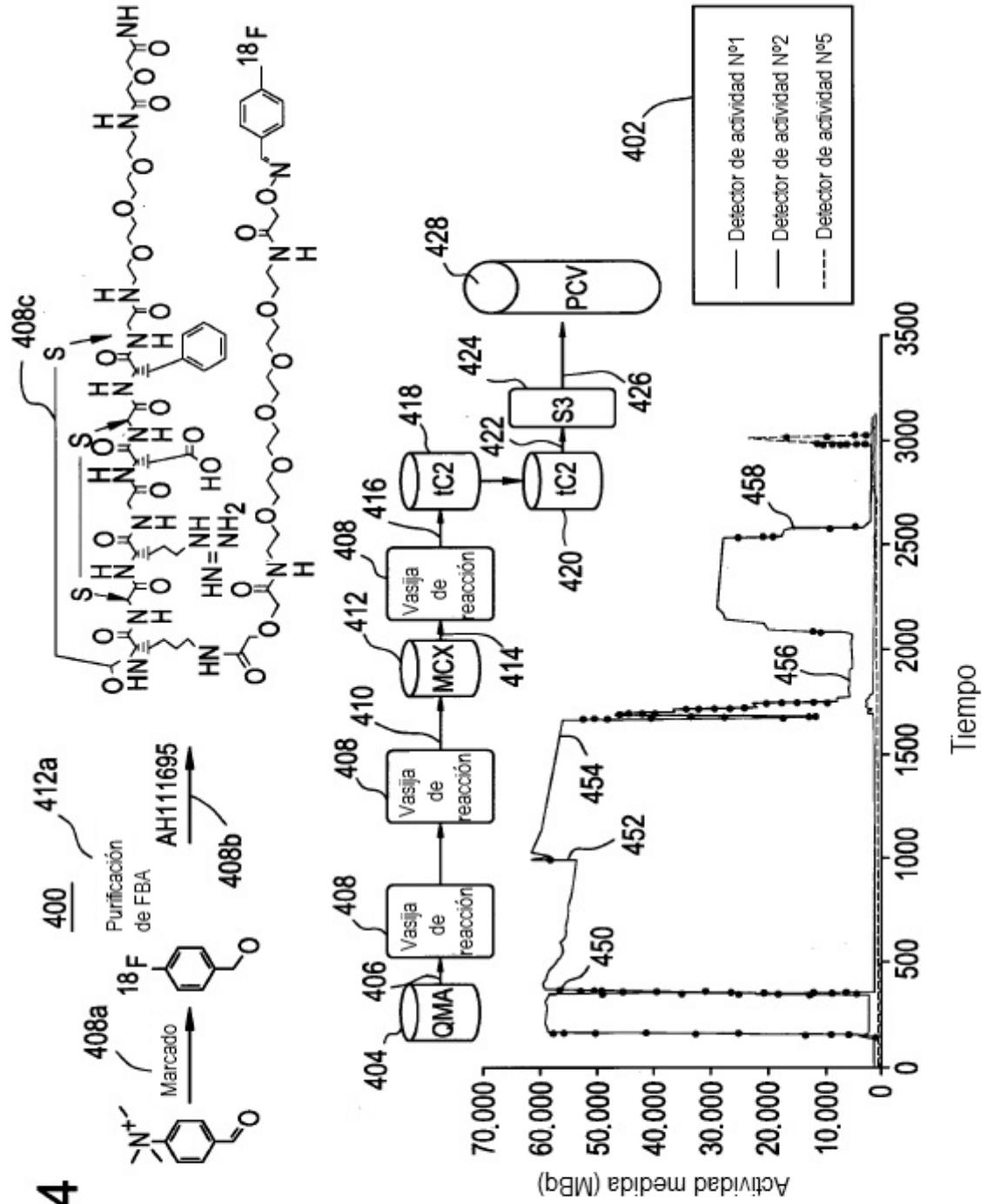


FIG. 5

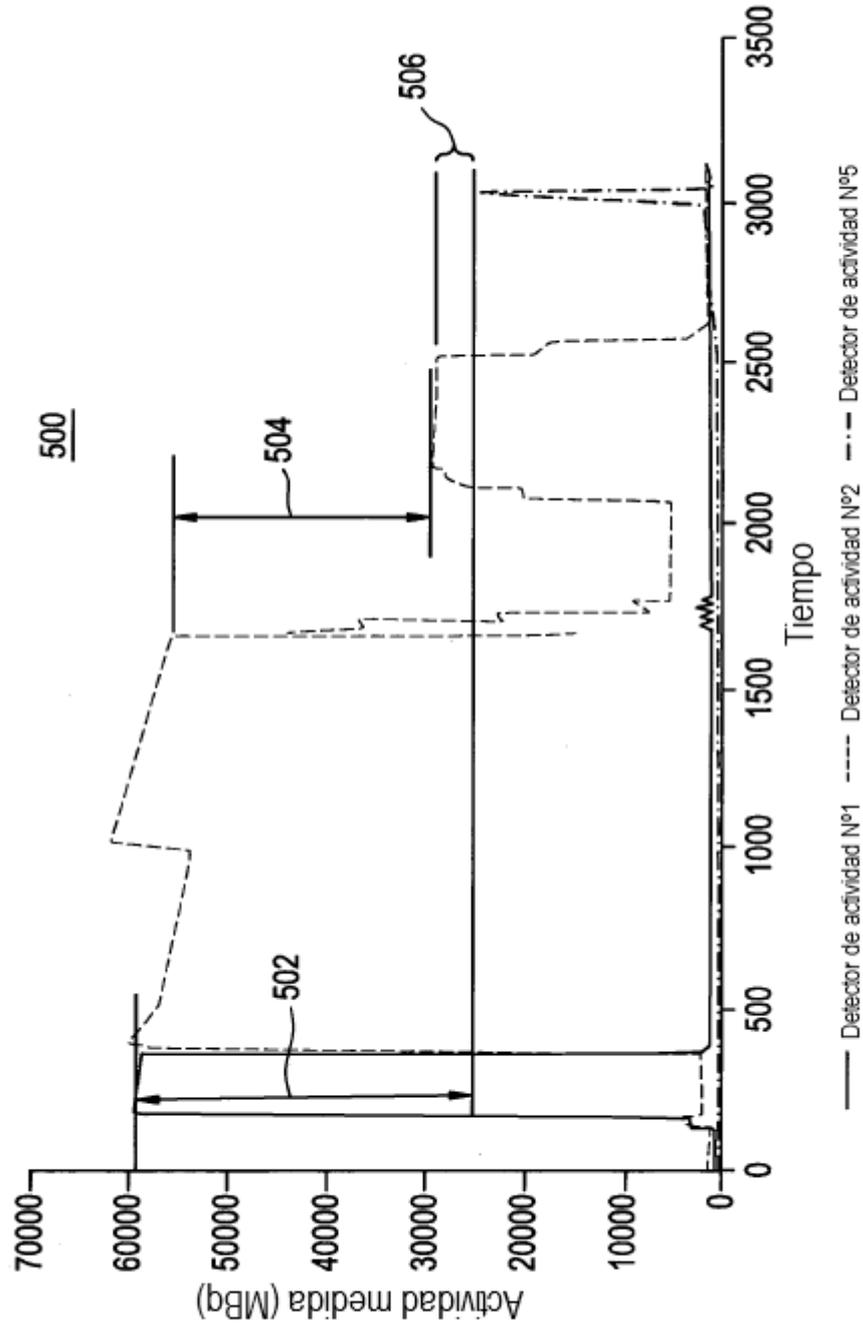


FIG. 6

600

604

602	SoS (QMA) (MBq)	Diferencia QMA entrante medida (MBq)	SoL N°2 (MBq)	SoL N°2 (MBq)	EoL N°2 (MBq)	SoCN°2 (MBq)	Rendimiento marcado	EoS N°2 (MBq)	Rendim. etapa conjugación	Rendimiento bruto, actividad	Señal de pico N°5 (MBq)	Recuperación SPE (%)	Rendim. EOP, sin corrección RCP	Rendim. informado (%)
NMS J177	54380	13390	55627	51752	28708	27882	51,6%	27882	97,1%	51,3%	23147	83,0%	42,6%	40,0
NMS J178	57056	10474	57008	53178	27707	26896	48,6%	26896	97,1%	47,1%	23401	87,0%	41,0%	40,5
NMS J179	55222	11608	56807	52631	27404	26547	48,2%	26547	96,9%	48,1%	22433	84,5%	40,6%	38,6
NMS J180	60945	10577	61073	57038	29042	28731	47,6%	28731	98,9%	47,1%	18925	65,9%	31,1%	31,4
NMS J181	57056	10484	56340	52457	25280	24400	44,9%	24400	96,5%	42,8%	20263	83,0%	35,5%	34,3
NMS J186	59937	9907	59883	56166	29899	28739	49,9%	28739	96,1%	47,9%	26104	90,8%	43,6%	42,6
NMS J187	59300	10216	60497	54990	29467	28466	48,7%	28466	96,6%	48,0%	24576	86,3%	41,4%	40,9
NMS J188	62952		64312	59488	30544	29391	47,5%	29391	96,2%	46,7%	22948	78,1%	36,5%	36,0

