(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. April 2012 (05.04.2012)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/041306 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: Nicht klassifiziert

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2011/075157

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Juli 2011 (05.07.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2010 036 356.1 12. Juli 2010 (12.07.2010) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **ABX ADVANCED BIOCHEMICAL COMPOUNDS GMBH** [DE/DE]; Heinrich-Gläser-Straße 10 - 14, 01454 Radeberg (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **MÜLLER, Marco** [DE/DE]; Heinrich-Gläser-Straße 10 - 14, 01454 Radeberg (DE).

(74) Anwalt: **RIECHELMANN & CARLSOHN GBR**; Wiener Straße 91, 01219 Dresden (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)*

(54) **Title**: DEVICE FOR THE SYNTHESIS OF RADIOTRACERS

(54) **Bezeichnung** : VORRICHTUNG ZUR SYNTHESE RADIOAKTIV MARKIERTER VERBINDUNGEN

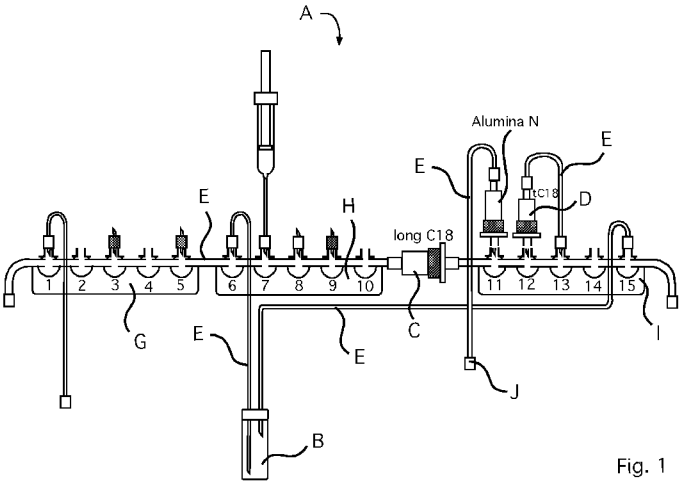

Fig. 1

(57) **Abstract**: The invention relates to a device for synthesizing radiotracers, comprising: a reaction vessel for reacting a precursor compound containing protective groups with a radioactive isotope so as to obtain a first reaction product; a first cartridge for separating protective groups from the first reaction product so as to obtain a second reaction product; and a second cartridge for purifying the second reaction product. The reaction vessel, the first cartridge, and the second cartridge are interconnected via pipes. According to the invention, the first cartridge contains 801 to 1200 mg of a solid carrier, and/or the reaction vessel is made of a temperature-resistant plastic that has a thermal resistance of at least 120°C.

(57) **Zusammenfassung**:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2012/041306 A2

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Synthese radioaktiv markierter Verbindungen, umfassend: ein Reaktionsgefäß zur Umsetzung einer Vorläuferverbindung, die Schutzgruppen aufweist, mit einem radioaktiven Isotop unter Erhalt eines ersten Reaktionsproduktes; eine erste Kartusche zur Abtrennung von Schutzgruppen von dem ersten Reaktionsprodukt unter Erhalt eines zweiten Reaktionsproduktes; und eine zweite Kartusche zur Reinigung des zweiten Reaktionsproduktes, wobei das Reaktionsgefäß, die erste Kartusche und die zweite Kartusche miteinander über Leitungen verbunden sind. Dabei ist vorgesehen, dass die erste Kartusche 801 bis 1200 mg eines festen Trägers enthält und/oder dass das Reaktionsgefäß ein Reaktionsgefäß aus einem temperaturbeständigen Kunststoff ist, wobei der Kunststoff eine Temperaturbeständigkeit von mindestens 120 °C aufweist.

Beschreibung

Vorrichtung zur Synthese radioaktiv markierter Verbindungen

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Synthese radioaktiv markierter Verbindungen sowie eine Verwendung dieser Vorrichtung.

