

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 020 758**

51 Int. Cl.:

C07B 59/00 (2006.01)

B01J 19/00 (2006.01)

C07D 237/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2019** **PCT/EP2019/058112**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2019** **WO19185933**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2019** **E 19715871 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2025** **EP 3774698**

54 Título: **Extracción en fase sólida**

30 Prioridad:

29.03.2018 GB 201805253

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

23.05.2025

73 Titular/es:

GE HEALTHCARE LIMITED (100.00%)
Pollards Wood Nightingales Lane
Chalfont St. Giles, Buckinghamshire HP8 4SP,
GB

72 Inventor/es:

ENGELL, TORGRIM;
JACKSON, ALEXANDER;
KHAN, IMTIAZ, AHMED;
CLARKE, ALAN, P.;
MCROBBIE, GRAEME y
GRIGG, JULIAN

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 3 020 758 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

Extracción en fase sólida

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a agentes de diagnóstico por imágenes útiles para la obtención de imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET - *Positron Emission Tomography*), así como a medios mejorados para producir dichos agentes de obtención de imágenes. Más específicamente, la presente invención se refiere a un método para purificar un derivado de piridabeno marcado con [^{18}F] bruto que, a su vez, puede formularse después en una composición adecuada para su inyección para la obtención de imágenes por perfusión miocárdica, y a métodos y dispositivos para preparar el mismo. Más específicamente, la presente invención se refiere a la síntesis y purificación automatizadas de un derivado de piridabeno marcado con [^{18}F] mediante extracción en fase sólida (SPE).

15 Descripción de la técnica relacionada

Se conocen derivados de piridabeno marcados con [^{18}F] que son útiles para determinar la presencia o ausencia de una enfermedad o afección cardiovascular en un sujeto. Métodos para la síntesis de estos derivados de piridabeno marcados con [^{18}F] se describen en el documento WO2011/097649 A2 y comprenden la fluoración nucleófila [^{18}F] de un precursor de un agente de obtención de imágenes para formar un agente de obtención de imágenes. Se describe la síntesis de una composición inyectable que comprende el compuesto [^{18}F]-flurpiridaz ([^{18}F]-FPZ) en donde el método comprende fluoración nucleófila [^{18}F] de un compuesto precursor de tosilato, dilución con agua seguida de purificación por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC - *High-Performance Liquid Chromatography*). El documento WO2013/079578 se refiere a un método para la producción de un compuesto marcado con ^{18}F en donde la producción comprende una etapa de desprotección hidrolítica del compuesto marcado con ^{18}F .

Es muy deseable encontrar un método de purificación para el [^{18}F]-FPZ que evite la HPLC y resultaría en una accesibilidad más fácil para la aplicación comercial. Sin embargo, los esfuerzos para lograr esto hasta ahora se han visto obstaculizados por la presencia de una impureza acética que se eluye muy cerca del producto deseado y que, hasta la fecha, solo se puede eliminar con precisión utilizando un método de purificación que comprende HPLC.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un método que comprende:

(a) hacer reaccionar en acetonitrilo un compuesto precursor de Fórmula I:



en donde:

BTM es una fracción de direccionamiento biológico;

ENLAZADOR es un alquileo o un alcoxiálquileo; y,

LG es un grupo saliente que contiene sulfonato

con ^{18}F -fluoruro para obtener una mezcla de reacción bruta que comprende un compuesto marcado con ^{18}F de Fórmula II:



en donde BTM y ENLAZADOR son como se han definido para la Fórmula I;

(b) diluir la mezcla de reacción bruta obtenida en la etapa (a) para obtener una mezcla de reacción bruta diluida;

(c) purificar la mezcla de reacción bruta diluida obtenida en la etapa (b) por medio de uno o más cartuchos de extracción en fase sólida (SPE - *Solid Phase Extraction*) para obtener un compuesto purificado de Fórmula II donde dicha purificación comprende las etapas secuenciales de:

(i) transferir dicha mezcla de reacción bruta diluida a un cartucho de SPE;

(ii) hacer pasar agua opcionalmente a través de dicho cartucho de SPE;

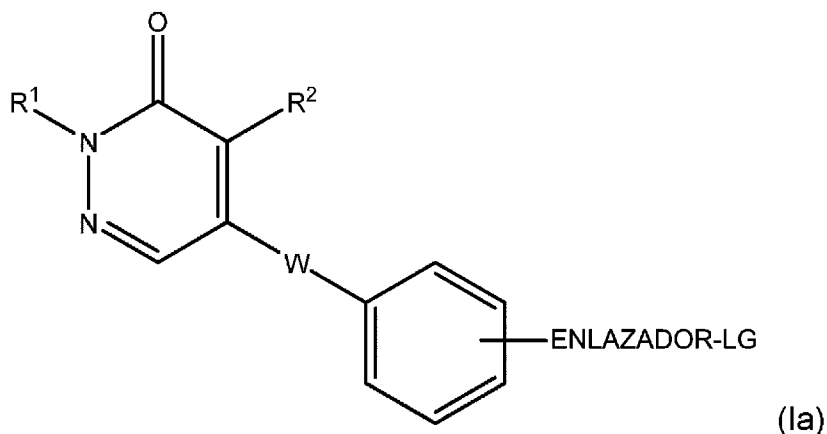
(iii) hacer pasar una solución de lavado que comprende un disolvente orgánico a través de dicho cartucho de SPE;

(iv) hacer pasar agua opcionalmente a través de dicho cartucho de SPE para eliminar dicho disolvente orgánico; y,

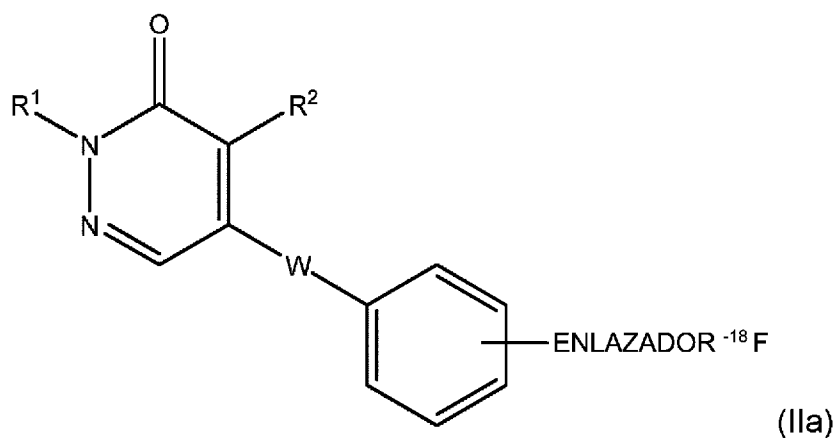
5 (v) hacer pasar una solución de elución que comprende etanol a través de dicho cartucho de SPE para eluir dicho compuesto de Fórmula I de dicho cartucho de SPE;

en donde la etapa (b) incluye añadir un reactivo hidrolizante a dicha mezcla de reacción bruta y/o dicha agua de la etapa (ii) y/o la etapa (iv) comprende un reactivo hidrolizante; y

10 en donde dicho compuesto precursor es un compuesto de Fórmula Ia:



15 y dicho compuesto marcado con ^{18}F es un compuesto de Fórmula IIa:



en donde:

20 R¹ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o halo; y

25 W es un alquileno o heteroalquileno opcionalmente sustituido.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un casete para llevar a cabo el método tal como se define en la reivindicación 1, que comprende:

30 (i) un recipiente que contiene el compuesto precursor tal como se define en esta invención;

(ii) un recipiente que contiene agua;

(iii) uno o más cartuchos de SPE;

35 (iv) un recipiente que contiene una solución que comprende un disolvente orgánico;

- (v) un recipiente que contiene una solución que comprende etanol;
- (vi) un recipiente que contiene un reactivo hidrolizante;
- 5 (vii) un recipiente de reacción;
- (viii) medios para eluir el recipiente de (i) con una fuente adecuada de ^{18}F ;
- (ix) medios para transferir el compuesto precursor y la fuente adecuada de ^{18}F al recipiente de reacción;
- 10 (x) medios para transferir la mezcla de reacción bruta tal como se define en esta invención a dichos uno o más cartuchos de SPE;
- (xi) medios para transferir selectivamente dicha agua, que comprende dicha solución un disolvente orgánico y dicha solución que comprende etanol a dichos uno o más cartuchos de SPE;
- 15 (xii) medios para transferir dicho compuesto purificado de Fórmula II tal como se define en esta invención a un vial de recogida de producto; y,
- 20 (xiii) un recipiente que contiene TEMPO.

El método y el casete de la invención son particularmente útiles cuando la mezcla de reacción bruta incluye una o más impurezas y tienen tiempos de elución cromatográfica muy similares. Se permite la purificación usando solo SPE de manera que se evite el requisito de HPLC en el proceso de purificación.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Comparación del producto bruto con (arriba) y sin (abajo) la adición de (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxil (TEMPO) a la reacción de etiquetado.

Figura 2: Comparación del producto bruto con hidrólisis (arriba) y sin hidrólisis (abajo) con la reacción posterior al etiquetado de NaOH. Las especies en la región de 4-5 minutos se eliminan casi por completo mediante la reacción de hidrólisis.

Figura 3: Comparación del producto purificado con SPE con ácido ascórbico (arriba) y sin ácido ascórbico (abajo) presente en el vial del producto.

Figura 4 muestra la disposición de un casete FastLab™ adecuado para llevar a cabo el método de la invención.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Para describir y apuntar de manera más clara y concisa el objeto de la invención reivindicada, se proporcionan definiciones a continuación para términos específicos usados en toda la presente memoria descriptiva y reivindicaciones. Cualquier ejemplificación de términos específicos en el presente documento debe considerarse como un ejemplo no limitante.

Los términos “que comprende” o “comprende” tiene su significado convencional a lo largo de esta solicitud e implica que el agente o composición debe tener las características esenciales o componentes enumerados, pero que otros pueden estar presentes además. El término “que comprende” incluye como un subconjunto preferido “que consiste esencialmente en” lo que significa que la composición tiene los componentes enumerados sin otras características o componentes que están presentes.

