



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 20 552 A1** 2004.11.25

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 20 552.7**

(22) Anmeldetag: **07.05.2003**

(43) Offenlegungstag: **25.11.2004**

(51) Int Cl.7: **C07B 59/00**
C07B 39/00

(71) Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

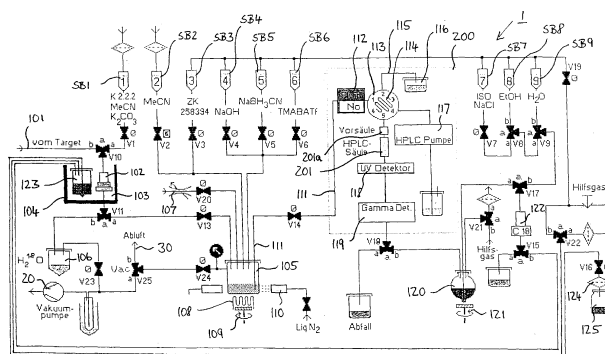
(74) Vertreter:
BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(72) Erfinder:
**Mäding, Peter, 01277 Dresden, DE; Füchtner,
Frank, Dr., 01324 Dresden, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Vorrichtung und Verfahren zum nucleophilen Fluorieren**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zum nucleophilen Fluorieren einer Substanz, insbesondere zur Synthese einer ^{18}F -markierten Substanz für eine Untersuchung mit Hilfe eines Positronen-Emissions-Tomographen. Die Vorrichtung umfaßt eine Anionen-Austauscheinrichtung (102) zum Extrahieren von ^{18}F Fluoridionen mittels Adsorption aus einem Target-Fluid, wobei die Anionen-Austauscheinrichtung (102) über eine Zuführeinrichtung (101) mit dem Target-Fluid beladen werden kann; und einer Meßeinrichtung (104) mit einer Meßkammer (103) zum Messen einer Ausgangsradioaktivität der ^{18}F Fluoridionen, wobei die Anionen-Austauscheinrichtung (102) zumindest teilweise in der Meßkammer (103) der Meßeinrichtung (104) angeordnet ist.



Beschreibung

Bereich der Erfindung

[0001] Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der nucleophilen Fluorierung einer Substanz, insbesondere zur Synthese einer ^{18}F -markierten Substanz für eine Untersuchung mit Hilfe eines Positronen-Emissions-Tomographen.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist eine nukleare Medizintechnik, bei der radiopharmazeutische Mittel genutzt werden, die aus biologisch relevanten Molekülen, welche mit Positronen emittierenden Isotopen markiert sind, gebildet werden. PET wird verwendet, um Stoffwechselprozesse und physiologische Vorgänge zu untersuchen. Aufgrund der Nutzung der Analyse der Strahlung von kurzlebigen Radioisotopen von Elementen, die sich im menschlichen Körper befinden, liefert PET zusätzliche Informationen zu anderen diagnostischen Verfahren wie beispielsweise die Computer basierte Tomographie oder Untersuchungen mit Hilfe von Magnetresonanz. PET-Radiopharmaka nehmen an biochemischen Reaktionen des Körpers mit einer für den Menschen nicht kritischen Dosis teil.

[0003] Die Nutzbarkeit von PET hängt wesentlich von der Verfügbarkeit nichttoxischer Radiopharmaka ab. Als eines der bevorzugten Radioisotope hat sich Fluor-18 (^{18}F) erwiesen, weil seine Zerfallsenergie von 0,64 MeV eine hohe inhärente Auflösung während PET-Messungen ermöglicht. ^{18}F hat darüber hinaus eine vorteilhafte Halbwertszeit von 109,8 min. Erfolgreich angewendet wurde bisher insbesondere 2- ^{18}F Fluor-2-desoxy-D-glucose (^{18}F FDG). Diese Markierungssubstanz wird weltweit für verschiedenste Anwendungen genutzt. ^{18}F FDG ist eine mit ^{18}F markierte Zuckerverbindung, die einem Patienten ohne weiteres verabreicht werden kann. ^{18}F FDG wird von wachsenden Krebszellen, dem Gehirn oder Herzmuskeln ohne weiteres verarbeitet. Die beschriebenen Eigenschaften von ^{18}F FDG haben dazu geführt, daß es erfolgreich in der Nuklearmedizin eingesetzt wird. Die Nutzung von PET in klinischen Anwendungen hat dazu geführt, daß Vorrichtungen zum Synthetisieren von Radiopharmaka wie ^{18}F FDG entwickelt wurden.

[0004] Die Veröffentlichung von N. Satyamurthy: Electronic Generators for the Production of Positron-Emitter labeled Radiopharmaceuticals: Where would PET be without them?, Clinical Positron Imaging, Vol. 2, Nr. 5, Seiten 233–253, 1999, beschreibt überblicksartig verschiedene Vorrichtungen zur automatisierten FDG-Synthese.

[0005] In der Druckschrift US 5,932,178 ist ein

FDG-Synthesemodul mit einer Säule offenbart, die mit einem polymergestützten Katalyseharz gefüllt ist. In der Druckschrift US 5,808,020 sind eine optische Reaktionszelle und eine Lichtquelle für Verfahren zur Synthese von ^{18}F -markierten eines Radiotracer unter Verwendung von ^{18}F Fluorid beschrieben.

[0006] In der Druckschrift WO 02/36581 werden neuartige radiopharmazeutische Mittel beschrieben, die an den CCR1-Rezeptor binden, welcher in Verbindung mit der Alzheimer Krankheit in Gehirnbereichen von Patienten auftritt.

