



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 305 769**

51 Int. Cl.:  
**C07B 59/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04731136 .0**

86 Fecha de presentación : **05.05.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1620373**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **01.02.2006**

54 Título: **Dispositivo y procedimiento para la fluoración nucleófila.**

30 Prioridad: **07.05.2003 DE 103 20 552**  
**09.05.2003 US 468963 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.11.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.11.2008**

73 Titular/es:  
**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft**  
**Müllerstrasse 178**  
**13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es: **Maeding, Peter y**  
**Fuechtner, Frank**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 305 769 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**

Dispositivo y procedimiento para la fluoración nucleófila.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la fluoración nucleófila de una sustancia, en particular para la síntesis de una sustancia marcada con  $^{18}\text{F}$  para el análisis mediante un tomógrafo de emisión de positrones.

**10 Antecedentes de la invención**

La tomografía de emisión de positrones (PET) es una técnica de medicina nuclear que utiliza productos radiofarmacéuticos formados por moléculas biológicamente relevantes marcados con isótopos que emiten positrones. PET se utiliza para analizar procesos metabólicos y procesos fisiológicos. En comparación con otros procesos diagnósticos, tal como por ejemplo la tomografía basada en ordenador, o investigaciones con ayuda de resonancia magnética, PET suministra información adicional debido a la utilización del análisis de la irradiación de radioisótopos de corta vida de elementos en el cuerpo humano. Los radiofármacos PET participan en reacciones bioquímicas en el cuerpo en una dosificación no crítica para el cuerpo humano.

La utilización de PET depende en gran medida de la disponibilidad de radiofármacos no tóxicos. Uno de los radioisótopos preferidos es el fluoro-18 ( $^{18}\text{F}$ ) ya que su energía de desintegración de 0,64 MeV permite una alta resolución inherente durante las mediciones PET. El  $^{18}\text{F}$  además presenta una vida media ventajosa de 109,8 min. Hasta ahora se ha utilizado con éxito en particular la 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ FDG). Este radioisótopo se utiliza en todo el mundo para una amplia gama de aplicaciones.  $^{18}\text{F}$ FDG es un compuesto de azúcar marcado con  $^{18}\text{F}$  que puede administrarse a un paciente sin problemas. Las células cancerígenas crecientes, el cerebro o el miocardio procesan  $^{18}\text{F}$ FDG sin problemas. Debido a las características descritas de  $^{18}\text{F}$ FDG, éste se utiliza con éxito en la medicina nuclear. La utilización de PET en aplicaciones clínicas ha dado lugar a un desarrollo de dispositivos para la síntesis de radiofármacos tal como por ejemplo  $^{18}\text{F}$ FDG.

La publicación de N. Satyamurthy: *Electronic Generators for the Production of Positron-Emitter labeled Radiopharmaceuticals: Where would PET be without them?*, *Clinical Positron Imaging*, vol. 2, n° 5, páginas 233-253, 1999, describe diferentes dispositivos para la síntesis automatizada de FDG de forma sinóptica.

La patente US n° 5.932.178 da a conocer un módulo para la síntesis de FDG que comprende una columna llenada con una resina catalizadora y provisto de un soporte de polímero. La patente US n° 5.808.020 se conoce una célula de reacción óptica y una fuente de luz para procedimientos para la síntesis de trazadores radiactivos marcados con  $^{18}\text{F}$  utilizando fluoruro  $^{18}\text{F}$ .

La publicación de S. A. Toorongian *et. al.*: "Routine Production of 2-Deoxy-2- $^{18}\text{F}$ fluoro-D-glucose by Direct Nucleophilic Exchange on a Quaternary 4-Aminopyridinium Resin" ("Producción rutinaria de 2-desoxi-2- $^{18}\text{F}$ fluoro-D-glucosa por intercambio nucleofílico directo en una resina de 4-aminopiridinio cuaternario"), *Nucl. Med. Biol.*, Vol. 17, n° 3, describe un procedimiento para la fluoración nucleófila. La secuencia de la reacción de marcado se observa mediante la disminución de la radiactividad en una cámara de ionización.

Por el documento WO 02/36581 se conocen nuevos radiofármacos que se unen al receptor CCR1, que ocurre en combinación con la enfermedad de Alzheimer en el cerebro de pacientes.

Debido a la búsqueda de nuevos radiofármacos adecuados, basados en nuevos procedimientos de síntesis, existe una demanda de dispositivos que puedan utilizarse para la síntesis de radiofármacos.

**50 Descripción de la invención**

Por tanto, el objetivo de la invención es indicar un dispositivo y un procedimiento mejorados para la fluoración nucleófila que permita la síntesis en función de la aplicación de sustancias fluoradas nucleófilamente de tal manera que es apta para aplicaciones clínicas flexibles.