Un “compuesto precursor” comprende un derivado no radiactivo de un compuesto radiomarcado, diseñado de manera que la reacción química con una forma química conveniente de un marcador detectable *in vivo* se produzca en un sitio específico; se puede realizar en el número mínimo de etapas (idealmente una sola etapa); y sin la necesidad de una purificación significativa (idealmente sin purificación adicional), para proporcionar el agente de obtención de imágenes *in vivo* deseado. Dichos compuestos precursores son sintéticos y se pueden obtener convenientemente con buena pureza química.

Por la expresión “fracción de direccionamiento biológico” (BTM - *Biological Targeting Moiety*) se entiende un compuesto que, después de la administración, se absorbe selectivamente o se localiza en un sitio particular del cuerpo del mamífero *in vivo*. Dichos sitios pueden, por ejemplo, estar implicados en un estado patológico particular o ser indicativos de cómo está funcionando un órgano o un proceso metabólico.

El término “alquilenos” se refiere al grupo bivalente $-(\text{CH}_2)_n-$ en donde n es preferiblemente un número entero de 1 a 6.

El término “alcoxialquileno” significa un alquileno tal como se ha definido anteriormente que comprende un enlace éter, donde el término “enlace éter” se refiere al grupo $-C-O-C-$.

El término “grupo saliente” se refiere a un átomo o grupo de átomos que se desplaza como especie estable durante una reacción de radiofluoración de sustitución o desplazamiento. Grupos salientes adecuados para la presente invención son grupos salientes que contienen sulfonato, donde “sulfonato” significa $-SO_3$.

El término “ ^{18}F - fluoruro” se refiere al ^{18}F -fluoruro en una forma química adecuada para desplazar LG de Fórmula I en una reacción de sustitución nucleófila para dar como resultado un compuesto de Fórmula II. El ^{18}F -fluoruro se obtiene normalmente como una solución acuosa de la reacción nuclear $^{18}O(p,n)^{18}F$ y se hace reactivo mediante la adición de un contraión catiónico y la posterior eliminación de agua. Contraiones catiónicos adecuados deben poseer suficiente solubilidad dentro del disolvente de reacción anhidro para mantener la solubilidad del ^{18}F -. Contraiones adecuados incluyen iones metálicos grandes pero blandos tales como rubidio o cesio, potasio complejoado con una criptanda tal como Kryptofix™ 222 (K222), o sales de tetraalquilamonio. Una sal de tetraalquilamonio adecuada es el hidrogenocarbonato de tetrabutilamonio. En el capítulo 6 del “Handbook of Radiopharmaceuticals” (2003) figura un análisis detallado de las conocidas técnicas de etiquetado con ^{18}F ; John Wiley and Sons: M.J. Welch y C.S. Redvanly, Eds.).

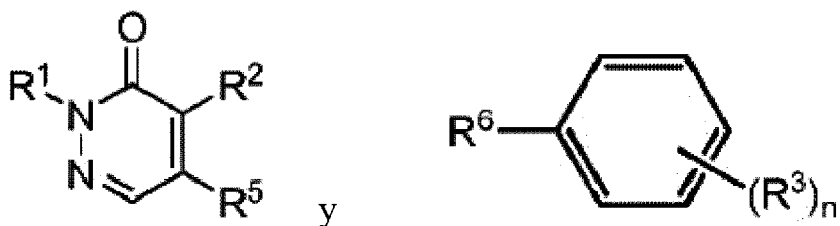
El término “extracción en fase sólida (SPE - Solid Phase Extraction)” se refiere al proceso de preparación de la muestra mediante el cual los compuestos de una solución se separan unos de otros basándose en sus respectivas afinidades por un sólido (la “fase sólida” o “fase estacionaria”) a través del cual se hace pasar la muestra y el disolvente (la “fase móvil” o “fase líquida”) en donde se disuelven. El resultado es que un compuesto de interés se retiene en la fase sólida o en la fase móvil. La porción que pasa a través de la fase sólida se recoge o se desecha, dependiendo de si contiene el compuesto de interés. Si la porción retenida en la fase estacionaria incluye el compuesto de interés, se puede retirar entonces de la fase estacionaria para su recogida en una etapa adicional, en la que la fase estacionaria se aclara con otra solución conocida como “eluyente”. Para la presente invención, la SPE se lleva a cabo adecuadamente usando al menos un “cartucho de SPE” (también denominado con frecuencia “columna de SPE”), una variedad de los cuales están fácilmente disponibles en el mercado y normalmente como una columna empaquetada con fase sólida. Las fases sólidas más conocidas se basan en sílice que se ha unido a un grupo funcional específico, p. ej., cadenas hidrocarbonadas de longitud variable (adecuadas para la SPE de fase inversa), grupos amonio cuaternario o amino (adecuados para el intercambio aniónico) y grupos ácido sulfónico o carboxilo (adecuados para el intercambio catiónico). La SPE en el contexto de la presente invención excluye específicamente la HPLC. En una realización, en la presente invención se usan dos cartuchos de SPE conectados de manera fluida en serie.

El “disolvente orgánico” comprende adecuadamente un disolvente conocido por los expertos en la materia para la elución con SPE, por ejemplo tetrahidrofurano (THF), acetato de etilo y diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF), acetonitrilo (MeCN), sulfóxido de dimetilo (DMSO), ácido acético, t-butanol, isopropanol, n-propanol, etanol (EtOH) y metanol (MeOH). El disolvente orgánico se puede proporcionar como una solución acuosa de dicho disolvente.

El término “reactivo hidrolizante” se refiere a un reactivo capaz de hidrólisis en donde “hidrólisis” es un término técnico bien conocido por los expertos en la materia, es decir, una reacción que implica la ruptura de un enlace en una molécula usando agua, donde la reacción se produce principalmente entre un ion y las moléculas de agua y con frecuencia cambia el pH de una solución. En química, hay tres tipos principales de hidrólisis: hidrólisis salina, hidrólisis ácida e hidrólisis básica.

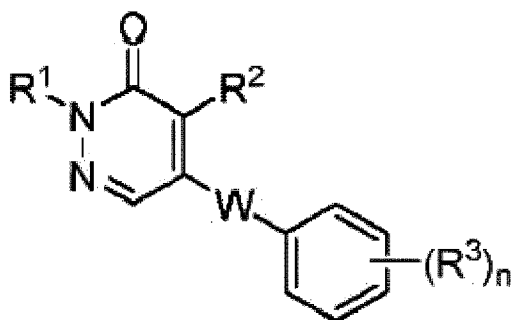
En una realización de la invención, dicha BTM es una molécula pequeña. La molécula pequeña, en un ejemplo, es un análogo del piridabeno. Métodos para obtener análogos de piridabeno adecuados son conocidos en la técnica.

En una realización, ciertos compuestos de Fórmula I pueden obtenerse siguiendo o adaptando los procesos descritos en el documento WO2011097649 A2, comenzando con la eterificación de los compuestos de partida que comprende las fórmulas:



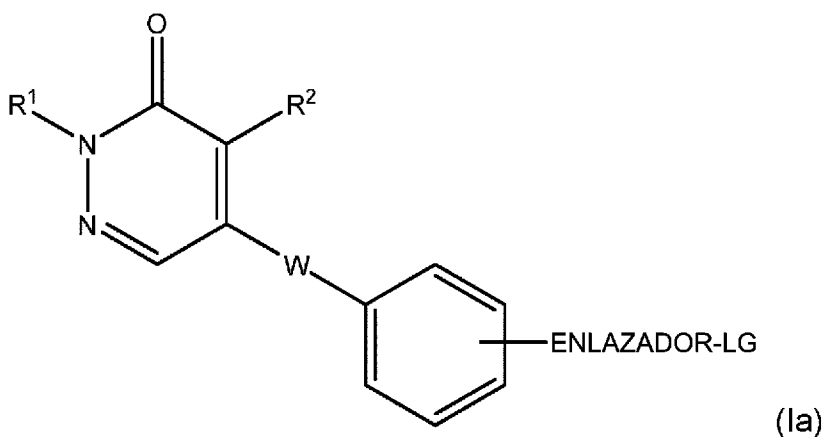
donde n es 1, 2, 3, 4 ó 5; R¹ es alquilo, opcionalmente sustituido; R² es hidrógeno o haluro; R³ puede ser igual o diferente y es alquilo, heteroalquilo o un grupo que contiene carbonilo, cada uno opcionalmente sustituido, R⁵ es hidroxilo o haluro; y R⁶ es alquilo, heteroalquilo o un grupo que contiene carbonilo, cada uno opcionalmente sustituido,

en donde, cuando R^3 es hidroxilo, al menos uno de R^6 y R^3 comprende un grupo saliente; o en donde R^5 es haluro, al menos uno de R^6 o R^3 comprende un hidroxilo, para producir un compuesto que comprende la Fórmula:

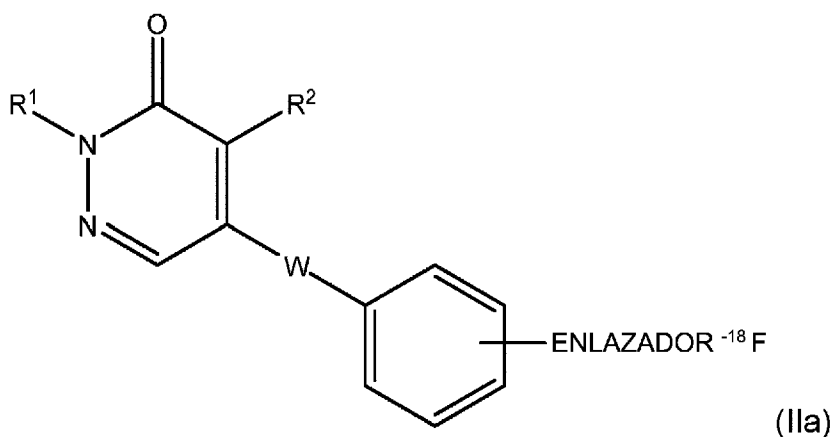


en donde W es alquilo o heteroalquilo, opcionalmente sustituido; R^1 es alquilo, opcionalmente sustituido; R^2 es hidrógeno o haluro; cada R^3 puede ser igual o diferente y es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o heteroalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; en donde al menos un R^3 comprende hidroxilo; y n es 1, 2, 3, 4 ó 5; R^1 es alquilo, opcionalmente sustituido; R^2 es hidrógeno o haluro; R^3 puede ser igual o diferente y es un grupo que contiene alquilo, heteroalquilo o carbonilo, cada uno opcionalmente sustituido. A continuación, hacer reaccionar este compuesto con una especie que contiene sulfonato de manera que al menos un R^3 se convierta en alquilo sustituido con un grupo que contiene sulfonato o heteroalquilo sustituido con un grupo que contiene sulfonato. Este compuesto que contiene sulfonato es un compuesto precursor de Fórmula I. El precursor que contiene sulfonato se puede hacer reaccionar a continuación con ^{18}F -fluoruro para obtener compuestos de Fórmula II.