610

606

FIG. 7A

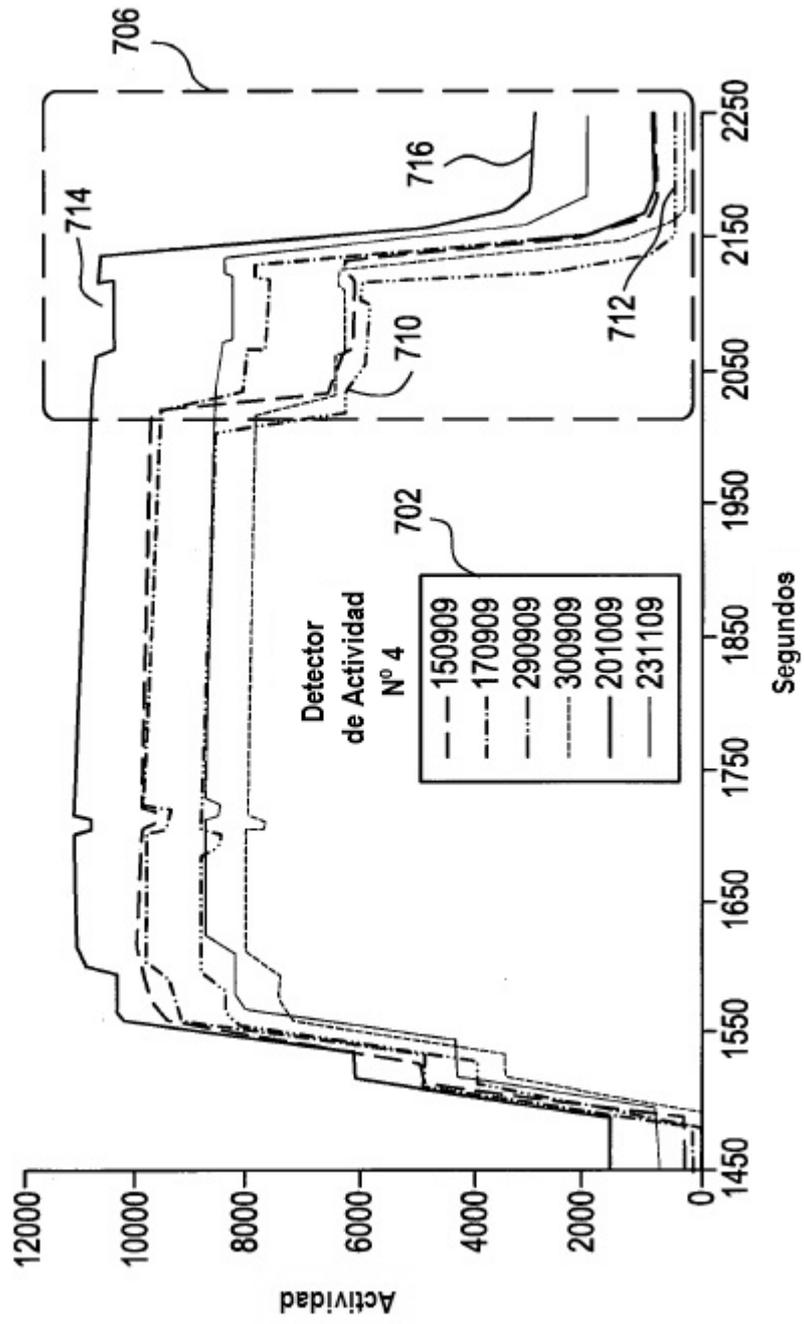