Dicho objetivo se alcanza, según la invención, por medio de un dispositivo según la reivindicación 1 independiente y un procedimiento según la reivindicación 8 independiente.

Un dispositivo utilizado para la fluoración nucleófila de una sustancia, en particular para la síntesis de una sustancia marcada con  $^{18}\text{F}$  para el análisis mediante un tomógrafo de emisión de positrones comprende un dispositivo de intercambio de aniones para extraer iones de fluoruro  $^{18}\text{F}$  mediante la adsorción de un fluido de destino, cuyo dispositivo de intercambio de aniones dispone de un dispositivo de alimentación para la alimentación del fluido de destino, y un dispositivo de medición provisto de una cámara de medición para medir la radiactividad de partida de los iones de fluoruro  $^{18}\text{F}$ . El dispositivo de intercambio de aniones está dispuesto por lo menos parcialmente dentro del dispositivo de medición. Esto presenta la ventaja de que puede medirse la radiactividad de partida de los iones de fluoruro  $^{18}\text{F}$  mientras se encuentran dentro del dispositivo de intercambio de aniones. No se produce ninguna pérdida adicional causada por un recipiente colector adicional para el fluido de destino.

## ES 2 305 769 T3

Está previsto un recipiente para recoger un producto de reacción fluorado nucleófilamente que está dispuesto por lo menos parcialmente dentro de la cámara de medición del dispositivo de medición, con el fin de medir la radiactividad del producto de reacción fluorado nucleófilamente. Esto permite medir la radiactividad de partida y la del producto de reacción con la ayuda de un solo dispositivo de medición. Ambas mediciones pueden llevarse a cabo sin tener que cambiar o desmontar partes del dispositivo de medición.

En una forma de realización ventajosa de la invención, la exactitud de las mediciones de la radiactividad se mejora proporcionando un dispositivo de medición que puede calibrarse. Presenta la ventaja adicional de que, en una medición subsiguiente, puede eliminarse una radiactividad del fondo, que es causada por restos en la cámara de medición y que falsificará el valor de medición, mediante la compensación de la radiactividad del fondo.

En un desarrollo ulterior ventajoso de la invención, un dispositivo de medición de diseño compacto, dotado de la exactitud necesaria, puede estar formado por un activímetro. Un activímetro se utiliza para determinar de forma exacta y rápida la radiactividad de radionúclidos. Las ventajas esenciales de la medición de la radiactividad mediante un activímetro residen en la geometría de medición  $4-\pi$ , el gran rango de medición lineal y la calibración específica para núclidos.

La utilización del dispositivo para una fluoración nucleófila que requiere la máxima pureza posible del producto de reacción se consigue con una forma de realización ventajosa de la invención mediante el empleo de un dispositivo HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) dotado de una columna HPLC para purificar la mezcla de reacción. Dicho dispositivo HPLC, también denominado HPLC preparatoria, sirve para aislar y purificar los componentes. En las reacciones nucleofílicas, se producen frecuentemente mezclas de reacción a separar con la ayuda del dispositivo HPLC.

En un desarrollo ulterior preferido de la invención puede estar previsto que el dispositivo HPLC comprenda una válvula para la alimentación de la muestra que está conectada a una línea de acoplamiento para alimentar una unidad dosificadora; la válvula para la alimentación de la muestra está conectada a un contenedor de residuos mediante un conducto de residuos; una unidad sensorial de flujo está conectado corriente arriba de la válvula de alimentación de la muestra para detectar la mezcla de reacción en el conducto de acoplamiento; la válvula de alimentación de la muestra está diseñada regulable, de modo que la válvula de alimentación de la muestra está puesta en un estado inicial para formar una conexión para el fluido entre el conducto de acoplamiento y el conducto de residuos a través de la unidad dosificadora, cuando se detecta la mezcla de reacción en la línea de alimentación con la ayuda de la unidad sensorial, y la válvula de alimentación de la muestra es conmutada a un estado de inyección para cargar la columna HPLC, con el fin de formar una conexión para el fluido entre la unidad dosificadora y la columna HPLC en estado de inyección, cuando ya no se detecta ninguna mezcla de reacción en la línea de alimentación con la ayuda de la unidad sensorial. Esta forma de realización evita que, al cargar la mezcla de reacción al dispositivo HPLC, el aire contenido en las líneas conectadas corriente arriba del dispositivo HPLC entre en la unidad dosificadora, antes de que la mezcla de reacción llegue a dichas líneas, lo cual podría presentar un efecto adverso sobre el rendimiento del aislamiento y la efectividad de la separación en el dispositivo HPLC.

En una forma de realización ventajosa de la invención, puede estar previsto un acoplamiento directo entre la unidad sensorial y un recipiente de reacción mediante el conducto de acoplamiento. El acoplamiento directo reduce la probabilidad de pérdidas al transferir la mezcla de reacción.