En una realización de la invención, dicho compuesto precursor es un compuesto de Fórmula Ia:



y dicho compuesto marcado con ^{18}F es un compuesto de Fórmula IIa:



en donde:

R¹ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o halo;

5 W es un alquileno o heteroalquileno opcionalmente sustituido;

ENLAZADOR es un alquileno o un alcoxialquileno; y,

LG es un grupo saliente que contiene sulfonato.

10 En una realización, R¹ de Fórmula Ia y Fórmula IIa es alquilo C₁₋₆.

En una realización, R¹ de Fórmula Ia y Fórmula IIa es metilo, etilo, propilo, n-butilo, s-butilo o t-butilo.

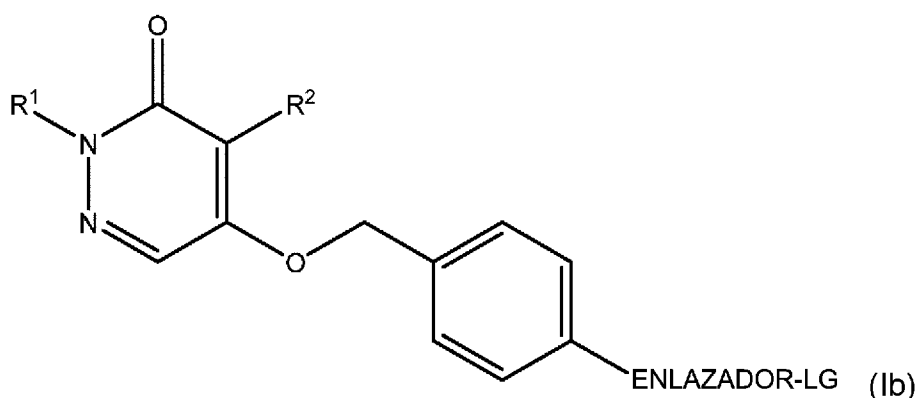
15 En una realización, R² de Fórmula Ia y Fórmula IIa es halo.

En una realización, R² de Fórmula Ia y Fórmula IIa es cloro.

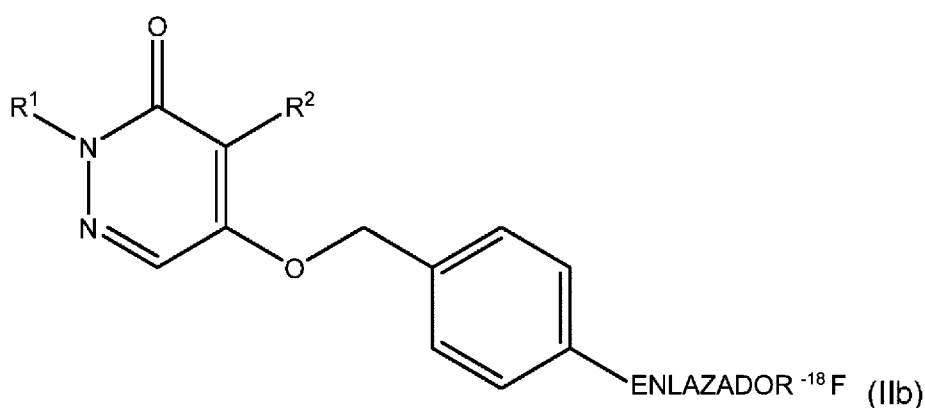
En una realización, W de Fórmula Ia y Fórmula IIa es heteroalquileno.

20 En una realización W de Fórmula Ia y Fórmula IIa es alcoxialquileno.

En una realización de la invención, dicho compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ib:



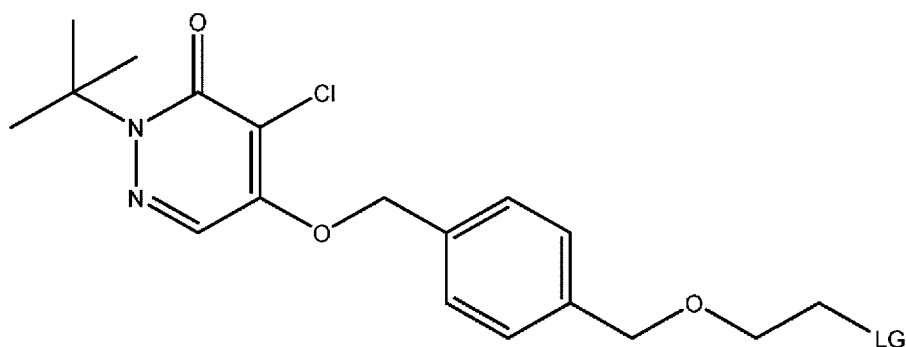
y dicho compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula IIb:



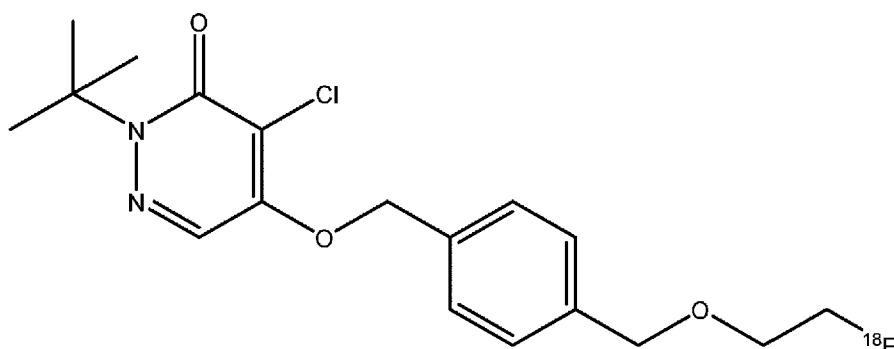
en donde R¹, R², ENLAZADOR y LG son como se definen de diversas maneras en esta invención para Fórmula I y Fórmula II.

En una realización de la invención, dicho compuesto de Fórmula I es:

35



en donde LG es como se define de diversas maneras en esta invención; y dicho compuesto de Fórmula II es:



En una realización de la invención, LG se selecciona entre mesilato, tosilato, triflato, nosilato o sulfato 1,2-cíclico.

En una realización de la invención, LG es tosilo.

En una realización de la invención, dicha solución de lavado que comprende un disolvente orgánico de la etapa (c) (iii) comprende del 20 al 80 % de dicho disolvente orgánico en agua. En ciertas realizaciones, como sabrá un experto en la materia, la fase móvil utilizada con el cartucho de SPE dependerá de la elección del cartucho de SPE. Por ejemplo, en una realización en donde el SPE es un polímero Affinisep, el acetonitrilo acuoso es un disolvente orgánico adecuado, para la etapa (iii), un ejemplo no limitativo del cual sería un 40 % de acetonitrilo y un 60 % de agua. El eluyente para el mismo cartucho de SPE puede ser etanol acuoso, un ejemplo no limitante del cual es un 60 % de etanol y un 40 % de agua. En una realización en donde el SPE es C18, se puede usar un disolvente orgánico a base de etanol para la etapa (iii) y para la elución. Como ejemplo no limitativo, 30-40 % de etanol en agua para el disolvente de la etapa (iii) seguido de la elución con etanol, que puede ser inferior al 100 % de etanol.

En una realización, dicha solución de lavado que comprende un disolvente orgánico de la etapa (c) (iii) comprende del 30 al 60 % de dicho disolvente orgánico en agua.

En una realización, dicha solución de lavado que comprende un disolvente orgánico de la etapa (c) (iii) comprende acetonitrilo, metanol o etanol.

En una realización, dicha solución de lavado que comprende un disolvente orgánico es una solución acuosa de acetonitrilo.

En una realización, dicha solución acuosa de acetonitrilo comprende un 30-50 % de acetonitrilo, preferiblemente un 40 % de acetonitrilo.

En una realización, dicha solución de lavado que comprende un disolvente orgánico es una solución acuosa de metanol.

En una realización, dicha solución acuosa de metanol comprende un 20-80 % de metanol, preferiblemente un 30-50 % de metanol.

En una realización, dicha solución de lavado que comprende un disolvente orgánico es una solución acuosa de etanol.

En una realización, dicha solución acuosa de etanol comprende un 35-55 % de etanol.

En una realización, dicha solución de elución de la etapa (v) comprende un 40-100 % de etanol.

En una realización, dicha solución de elución de la etapa (v) comprende un 50-80 % de etanol, preferiblemente un 65-75 % de etanol y lo más preferiblemente un 70 % de etanol.

5 En una realización, dicha solución de elución de la etapa (v) comprende un 30-50 % de etanol, preferiblemente un 40-50 % de etanol, lo más preferiblemente un 45 % de etanol.

En una realización, dicho etanol de la etapa (v) comprende un 50-100 % de etanol.

10 En una realización, dicho reactivo hidrolizante se añade a dicha mezcla de reacción bruta en la etapa (b).

En una realización, dicho reactivo hidrolizante está comprendido en dicha agua de la etapa (ii).

15 En una realización, dicho reactivo hidrolizante está comprendido en dicha agua de la etapa (iv) y las etapas (ii) y (iii) se repiten antes de llevar a cabo la etapa (v).

En un ejemplo, dicho cartucho de SPE se selecciona entre un cartucho de SPE tC18 y un cartucho de SPE de modo mixto.

En un ejemplo, dicho cartucho de SPE es un cartucho tC18.