FIG. 7B

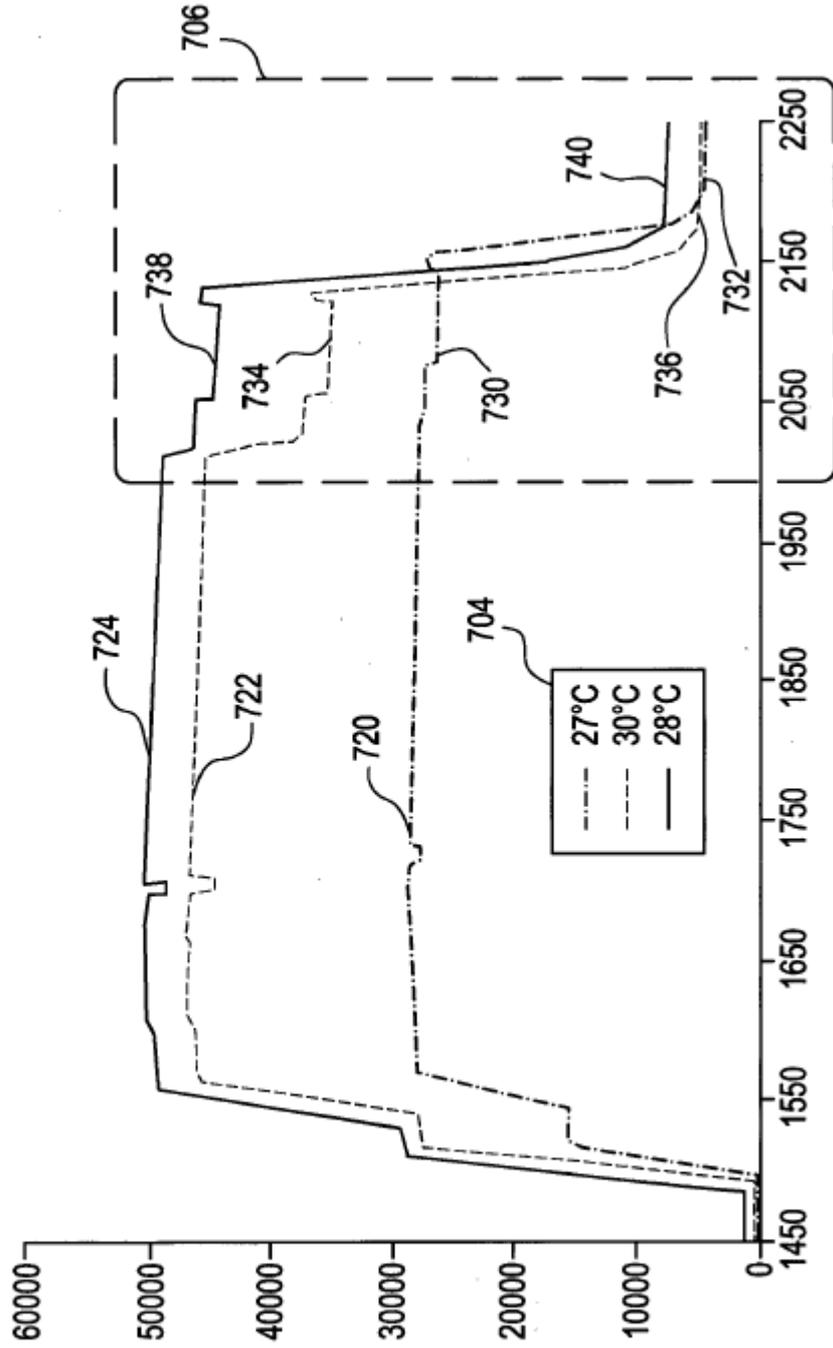


