



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 333 544**

⑤1 Int. Cl.:
B01J 20/34 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨6 Número de solicitud europea: **06726459 .8**

⑨6 Fecha de presentación : **21.03.2006**

⑨7 Número de publicación de la solicitud: **1861198**

⑨7 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2007**

⑤4 Título: **Procedimiento de decapado.**

③0 Prioridad: **24.03.2005 GB 0506041**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.02.2010

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.02.2010

⑦3 Titular/es: **GE Healthcare Limited**
Amersham Place
Little Chalfont
Buckinghamshire HP7 9NA, GB

⑦2 Inventor/es: **Osborn, Nigel John y**
Grigg, Julian

⑦4 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Procedimiento de decapado.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para decapar alumina, tal como la eliminación de fluoruro de la alumina como procedimiento de decapado, donde la alumina se ha usado para extraer radiofluoruro tal como [^{18}F] fluoruro de una mezcla de reacción de radiosíntesis. La invención proporciona, además, un aparato para aplicar dicho procedimiento.

10 La alumina (óxido de aluminio) se usa para eliminar el fluoruro del agua por adsorción, por ejemplo en el tratamiento de efluente acuoso y el tratamiento de agua potable. Frederick Rubel Jr., "Design Manual: Removal of Fluoride from Drinking Water Supplies by Activated Alumina US Environmental Protection Agency, 1984. US 2139227; y Ghorai *et al.*, "Investigations on the column performance of fluoride adsorption by activated alumina in a fixed-bed" Chemical Engineering Journal, vol. 98, 2004, páginas 165-273, describen cada uno el uso de una alumina para la purificación del agua y procedimientos para regenerar la alumina. La alumina se usa también para la eliminación de [^{18}F] fluoruro puro a partir de una mezcla de reacción radiosintética, por ejemplo la siguiente síntesis de 2- [^{18}F] fluoruro-2-desoxy-D-glucosa ([^{18}F]FDG). Yuasa *et al.*, "Computer-controlled Synthesis of [^{18}F]FDG..." Appl. Radiat. Isot., vol 48, n° 2, 1997, páginas 201-205 y WO97/42203 describen procedimiento y aparato de síntesis de [^{18}F]FDG que incluyen el uso de alumina en la etapa de purificación, pero no describen la regeneración de la alumina.. Euji Shikata, J. Nucl. Science and Technology (Japón), vol. 1, No 6, 1964, páginas 183-188 describe el uso de la alumina en la preparación de [^{18}F] FDG y el posterior lavado de la alumina con ácido clorhídrico 2N y a continuación agua.

Los radiotrazadores, tales como [^{18}F]FDG se preparan actualmente a menudo en un aparato de radiosíntesis automatizada que usa química de radiofluoración nucleófila con $^{18}\text{F}^-$, basada en el reactivo KryptofixTM 2.2.2.- Hay diversos ejemplos de tal aparato comercialmente disponible, incluyendo Tracerlab MX (Coincidence Technologies SA) y Tracerlab FX (Nuclear Interface GmbH). Tal aparato comprende comúnmente una casete, a menudo desechable, en la cual se lleva a cabo la radioquímica, que va montada en el aparato para llevar a cabo una radiosíntesis. El casete incluye normalmente vías de fluido, un recipiente de reacción, y orificios para recibir viales de reactivo, así como cualesquiera cartuchos de extracción en fase sólida usados en etapas de limpieza post-radiosintética.

30 Cuando se lleva a cabo la radiosíntesis en un aparato automatizada, un factor importante para la eficiencia del aparato es la velocidad a la que se puede usar el aparato para llevar a cabo un posterior ciclo de funcionamiento, esto depende de cuanta radiactividad residual se encuentra presente en el casete ya que esto dicta la prontitud a la cual el operador puede recargar el aparato con un nuevo casete para un posterior ciclo de funcionamiento sintético. Dependiendo de la semivida del radioisótopo usado, en ausencia de un procedimiento de decapado, el casete necesita ser retirado durante diversas horas o incluso días para permitir que la radiactividad se desintegre antes de que se pueda cambiar el casete. La tendencia, con las mayores eficiencias de ciclotrón, es llevar a cabo las radiosíntesis a mayores niveles de radiactividad, lo cual a su vez significa que mayores niveles de radiactividad permanecen en el casete a continuación de un ciclo de funcionamiento sintético. En algunos aparatos de radiosíntesis automatizada, una proporción significativa de la radiactividad residual es adsorbida sobre la alumina contenida en un recipiente que forma parte del casete. Esto significa que existe la necesidad de un procedimiento para decapar la alumina más rápidamente y reducir el tiempo durante el cual el aparato permanece inactivo entre dos ciclos de funcionamiento.