20 En una realización, dicho método comprende además una etapa anterior a la etapa (v) en donde se hace pasar una solución que comprende un disolvente orgánico a través de dicho cartucho de SPE y un segundo cartucho de SPE conectado de manera fluida y en donde la etapa (v) se lleva a cabo con dicho segundo cartucho de SPE.

25 En un ejemplo, dicho cartucho de SPE y dicho segundo cartucho de SPE se seleccionan entre el “polímero P3” de Affinisep, Waters tC18 y UCT C18.

En una realización, dicho reactivo hidrolizante es ácido. Se puede usar cualquier ácido adecuado. En una realización, dicho reactivo hidrolizante ácido comprende ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

30 En una realización, dicho reactivo hidrolizante ácido es HCl.

En una realización, dicho reactivo hidrolizante es alcalino. Se puede usar cualquier base adecuada. En una realización, se pueden usar bases de alcóxido, hidróxidos de metales alcalinos o tioóxido. En una realización adicional, la base se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, tiometóxido de sodio, etóxido de sodio, amoniaco/hidróxido de amonio y metóxido de sodio.

35 En una realización, dicho reactivo hidrolizante alcalino se selecciona entre NaOH, NH₄OH y NaOMe. En otra realización, dicho reactivo hidrolizante alcalino es NaOH.

40 En una realización, la etapa (c) incluye, antes de la etapa (i), pasar dicha mezcla de reacción bruta diluida a través de un cartucho de SPE separado configurado para retener los componentes lipófilos. En una realización, dicho cartucho de SPE separado se selecciona de un cartucho tC18 o un cartucho polimérico de Affinisep.

45 En un ejemplo, la etapa (c) incluye la siguiente etapa (v) hacer pasar dicha solución purificada a través de un cartucho de SPE separado configurado para retener los componentes lipófilos.

En una realización del método de la invención (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)óxido (TEMPO) se incluye en la etapa de reacción (a). En una realización, TEMPO está presente en una relación molar con respecto al compuesto precursor de entre 0,01:1 y 5:1, preferiblemente entre 0,1:1 y 2:1, lo más preferiblemente entre 0,4:1 y 0,6:1, especialmente preferiblemente alrededor de 0,5:1, por ejemplo, 0,56:1.

50 El método de la invención se puede llevar a cabo usando un aparato sintetizador automático. Por el término “sintetizador automatizado” se entiende un módulo automatizado basado en el principio de operaciones unitarias descrito por Satyamurthy y col (1999 Clin Positr Imag; 2(5): 233-253). El término “operaciones unitarias” significa que los procesos complejos se reducen a una serie de operaciones o reacciones simples, que se pueden aplicar a una variedad de materiales. Estos sintetizadores automatizados están disponibles comercialmente a través de una variedad de proveedores, entre los que se incluyen: GE Healthcare; CTI Inc; Ion Beam Applications S.A. (Chemin du Cyclotron 3, B-1348 Louvain-La-Neuve, Bélgica); Raytest (Alemania) y Bioscan (EE. UU.).

60 Un sintetizador automatizado ejemplar lleva a cabo una radiosíntesis por medio de un casete. Por el término “casete” se entiende un aparato diseñado para encajar de forma extraíble e intercambiable en el aparato sintetizador automático de tal manera que el movimiento mecánico de las partes móviles del sintetizador controla el funcionamiento del casete desde fuera del mismo. Los casetes adecuados comprenden una serie lineal de válvulas, cada una conectada a una abertura donde se pueden conectar reactivos o viales, mediante la punción con aguja de un vial sellado con una membrana invertida o mediante juntas de unión herméticas a los gases. Cada válvula tiene una unión macho-hembra que interactúa con un brazo móvil correspondiente del sintetizador automatizado. La rotación externa del brazo

controla por lo tanto la apertura o el cierre de la válvula cuando el casete está unido al sintetizador automatizado. Partes móviles adicionales del sintetizador automático se han diseñado para engancharse a las puntas de los émbolos de las jeringas y, de este modo, elevar o deprimir los cilindros de las jeringas.

Un casete típico tiene varias posiciones para los reactivos y varias son adecuadas para la fijación de viales de jeringa de reactivos o cartuchos de cromatografía (por ejemplo, SPE). El casete siempre comprende un recipiente de reacción. Dichos recipientes de reacción tienen preferiblemente un volumen de 1 a 10 cm³, lo más preferiblemente de 2 a 5 cm³, y están configurados de manera que 3 o más puertos del casete estén conectados a los mismos, para permitir la transferencia de reactivos o solventes desde varios puertos del casete. Preferiblemente, el casete tiene de 15 a 40 válvulas en una matriz lineal, lo más preferiblemente de 20 a 30, prefiriéndose especialmente 25. Las válvulas del casete son preferiblemente cada una idéntica, y lo más preferiblemente son válvulas de 3 vías. Los casetes están diseñados para ser adecuados para la fabricación de radiofármacos, por lo que se fabrican con materiales de calidad farmacéutica e idealmente también son resistentes a la radiólisis.

En una realización, el casete es un casete desechable de un solo uso que comprende todos los reactivos, recipientes de reacción y aparatos necesarios para llevar a cabo el método de la invención.

El enfoque del casete tiene las ventajas de simplificar la configuración y reducir el riesgo de error del operador; mejora del cumplimiento de las GMP (buenas prácticas de fabricación); capacidad de rastreo múltiple; cambio rápido entre ciclos de producción; verificación diagnóstica automatizada previa del casete y los reactivos; verificación cruzada automatizada de los códigos de barras de los reactivos químicos con la síntesis que se va a llevar a cabo; trazabilidad de los reactivos; de un solo uso y, por lo tanto, sin riesgo de contaminación cruzada, manipulación y resistencia al abuso.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un casete para llevar a cabo el método definido en la reivindicación 1, donde dicho casete comprende:

- (i) un recipiente que contiene el compuesto precursor tal como se define en la reivindicación 1;
- (ii) un recipiente que contiene agua;
- (iii) uno o más cartuchos de SPE;
- (iv) un recipiente que contiene una solución que comprende un disolvente orgánico;
- (v) un recipiente que contiene una solución que comprende etanol;
- (vi) un recipiente que contiene un reactivo hidrolizante;
- (vii) un recipiente de reacción;
- (viii) medios para eluir el recipiente de (i) con una fuente adecuada de ¹⁸F;
- (ix) medios para transferir el compuesto precursor y la fuente adecuada de ¹⁸F al recipiente de reacción;
- (x) medios para transferir la mezcla de reacción bruta tal como se define en la reivindicación 1 a dichos uno o más cartuchos de SPE;
- (xi) medios para transferir selectivamente dicha agua, que comprende dicha solución un disolvente orgánico y dicha solución que comprende etanol a dichos uno o más cartuchos de SPE; y,
- (xii) medios para transferir dicho compuesto purificado de Fórmula II tal como se define en la reivindicación 1 a un vial de recogida de producto.

En una realización, el casete de la invención comprende además (xiii) un recipiente que contiene TEMPO.

En una realización del casete de la invención, el recipiente que contiene el compuesto precursor contiene el compuesto precursor en acetonitrilo junto con TEMPO en una cantidad como la indicada anteriormente para el método de la invención. Cualquier característica del casete ya mencionada en relación con el método de la invención tiene las mismas realizaciones que las descritas en esta invención para el método de la invención.

Esta descripción escrita usa ejemplos para describir la invención, que incluye el mejor modo, y también para permitir que cualquier experto en la técnica practique la invención, incluyendo la fabricación y el uso de cualquier dispositivo o sistema y realizar cualquier método incorporado. El alcance patentable de la invención está definido por las reivindicaciones, y puede incluir otros ejemplos que se producen a los expertos en la técnica.

Breve descripción de los ejemplos

Ejemplo 1 describe la radiosíntesis de [^{18}F] Flurpiridaz bruto.

Ejemplo 2 describe la radiosíntesis de [^{18}F] Flurpiridaz bruto con la adición de TEMPO.

Ejemplos 3 y 4 describen la radiosíntesis de [^{18}F] Flurpiridaz con purificación con SPE.

Ejemplo 5 describe la síntesis y purificación automatizadas de [^{18}F] Flurpiridaz.

Ejemplo 6 describe formas alternativas para la radiosíntesis de [^{18}F] Flurpiridaz con purificación de SPE.

Lista de abreviaturas utilizadas en los Ejemplos

EtOH	etanol
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
MeCN	acetonitrilo
PBS	solución salina tamponada con fosfato
QMA	metilamonio cuaternario
RAC	concentración radiactiva
SPE	extracción en fase sólida
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxil

Ejemplos

Ejemplo 1: Radiosíntesis de flurpiridaz [^{18}F] bruto.

[^{18}F]-fluoruro (aproximadamente 100 GBq) se produjo utilizando un ciclotrón PetTrace de GE Medical Systems con una diana de plata *mediante* reacción nuclear [^{18}O] (p,n) [^{18}F]. Se usaron volúmenes diana totales de 3,2 a 4,8 mL. El radiofluoruro quedó atrapado en un cartucho Waters QMA (preacondicionado con carbonato) y el fluoruro se eluyó con una solución de hidrogenocarbonato de tetrabutilamonio (22 mg) en agua (100 μL) y acetonitrilo (400 μL). Se usó nitrógeno para expulsar la solución del cartucho QMA al recipiente de reacción. El [^{18}F]-fluoruro se secó durante 9 minutos a 120 °C bajo una corriente constante de nitrógeno y vacío. El precursor (10,2 mg, sintetizado según métodos conocidos) en MeCN (1,7 ml) se añadió al [^{18}F]-fluoruro seco y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 10 minutos. El producto bruto se diluyó con agua (9,3 ml) y se analizó mediante HPLC.

El % de [^{18}F]flurpiridaz en el producto bruto fue del 81 %, con un 13 % de un producto de radiólisis de elución tardía (Figura 1). En un caso de la radiosíntesis, los inventores observaron solo el 72 % de [^{18}F]flurpiridaz.

Ejemplo 2: Radiosíntesis de [^{18}F]flurpiridaz bruto con la adición de TEMPO.