FIG. 8

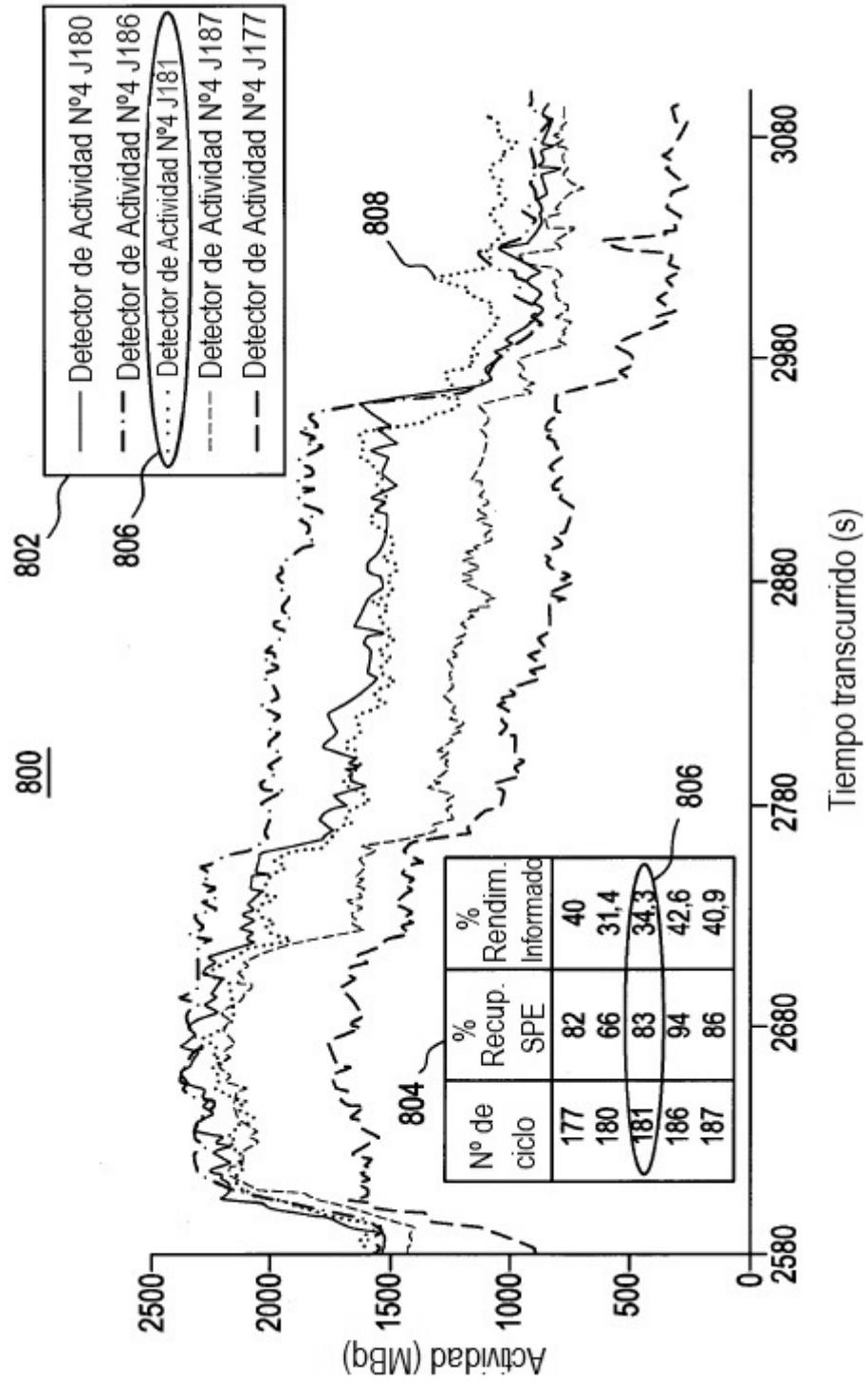