45 Por lo tanto, según un aspecto de la invención se proporciona un procedimiento de decapado para la eliminación de [^{18}F] fluoruro, a partir de la alumina que comprende lavar dicha alumina con una base o ácido acuosos, tal como una solución acuosa de un hidróxido metálico, a temperatura elevada. La corriente de desecho de la alumina se puede entonces transferir a un recipiente protegido de desecho, donde la radiactividad la radiactividad se puede desintegrar sin atacar al operador.

50 Los ácidos acuosos apropiados para su uso en el procedimiento de decapado incluyen ácidos inorgánicos acuosos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o el ácido nítrico.

Las bases acuosas apropiadas para su uso en el procedimiento de decapado incluyen hidróxidos metálicos acuosos. El hidróxido metálico es apropiadamente un hidróxido metálico de base (por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico) de un hidróxido metálico alcalinotérreo (por ejemplo magnesio o calcio) presente en solución a una concentración de entre 0,2 y 10 moles, apropiadamente 0,5 a 5 moles, más apropiadamente 1 a 3 moles por ejemplo 2 moles. Preferiblemente el hidróxido metálico es hidróxido sódico o potásico.

60 La alumina puede ser alumina neutra o alumina ácida, y es preferiblemente alumina ácida. La alumina se usa apropiadamente en forma de polvo con una dimensión de partículas en el intervalo de 10 a 500 μm . La alumina comercialmente disponible, que se puede usar para la adsorción de fluoruro, incluye Water Sep-Pak[®], o Altech MaxicleanTM o Extract-cleanTM.

65 El lavado de la alumina se lleva a cabo a temperatura elevada, es decir una temperatura de entre 40°C y el punto de ebullición del ácido o la base acuosos, tal como la solución metálica acuosa, preferiblemente a aproximadamente 80°C, por ejemplo 75°C a 85°C. La temperatura elevada se puede conseguir bien poniendo en contacto la alumina con un ácido o base acuosos, tal como la solución de hidróxido metálico acuosa o aplicando calor a la alumina con

una fuente de calor externa antes del y/o durante el contacto con un ácido o base acuosos, tal como una solución de hidróxido metálico acuosa.

En una realización de la invención, el ácido o base acuosos, tal como una solución de hidróxido metálico, se calienta añadiendo una solución acuosa de base o ácido respectivamente de manera que el exotermo de reacción de neutralización genere calor. Esta realización tiene la ventaja de que se evita disponer de una fuente de calor externa para la alumina, lo cual puede ser importante en la concepción de un aparato de síntesis automatizada tal como un aparato de radiosíntesis automatizada. Cuando se usa una solución acuosa de ácido para calentar una solución acuosa base, la solución acuosa de ácido es apropiadamente un ácido inorgánico acuoso, tal como ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético y similar, y está apropiadamente a una concentración de entre 250 mM y 5M, por ejemplo entre 500 mM y 2 M. Típicamente, la solución de hidróxido metálico está presente en una cantidad sustancialmente excesiva, de manera que después de añadir el ácido, los niveles de hidróxido metálico son 0,2 a 10 molar., más apropiadamente 1 a 3 molares, por ejemplo 2 molar.

La etapa de lavado se lleva a cabo mezclando la alumina con el ácido o base acuosos, tal como una solución acuosa de hidróxido metálico en un contenedor y a continuación separando la alumina por filtración. Alternativamente, y particularmente de manera apropiada cuando se usa la alumina dentro de un aparato de síntesis automatizada, la alumina puede quedar contenida en un recipiente por el cual pasa el ácido o la base acuoso, tal como una solución de hidróxido metálico acuoso. El ácido o base acuoso, tal como la solución de hidróxido metálico acuoso, puede pasar por la alumina como un flujo continuo, por ejemplo a un caudal de entre 0,1 ml/minuto y 100 ml/minuto, o en lotes, para permitir de este modo un tiempo de residencia suficiente en el cartucho para que se produzca el decapado.