En una forma de realización ventajosa de la invención, puede estar previsto que el dispositivo HPLC comprenda una unidad de purificación dotada de una unidad detectora de UV y una unidad detectora de rayos gamma que sigue a la unidad detectora de UV para purificar la mezcla de reacción con la ayuda de la unidad detectora de UV y a continuación de la unidad detectora de rayos gamma. Esta disposición permite aislar un pico radiactivo de tal forma que la mezcla contiene una mínima contaminación química con la absorción UV correspondiente y que pueden minimizarse las pérdidas del producto radiactivo final.

Las características de las reivindicaciones subordinadas del procedimiento para la fluoración nucleófila de una sustancia presentan las ventajas citadas en combinación con las características correspondientes en las reivindicaciones subordinadas del dispositivo.

### Breve descripción de las figuras

A continuación, la invención se ilustrará con mayor detalle haciendo referencia a las formas de realización ejemplificativas relacionadas con un dibujo, en el que:

La Figura 1 muestra una representación esquemática de un dispositivo para la fluoración nucleófila de una sustancia;

la Figura 2 muestra un esquema de síntesis para preparar 4-[ $^{18}\text{F}$ ]FBA (2) a partir de TMABATf (1) y fluoruro [ $^{18}\text{F}$ ];

la Figura 3 muestra un esquema de síntesis para preparar [ $^{18}\text{F}$ ]ZK811460 (4) a partir de un derivado de piperazina (3) y [ $^{18}\text{F}$ ]FBA (2);

la Figura 4 muestra una representación esquemática de una válvula de alimentación de la muestra.

### Descripción detallada de las formas de realización preferidas

5 La Figura 1 muestra una representación esquemática de un dispositivo 1 para la fluoración nucleófila de una sustancia. La utilización del dispositivo 1 para la síntesis se describe mediante el ejemplo de la producción del compuesto marcado 1-(5-cloro-2-{2-[(2R)-4-(4-[<sup>18</sup>F]fluorobencil)-2-metilpiperazin-1-il]-2-oxoetoxi}fenil)urea, preparado a partir de TMABATf (1) mediante radiosíntesis de 4-[<sup>18</sup>F]FBA (2) y su aminación reductiva con un derivado de piperazina (3) (ver las Figuras 2 y 3). De aquí en adelante, el compuesto marcado, obtenido por esta ruta, se denominará [<sup>18</sup>F] ZK811460 (4). Otros detalles específicos, en particular con relación a las sustancias químicas utilizadas y los parámetros de la reacción, si no resultan de la siguiente descripción, pueden consultarse en la publicación de Mäding *et al.* Annual Report 2002, Institute of Bioinorganic and Radiopharmaceutical Chemistry, FZR-363, 40 y no son críticas para la realización de la invención en sus diferentes formas de realización.

15 Los iones de fluoruro [<sup>18</sup>F] contenidos en un fluido de destino se alimentan a un dispositivo de intercambio de aniones 102a través del conducto de alimentación 101 y una válvula V 10. El dispositivo de intercambio de aniones 102 sirve para la extracción de los iones de fluoruro [<sup>18</sup>F] de un fluido de destino. La extracción se realiza mediante adsorción. Según la Figura 1, el dispositivo de intercambio de aniones 102 está dispuesto dentro de una cámara de medición 103 de un dispositivo de medición 104 que sirve para medir la radiactividad. Preferentemente, el dispositivo de medición 104 es un activímetro. Mediante el dispositivo de medición 104 puede medirse la radiactividad de partida de los iones de fluoruro [<sup>18</sup>F] durante y después de la extracción del fluido de destino en el dispositivo de intercambio de aniones 102.

25 El dispositivo de intercambio de aniones 102 está conectado al conducto de alimentación 101 mediante una válvula V10 así como a una válvula V1. A través de la válvula V1 pueden transferirse sustancias del depósito de almacenamiento SB1 a la válvula V10. Las sustancias se transportan mediante vacío o mediante un gas auxiliar, por ejemplo nitrógeno, a través de los conductos y válvulas. El dispositivo de intercambio de aniones 102 además está conectado a una válvula V11 a través de la cual los iones de fluoruro [<sup>18</sup>F] extraídos son transportados después de su desorción y después de pasar por la válvula V13 a un recipiente de reacción 105. A través de la válvula V11, el agua [<sup>18</sup>O] H<sub>2</sub>O separada llega del dispositivo de aniones 102 a un recipiente 106 después de abrir la válvula V23 con la bomba de vacío 20 conectada. Las válvulas V24 y V25 sirven para aplicar un vacío al recipiente de reacción 105 y para su ventilación.