[0007] Aufgrund der Suche nach neuartigen geeigneten Radiopharmaka, die auf neuen Syntheseverfahren beruhen, besteht Bedarf für Vorrichtungen, die zur Synthese der Radiopharmaka genutzt werden können.

Die Erfindung

[0008] Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, eine verbesserte Vorrichtung und eine verbessertes Verfahren zum nucleophilen Fluorieren anzugeben, die (das) eine anwendungsabhängige Synthese von nucleophil fluorierten Substanzen in einer An und Weise ermöglicht, die für flexible klinische Anwendungen geeignet ist.

[0009] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine Vorrichtung nach dem unabhängigen Anspruch 1 und ein Verfahren nach dem unabhängigen Anspruch 9 gelöst.

[0010] Eine zum nucleophilen Fluorieren einer Substanz genutzte Vorrichtung, insbesondere zur Synthese einer ^{18}F -markierten Substanz für eine Untersuchung mit Hilfe eines Positronen-Emissions-Tomographen, umfaßt eine Anionen-Austauscheinrichtung zum Extrahieren von ^{18}F Fluoridionen mittels Adsorption aus einem Target-Fluid, wobei die Anionen-Austauscheinrichtung über eine Zuführeinrichtung mit dem Target-Fluid beladen werden kann, und einer Meßeinrichtung mit einer Meßkammer zum Messen einer Ausgangsradioaktivität der ^{18}F Fluoridionen. Hierbei ist die Anionen-Austauscheinrichtung zumindest teilweise in der Meßkammer der Meßeinrichtung angeordnet. Dieses hat den Vorteil, daß die Ausgangsradioaktivität der ^{18}F Fluoridionen gemessen werden kann, während sich diese in der Anionen-Austauscheinrichtung befinden. Es treten keine Verluste durch ein zusätzliches Sammelgefäß für das Target-Fluid auf.

[0011] Bei einer zweckmäßigen Weiterbildung der Erfindung ist ein Gefäß zum Aufnehmen eines nucleophil fluorierten Reaktionsproduktes vorgesehen, wobei das Gefäß zumindest teilweise in der Meßkammer der Meßeinrichtung angeordnet ist, um eine Radioaktivität des nucleophil fluorierten Reaktions-

produktes zu messen. Auf diese Weise können die Ausgangsradioaktivität und die Radioaktivität des Reaktionsproduktes mit Hilfe einer einzelnen Meßeinrichtung gemessen werden. Beide Messungen können ausgeführt werden, ohne daß Teile der Vorrichtung zum Messen verlagert oder umgeordnet werden müssen.

[0012] Die Genauigkeit der Radioaktivitätsmessungen wird bei einer zweckmäßigen Ausgestaltung der Erfindung dadurch verbessert, daß die Meßeinrichtung eine kalibrierbare Meßeinrichtung ist. Dieses hat darüber hinaus den Vorteil, daß bei einer Folgemessung eine Untergrundradioaktivität aufgrund von Rückständen in der Meßkammer mittels Kompensation der Untergrundradioaktivität als Meßwertverfälschung beseitigt werden kann.

[0013] Eine kompakt ausführbare Meßeinrichtung, die mit der notwendigen Genauigkeit ausgestattet ist, kann bei einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung dadurch gebildet werden, daß die Meßeinrichtung ein Aktivimeter ist. Ein Aktivimeter dient der genauen und schnellen Bestimmung der Radioaktivität von Radionukliden. Wesentliche Vorteile der Radioaktivitätsmessung mit einem Aktivimeter bestehen in der 4- π -Meßgeometrie, dem großen linearen Messbereich und der nuklidspezifischen Kalibrierung.

[0014] Die Nutzung der Vorrichtung für eine nucleophile Fluorierung, bei der eine möglichst große Reinheit des Reaktionsproduktes notwendig ist, wird bei einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung dadurch ermöglicht, daß eine HPLC-Einrichtung (HPLC-„High-Performance Liquid Chromatography“) mit einer HPLC-Säule zum Reinigen eines Reaktionsgemisches vorgesehen ist. Eine solche auch als präparative HPLC bezeichnete HPLC-Einrichtung dient zur Isolation und Reinigung von Komponenten. Bei nucleophilen Reaktionen treten häufig Reaktionsgemische auf, welche mit Hilfe der HPLC-Einrichtung aufzutrennen sind.

[0015] Eine bevorzugte Weiterbildung der Erfindung kann vorsehen, daß die HPLC-Einrichtung ein mit einer Kopplungsleitung zum Beladen einer Dosiereinrichtung in Verbindung stehendes Probenaufgabeeventil umfaßt; das Probenaufgabeeventil über eine Abfalleitung an einen Abfallbehälter gekoppelt ist; dem Probenaufgabeeventil zum Detektieren des Reaktionsgemisches in der Kopplungsleitung eine Fluidsensoreinrichtung vorgeschaltet ist; und das Probenaufgabeeventil steuerbar ausgeführt ist, so daß das Probenaufgabeeventil in einem Ausgangszustand eingestellt ist, um über die Dosiereinrichtung eine Fluidverbindung zwischen der Kopplungsleitung und der Abfalleitung zu bilden, wenn mit Hilfe der Fluidsensoreinrichtung das Reaktionsgemisch in der Zuführleitung detektiert wird, und das Probenaufgabeeventil in einen Injektionszustand zum Beladen der