Como se ha mencionado anteriormente, el procedimiento de decapado tiene una utilidad particular en el campo de la radiosíntesis automatizada, por ejemplo, para la eliminación de [^{18}F]fluoruro a partir de un cartucho de alumina. En esta aplicación del procedimiento de decapado, es importante que la cantidad de [^{18}F]fluoruro que queda en la alumina sea lo más baja posible, de este modo la cantidad de [^{18}F]fluoruro que queda en la alumina a continuación del procedimiento de decapado es más importante que la cantidad que se ha retirado.

Como lo entenderá en experto en la técnica, la alumina puede estar contenida en cualquier contenedor apropiado, tal como una columna, cartucho o cuerpo de jeringa de plástico o metal, denominándose en la presente memoria dicho contenedor y la alumina como un "cartucho de alumina".

Ahora se describe una realización de la invención con referencia a la figura 1 que es una ilustración esquemática de parte de un aparato de radiofluoración representativo en el cual se llevan a cabo las siguientes etapas del procedimiento.

La figura 1 muestra un cassette 1 mostrado esquemáticamente con una línea de puntos que se puede fijar a un aparato de síntesis automatizada (no mostrado en su integridad). El aparato de síntesis puede contener bombas, accionadores, detectores y medios de control conocidos en la técnica para la realización de la síntesis en un Cassette. El cassette 1 comprende una vía 4 de fluido alargada, a la cual están conectados recipientes tales como uno o más contenedores 2, una jeringa 6, un recipiente de reacción 8, y cartuchos 10, 12. El aparato de síntesis comprende, además, una fuente de calor 16 dispuesta para poder calentar el cartucho 12 y/o el contenedor 14. La figura 2 muestra un aparato equivalente al del de la figura 1 en el cual el cassette 1 comprende, además, una fuente de calor 16 dispuesta para poder calentar el cartucho 12 y/o el contenedor 14.

(i) Preparación de un agente de radiomarcación

En un aspecto de la invención, cuando usa el aparato para llevar a cabo la radiofluoración, el agente de radiomarcación es [^{18}F] $^-$ que se puede preparar por irradiación de agua enriquecida con ^{18}O y atrapado en un cartucho de intercambio de iones. El agente de radiomarcación se puede preparar eluyendo el ^{18}F con un agente de transferencia de fase tal como Kryptofix 2.2.2, una base inorgánica tal como carbonato potásico, con un disolvente aprótico apropiado tal como acetonitrilo. Tales reactivos y disolventes son contenidos en los contenedores 2, apropiadamente viales o jeringas que pueden formar parte del cassette 1 o fijarse al cassette por el operador antes de llevar a cabo un ciclo de funcionamiento sintético. Los reactivos y los disolventes se pueden transferir bien automática o manualmente a través de una vía de fluido 4 controlando la presión (positiva o negativa) dentro del sistema, por ejemplo, mediante bombas (no mostradas) o jeringas 6 o usando un gas inerte tal como nitrógeno.

(ii) Reacción entre el agente de radiomarcación y el sustrato de radiomarcación

En un aspecto de la invención, el sustrato de radiomarcación contiene un grupo saliente, por ejemplo un alqui-, haloalquil- o arilsulfonato, que se deslaza por un nucleófilo tal como ^{18}F . Un sustrato de radiomarcación comúnmente usado es 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanosulfonil- β -D-mannopiranososa (comúnmente conocida como mannososa triflato) que se usa como precursor en la síntesis de [^{18}F]FDG. Tales reacciones se pueden llevar a cabo en solución- o fase sólida y se pueden realizar en uno o más recipientes de reacción 8 que forman parte del cassette 1. Las condiciones de reacción (tales como la temperatura y el tiempo de reacción) se pueden controlar automáticamente por un programa informático en un aparato de síntesis automatizada, o alternativamente se pueden controlar manualmente por el operador.