35 Según la Figura 1, el recipiente de reacción 105 está además conectado a las válvulas V2, V3, V4, V5 y V6, cada una acoplada a un depósito de almacenamiento SB2 a SB6. Las sustancias químicas en cada uno de los depósitos de almacenamiento SB2 a SB6 llegan al recipiente de reacción 105 a través de las válvulas V2 a V6 en la cantidad deseada para realizar la reacción química deseada para la síntesis de [<sup>18</sup>F]ZK811460 (4). A tal fin, las sustancias son transportadas mediante vacío o un gas auxiliar, por ejemplo nitrógeno, a través de los conductos y válvulas. La válvula V20 sirve para regular la aplicación del gas protector procedente de un conducto 107 al recipiente de reacción 105. El recipiente de reacción 105 está conectado además a través de las válvulas V24 y V25 a un orificio de gas de escape 30 para evacuar los gases de escape de la reacción química.

45 Para la síntesis de [<sup>18</sup>F]ZK811460 en el recipiente de reacción 105, primero el fluoruro [<sup>18</sup>F] se eluye del dispositivo de intercambio de aniones 102 con una solución de Kryptofix 2.2.2 y carbonato potásico en acetonitrilo acuoso (procedente de SB1), secándolo mediante vacío y una corriente de nitrógeno a 95°C. Un secado adicional se realiza mediante la adición de acetonitrilo anhidro (procedente de SB2) y su evaporación. Después de adicionar una solución de TMABATf (1) en DMF (procedente de SB6), la mezcla de reacción se calienta a 120°C durante 10 min. A continuación, se adicionan primero una solución del precursor de piperazina en ácido acético (3) (ZK258394 procedente de SB3) y una solución de NaBH<sub>3</sub>CN en DMF (procedente de SB5). Después de calentarla a 120°C durante 10 min, la mezcla de reacción se neutraliza adicionando NaOH acuoso (procedente de SB4).

Para ajustar los parámetros de reacción deseados, el recipiente de reacción 105 está provisto de un dispositivo de calefacción 108, un dispositivo de agitación 109 así como un dispositivo de refrigeración 110.

55 La mezcla de reacción [<sup>18</sup>F]ZK811460 (4) llega a una unidad sensorial de fluido 112 a través de un conducto de acoplamiento directo 111 en el que se encuentra una válvula V14. Dicha unidad sensorial detecta un fluido en el conducto de acoplamiento directo 111. Una válvula para la inyección o alimentación de la muestra 113 está conectada corriente arriba a la unidad sensorial de fluido 112. Su funcionamiento está descrito a continuación utilizando como referencia las Figuras 1 y 4, siendo la última una representación esquemática de una válvula para la alimentación de la muestra de 6 vías. Mediante la válvula para la alimentación de la muestra 113 se carga un bucle dosificador 114 a través del conducto de acoplamiento directo 111 con la mezcla de reacción. La válvula para la alimentación de la muestra 113 se regula de tal forma que primero se forma una conexión a través de los puntos 1 y 2 (ver la Figura 4) entre el conducto de acoplamiento 111 y la unidad sensorial de flujo 112, respectivamente, y un conducto de residuos 115 que conduce de la válvula para la alimentación de la muestra 113 a un recipiente colector 116. De esta manera, el aire que se encuentra en el conducto de acoplamiento directo 111 de la mezcla de reacción es forzado hacia el conducto de residuos 115. En esta posición de la válvula para la alimentación de la muestra 113 (estado de inyección), un eluyente de HPLC pasa por el bucle dosificador 114, cubriendo el eluyente de HPLC en la válvula para la alimentación de la muestra 113 una distancia a lo largo de los puntos 4, 3, 6 y 5.

## ES 2 305 769 T3

5 Cuando la unidad sensorial de fluido 112 detecta la llegada de la mezcla de reacción del recipiente de reacción 105, la válvula para la alimentación de la muestra 113 es conmutada al estado de carga del bucle dosificador 114, con lo cual se forma una conexión directa entre el conducto de acoplamiento directo 111 y el conducto de residuos 115 a lo largo de los puntos 1, 6, 3 y 2 a través del bucle dosificador 114, lo cual está representado en la Figura 4 mediante líneas continuas. De este modo, la mezcla de reacción se alimenta al bucle dosificador 114. El volumen del bucle dosificador 114 normalmente es mayor que el volumen de la mezcla de reacción. El eluyente de HPLC pasa por la válvula para la alimentación de la muestra 113 mediante un cortocircuito a lo largo de los puntos 4 y 5 en la Figura 4. Cuando la unidad sensorial de flujo 112 ya no detecta ninguna mezcla de reacción, la válvula para la alimentación de la muestra 113 es conmutada otra vez al estado de inyección formando una conexión a lo largo de los puntos 4, 3, 6, y 5 (línea rayada en la Figura 4). A partir de este momento, el eluyente de HPLC puede forzar la mezcla de reacción del bucle dosificador 14 hacia una columna HPLC 201 dotada de una columna previa 201a.