In der medizinischen Diagnostik werden zunehmend kurzlebige, radioaktiv markierte Verbindungen, sogenannte Radiotracer, eingesetzt, deren physiologische und biochemische Eigenschaften eine nicht-invasive tomographische Erfassung von Stoffwechselprozessen im menschlichen Körper ermöglichen. Durch die Anwendung des modernen tomographischen Verfahrens der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) können mithilfe dieser Radiotracer Stoffwechselprozesse quantifiziert und die Biovertеilung des Radiodiagnostikums von außen her erfasst werden. Die tomographische Erfassung von Radiotracern, wie z. B. 2-Deoxy-2-[^{18}F]fluor-D-glucose ([^{18}F]-FDG), ermöglicht eine frühzeitige Diagnose von Tumoren, die sich hinsichtlich des Glukosestoffwechsels von Normalgewebe signifikant unterscheiden. Durch die Entwicklung neuer Radiotracer auf der Basis pharmakologisch interessanter Verbindungen haben sich in den letzten Jahren neue Möglichkeiten der nicht invasiven Diagnostik verschiedener Krankheitsbilder eröffnet.

Der weltweite Anteil der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) am Gesamtmarkt der Diagnose mittels bildgebender Verfahren ist in den letzten Jahren explosionsartig gestiegen. Den größten Anteil hierbei hat das [^{18}F]Fluorid als radioaktive Sonde, da es in Form des F-18 markierten Zuckerderivates ([^{18}F]-FDG) die genaue Lokalisation von Tumoren bis in den Millimeterbereich mittels PET sichtbar macht und eine genaue Lokalisation der Tumorausdehnung ermöglicht.

Im Allgemeinen wird das im Zyklotron hergestellte [^{18}F]Fluorid durch Ionenaustausch auf einer Anionentauscher–Kartusche vom Targetwasser abgetrennt, wobei als Phasentransferreagenz meist ein Gemisch aus Kryptofix® (K2.2.2) und Kaliumkarbonat in Wasser/Acetonitril zum Einsatz kommt. Nach einer azeoptropen Destillation wird

im nachfolgenden Syntheseschritt das mittels Phasentransferkatalysatoren aktivierte [^{18}F]Fluorid mit dem entsprechenden Edukt (auch als Vorläuferverbindung oder Präkursor bezeichnet) in einem organischen Lösungsmittel, z. B. Acetonitril, umgesetzt (Markierung). Alle chemisch-physikalischen Prozesse finden in Synthesemodulen statt, die, bedingt durch eine Vielzahl an Reaktionsschritten (z. B. Ionenaustausch, Destillation, Trocknung, Reaktion) mit relativ komplexen Steuersystemen ausgestattet sind.

Aus DE 697 32 599 T2 ist eine Vorrichtung zur automatisierten Synthese von radioaktiv markierten Verbindungen bekannt, die insbesondere für die Synthese von 2-[^{18}F]Fluor-2-desoxy-D-glucose geeignet sein soll. Die Vorrichtung kann als sogenannter Einweg-Ausrüstungssatz realisiert werden, welcher in ein Synthesemodul integriert ist. Wobei in diesem Ausrüstsatz das Reaktionsgefäß, eine erste Kartusche und eine zweite Kartusche miteinander über Leitungen verbunden sind. Die Kartuschen sind mit Trägermaterial, zur Abtrennung hydrophiler oder lipohiler Bestandteile der Vorkäuferverbindung, befüllt. Auf dem ersten festen Träger wird, nach der Umsetzung der Vorläuferverbindung im Reaktionsgefäß mit dem radioaktiven Isotop, die Vorläuferverbindung auf einer C18-Kartusche adsorbiert, um das Entfernen von Schutzgruppen durch basische oder saure Hydrolyse zu ermöglichen. Hierfür wird Salzsäure oder Natronlauge über die Kartusche geleitet, und durch die Absperrung mittels eines Ventils für eine längere Verweilzeit auf der Kartusche, zur vollständigen Hydrolyse festgehalten. Die Kartusche kann unter anderem vom Typ C18, C18 ec, C8, C4, tC18, Diol, Phenyl, NH_2 sein. Die Kartusche kann dabei zwischen 50 mg und 10 g festen Träger enthalten, wobei 200 bis 800 mg bevorzugt sind. Im einzigen Beispiel von DE 697 32 599 T2 wird für die Hydrolyse eine C18-Kartusche vom Typ Sep-Pak-Short Body eingesetzt, die 400 mg an festem Träger enthält. Die Umsetzung der Vorläuferverbindung erfolgt in einem Reaktionsgefäß bei einer Temperatur von 105 °C. Aufgrund dieser hohen Reaktionstemperatur ist das Reaktionsgefäß im Gegensatz zu den übrigen Gefäßen, Leitungen und Ventilen nicht aus Kunststoff, sondern aus Glas gefertigt.