HPLC-Säule umgeschaltet wird, um in dem Injektionszustand eine Fluidverbindung zwischen der Dosiereinrichtung und der HPLC-Säule zu bilden, wenn mit Hilfe der Fluidsensoreinrichtung das Reaktionsgemisch in der Zuführleitung nicht mehr detektiert wird. Mit Hilfe dieser Ausgestaltung wird vermieden, daß beim Beladen der HPLC-Einrichtung mit dem Reaktionsgemisch Luft, welche sich in den der HPLC-Einrichtung vorgeschalteten Leitungen befindet, bevor das Reaktionsgemisch in diese Leitungen gelangt, in die Dosiereinrichtung der HPLC-Einrichtung überführt wird, was die Ausbeute der Isolation und die Effektivität der Trennung in der HPLC-Einrichtung nachteilig beeinflussen könnte.

[0016] Eine zweckmäßige Ausgestaltung der Erfindung kann vorsehen, daß mittels der Kopplungsleitung eine direkte Kopplung zwischen der Fluidsensoreinrichtung und einem Reaktionsgefäß gebildet ist. Die direkte Kopplung vermindert die Wahrscheinlichkeit für Verluste beim Übertragen des Reaktionsgemisches.

[0017] Eine zweckmäßige Ausführungsform der Erfindung kann vorsehen, daß die HPLC-Einrichtung eine Reinigungseinrichtung mit einer UV-Detektoreinrichtung und einer auf die UV-Detektoreinrichtung folgenden Gamma-Detektoreinrichtung zum Reinigen des Reaktionsgemisches mit Hilfe der UV-Detektoreinrichtung und anschließend mit Hilfe der Gamma-Detektoreinrichtung umfaßt. Durch diese Anordnung läßt sich ein radioaktiver Peak so isolieren, daß möglichst geringe chemische Verunreinigungen mit entsprechender UV-Absorption enthalten sind und die Verluste des radioaktiven Endprodukts minimiert werden können.

[0018] Die Merkmale aus den abhängigen Ansprüchen des Verfahrens zum nucleophilen Fluorieren einer Substanz weisen die in Verbindung mit den zugehörigen Merkmalen in den abhängigen Vorrichtungsansprüchen genannten Vorteile entsprechend auf.

Kurzbeschreibung der Figuren

[0019] Die Erfindung wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen unter Bezugnahme auf eine Zeichnung näher erläutert. Hierbei zeigen:

[0020] Fig. 1 eine schematische Darstellung einer Vorrichtung zum nucleophilen Fluorieren einer Substanz;

[0021] Fig. 2 ein Syntheschema für 4-[^{18}F]FBA (2) aus TMABATf (1) und [^{18}F]Fluorid;

[0022] Fig. 3 ein Syntheschema für [^{18}F]ZK811460 (4) aus einem Piperazin-Derivat (3) und [^{18}F]FBA (2); und

[0023] Fig. 4 eine schematische Darstellung eines Probenaufgabeventils.

Detaillierte Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen

[0024] Fig. 1 zeigt eine schematische Darstellung einer Vorrichtung 1 zum nucleophilen Fluorieren einer Substanz. Die Nutzung der Vorrichtung 1 zur Synthese wird anhand des Beispiels der Herstellung der markierten Verbindung 1-(5-Chlor-2-{2-[(2R)-4-(4-[¹⁸F]fluorobenzyl)-2-methylpiperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}phenyl)harnstoff erläutert, was ausgehend von TMA-BATf (1) mittels Radiosynthese von 4-[¹⁸F]FBA (2) und dessen reduktiver Aminierung mit einem Piperazin-Derivat (3) gebildet wird (vgl. Fig. 2 und 3). Die auf diesem Wege erhaltene markierte Verbindung wird im folgenden kurz als [¹⁸F]ZK811460 (4) bezeichnet. Weitere spezifische Einzelheiten, insbesondere hinsichtlich der verwendeten chemischen Substanzen und von Reaktionsparametern, sofern sie sich nicht aus der folgenden Beschreibung ergeben, können der Veröffentlichung Mäding, et al., Annual Report 2002, Institute of Bioinorganic and Radiopharmaceutical Chemistry, FZR-363, 40 entnommen werden und sind für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen unkritisch.

[0025] Die in einem Target-Fluid enthaltenen [¹⁸F]Fluoridionen werden über eine Zuführung 101 und ein Ventil V10 einer Anionen-Austauscheinrichtung 102 zugeführt. Die Anionen-Austauscheinrichtung 102 dient zum Extrahieren von [¹⁸F]Fluoridionen aus dem Target-Fluid. Die Extraktion wird mit Hilfe einer Adsorption ausgeführt. Gemäß Fig. 1 ist die Anionen-Austauscheinrichtung 102 in einer Meßkammer 103 einer Meßeinrichtung 104 angeordnet, welche zum Messen der Radioaktivität dient. Die Meßeinrichtung 104 ist hierbei vorzugsweise als ein Aktivimeter ausgebildet. Mit Hilfe der Meßeinrichtung 104 kann die Ausgangsradioaktivität von [¹⁸F]Fluoridionen während und nach deren Extraktion aus dem Target-Fluid mit Hilfe der Anionen-Austauscheinrichtung 102 gemessen werden.