15 La mezcla de reacción se purifica mediante el dispositivo HPLC 200. Según la utilización concreta del dispositivo 1 para diferentes fines de síntesis pueden ajustarse y optimizarse los parámetros en el dispositivo HPLC 200.

En la forma de realización representada, el dispositivo HPLC 200 comprende una bomba de HPLC 117, la válvula para la alimentación de la muestra 113 con el bucle dosificador 114, la columna HPLC 201 dotada de la columna previa 201a así como un detector de UV 118 y un detector de rayos gamma 119, dispuestos en serie.

20 La fracción de producto aislada llega a un cartucho RP18 122 a través de la válvula V18, un recipiente de mezcla 120 que contiene una carga de agua, y un dispositivo de agitación 121 así como la válvula V17. En este cartucho se recoge el producto de reacción mediante extracción en fase sólida. Después de lavar el cartucho 122 con agua (procedente de SB9) se eluye  $^{18}\text{F}$ ZK811460 (4) mediante etanol (procedente de SB8). A continuación, a fines de filtración, la solución etanólica de  $^{18}\text{F}$ ZK811460 (4) pasa por un recipiente de elución 123 a través de un filtro 124 esterilizador, que, a continuación, se lava con una solución de inyección a base de sal (procedente de SB7). De esta manera se obtiene una solución NaCl clara, estéril e isotónica de  $^{18}\text{F}$ ZK811460 (4) que contiene etanol y se recoge en un recipiente de producto 125. El recipiente de elución 123 está dispuesto dentro de la cámara de medición 103, lo cual permite la medición directa de la radiactividad del producto de reacción  $^{18}\text{F}$ ZK811460 (4). En la forma de realización preferida del dispositivo de medición de calibración 104, la radiactividad del fondo puede compensarse durante la medición de la radiactividad del producto de reacción de tal manera que se compensa la radiactividad residual que existe después de extraer los iones de fluoruro  $^{18}\text{F}$  en el dispositivo de intercambio de aniones 102 como radiactividad de fondo de la medición de radiactividad a realizar en el producto de reacción. La medición de la radiactividad inicial en el dispositivo de intercambio de aniones 102 y la radiactividad del producto de reacción en el recipiente de elución 123 puede efectuarse con gran exactitud utilizando el dispositivo de medición 104.

35 Las características dadas a conocer en la descripción expuesta anteriormente, las reivindicaciones y el dibujo de la invención pueden ser importantes cada una individualmente o en cualquier combinación para la realización de la invención en sus diferentes formas de realización.

REIVINDICACIONES

5 1. Dispositivo para la fluoración nucleófila de una sustancia, en particular para la síntesis de una sustancia marcada con  $^{18}\text{F}$  para un análisis mediante un tomógrafo de emisión de positrones, que comprende:

- un dispositivo de intercambio de aniones (102) para extraer iones de fluoruro [ $^{18}\text{F}$ ] mediante la adsorción de un fluido de destino, pudiendo cargarse el dispositivo de intercambio de aniones (102) con el fluido de destino a través de un dispositivo de alimentación (101);
- 10 - un recipiente (123) para recoger un producto de reacción fluorado nucleófilamente y
- un dispositivo de medición (104) con una cámara de medición (103) para medir la radiactividad;

15 estando dispuesto el dispositivo de intercambio de aniones (102) por lo menos parcialmente dentro de la cámara de medición (103) del dispositivo de medición (104) para medir la radiactividad de partida de los iones de fluoruro [ $^{18}\text{F}$ ], y estando dispuesto el recipiente (123) por lo menos parcialmente dentro de la cámara de medición (103) del dispositivo de medición (104) para medir la radiactividad del producto de reacción fluorado nucleófilamente.

20 2. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el dispositivo de medición (104) es un dispositivo de medición que puede calibrarse.

3. Dispositivo según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque el dispositivo de medición (104) es un activímetro.

25 4. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque presenta un dispositivo HPLC (200) con una columna HPLC (201) para purificar una mezcla de reacción.

5. Dispositivo según la reivindicación 4, **caracterizado** porque

- 30 - el dispositivo HPLC (200) comprende una válvula para la alimentación de la muestra (113) conectada a un conducto de acoplamiento (111) para alimentar una unidad dosificadora (114).
- la válvula para la alimentación de la muestra (113) está acoplada a un recipiente de residuos (116) a través de un conducto de residuos (115);
- 35 - una unidad sensorial de flujo (112) está conectada corriente arriba de la válvula para la alimentación de la muestra (113) para detectar la mezcla de reacción en el conducto de acoplamiento; y
- 40 - la válvula para la alimentación de la muestra (113) está diseñada de manera regulable, para que dicha válvula para la alimentación de la muestra (113) se encuentre ajustada a un estado inicial para formar una conexión fluidica entre el conducto de acoplamiento (111) y el conducto de residuos (115) a través de la unidad dosificadora (114) cuando con ayuda de la unidad sensorial de fluido (112) detecta la mezcla de reacción en la línea de alimentación (111), y la válvula para la alimentación de la muestra (113) es conmutada a un estado de inyección para alimentar la columna HPLC (201), con el fin de formar una conexión fluidica entre la unidad dosificadora (114) y la columna HPLC (201) cuando con ayuda de la unidad sensorial de fluido (112) ya no detecta ninguna mezcla de reacción en la línea de alimentación (111).