(iii) *Desprotección*

Donde los grupos reactivos en el sustrato de radiomarcación están químicamente protegidos para evitar reacciones secundarias, se necesita eliminar cualesquiera grupos de protección que permanecen después de la reacción. Tal desprotección es comúnmente una etapa de hidrólisis, llevada a cabo por adición de ácido o base acuosa al intermedio protegido. En la síntesis de [^{18}F]FDG, un intermedio protegido común es 2-fluoro-1,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucosa (tetraacetilfluorodesoxiglucosa o pFDG). La desprotección se puede llevar a cabo convenientemente en el recipiente de reacción 8, o en fase sólida, por ejemplo, usando los procedimientos descritos en el documento US 6.172.207.

(iv) *Purificación*

La mezcla de reacción en bruto necesita ser purificada para eliminar el exceso de reactivos. Las técnicas de purificación convencionalmente usadas en aparato de síntesis automatizada incluyen el cartucho C18 10 por adsorción de elementos orgánicos y cartuchos de alumina 12 para la eliminación de exceso de radionucleido tal como radiofluoruro, por ejemplo $^{18}\text{F}^-$ así como microfiltración para garantizar la esterilidad del producto radiofarmacéutico final. La mezcla purificada se pasa entonces a un dispensador 20 para su formulación y/o dispensación.

(v) *Limpieza de cassette*

Al final de un ciclo de funcionamiento sintético, el exceso de radiactividad necesita la desintegración o su eliminación para que, de este modo, se pueda reponer el cassette para un posterior ciclo de funcionamiento sintético. La realización del procedimiento según la invención implica lavar el cartucho de alumina 12 con una solución acuosa de un ácido o base, tal como un hidróxido metálico, a partir de un contenedor del mismo 14. La temperatura a la cual se lleva a cabo la etapa de lavado que es importante para la eficiencia del decapado de fluoruro, se controla mediante una fuente de calor 16 posicionada en el aparato y controlada para calentar bien la solución acuosa de hidróxido metálico en su contenedor 14, o el cartucho de alumina 12 cuando el cassette se posiciona en el aparato. Al terminar la etapa de lavado, la solución acuosa que contiene el radiofluoruro de desecho se transfiere a un contenedor de desecho protegido 18. Con la radiactividad reducida a un nivel más seguro, el operador puede entonces bien sustituir el cassette 1 con un nuevo cassette, o cargar reactivos de sustitución para un posterior ciclo de funcionamiento sintético.

Los procedimientos de la invención se llevan a cabo convenientemente sobre un aparato de síntesis automatizada que comprende un cartucho de alumina para la eliminación de iones de fluoruro de una mezcla acuosa de reacción, en los cuales el aparato se adapta para permitir el decapado de dicha alumina lavando dicha alumina con un ácido o base acuoso, tal como una solución acuosa de hidróxido metálico a temperatura elevada como se ha descrito anteriormente.

El cartucho de alumina se puede alojar en un cassette desechable o amovible para su uso con el aparato de síntesis automatizada. Por lo tanto, los procedimientos de la invención se llevan a cabo convenientemente sobre un cassette para un aparato de síntesis automatizada que se compone de un cartucho de alumina para la eliminación de iones de fluoruro de una mezcla acuosa de reacción, en el cual el cassette se adapta para permitir el decapado de dicha alumina lavando dicha alumina con un ácido o base acuoso, tal como una solución de hidróxido metálico, a temperatura elevada, como se ha descrito anteriormente.

Ejemplos**Ejemplo 1**

Desplazamiento de fluoruro a partir de cartuchos de alumina ácida usando calor

Materiales

Cartuchos de alumina ácida: Waters WAT020500#041434265A

^{18}F -fluoruro: Hammersmith imanet Ltd., Reino unido

hidróxido sódico: Aldrich 484024#06614EB 97%

Procedimiento

Se equilibró un cartucho 300 mg de alumina ácido con 10 ml de agua y a continuación se inyectaron aproximadamente 14 MBq ^{18}F -fluoruro. El cartucho se lavó con 1 ml de agua y a continuación se inyectaron 3 ml de hidróxido sódico 2M en alícuotas de 1 ml que recogen cada fracción y midiendo la actividad en una cámara de iones. Después de 3 ml, se mide el resto de la actividad en el cartucho.