[0026] Die Anionen-Austauscheinrichtung 102 ist über ein Ventil V10 mit der Zuführung 101 sowie einem Ventil V1 verbunden. Über das Ventil V1 können Substanzen zum Ventil V10 abgegeben werden, die in einem Speicherbehälter SB1 vorrätig sind. Die Substanzen werden hierbei mit Hilfe von Vakuum oder hilfsweise mittels eines Gases, beispielsweise Stickstoff, durch Leitungen und Ventile übertragen. Die Anionen-Austauscheinrichtung 102 ist weiterhin an ein Ventil V11 gekoppelt, über welches die extrahierten [¹⁸F]Fluoridionen nach deren Desorption nach dem Passieren eines Ventils V 13 in ein Reaktionsgefäß 105 gelangen. Über das Ventil V11 gelangt separiertes [¹⁸O]H₂O durch Öffnen des Ventils V23 bei ein-

geschalteter Vakuumpumpe 20 aus der Anionen-Austauscheinrichtung 102 in einen Behälter 106. Die Ventile V24 und V25 dienen zum Anlegen von Vakuum an das Reaktionsgefäß 105 bzw. zu dessen Belüftung.

[0027] Gemäß Fig. 1 ist das Reaktionsgefäß 105 mit weiteren Ventilen V2, V3, V4, V5, und V6 verbunden, die an jeweilige Speicherbehälter SB2–SB6 gekoppelt sind. Über die Ventile V2–V6 können die in den jeweiligen Speicherbehältern SB2–SB6 vorrätigen chemischen Substanzen in vorgegebenem Umfang in das Reaktionsgefäß 105 eingebracht werden, um die gewünschte chemische Reaktion zum Synthetisieren von [¹⁸F]ZK811460 (4) auszuführen. Die Substanzen werden hierbei mit Hilfe von Vakuum oder hilfsweise mittels eines Gases, beispielsweise Stickstoff, durch Leitungen und Ventile übertragen. Zum Steuern einer Beaufschlagung des Reaktionsgefäßes 105 mit Schutzgas aus einer Leitung 107 dient ein Ventil V20. Zum Abführen der bei der chemischen Reaktion entstehenden Abgase ist das Reaktionsgefäß 105 weiterhin über ein Ventil V24 und V25 mit einer Abgasöffnung 30 verbunden.

[0028] Zur Synthese von [¹⁸F]ZK811460 im Reaktionsgefäß 105 wird zunächst mit einer Lösung von Kryptofix 2.2.2 und Kaliumkarbonat in wäßrigem Acetonitril (aus SB1) von der Anionen-Austauschvorrichtung 102 das [¹⁸F]Fluorid eluiert und mittels Vakuum und Stickstoff-Strom bei 95 °C getrocknet. Eine zusätzliche Trocknung erfolgt mittels Zugabe von wasserfreiem Acetonitril (aus SB2) und dessen Verdampfen. Nach Zugabe einer Lösung von TMABATf (1) in DMF (aus SB6) wird das Reaktionsgemisch 10 min bei 120 °C erhitzt. Dann werden nacheinander eine essigsäure Lösung des Piperazin-Präkursors (3) (ZK258394 aus SB3) und eine Lösung von NaBH₃CN in DMF (aus SBS) zugegeben. Nach 10-minütigem Erhitzen bei 120 °C wird die Reaktionsmischung mit wäßriger NaOH (aus SB4) neutralisiert.

[0029] Zum Einstellen der gewünschten Reaktionsparameter sind im Bereich des Reaktionsgefäßes 105 eine Heizeinrichtung 108, eine Rühreinrichtung 109 sowie eine Kühleinrichtung 110 vorgesehen.

[0030] Über eine direkte Kopplungsleitung 111, in welcher ein Ventil V14 angeordnet ist, gelangt das Reaktionsgemisch [¹⁸F]ZK811460 (4) zu einem Fluidsensor 112, welcher ein Fluid in der direkten Kopplungsleitung 111 detektiert. Der Fluidsensor 112 ist einem Injektions- bzw. Probenaufgabeventil 113 unmittelbar vorgeschaltet, dessen Funktionsweise im folgenden unter Bezugnahme auf die Fig. 1 und 4 beschrieben ist, wobei letztere eine schematische Darstellung eines 6-Wege-Probenaufgabeventils zeigt. Mit Hilfe des Probenaufgabeventils 113 wird eine Dosierschleife 114 über die direkte Kopplungsleitung 111 mit dem Reaktionsgemisch beladen. Hierbei wird

das Probenaufgabeventil **113** so gesteuert, daß zunächst über die Punkte **1** und **2** (vgl. **Fig. 4**) eine Verbindung zwischen der direkten Kopplungsleitung **111** bzw. dem Fluidsensor **112** und einer Abfalleitung **115** gebildet ist, die von dem Probenaufgabeventil **113** zu einem Abfallbehälter **116** führt. Auf diese Weise wird Luft, die sich in der direkten Kopplungsleitung **111** vor dem Reaktionsgemisch befindet, in die Abfalleitung **115** gedrückt. In dieser Stellung des Probenaufgabeventils **113** (Injektionszustand) wird die Dosierschleife **114** von einem HPLC-Eluenten durchspült, wobei der HPLC-Eluent in dem Probenaufgabeventil **113** einen Weg entlang der Punkte **4**, **3**, **6** und **5** zurücklegt.