FIG. 9A

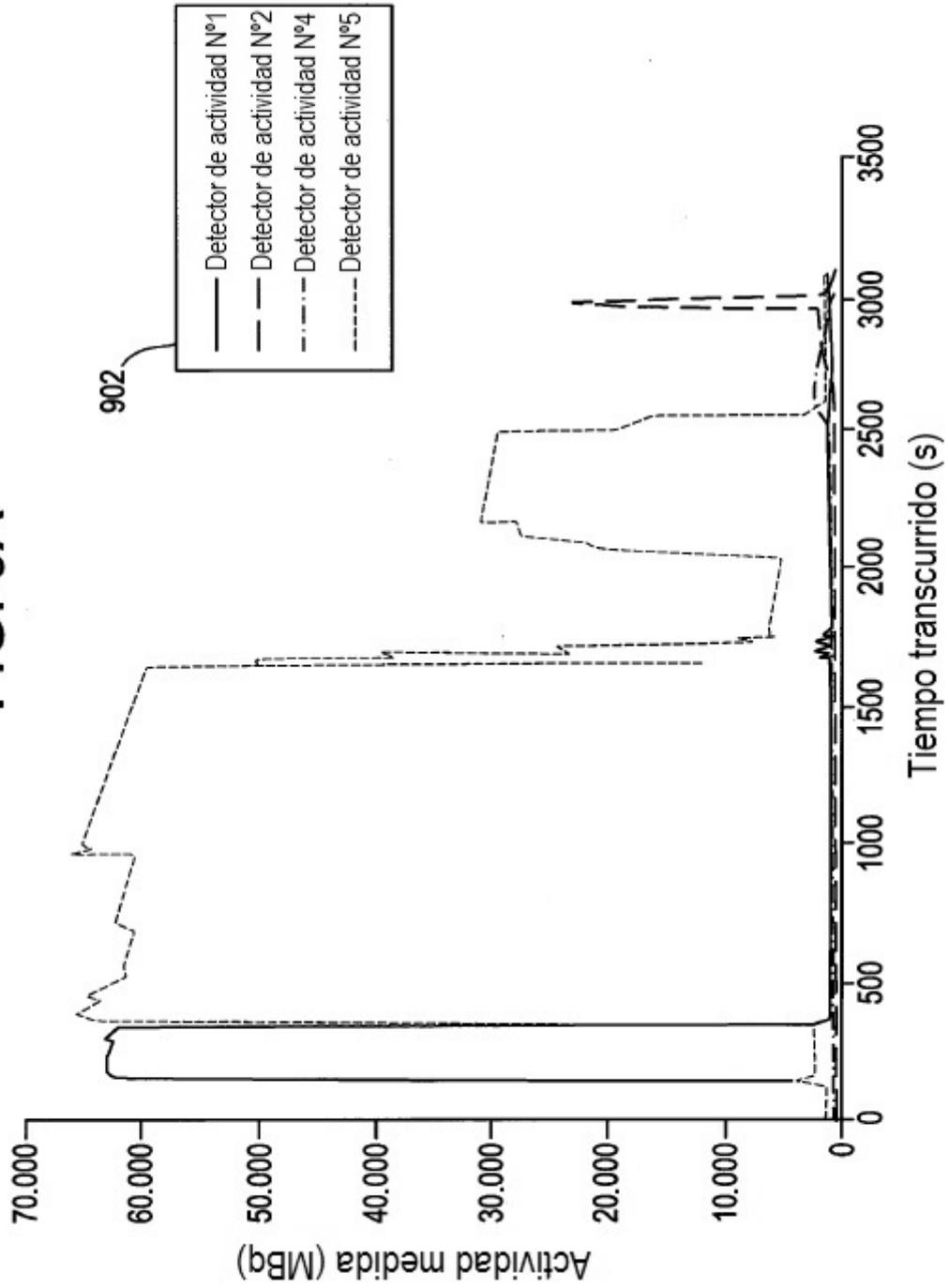