ES 2 333 544 T3

El procedimiento se repitió, atrapando aproximadamente la actividad de 14 MBq sobre un segundo cartucho de alumina ácida como anteriormente. El hidróxido sódico 2M se precalentó hasta 50°C antes de inyectarse en el cartucho y se inyectó 1 ml tres veces en el cartucho recogiendo cada fracción y midiendo la actividad como anteriormente. La actividad residual en el cartucho de alumina se midió en este punto.

El procedimiento se repitió, atrapando aproximadamente la actividad de 9 MBq sobre un tercer cartucho de alumina ácida como anteriormente. El hidróxido sódico 2M se inyectó en el cartucho calentando con una pistola de aire caliente (temperatura de boquilla de aproximadamente 100°C) y se inyectó 1 ml tres veces sobre el cartucho recogiendo cada fracción y midiendo la actividad como anteriormente con la actividad residual en el cartucho.

Los resultados se muestran en la figura 3. Visiblemente, precalentar el hidróxido sódico antes de la inyección en el cartucho da como resultado una reducción significativa de la actividad residual en el cartucho. Se mejora, además, calentando directamente los cartuchos a medida que el hidróxido sódico pasa por el mismo con niveles de actividad residual de aproximadamente una quinta parte del experimento de control después de haber inyectado 3 ml de hidróxido sódico.

Ejemplo 2

Uso de exotermicidad de reacciones ácido-base para decapado de cartucho de alumina

Materiales

Cartuchos de alumina ácida: Waters WAT020500#041434265A

¹⁸F-fluoruro: Hammersmith Imanet Ltd., Reino unido

Ácido fosfórico: Aldrich 85%: 43.808-1#0U01380

hidróxido sódico: Aldrich 484024#06614EB 97%

Procedimiento

Al hidróxido sódico (2,5M 6 ml) se añadió ácido fosfórico (0,045 ml) y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se equilibró un cartucho 300 mg de alumina ácido con 10 ml de agua y a continuación se inyectaron 8,7 MBq ¹⁸F-fluoruro. El cartucho se lavó con 1 ml de agua y a continuación el hidróxido sódico/ácido fosfórico se inyectó en alícuotas de 1 ml que miden el eluyente en cada caso. a continuación se midió la actividad restante en el cartucho.

El procedimiento se repitió, atrapando la actividad de 6,1 MBq sobre un segundo cartucho de alumina ácida. Sin embargo, en esta ocasión la solución de hidróxido sódico/ácido fosfórico se inyectó en el cartucho de alumina ácida inmediatamente después de su mezcla antes de que la solución tenga tiempo de enfriarse.

Una comparación del porcentaje de fluoruro que se ha eliminado para cada experimento se muestra en la figura 4. Hay una diferencial claro entre los dos, con solamente el 14% de la actividad presente después de 3 ml para la reacción exotérmica comparado con el 29% para el experimento de control.

Conclusión

Los resultados de los ejemplos 1 y 2 se muestran en las figuras 3 y 4 respectivamente. Tanto el precalentamiento del hidróxido sódico como el calentamiento del cartucho tienen un efecto beneficioso significativo sobre la velocidad de decapado de ¹⁸F-fluoruro a partir de cartuchos de alumina ácida en condiciones alcalinas. Además, la exotermicidad de la reacción entre ácido fosfórico e hidróxido sódico da como resultado una mejora sustancial en el mismo procedimiento.

Ejemplo 3

Desplazamiento de fluoruro a partir de cartuchos de alumina ácida usando ácido clorhídrico 1M

Materiales

Cartuchos de alumina ácida: Waters WAT020500#041434265A

¹⁸F-fluoruro: Hammersmith Imanet Ltd., Reino unido

Ácido clorhídrico: BDH Convul 180365D#90367620

ES 2 333 544 T3

Procedimiento

Se equilibró un cartucho 300 mg de alumina ácida con 10 ml de agua y a continuación se inyectaron 16,44 MBq ¹⁸F-fluoruro. El cartucho se lavó con 1 ml de agua y a continuación se inyectó 1 ml de ácido clorhídrico 1M en alícuotas de 1 ml recogiendo cada fracción y midiendo la actividad en una cámara de iones. Después de 3 ml, se mide el resto de la actividad en el cartucho. El cartucho se calentó entonces hasta 70°C usando un soplador de aire caliente durante 1 minuto (Pisto la de aire caliente Steinel HG3000SLE en el ajuste 4, posición 1) y un 1 ml adicional de ácido clorhídrico 1M inyectado en el cartucho. La fracción se recogió de nuevo y la radiactividad se volvió a medir junto con la actividad total en el cartucho.