[^{18}F]-fluoruro (aproximadamente 100 GBq) se produjo utilizando un ciclotrón PetTrace de GE Medical Systems con una diana de plata *mediante* reacción nuclear [^{18}O] (p,n) [^{18}F]. Se usaron volúmenes objetivo totales de 3,2 a 4,8 ml. El radiofluoruro quedó atrapado en un cartucho Waters QMA (preacondicionado con carbonato) y el fluoruro se eluyó con una solución de hidrogenocarbonato de tetrabutilamonio (22 mg) en agua (100 μL) y acetonitrilo (400 μL). Se usó nitrógeno para expulsar la solución del cartucho QMA al recipiente de reacción. El [^{18}F]-fluoruro se secó durante 9 minutos a 120 °C bajo una corriente constante de nitrógeno y vacío. Se añadió una mezcla del precursor (10,2 mg) y TEMPO (1,7 mg) en MeCN (1,7 mL) al [^{18}F]-fluoruro seco y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 10 minutos. El producto bruto se diluyó con agua (9,3 ml) y se analizó mediante HPLC.

El % de [^{18}F]flurpiridaz en el producto bruto fue del 92 % con un 1 % del producto de radiólisis de elución tardía. La adición de TEMPO a la reacción de marcaje reduce la cantidad del producto de radiólisis de elución tardía (Figura 1). Los presentes inventores deducen de estos resultados que, incluso cuando se lleva a cabo a alta actividad, la adición de TEMPO a la reacción de radiomarcaje actúa para reducir el producto de radiólisis de elución tardía.

Ejemplo 3: Radiosíntesis de [^{18}F]Flurpiridaz con purificación por SPE basada en EtOH.

[^{18}F]-fluoruro (aproximadamente 100 GBq) se produjo utilizando un ciclotrón PetTrace de GE Medical Systems con una diana de plata *mediante* reacción nuclear [^{18}O] (p,n) [^{18}F]. Se usaron volúmenes objetivo totales de 3,2 a 4,8 ml. El radiofluoruro quedó atrapado en un cartucho Waters QMA (preacondicionado con carbonato) y el fluoruro se eluyó

con una solución de hidrogenocarbonato de tetrabutilamonio (22 mg) en agua (100 µL) y acetonitrilo (400 µL). Se usó nitrógeno para expulsar la solución del cartucho QMA al recipiente de reacción. El [^{18}F]-fluoruro se secó durante 9 minutos a 120 °C bajo una corriente constante de nitrógeno y vacío. El precursor (10,2 mg) en MeCN (1,7 ml) se añadió al [^{18}F]-fluoruro seco y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 10 minutos. El producto bruto se diluyó con NaOH 2 M (1,3 ml) y agua (4 ml) y se dejó reposar durante 60 segundos (véase la Figura 2 para comparar con y sin hidrólisis de NaOH). El producto bruto se cargó luego en un cartucho de SPE tC18 (Waters, número de producto WAT036800) y se purificó usando el método descrito a continuación.

El cartucho de SPE se lavó con agua (30 mL) para eliminar el acetonitrilo, el NaOH y las impurezas químicas y radioquímicas hidrófilas. A continuación, el cartucho de SPE se lavó con una solución de etanol al 35 % en agua (25 mL) para eliminar la impureza hidroxilada. Después de esto, el primer cartucho de SPE se conectó en serie a un segundo cartucho de SPE (Waters, número de producto WAT036800) y los dos se lavaron con una solución acuosa etanólica al 40 % (14 mL) seguida de una corriente de nitrógeno para transferir el [^{18}F]Flurpiridaz al segundo cartucho y atrapar las impurezas químicas y radioquímicas más lipófilas. El segundo cartucho de SPE se eluyó luego con una solución etanólica al 70 % (3 mL) para eluir el [^{18}F]Flurpiridaz en el vial del producto. El vial de producto de 25 ml estaba compuesto de agua (23 ml), etanol (2 ml) y ácido ascórbico (50 mg/ml). Véase la Figura 3 para ver un cromatograma del producto purificado con SPE con y sin ácido ascórbico presente.

El rendimiento sin deterioro corregido fue del 43 %, lo que dio como resultado un producto con un RAC de 1.800 MBq/ml. La RCP del producto final fue del 97 %. Se observaron dos productos de radiólisis (1 % y 2 % respectivamente). Cuando se excluye el ácido ascórbico del vial del producto, la RCP es del 85-88 % (Figura 3).

Ejemplo 4: Radiosíntesis de [^{18}F]Flurpiridaz con purificación por SPE basada en EtOH.

[^{18}F]-fluoruro (aproximadamente 100 GBq) se produjo utilizando un ciclotrón PetTrace de GE Medical Systems con una diana de plata mediante reacción nuclear [^{18}O] (p,n) [^{18}F]. Se usaron volúmenes objetivo totales de 3,2 a 4,8 ml. El radiofluoruro quedó atrapado en un cartucho Waters QMA (preacondicionado con carbonato) y el fluoruro se eluyó con una solución de hidrogenocarbonato de tetrabutilamonio (22 mg) en agua (100 µL) y acetonitrilo (400 µL). Se usó nitrógeno para expulsar la solución del cartucho QMA al recipiente de reacción. El [^{18}F]-fluoruro se secó durante 9 minutos a 120 °C bajo una corriente constante de nitrógeno y vacío. El precursor (10,2 mg) en MeCN (1,7 ml) se añadió al [^{18}F]-fluoruro seco y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 10 minutos. El producto bruto se diluyó con NaOH 2 M (1,3 ml) y agua (4 ml) y se dejó reposar durante 60 segundos (véase la Figura 2 para comparar con y sin hidrólisis de NaOH). El producto bruto se cargó luego en un cartucho de SPE tC18 (Waters, número de producto WAT036800) y se purificó usando el método descrito a continuación.

El cartucho de SPE se lavó con agua (30 mL) para eliminar el acetonitrilo, el NaOH y las impurezas químicas y radioquímicas hidrófilas. Después, el cartucho de SPE se lavó con una solución de acetonitrilo al 40 % en agua (10 mL) para eliminar la impureza hidroxilada. Después de esto, el primer cartucho de SPE se conectó en serie a un segundo cartucho de SPE (Waters, número de producto WAT036800) y los dos se lavaron con acetonitrilo al 40 % (25 mL) seguido de una corriente de nitrógeno para transferir el [^{18}F]Flurpiridaz al segundo cartucho y atrapar las impurezas químicas y radioquímicas más lipófilas. El segundo cartucho de SPE se eluyó luego con una solución etanólica al 45 % (7 ml) para eluir el [^{18}F]Flurpiridaz en el vial del producto. El vial de producto de 45 ml estaba compuesto de agua (42 ml), etanol (3 ml) y ácido ascórbico (50 mg/ml).

El rendimiento sin deterioro corregido fue del 40 al 44 %, lo que dio como resultado un producto con un RAC de 1.700-2.000 MBq/ml. La RCP del producto final fue del 97-98 %. Se observaron dos productos de radiólisis (1 % y 1-2 %, respectivamente).

Ejemplo 5: Síntesis y purificación automatizadas de [^{18}F]Flurpiridaz.

Se usó un sintetizador automático FastLab™ (GE Healthcare Ltd) con casete. El cartucho tC18 se obtuvo de Waters Limited (la dirección es la anterior). El precursor 1 se hizo reaccionar con [^{18}F]fluoruro en el FastLab™ según el Ejemplo 3 para dar [^{18}F]Flurpiridaz.

Purificación

La configuración del casete se muestra en la Figura 4. Además del vial de formulación, se utilizan tres viales de disolvente externo en el casete para la purificación por SPE:

Posición 9 = 35 % de etanol (o 40 % de acetonitrilo) en agua;

Posición 10 = 40 % de etanol (o 45 % de etanol) en agua;

Posición 22 = 100 % de etanol

Posición 23 = 23 mL de agua para la formulación.

Otras posiciones del casete:

Posición 14 = 70 % de etanol en agua (o en blanco)

Puesto 17: Tubería al cartucho tC18 (SPE1) en la posición 18;

Posición 18: cartucho tC18;

Puesto 19: Tubería al cartucho tC18 (SPE2) en la posición 18;

Posición 20: cartucho tC18;

Procedimiento FastLab™

A continuación, P se refiere a la Posición del casete. S2 y S3 se refieren a la jeringa 2 y a la jeringa 3:

(i) la primera parte del proceso de purificación consistió en acondicionar con un relleno completo de S2 con etanol de P22, seguido de un llenado completo de S2 con agua de P15.

(ii) el producto bruto hidrolizado se diluyó con agua hasta un volumen total de 7 ml en S2 y luego se atrapó lentamente en SPE1.

(iii) SPE1 se lavó con 5 x 5 ml de etanol al 35 % (o 10-14 ml de acetonitrilo al 40 %) desde la posición 9 a través de S2.

(iv) SPE1 y SPE2 se lavaron con 3 x 5 ml de etanol al 40 % (o 21-25 ml de acetonitrilo al 40 %) desde la posición 10 a través de S2 para transferir [¹⁸F]Flurpiridaz de SPE1 a SPE2.

(v) el producto se eluyó de SPE2 con una solución de etanol al 70 % (o etanol al 45 % si es el método del acetonitrilo) de P14.

(vi) SPE2 se secó con un flujo de nitrógeno para garantizar que todo el producto se transfiriera al vial de recogida del producto (Figura 4)

Ejemplo 6: Radiosíntesis de [¹⁸F]Flurpiridaz con purificación por SPE basada en MeCN.

[¹⁸F]-fluoruro (aproximadamente 100 GBq) se produce utilizando un ciclotrón PetTrace de GE Medical Systems con una diana de plata mediante la reacción nuclear [¹⁸O] (p,n) [¹⁸F]. Se utilizan volúmenes objetivo totales de 3,2 a 4,8 ml. El radiofluoruro queda atrapado en un cartucho Waters QMA (preacondicionado con carbonato) y el fluoruro se eluye con una solución de hidrogenocarbonato de tetrabutilamonio (22 mg) en agua (100 µL) y acetonitrilo (400 µL). El nitrógeno se usa para conducir la solución del cartucho QMA al recipiente de reacción.