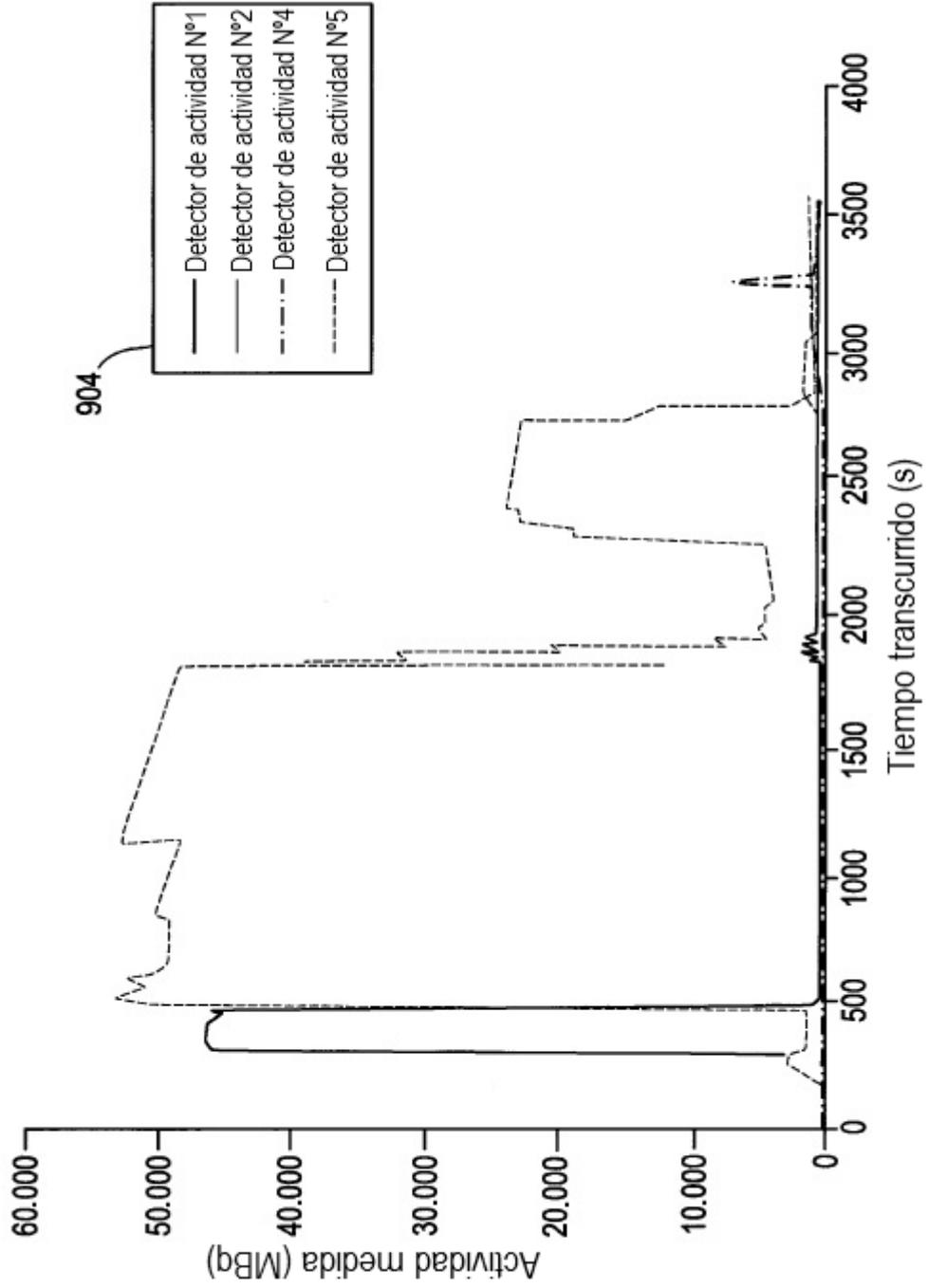