Mit der im Beispiel von DE 697 32 599 T2 gezeigten Vorrichtung lässt sich bei der Synthese zu [^{18}F]-FDG eine radiochemische Ausbeute von ca. 60 % erzielen. Damit lassen sich, in Abhängigkeit der jeweiligen Transportwege in die einzelnen Kliniken, bei einer Anfangsaktivität von 150 GBq ungefähr 50 Patientendosen à 300 MBq erhalten. Unter einer Dosis wird dabei die Menge an [^{18}F]-FDG verstanden, die einem Patienten für eine PET-Untersuchung verabreicht werden muss.

Im Hinblick auf die aparativ hohen Aufwendungen und Materialkosten für die Herstellung des radioaktiven [^{18}F]-FDG ist jedoch wünschenswert, die Zahl an Dosen deutlich zu erhöhen, ohne jedoch den technischen Aufwand und damit wiederum die Kosten zu steigern. Allerdings schienen die Möglichkeiten zur Optimierung der vorbekannten automatisierten Synthese und der dazu benötigten Vorrichtung nach den vielen Jahren praktischer Anwendung erschöpft zu sein.

Aufgabe der Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es soll insbesondere eine Vorrichtung zur Synthese radioaktiv markierter Verbindungen, insbesondere zur Synthese von [^{18}F]-FDG angegeben werden, die die Herstellung einer höheren Zahl von Dosen, bezogen auf die eingesetzte Menge an radioaktivem Isotop, ermöglicht. Ferner soll eine Verwendung dieser Vorrichtung angegeben werden.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 9 und 10 gelöst. Zweckmäßige Ausgestaltungen der Erfindungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 8 und 11.

Nach Maßgabe der Erfindung ist eine Vorrichtung zur Synthese radioaktiv markierter Verbindungen vorgesehen, umfassend

– ein Reaktionsgefäß zur Umsetzung einer Vorläuferverbindung, die Schutzgruppen aufweist, mit einem radioaktiven Isotop unter Erhalt eines ersten Reaktionsproduktes;

– eine erste Kartusche zur Hydrolyse von Schutzgruppen von dem ersten Reaktionsprodukt unter Erhalt eines zweiten Reaktionsproduktes; und

– eine zweite Kartusche zur Reinigung des zweiten Reaktionsproduktes,

wobei das Reaktionsgefäß, die erste Kartusche und die zweite Kartusche miteinander über Leitungen verbunden sind und wobei die erste Kartusche 801 bis 1200 mg eines festen Trägers enthält und/oder dass das Reaktionsgefäß ein Reaktionsgefäß aus einem temperaturbeständigen Kunststoff ist, wobei der Kunststoff eine Temperaturbeständigkeit von mindestens 120 °C aufweist.

Es hat sich herausgestellt, dass bereits die Erhöhung der Menge an festem Träger auf der ersten Kartusche die Ausbeute einer radioaktiv markierten Verbindung erheblich erhöhen kann. Die Ursache hierfür liegt in der verlustfreien Verteilung des ersten Reaktionsproduktes, d. h der markierten Vorläuferverbindung, auf der ersten Kartusche bei der Überführung aus dem Reaktionsgefäß. Bei zu geringem Anteil an Trägermaterial kann die markierte Vorläuferverbindung nicht ausreichend abgefangen werden. Daher sind Mengen unter 800 mg an festem Trägermaterial unzweckmäßig und es kommt zu Verlusten in der Gesamtausbeute in Bezug auf die Menge des eingesetzten radioaktiven Isotops. Dieses führt wiederum zu einer erheblichen Verminderung der Patientendosen.

Vorzugsweise enthält die erste Kartusche 810 bis 1000 mg des festen Trägers, besonders bevorzugt 815 bis 900 mg des festen Trägers, am stärksten bevorzugt 820 mg des festen Trägers.