El [¹⁸F]fluoruro se seca durante 9 minutos a 120 °C bajo una corriente constante de nitrógeno y vacío. El precursor (10,2 mg) en MeCN (1,7 ml) se añade al fluoruro [¹⁸F] seco y la mezcla de reacción se calienta a 120 °C durante 10 minutos. El producto bruto se diluye con agua (5,3 ml) y se carga en un cartucho tC18 SPE (Waters, número de producto WAT036800) y se purifica usando el método descrito a continuación.

El hidróxido de sodio (2 M, aproximadamente 3 mL) se hace pasar a través del cartucho de SPE a un caudal lento para hidrolizar el producto bruto. El cartucho de SPE se lava luego con una solución acuosa (14 mL) para eliminar el acetonitrilo, el NaOH y las impurezas químicas y radioquímicas hidrófilas. A continuación, el cartucho de SPE se lava con una solución de acetonitrilo al 40 % en agua (10,5 mL) para eliminar la impureza hidroxilada. Como alternativa, el cartucho de SPE podría lavarse aquí con NaOH en lugar de o además de la etapa anterior de con NaOH. Después de esto, el primer cartucho de SPE se conecta en serie a un segundo cartucho de SPE (Waters, número de producto WAT036800) y los dos se lavan con más solución acuosa de acetonitrilo al 40 % (24,5 mL) seguida de una corriente de nitrógeno para transferir el [¹⁸F]Flurpiridaz al segundo cartucho y atrapar las impurezas químicas y radioquímicas más lipófilas. El segundo cartucho de SPE (opcionalmente lavado antes de la elución con etanol) se eluye luego con una solución etanólica al 45 % (9 mL, fracción de 3 a 9 mL recogida en el vial del producto) seguida de agua (4 mL) y una corriente de nitrógeno para eluir el [¹⁸F]Flurpiridaz en el vial del producto.

REIVINDICACIONES

1. Un método que comprende:

(a) hacer reaccionar en acetonitrilo un compuesto precursor de Fórmula I:



en donde:

BTM es una fracción de direccionamiento biológico;
ENLAZADOR es un alquileo o un alcoxialquileo; y,
LG es un grupo saliente que contiene sulfonato;

con ^{18}F -fluoruro para obtener una mezcla de reacción bruta que comprende un compuesto marcado con ^{18}F de Fórmula II:



en donde BTM y ENLAZADOR son como se han definido para la Fórmula I;

(b) diluir la mezcla de reacción bruta obtenida en la etapa (a) para obtener una mezcla de reacción bruta diluida;

(c) purificar la mezcla de reacción bruta diluida obtenida en la etapa (b) por medio de uno o más cartuchos de extracción en fase sólida (SPE - *Solid Phase Extraction*) para obtener un compuesto purificado de Fórmula II donde dicha purificación comprende las etapas secuenciales de:

(i) transferir dicha mezcla de reacción bruta diluida a un cartucho de SPE;

(ii) hacer pasar agua opcionalmente a través de dicho cartucho de SPE;

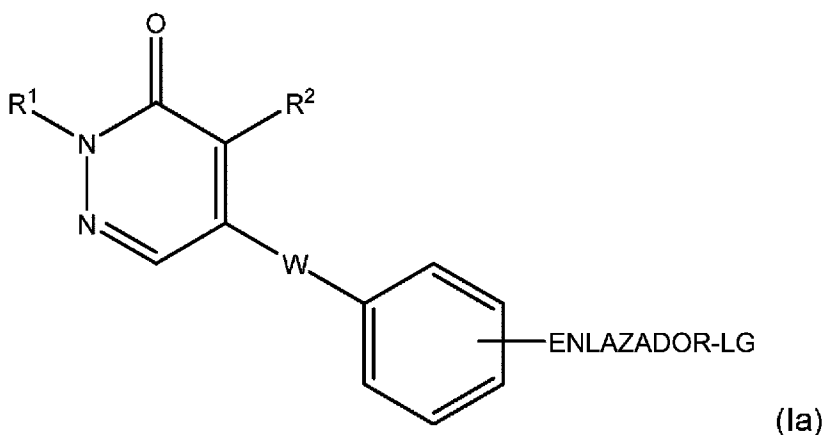
(iii) hacer pasar una solución de lavado que comprende un disolvente orgánico a través de dicho cartucho de SPE;

(iv) hacer pasar agua opcionalmente a través de dicho cartucho de SPE para eliminar dicho disolvente orgánico; y,

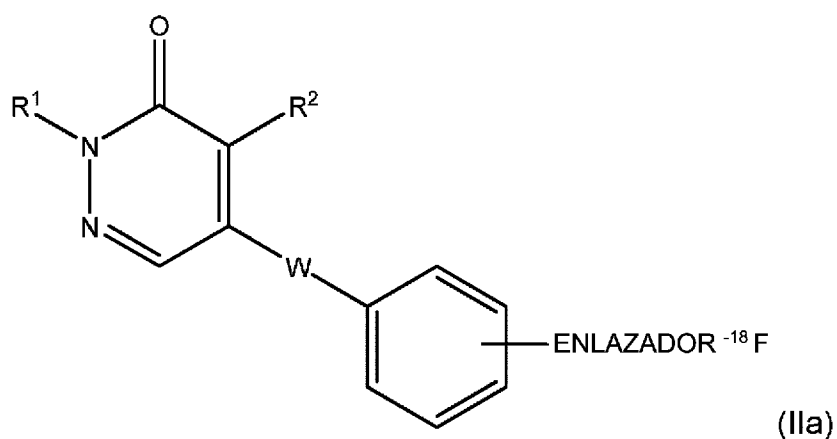
(v) hacer pasar una solución de elución que comprende etanol a través de dicho cartucho de SPE para eluir dicho compuesto de Fórmula I de dicho cartucho de SPE;

en donde la etapa (b) incluye añadir un reactivo hidrolizante a dicha mezcla de reacción bruta y/o dicha agua de la etapa (ii) y/o la etapa (iv) comprende un reactivo hidrolizante; y

en donde dicho compuesto precursor es un compuesto de Fórmula Ia:

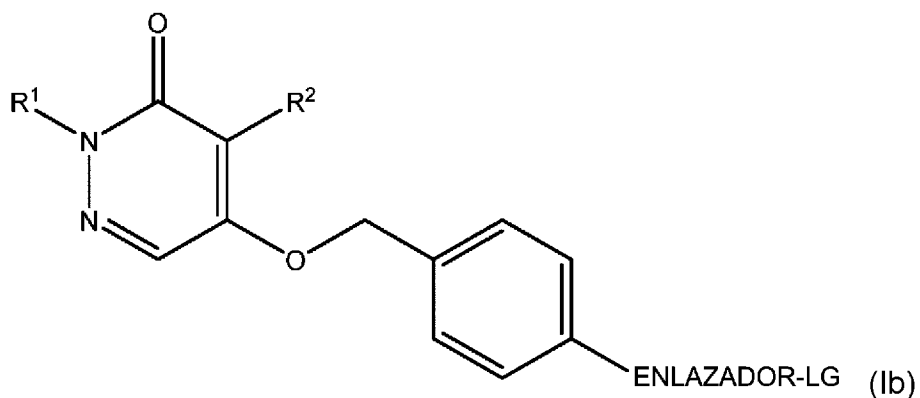


y dicho compuesto marcado con ^{18}F es un compuesto de Fórmula IIa:

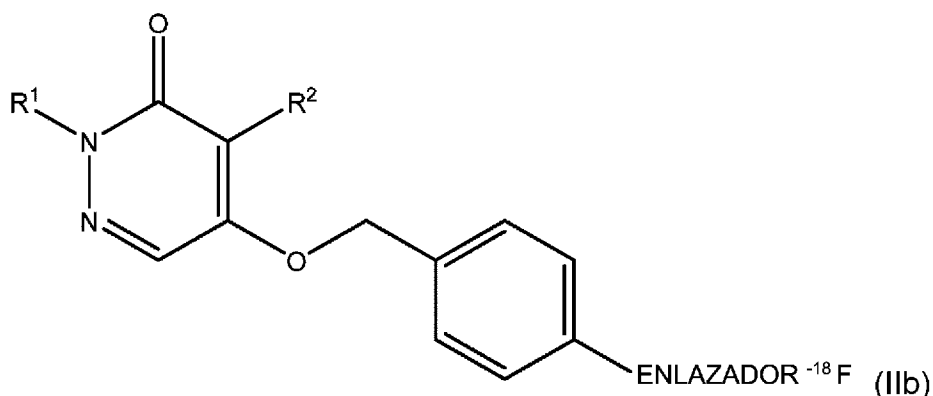


en donde:

- 5 R¹ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;
 R² es hidrógeno o halo; y
 W es un alquileno o heteroalquileno opcionalmente sustituido.
- 10 2. El método definido en la Reivindicación 1, en donde R¹ es alquilo C₁₋₆, preferiblemente metilo, etilo, propilo, *n*-butilo, *s*-butilo o *t*-butilo.
3. El método tal como se define en la Reivindicación 1 o en la Reivindicación 2, en donde R² es halo, preferiblemente cloro.
- 15 4. El procedimiento según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde W es heteroalquileno, preferiblemente alcoxialquileno.
5. El método según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ib:
- 20

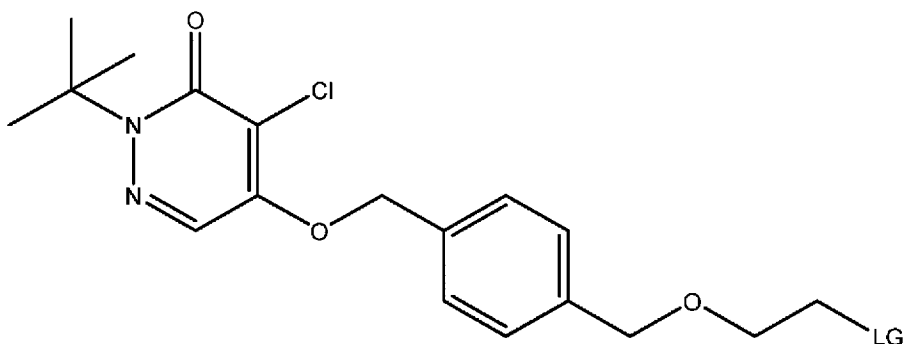


y dicho compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula IIb:

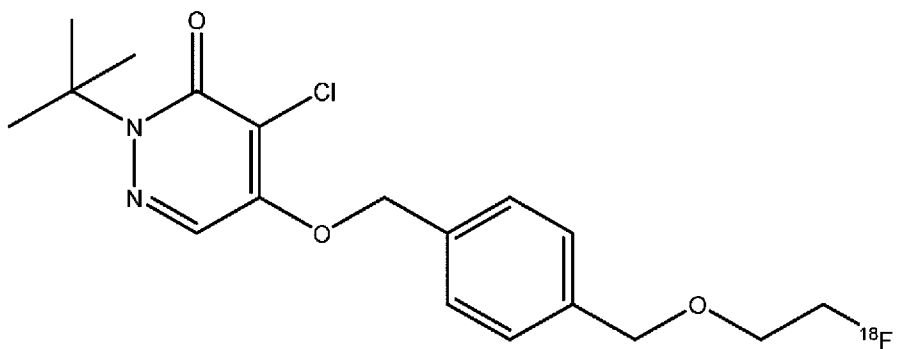


en donde R¹ es como se define en las reivindicaciones 1 o 2, R² es como se define en las reivindicaciones 1 o 3, y ENLAZADOR y LG son como se definen en la reivindicación 1.