50 6. Dispositivo según la reivindicación 4 ó 5, **caracterizado** porque un acoplamiento directo se forma entre la unidad sensorial de flujo (112) y el recipiente de reacción (105) mediante el conducto de acoplamiento (111).

55 7. Dispositivo según una de las reivindicaciones 4 a 6, **caracterizado** porque el dispositivo HPLC (200) comprende un dispositivo de purificación provisto de un detector de UV (118) y de un detector de rayos gamma (119) que sigue al detector de UV (118) para purificar la mezcla de reacción mediante el detector de UV (118) y a continuación con ayuda del detector de rayos gamma (119).

8. Procedimiento para la fluoración nucleófila de una sustancia, en particular para la síntesis de una sustancia marcada con  $^{18}\text{F}$  para un análisis mediante un tomógrafo de emisión de positrones, en el que:

- 60 - se extraen iones de fluoruro [ $^{18}\text{F}$ ] mediante la adsorción de un fluido de destino en un dispositivo de intercambio de aniones (102), cargándose el dispositivo de intercambio de aniones (102) con el fluido de destino a través de un conducto de alimentación (101); y
- 65 - se mide una radiactividad de partida de los iones de fluoruro [ $^{18}\text{F}$ ] con ayuda de un dispositivo de medición (104) provisto de una cámara de medición (103), mientras que el dispositivo de intercambio de aniones (102) está dispuesto por lo menos parcialmente dentro de la cámara de medición (103) del dispositivo de medición (104); y

## ES 2 305 769 T3

- se mide una radiactividad de un producto de reacción fluorado nucleófilamente en un recipiente (123) para recoger producto de reacción fluorado nucleofílicamente, mientras que el recipiente (123) está dispuesto por lo menos parcialmente dentro de la cámara de medición (103) del dispositivo de medición (104).

5 9. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque el dispositivo de medición (104) para medir la radiactividad del producto de reacción fluorado nucleófilamente se calibra.

10 10. Procedimiento según la reivindicación 8 ó 9, **caracterizado** porque el dispositivo de medición (104) utilizado es un activímetro.

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 8 a 10, **caracterizado** porque una mezcla de reacción se purifica con ayuda de un dispositivo HPLC (200), que comprende una columna HPLC (201).

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que:

- 15 - se carga la columna HPLC (201) a través de un conducto de acoplamiento (111) y una unidad dosificadora (114);
- 20 - se conecta la válvula para la alimentación de la muestra (113) del dispositivo HPLC (200) al recipiente de residuos (116) a través de un conducto de residuos (115);
- una unidad sensorial de flujo (112) está conectada corriente arriba de la válvula para la alimentación de la muestra (113) para detectar la mezcla de reacción en el conducto de acoplamiento (111); y
- 25 - se regula la válvula para la alimentación de la muestra (113), de modo que la válvula para la alimentación de la muestra (113) se ajusta a un estado inicial para formar una conexión fluidica entre el conducto de acoplamiento (111) y el conducto de residuos (115) a través de una unidad dosificadora (114) en dicho estado inicial cuando con ayuda de la unidad sensorial (112) detecta la mezcla de reacción en la línea de alimentación (111), y la válvula para la alimentación de la muestra (113) es conmutada a un estado de inyección para cargar la columna HPLC (201), con el fin de formar una conexión fluidica entre la unidad dosificadora (114) y la columna HPLC (201) cuando con ayuda de la unidad sensorial (112) ya no detecta
- 30 ninguna mezcla de reacción en la línea de alimentación (111).

35 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 8 a 12, **caracterizado** porque un producto de reacción purificado previamente se conduce por un dispositivo de filtro (124) para su filtración como solución etanólica y porque el dispositivo de filtro (124) es lavado a continuación mediante una solución de inyección, para formar una solución del producto de reacción estéril e inyectable.