Weist die erste Kartusche den gleichen Innendurchmesser wie die in der Ausführungsform von DE 697 32 599 T2 beschriebene Kartusche auf, so ist die Kartusche aufgrund der höheren Menge an festem Träger länger.

Das Reaktionsgefäß ist vorzugsweise ein Reaktionsgefäß aus einem fluoridfreien Kunststoff, um Austauschreaktionen zwischen dem Fluorid des Kunststoffes und dem radioaktiven Isotop zu vermeiden. Bevorzugt ist der temperaturbeständige Kunststoff ein Cycloolefin-Copolymer. Besonders geeignet sind Cycloolefin-Copolymere mit einer Formbeständigkeitstemperatur (gemessen gemäß ISO 75-1, -2 HDT/B 0,45 MPa) von 120 °C und mehr, insbesondere von 150 °C und mehr. Ein besonders geeignetes Cycloolefin-Copolymer ist beispielsweise Topas®, insbesondere Topas® 6015S-04, der TOPAS Advanced Polymers GmbH, Frankfurt/Main, DE. Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, dass bei einem Reaktionsgefäß aus Cycloolefin-Copolymer das Eindringen von [^{18}F]-Fluoridionen in das Material des Reaktionsgefäßes verhindert wird und dass diese Tatsache eine Ursache für den beträchtlichen Ausbeuteverlust bei der Verwendung der vorbekannten Reaktionsgefäße aus Glas ist.

Mittels der erfindungsgemäßen Vorrichtung, die eine erste Kartusche mit einem erhöhten Anteil an festem Träger sowie ein Reaktionsgefäß aus einem temperaturbeständigen Kunststoff umfasst und ansonsten gegenüber DE 697 32 599 T2 unverändert ist, lässt sich, bezogen auf die gleiche Menge an eingesetztem radioaktiven Isotop, eine Ausbeute von mindestens 70 % erzielen. Im Stand der Technik ließ sich eine Ausbeute von nur 60 % erzielen. Dies stellt eine Steigerung der zu erzielenden Dosen um ca. 17 % dar.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erste und die zweite Kartusche denselben Typ von festem Träger. Geeignete feste Träger sind beispielsweise Träger vom Typ C18, C18 ec, C8, C4, tC18, NH_2, Diol, Phenyl oder Polystyrol-Divinylbenzol. Im Falle von [^{18}F]-FDG ist der feste Träger vorzugweise C18.

Die Vorrichtung ist vorzugsweise automatisiert. Dazu sollte die Vorrichtung Ventile zur Steuerung des Stromes von Ausgangsstoffen und Reaktionsprodukten sowie von Hilfsstoffen und Prozessgasen umfassen. Ein beispielhaftes Prozessgas ist Stickstoff (N_2), beispielhafte Hilfsstoffe sind Lösungsmittel wie Wasser oder Acetonitril, Ent-

schützungsmittel zur Entfernung der Schutzgruppen von der Vorläuferverbindung sowie fluide Reinigungsmittel. Die erforderlichen Ausgangsstoffe, die Hilfsstoffe und das Prozessgas sind dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannt.

Die Leitungen, die das Reaktionsgefäß, die erste Kartusche und die zweite Kartusche miteinander verbinden, sind beispielsweise Schläuche.

Vorzugsweise sind das Reaktionsgefäß, die erste Kartusche, die zweite Kartusche und die Leitungen, die das Reaktionsgefäß, die erste Kartusche und die zweite Kartusche miteinander verbinden, Bestandteile eines Einwegelementes. Dieses Einwegelement kann in ein stationäres Element eingesetzt und dort zur einmaligen Synthese der radioaktiv markierten Verbindung verwendet werden.

In einer Ausführungsform der Erfindung beträgt die Menge an festem Träger in der ersten Kartusche das Zweifache oder mehr der Menge an festem Träger in der zweiten Kartusche.

Nach Maßgabe der Erfindung ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Herstellung von 2-Deoxy-2-[^{18}F]fluor-D-glucose vorgesehen.