[0031] Wenn der Fluidsensor **112** die Ankunft des Reaktionsgemisches aus dem Reaktionsgefäß **105** detektiert, wird das Probenaufgabeventil **113** zum Beladen der Dosierschleife **114** in einen Ladezustand umgeschaltet, so daß über die Dosierschleife **114** eine Verbindung zwischen der direkten Kopplungsleitung **111** und der Abfalleitung **115** entlang der Punkte **1**, **6**, **3** und **2** ausgebildet wird, was in **Fig. 4** mittels durchgehender Linien dargestellt ist und dazu führt, daß die Dosierschleife **114** mit Reaktionsgemisch beladen wird. Das Volumen der Dosierschleife **114** ist in der Regel größer als das Volumen des Reaktionsgemisches. Der HPLC-Eluent passiert das Probenaufgabeventil **113** über einen Kurzschluß entlang eines Weges mit den Punkten **4** und **5** in **Fig. 4**. Wird das Reaktionsgemisch nicht mehr von dem Fluidsensor **112** detektiert, schaltet das Probenaufgabeventil **113** erneut in den Injektionszustand um, so daß eine Verbindung entlang des Weges mit den Punkten **4**, **3**, **6** und **5** (gestrichelte Linie in **Fig. 4**) gebildet ist. Der HPLC-Eluent kann dann das Reaktionsgemisch aus der Dosierschleife **114** auf eine HPLC-Säule **201** mit Vorsäule **201a** drücken.

[0032] Mit Hilfe der HPLC-Einrichtung **200** wird die Reaktionsmischung gereinigt. Je nach der konkreten Verwendung der Vorrichtung **1** zu verschiedenen Synthesezwecken können die Parameter an der HPLC-Einrichtung **200** dem gewünschten Zweck entsprechend eingestellt und optimiert werden.

[0033] Die HPLC-Einrichtung **200** umfaßt in der dargestellten Ausführungsform eine HPLC-Pumpe **117**, das Probenaufgabeventil **113** mit der Dosierschleife **114**, die HPLC-Säule **201** mit Vorsäule **201a** sowie eine UV-Detektoreinrichtung **118** und eine Gamma-Detektoreinrichtung **119**, die in Reihe angeordnet sind.

[0034] Über ein Ventil V18, einen Mischbehälter **120** mit einer Wasservorlage und einer Rührereinrichtung **121** und ein Ventil V17 gelangt die isolierte Produktfraktion zu einer RP18-Kartusche **122** zum Sammeln des Reaktionsprodukts mittels Festphasen-Extraktion. Nach dem Waschen der Kartusche **122** mit Wasser (aus SB9) wird [^{18}F]ZK811460 (4) mittels Ethanol

(aus SB8) eluiert. Die ethanolische Lösung von [^{18}F]ZK811460 (4) wird dann zum Filtern aus einem Elutionsgefäß **123** durch einen sterilisierenden Filter **124** geführt, welcher danach mit einer Injektionslösung auf Salzbasis (aus SB7) gespült wird. Auf diese Weise wird eine klare, sterile, isotonische NaCl-Lösung von [^{18}F]ZK811460 (4) erhalten, die Ethanol enthält und in einem Produktgefäß **125** gesammelt wird. Das Elutionsgefäß **123** ist in der Meßkammer **103** angeordnet, was eine direkte Messung der Radioaktivität des Reaktionsprodukts [^{18}F]ZK811460 (4) ermöglicht. Bei einer bevorzugten kalibrierfähigen Ausführungsform der Meßeinrichtung **104** kann beim Messen der Radioaktivität des Reaktionsproduktes der Radioaktivitätsuntergrund so kompensiert werden, daß eine Restradioaktivität, die nach dem Herauslösen der [^{18}F]Fluoridionen in der Anionen-Austauscheinrichtung **102** noch vorhanden ist, als Untergrundradioaktivität der auszuführenden Radioaktivitätsmessung des Reaktionsprodukts kompensiert wird. Die Messung der Anfangsradioaktivität in der Anionen-Austauscheinrichtung **102** und der Radioaktivität des Reaktionsproduktes in dem Elutionsgefäß **123** können auf diese Weise mit hoher Genauigkeit mit Hilfe der Meßeinrichtung **104** ausgeführt werden.

[0035] Die in der vorstehenden Beschreibung, den Ansprüchen und der Zeichnung offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen von Bedeutung sein.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zum nucleophilen Fluorieren einer Substanz, insbesondere zur Synthese einer ^{18}F -markierten Substanz für eine Untersuchung mit Hilfe eines Positronen-Emissions-Tomographen, mit:
 - einer Anionen-Austauscheinrichtung (**102**) zum Extrahieren von [^{18}F]Fluoridionen mittels Adsorption aus einem Target-Fluid, wobei die Anionen-Austauscheinrichtung (**102**) über eine Zuführeinrichtung (**101**) mit dem Target-Fluid beladen werden kann; und
 - einer Meßeinrichtung (**104**) mit einer Meßkammer (**103**) zum Messen einer Ausgangsradioaktivität der [^{18}F]Fluoridionen; wobei die Anionen-Austauscheinrichtung (**102**) zumindest teilweise in der Meßkammer (**103**) der Meßeinrichtung (**104**) angeordnet ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch ein Gefäß (**123**) zum Aufnehmen eines nucleophil fluorierten Reaktionsproduktes, wobei das Gefäß (**123**) zumindest teilweise in der Meßkammer (**103**) der Meßeinrichtung (**104**) angeordnet ist, um eine Radioaktivität des nucleophil fluorierten Reaktionsproduktes zu messen.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch

gekennzeichnet, daß die Meßeinrichtung (104) eine kalibrierbare Meßeinrichtung ist.

4. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßeinrichtung (104) ein Aktivimeter ist.

5. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine HPLC-Einrichtung (200) mit einer HPLC-Säule (201) zum Reinigen eines Reaktionsgemischs.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß

- die HPLC-Einrichtung (200) ein mit einer Kopplungsleitung (111) zum Beladen einer Dosiereinrichtung (114) in Verbindung stehendes Probenaufgabeeventil (113) umfaßt;
- das Probenaufgabeeventil (113) über eine Abfallleitung (115) an einen Abfallbehälter (116) gekoppelt ist;
- dem Probenaufgabeeventil (113) zum Detektieren des Reaktionsgemischs in der Kopplungsleitung (111) eine Fluidsensoreinrichtung (112) vorgeschaltet ist; und
- das Probenaufgabeeventil (113) steuerbar ausgeführt ist, so daß das Probenaufgabeeventil (113) in einem Ausgangszustand eingestellt ist, um über die Dosiereinrichtung (114) eine Fluidverbindung zwischen der Kopplungsleitung (111) und der Abfallleitung (115) zu bilden, wenn mit Hilfe der Fluidsensoreinrichtung (112) das Reaktionsgemisch in der Zuführleitung (111) detektiert wird, und das Probenaufgabeeventil (113) in einen Injektionszustand zum Beladen der HPLC-Säule (201) umgeschaltet wird, um in dem Injektionszustand eine Fluidverbindung zwischen der Dosiereinrichtung (114) und der HPLC-Säule (201) zu bilden, wenn mit Hilfe der Fluidsensoreinrichtung (112) das Reaktionsgemisch in der Zuführleitung (111) nicht mehr detektiert wird.

7. Vorrichtung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß mittels der Kopplungsleitung (111) eine direkte Kopplung zwischen der Fluidsensoreinrichtung (112) und einem Reaktionsgefäß (105) gebildet ist.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die HPLC-Einrichtung (200) eine Reinigungseinrichtung mit einer UV-Detektoreinrichtung (118) und einer auf die UV-Detektoreinrichtung (118) folgenden Gamma-Detektoreinrichtung (119) zum Reinigen des Reaktionsgemischs mit Hilfe der UV-Detektoreinrichtung (118) und anschließend mit Hilfe der Gamma-Detektoreinrichtung (119) umfaßt.

9. Verfahren zum nucleophilen Fluorieren einer Substanz, insbesondere zur Synthese einer ^{18}F -markierten Substanz für eine Untersuchung mit Hilfe eines Positronen-Emissions-Tomographen, bei dem:

- mittels Adsorption aus einem Target-Fluid [^{18}F]Fluoridionen in einer Anionen-Austauscheinrichtung (102) extrahiert werden, wobei die Anionen-Austauscheinrichtung (102) über eine Zuführeinrichtung (101) mit dem Target-Fluid beladen wird; und
- mit Hilfe einer Meßeinrichtung (104) mit einer Meßkammer (103) eine Ausgangsradioaktivität der [^{18}F]Fluoridionen gemessen wird, während die Anionen-Austauscheinrichtung (102) zumindest teilweise in der Meßkammer (103) der Meßeinrichtung (104) angeordnet ist.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß eine Radioaktivität eines nucleophil fluorierten Reaktionsproduktes in einem Gefäß (123) zum Aufnehmen des nucleophil fluorierten Reaktionsproduktes gemessen wird, während das Gefäß (123) zumindest teilweise in der Meßkammer (103) der Meßeinrichtung (104) angeordnet ist.

11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßeinrichtung (104) zum Messen der Radioaktivität des nucleophil fluorierten Reaktionsproduktes kalibriert wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Meßeinrichtung (104) ein Aktivimeter verwendet wird.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß ein Reaktionsgemisch mit Hilfe einer HPLC-Einrichtung (200), die eine HPLC-Säule (201) umfaßt, gereinigt wird.

14. Verfahren nach Anspruch 13, bei dem:
- die HPLC-Säule (201) über eine Kopplungsleitung (111) und eine Dosiereinrichtung (114) beladen wird;
 - ein Probenaufgabeeventil (113) der HPLC-Einrichtung (200) über eine Abfallleitung (115) mit einem Abfallbehälter (116) in Verbindung gebracht wird;
 - dem Probenaufgabeeventil (113) zum Detektieren des Reaktionsgemischs in der Kopplungsleitung (111) eine Fluidsensoreinrichtung (112) vorgeschaltet ist; und
 - das Probenaufgabeeventil (113) gesteuert wird, so daß das Probenaufgabeeventil (113) in einem Ausgangszustand eingestellt wird, um in dem Ausgangszustand über eine Dosiereinrichtung (114) eine Fluidverbindung zwischen der Kopplungsleitung (111) und der Abfallleitung (115) zu bilden, wenn mit Hilfe der Fluidsensoreinrichtung (112) das Reaktionsgemisch in der Zuführleitung (111) detektiert wird, und das Probenaufgabeeventil (113) in einen Injektionszustand zum Beladen der HPLC-Säule (201) umgeschaltet wird, um in dem Injektionszustand eine Fluidverbindung zwischen der Dosiereinrichtung (114) und der HPLC-Säule (201) zu bilden, wenn mit Hilfe der Fluidsensoreinrichtung (112) das Reaktionsgemisch in der Zuführleitung (111) nicht mehr detektiert wird.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß ein vorgereinigtes Reaktionsprodukt zum Filtern als ethanolische Lösung durch eine Filtereinrichtung (124) geführt wird und daß die Filtereinrichtung (124) nachfolgend mit einer Injektionslösung gespült wird, um eine injektionsfähige, sterile Reaktionsproduktlösung zu bilden.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