Número de fracciones	ID	Actividad/MBq	Actividad (tiempo corregido)/MBq	% desplazado
1	+ 1 ml HCl 1M	1,8 @ 0 mins	1,80	11,1
2	+ 2 ml HCl 1M	1,1 @ 6 mins	1,14	7,0
3	+ 3 ml HCl 1M	0,45 @ 10 mins	0,48	2,9
4	Calentado	4,13 @ 23 mins	4,78	29,2
5	en cartucho	6,93 @ 26 mins	8,17	49,2

El ácido clorhídrico 1M no desplaza el fluoruro a partir de los cartuchos de alumina ácida, aunque sólo aproximadamente el 21% se ha desplazado después de 3 ml. Calentar el cartucho incrementa la velocidad de desorción del fluoruro a partir del cartucho de alumina ácida muy significativamente, eliminándose además el 29,2% después de sólo 1 ml de ácido clorhídrico 1M.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para eliminar fluoruro a base de [^{18}F] en alumina que comprende lavar dicha alumina con un ácido o base acuosos a una temperatura de entre 40°C y el punto de ebullición del ácido o base acuosos.

2. Procedimiento según la reivindicación 1 en el cual el lavado se lleva a cabo a una temperatura de entre 75°C y 85°C.

3. Procedimiento para eliminar un fluoruro de alumina según la reivindicación 1 o 2, que comprende lavar dicha alumina con una solución acuosa de un hidróxido metálico.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el cual el hidróxido metálico es hidróxido sódico o hidróxido potásico.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 llevado a cabo en un aparato de síntesis automatizada para la síntesis de un radiotrazador radiofluorado [^{18}F].

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 5, en el cual el ácido o base acuosos se calienta añadiendo una solución de ácido o base, respectivamente.

7. Procedimiento según la reivindicación 3 o 4 en el cual la solución acuosa de un hidróxido metálico se calienta añadiendo una solución de ácido acuosa.