6. El método según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho compuesto de Fórmula I es:



en donde LG es como se define en la reivindicación 1;
y dicho compuesto de Fórmula II es:



7. El método definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde LG se selecciona entre mesilato, tosilato, triflato, nosilato o sulfato 1,2-cíclico,
8. El método como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde LG es tosilato.
9. El método definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicha solución de lavado que comprende un disolvente orgánico de la etapa (c) (iii) comprende del 20 al 80 % de dicho disolvente orgánico en agua, preferiblemente del 30 al 60 % de dicho disolvente orgánico en agua.
10. El método definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde dicha solución de lavado que comprende un disolvente orgánico de la etapa (c) (iii) comprende acetonitrilo, metanol o etanol.
11. El método tal como se define en la reivindicación 10, en donde dicha solución de lavado que comprende un disolvente orgánico es una solución acuosa de acetonitrilo que comprende un 40 % de acetonitrilo.

12. El método definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicha solución de elución de la etapa (v) comprende etanol al 45 %.
- 5 13. El método definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde dicho reactivo hidrolizante está comprendido en dicha agua de la etapa (iv) y las etapas (ii) y (iii) se repiten antes de llevar a cabo la etapa (v).
- 10 14. El método definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde dicho reactivo hidrolizante comprende ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, tiometóxido de sodio, etóxido de sodio, amoniaco/hidróxido de amonio o metóxido de sodio.
- 15 15. El método según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde dicho agente hidrolizante es NaOH.
- 20 16. El método tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde dicho método comprende además una etapa anterior a la etapa (v) de hacer pasar una solución que comprende un disolvente orgánico a través de dicho cartucho de SPE y un segundo cartucho de SPE conectado de manera fluida y en donde la etapa (v) se lleva a cabo con dicho segundo cartucho de SPE.
- 25 17. El método definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde la etapa (c) incluye, antes de la etapa (i), hacer pasar dicha mezcla de reacción bruta diluida a través de un cartucho de SPE separado configurado para retener los componentes lipófilos.
- 30 18. El método definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxilo (TEMPO) se incluye en la etapa de reacción (a).
- 35 19. Un casete para llevar a cabo el método definido en la reivindicación 1, que comprende:
 - (i)un recipiente que contiene el compuesto precursor tal como se define en la reivindicación 1;
 - (ii)un recipiente que contiene agua;
 - (iii)uno o más cartuchos de SPE;
 - (iv)un recipiente que contiene una solución que comprende un disolvente orgánico;
 - (v)un recipiente que contiene una solución que comprende etanol;
 - (vi)un recipiente que contiene un reactivo hidrolizante;
 - (vii)un recipiente de reacción;
 - (viii)medios para eluir el recipiente de (i) con una fuente adecuada de ^{18}F ;
 - (ix)medios para transferir el compuesto precursor y la fuente adecuada de ^{18}F al recipiente de reacción;
 - (x)medios para transferir la mezcla de reacción bruta tal como se define en la reivindicación 1 a dichos uno o más cartuchos de SPE;
 - (xi)medios para transferir selectivamente dicha agua, que comprende dicha solución un disolvente orgánico y dicha solución que comprende etanol a dichos uno o más cartuchos de SPE;
 - (xii)medios para transferir dicho compuesto purificado de Fórmula II tal como se define en la reivindicación 1 a un vial de recogida de producto; y,
 - (xiii)un recipiente que contiene TEMPO;
- 50 preferiblemente en donde dicho recipiente que contiene el compuesto precursor contiene el compuesto precursor en acetonitrilo junto con TEMPO.