40

45

50

55

60

65

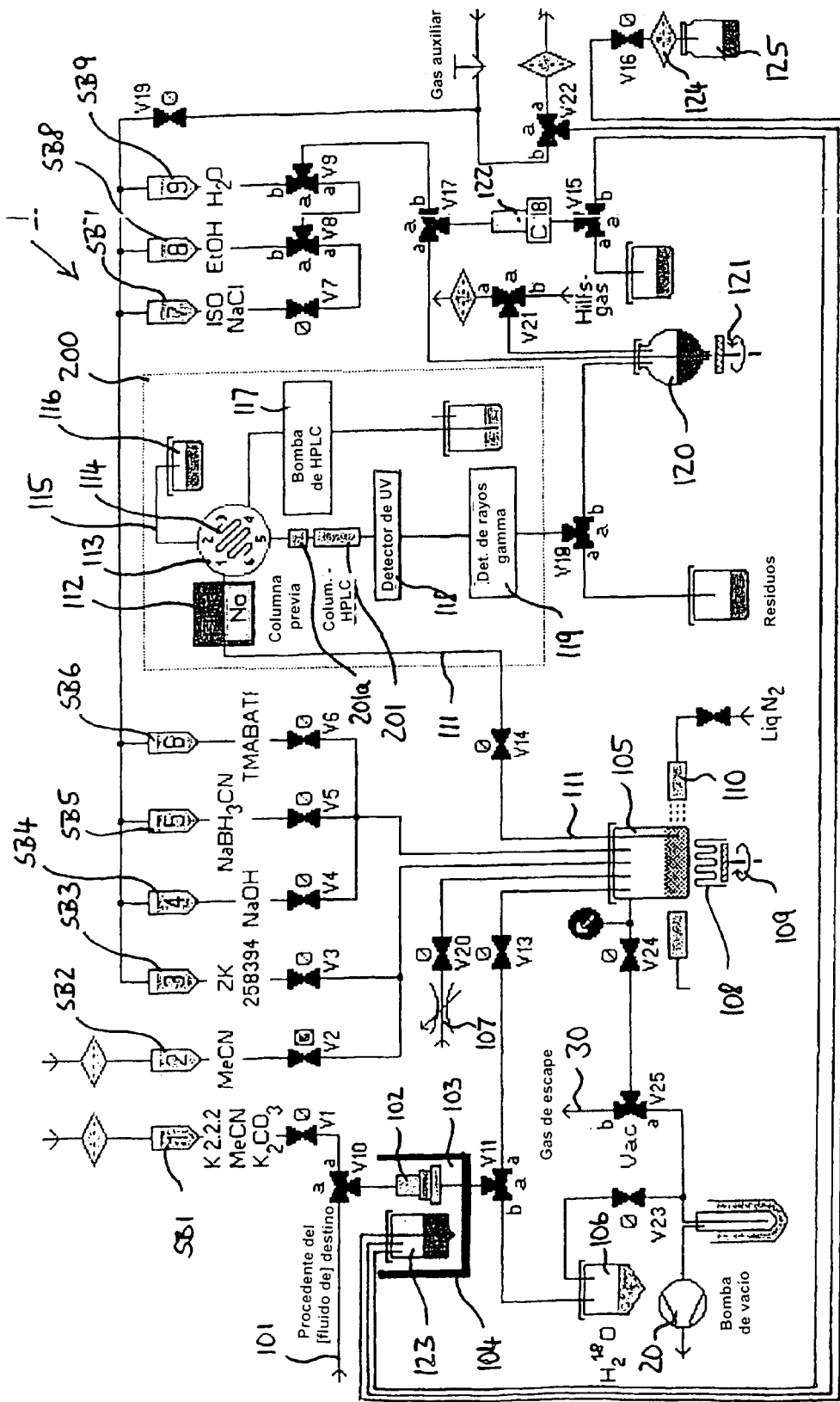


Fig. 1

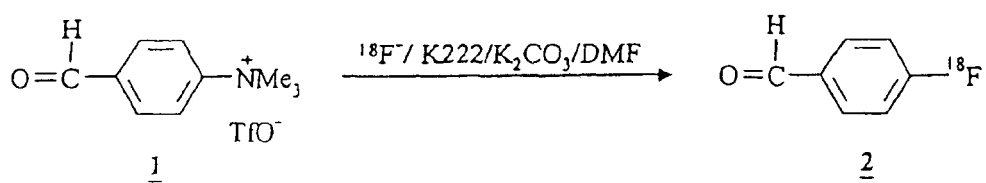