Ferner ist ein Verfahren zur Verfahren zur Herstellung zur Synthese radioaktiv markierter Verbindungen mittels der erfindungsgemäßen Vorrichtung vorgesehen, dass die folgende Schritte umfasst:

(a) Unsetzen der Vorläuferverbindung mit einem radioaktiven Isotop in dem Reaktionsgefäß bei einer Temperatur von 100 °C oder höher unter Erhalt eines ersten Reaktionsproduktes;

(b) Führen des ersten Reaktionsproduktes zu der ersten Kartusche und Hydrolyse der Schutzgruppen unter Erhalt eines zweiten Reaktionsproduktes; und

(c) Führen des zweiten Reaktionsproduktes zur zweiten Kartusche und Reinigung des Reaktionsproduktes unter Erhalt der radioaktiv markierten Verbindung.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens wird Schritt (a) bei einer Temperatur von 120 °C oder höher, besonders bevorzugt bei 125 °C durchgeführt.

Die Erfindung wird nachstehend anhand von Ausführungsbeispielen, die die Erfindung nicht einschränken sollen, unter Bezugnahme auf die Zeichnungen näher erläutert. Dabei zeigen

Fig. 1 eine schematische Darstellung eines Einwegelementes, das Bestandteile der erfindungsgemäßen Vorrichtung umfasst; und

Fig. 2 eine Diagramm, dass einen Vergleich der radiochemischen Ausbeuten bei der Herstellung von 2-Deoxy-2-[^{18}F]fluor-D-glucose nach dem Stand der Technik und gemäß der vorliegenden Erfindung zeigt.

Beispiel 1: Aufbau einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung

Die in der Figur 1 gezeigte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung umfasst drei Hahnbänke G, H, I mit jeweils fünf Stellventilen, wobei die Hahnbänke G und H mit einem Schlauch verbunden sind und die Hahnbänke H und I durch die erste Kartusche, d. h. eine im Vergleich zum Stand der Technik lange C18-Kartusche mit erhöhter Menge an festem Trägermaterial, verbunden sind. Das Reaktionsgefäß ist über Schläuche am Stellventil 6 und 15 mit den Hahnbänken verbunden. Ferner ist die zweite Kartusche, eine tC18-Reinigungskartusche, am Stellventil 12 befestigt und über einen Schlauch mit Stellventil 13 verknüpft. Am Stellventil 11 befindet sich der Ausgang für das Endprodukt, welches am Ende über eine AluminaN-Kartusche zur Abtrennung überschüssigen Fluorids geleitet wird. Weitere Schläuche befinden sich am Stellventil 1 und 15 zur Zu- und Abführung von Gasen und Flüssigkeiten. An den Stellventilen 3, 5, 8 und 9 befinden sich sogenannte Plastik-Spikes, auf welchen die

Vorratsgefäße für die Chemikalien aufgesteckt werden. Ein etwas größer dimensionierter Spike ist über einen Schlauch mit Stellventil 6 verbunden und dient zur Anbringung eines Wasserreservoirs für Injektionszwecke.

Beispiel 2: Synthese von [^{18}F]-FDG mittels der erfindungsgemäßen Vorrichtung

Die erfindungsgemäße Vorrichtung wird in das Modul (Tracerlab Mx von General Electric) eingesetzt, und über die Software werden folgende Prozesse gestartet:

1. Elution des radioaktiven Fluorids über einen Anionenaustauscher mittels eines Phasentransferreagenzes (Gemisch aus Kryptofix® (K2.2.2) und Kaliumkarbonat in Wasser/Acetonitril).
2. Trocknung des mit dem Phasentransferreagenz aktivierten Fluorids durch azeotrope Destillation bei wiederholter Zugabe von Acetonitril.
3. Umsetzung der Vorläuferverbindung Tetra-*O*-acetyl-mannosetriflat (MT) mit dem aktivierten Fluorid bei einer Temperatur von 125 °C in dem Reaktionsgefäß (Topas-Vial) oder im Glasvial bei einer Temperatur von 105°C.
4. Verdünnung des Reaktionsgemisches mit Wasser und Elution über die erste Kartusche (C18-Kartusche).
5. Hydrolyse der Acetylschutzgruppen auf der ersten Kartusche mit 2 molarer Natronlauge.
6. Elution der Zielverbindung über die zweite Kartusche (tC-18 Reinigungskartusche).
7. Zugabe einer Pufferlösung und Elution der Zielverbindung [^{18}F]-FDG zum Endvial über einen Sterilfilter und einer AluminaN-Kartusche zur Abtrennung überschüssigen 18F-Fluorids .