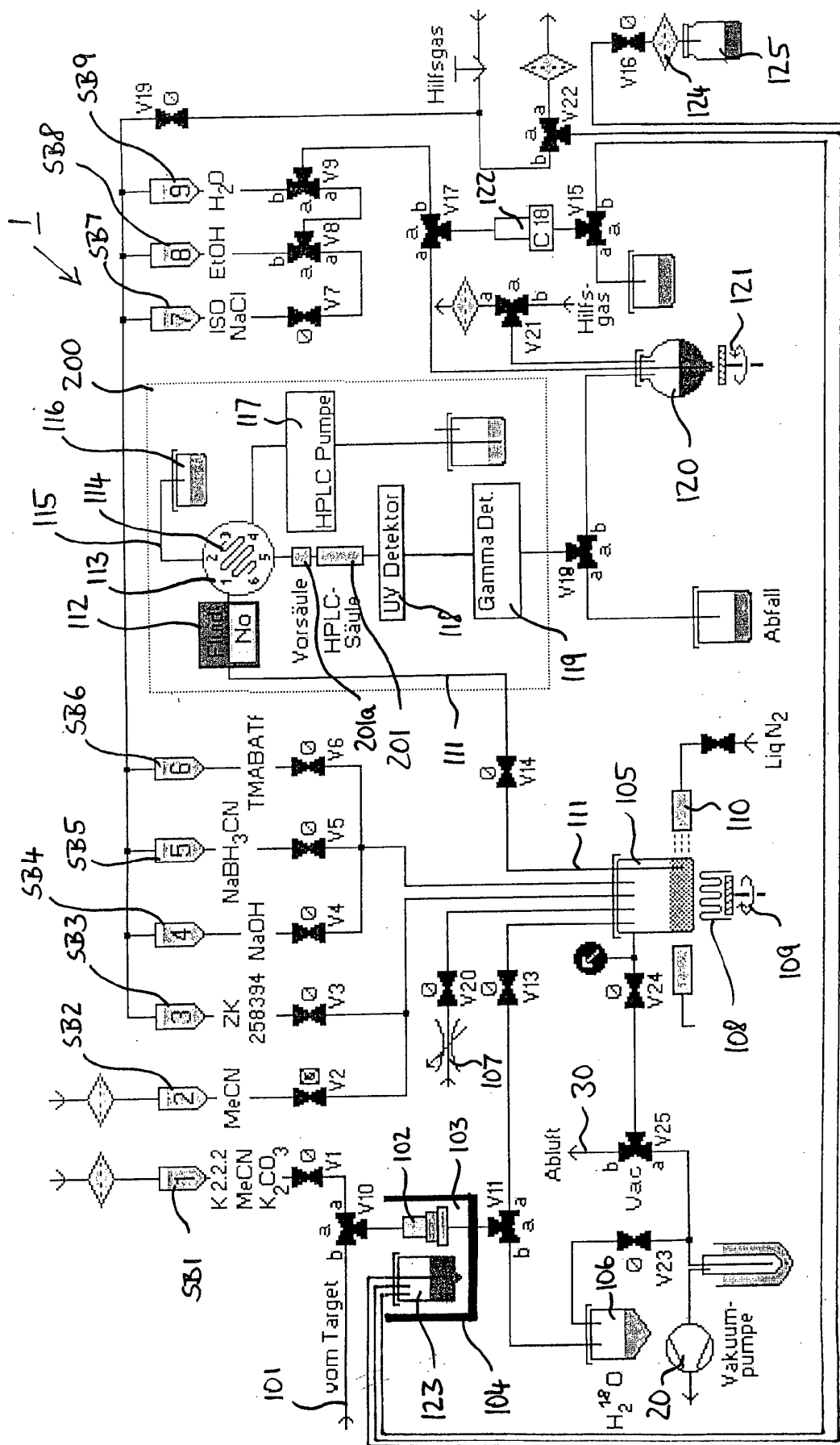


Fig. 1

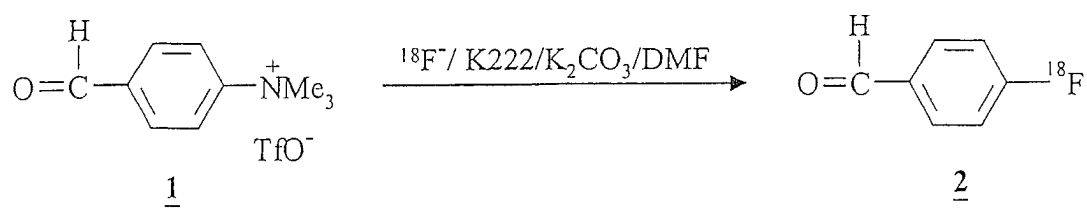


Fig. 2