Fig. 2

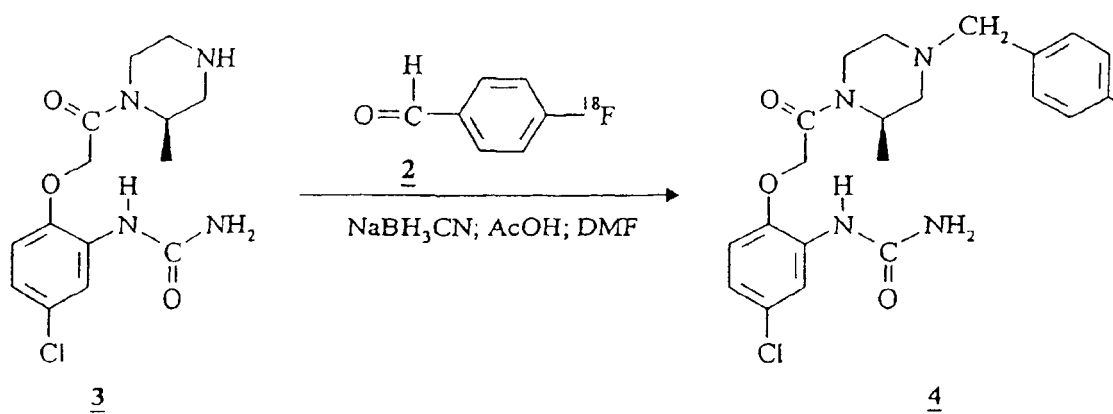


Fig. 3

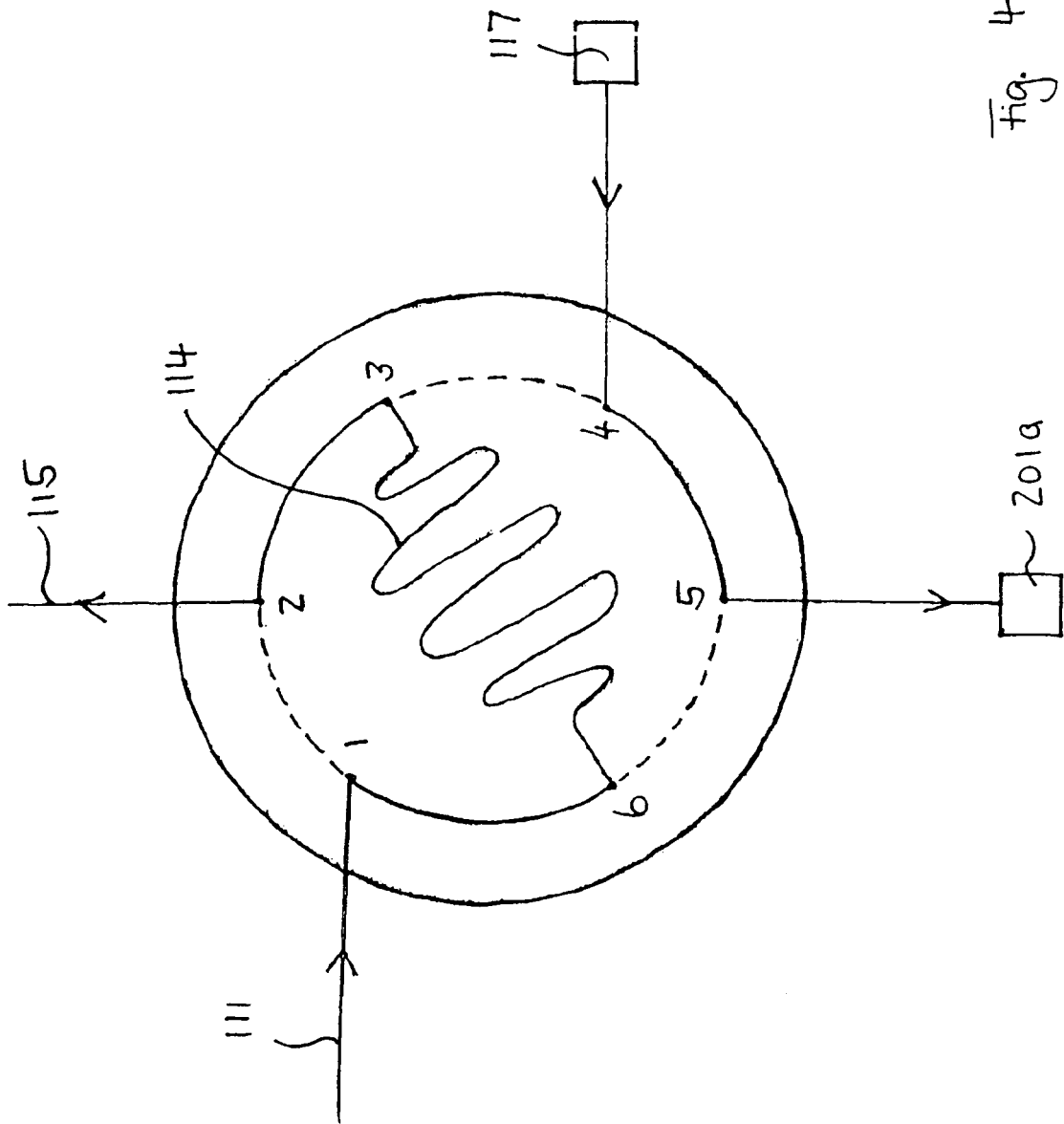


Fig. 4