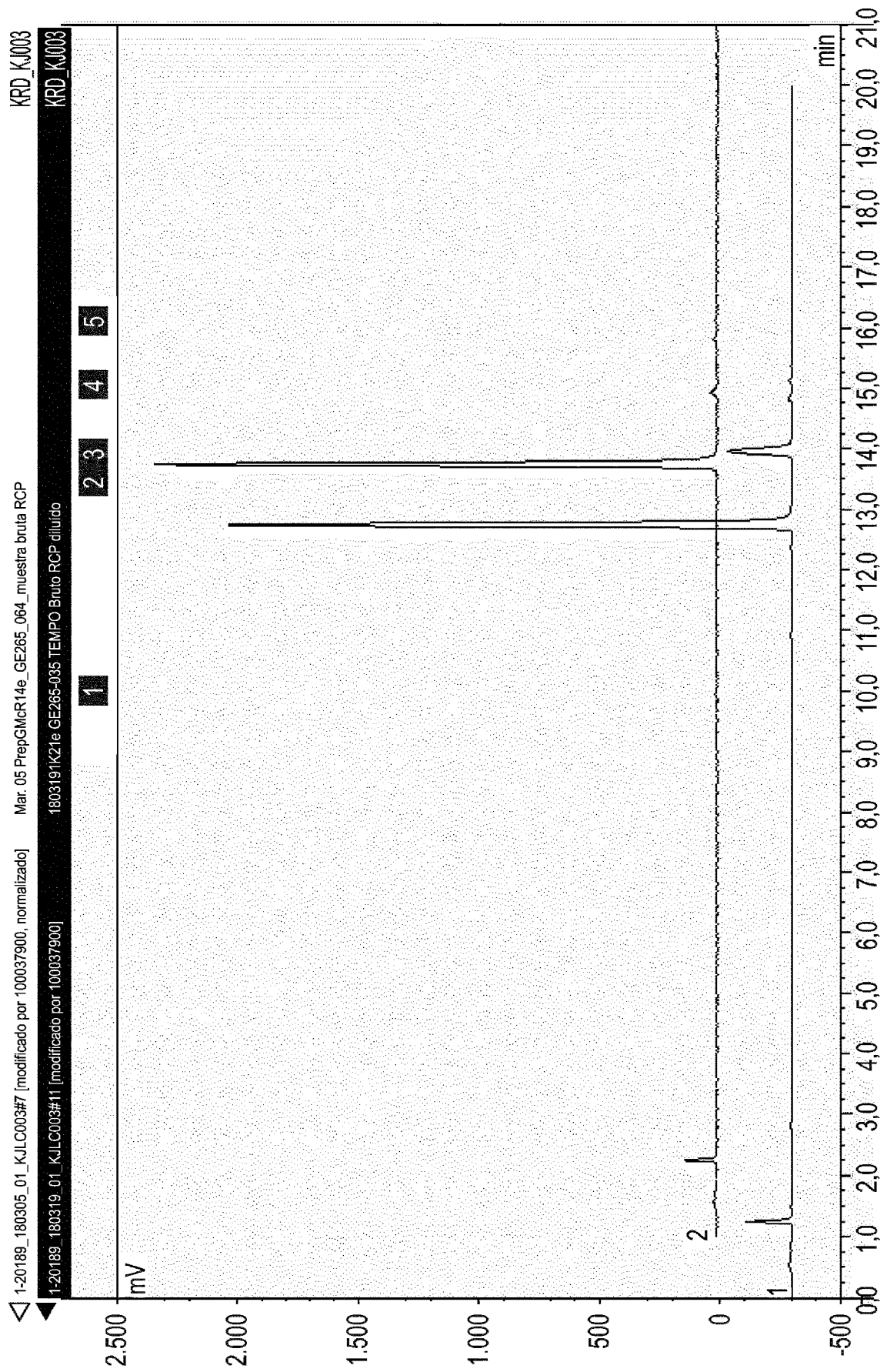


Figura 1

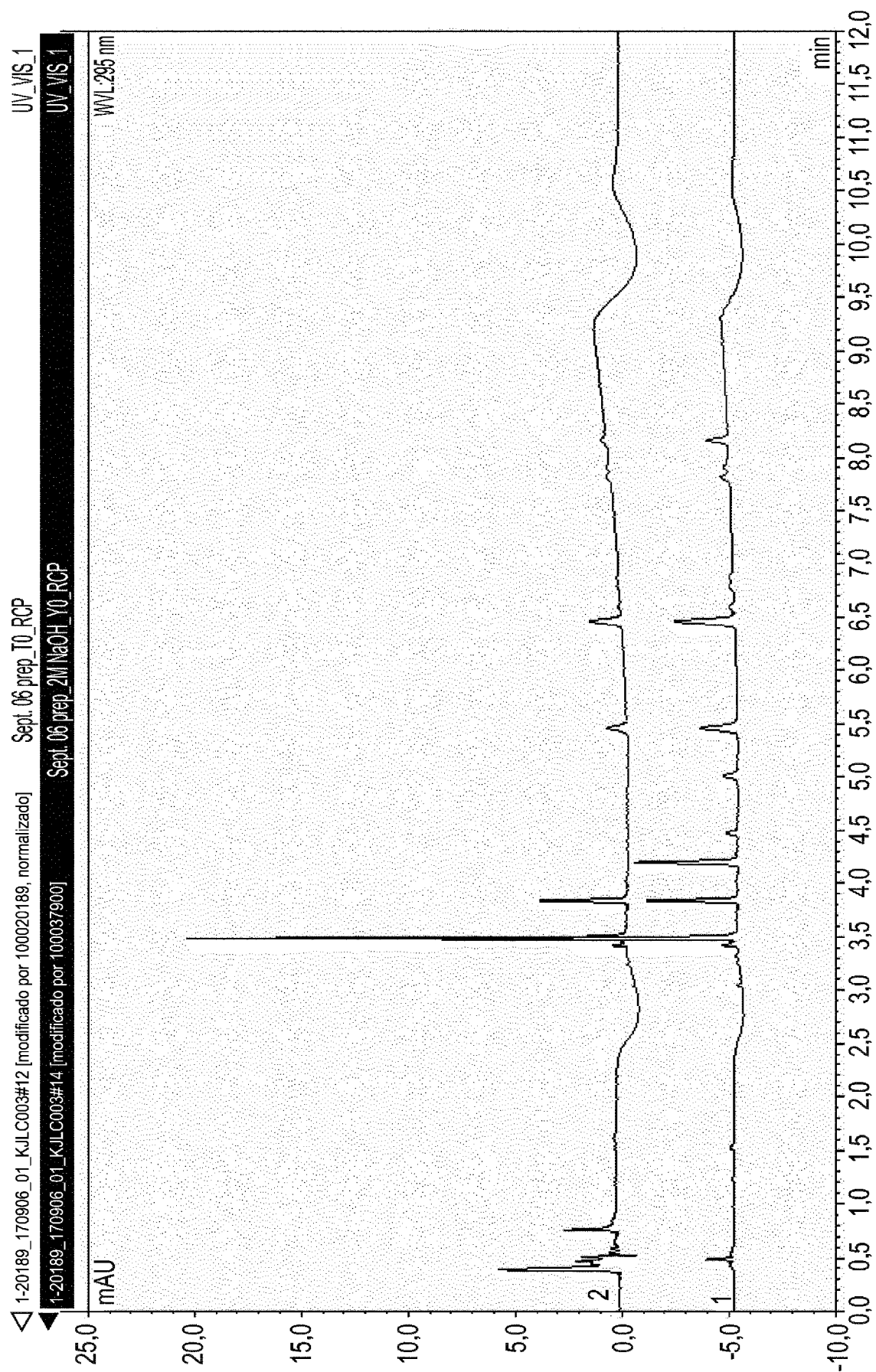


Figura 2

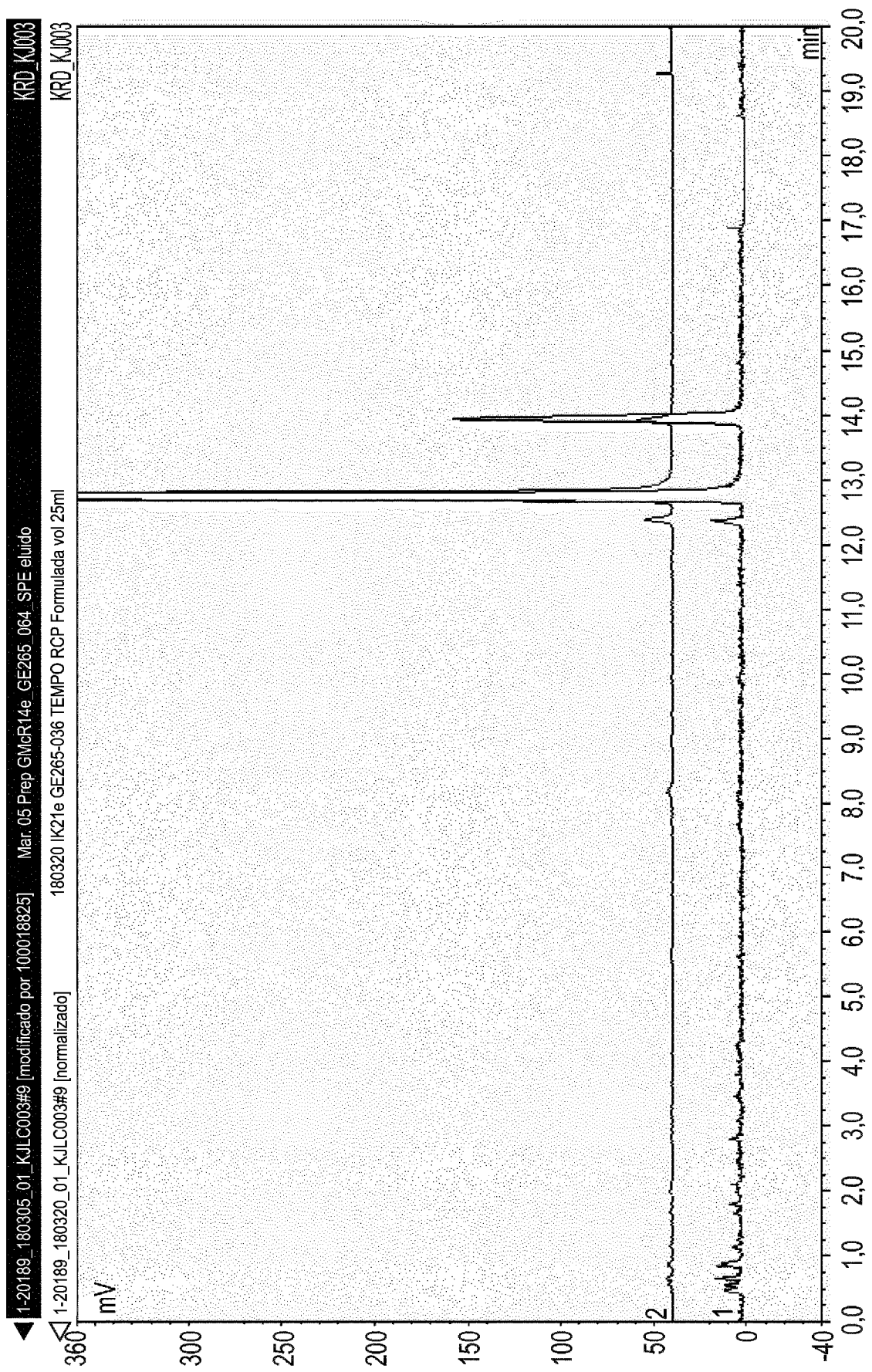


Figura 3

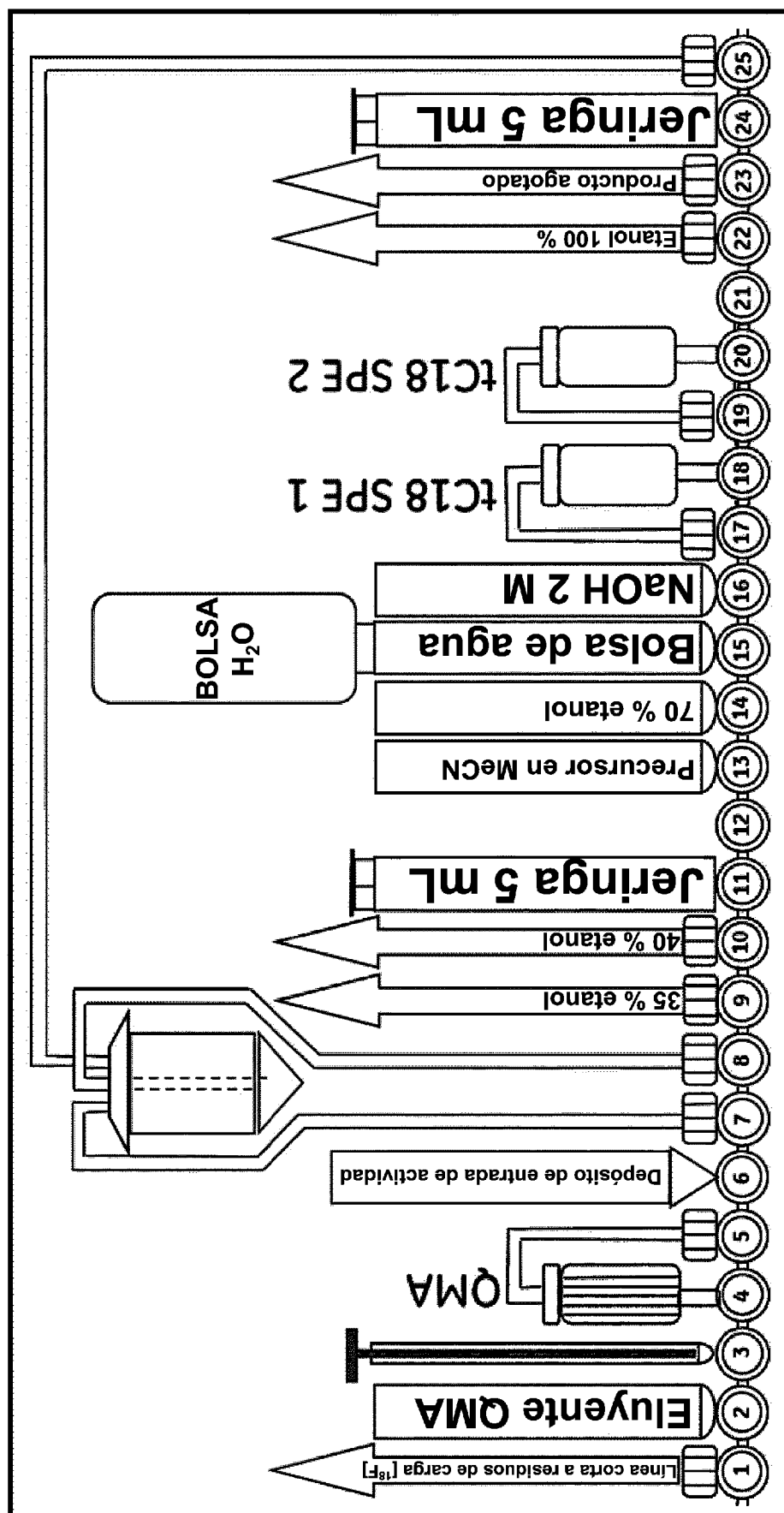


Figura 4