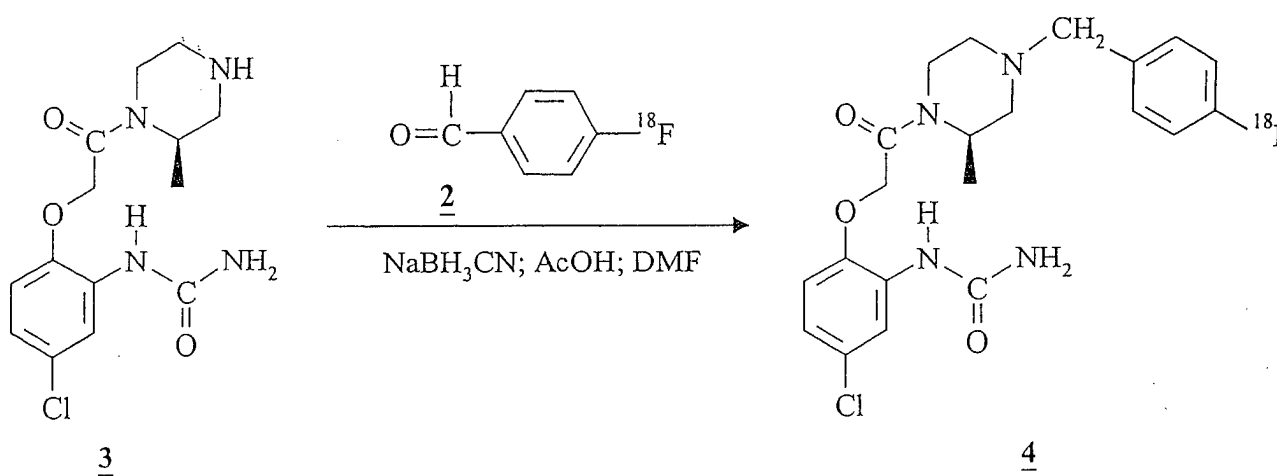


Fig. 3

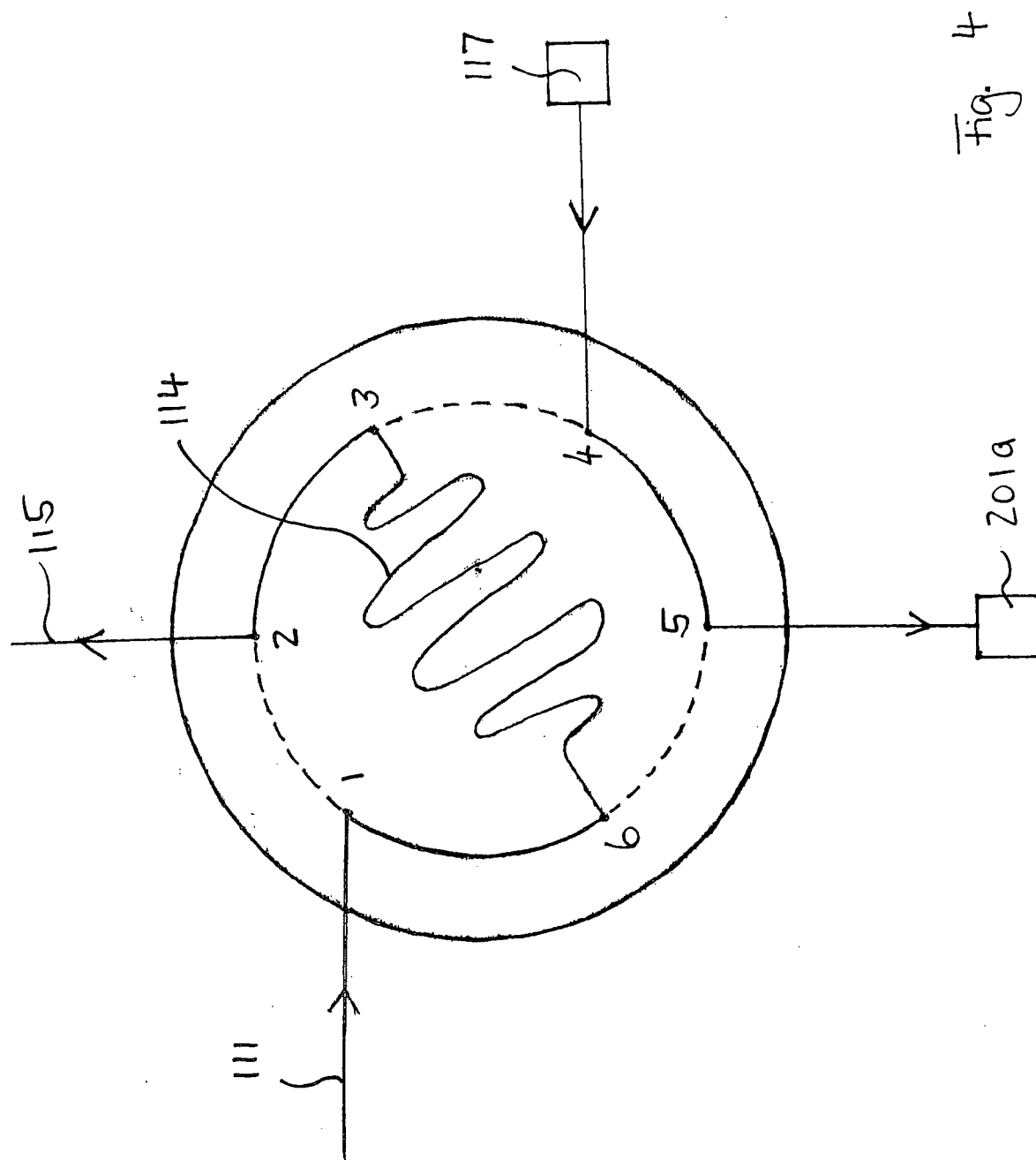


Fig. 4