FIG. 9B



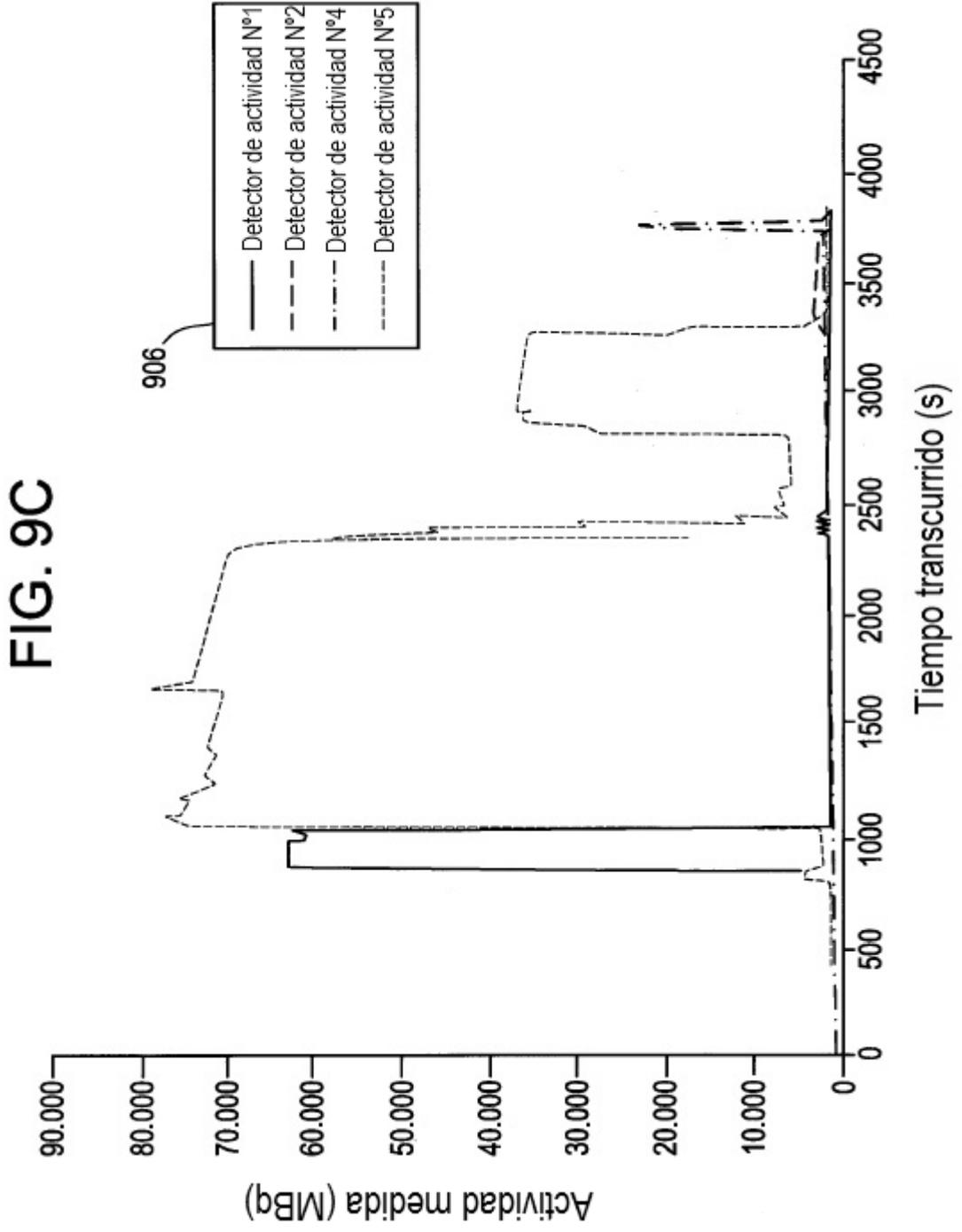


FIG. 10

DATOS obtenidos solo de archivos de registro									
	SoS (QMA) (MBq)	Diferencia QMA entrante medida (MBq)	SoL N°2 (MBq)	Señal de pico N°5 (MBq)	Recuperación SPE (%)	Rendim. EOP, sin corrección RCP	Rendim. informado (%)	Diferencias relativas entre rendimientos estimados e informados %	
	(MBq)	(MBq)	(MBq)	(MBq)					
NMS J177	54380	13390	55627	23147	83,0%	42,6%	40,0	-6,4	
NMS J178	57056	10474	57008	23401	87,0%	41,0%	40,5	-1,3	
NMS J179	55222	11608	56807	22433	84,5%	40,6%	38,6	-5,3	
NMS J180	60945	10577	61073	18925	65,9%	31,1%	31,4	1,2	
NMS J181	57056	10484	56340	20263	83,0%	35,5%	34,3	-3,5	
NMS J186	59937	9907	59883	26104	90,8%	43,6%	42,6	-2,2	
NMS J187	59300	10216	60497	24576	86,3%	41,4%	40,9	-1,3	
NMS J188	62952		64312	22948	78,1%	36,5%	36,0	-1,3	
UI 11014	70694		78500	9411	27,2%	13,3%	17,9	25,6	
UI 11015	70228		81750	12859	35,7%	18,3%	25,6	28,5	
UI 11016	46265		52346	6793	29,5%	14,7%	22,3	34,2	
TGC 00316	62588		74457	22238	62,2%	35,5%	38,7	8,2	

1002

1004

1006

FIG. 11