Figura 1

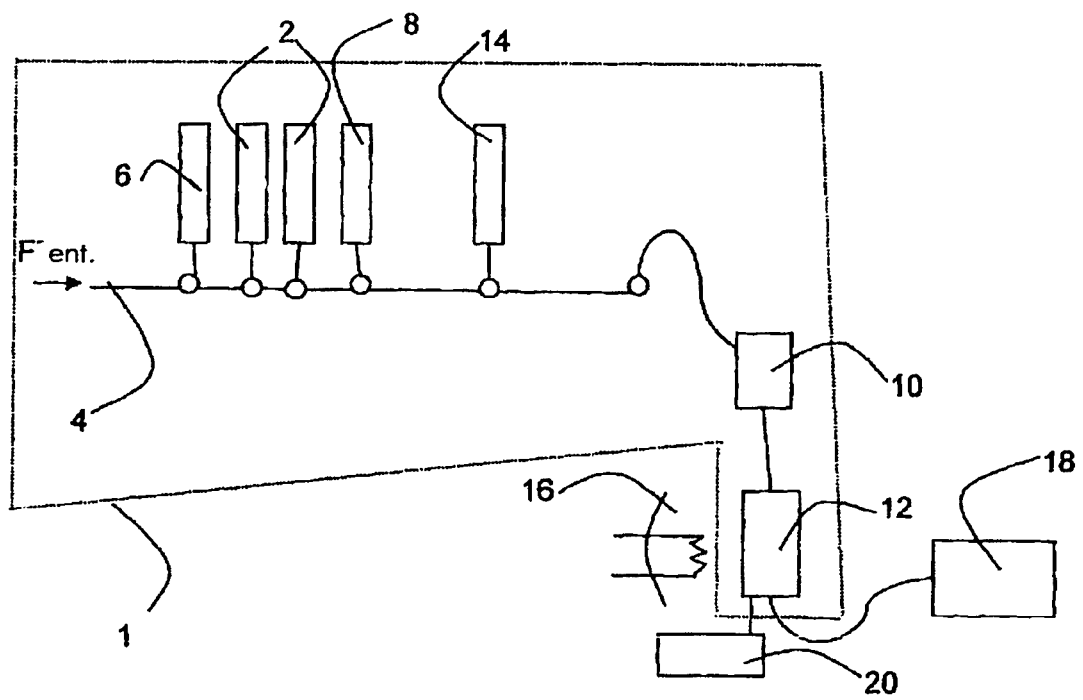


Figura 2

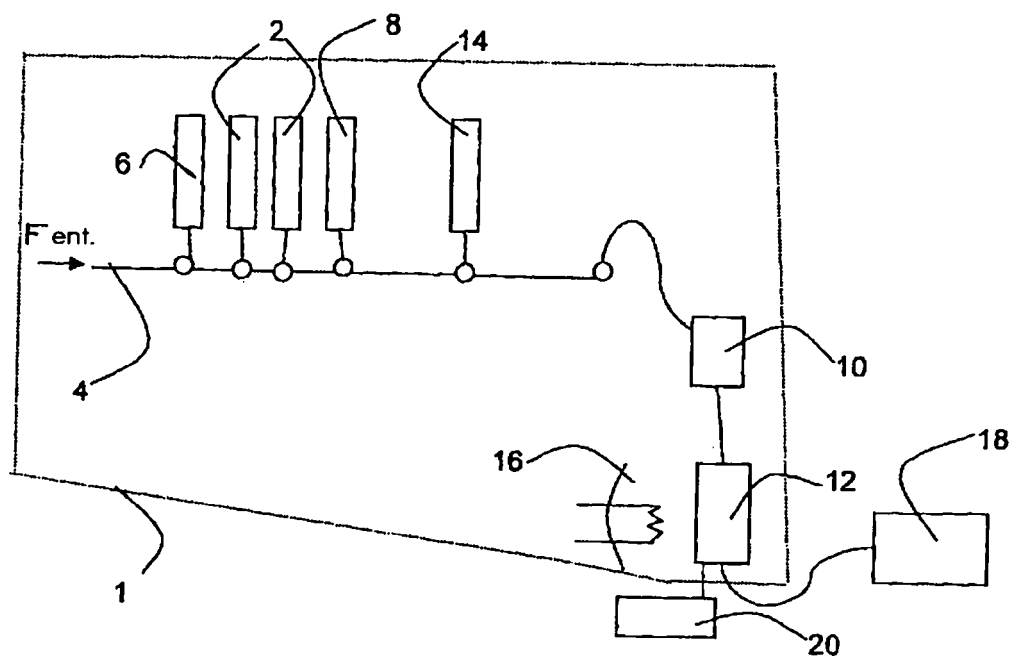


Figura 3

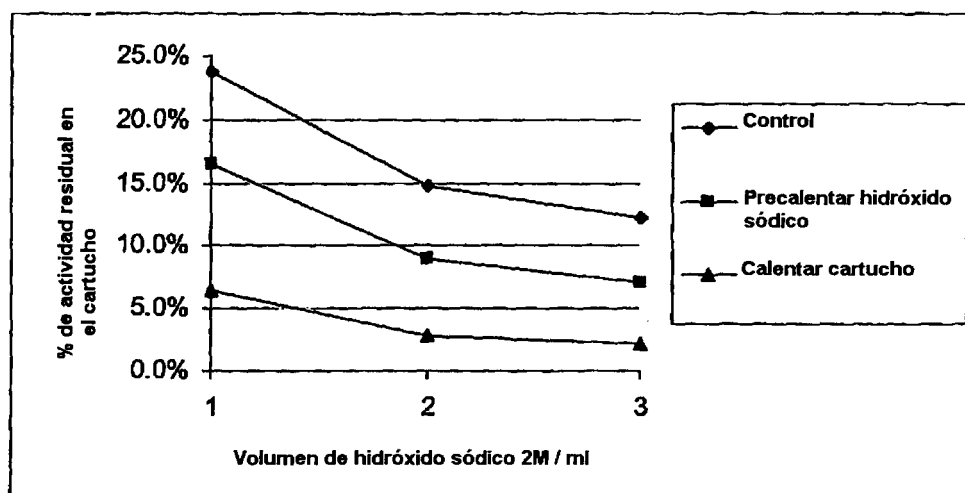


Figura 4