Abgesehen davon entspricht die Verfahrensweise der in DE 697 32 599 T2 beschriebenen Verfahrensweise.

Es wurden mehrere vergleichende Versuche zur Synthese von [^{18}F]-FDG durchgeführt, wobei der Ausrüstsatz (Kassette) folgende Veränderungen gegenüber dem Original in DE 697 32 5999T2 aufweist:

1. keine Veränderung gegenüber DE 697 32 599 T2.
2. erste C18-Kartusche mit 820 mg Trägermaterial
3. erste C18-Kartusche mit 820 mg Trägermaterial und Reaktionsgefäß aus Topas 6015S-04

Fig. 2 zeigt die zeitlich unkorrigierte radiochemische Ausbeute bei der Synthese von [^{18}F]-FDG für die einzelnen Fälle bei einer Anzahl von neun Versuchen. In allen Versuchen führen die Veränderung der Menge an festem Träger sowie der zusätzliche Austausch des Reaktionsgefäßes zu einer Steigerung der Ausbeute.

Bezugszeichenliste

A	erfindungsgemäße Vorrichtung
B	Reaktionsgefäß
C	erste Kartusche
D	zweite Kartusche
E	Leitungen
F	AluminaN-Kartusche
G	erste Hahnbank
H	zweite Hahnbank
I	dritte Hahnbank
J	Endvial

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Synthese radioaktiv markierter Verbindungen, umfassend

   – ein Reaktionsgefäß zur Umsetzung einer Vorläuferverbindung, die Schutzgruppen aufweist, mit einem radioaktiven Isotop unter Erhalt eines ersten Reaktionsproduktes;

   – eine erste Kartusche zur Hydrolyse von Schutzgruppen von dem ersten Reaktionsprodukt unter Erhalt eines zweiten Reaktionsproduktes; und

   – eine zweite Kartusche zur Reinigung des zweiten Reaktionsproduktes,

   wobei das Reaktionsgefäß, die erste Kartusche und die zweite Kartusche miteinander über Leitungen verbunden sind.
   dadurch gekennzeichnet,
   dass die erste Kartusche 801 bis 1200 mg eines festen Trägers enthält und/oder dass das Reaktionsgefäß ein Reaktionsgefäß aus einem temperaturbeständigen Kunststoff ist, wobei der Kunststoff eine Temperaturbeständigkeit von mindestens 120 °C aufweist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1,
   dadurch gekennzeichnet,
   dass die erste Kartusche 810 bis 1000 mg eines festen Trägers enthält.

3. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche,
   dadurch gekennzeichnet,
   dass die erste Kartusche 815 bis 900 mg eines festen Trägers enthält.

4. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche,
   dadurch gekennzeichnet,

dass der temperaturbeständige Kunststoff ein Cycloolefin-Copolymers ist.

5. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Vorrichtung automatisiert ist.

6. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Reaktionsgefäß, die erste Kartusche, die zweite Kartusche und die Leitungen, die das Reaktionsgefäß, die erste Kartusche und die zweite Kartusche miteinander verbinden, Bestandteile eines Einwegelementes sind.

7. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Vorrichtung ferner Ventile zur Steuerung des Stromes von Ausgangsstoffen und Reaktionsprodukten sowie von Hilfsstoffen und Prozessgasen umfasst.

8. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Menge an festem Träger in der ersten Kartusche das Zweifache oder mehr der Menge an festem Träger in der zweiten Kartusche beträgt.

9. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von 2-Deoxy-2-[^{18}F]fluor-D-glucose.

10. Verfahren zur Herstellung zur Synthese radioaktiv markierter Verbindungen mittels einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet,
dass es folgende Schritte umfasst:

(a) Umsetzen der Vorläuferverbindung mit einem radioaktiven Isotop in dem Reaktionsgefäß bei einer Temperatur von 100 °C oder höher unter Erhalt eines ersten Reaktionsproduktes;

(b) Führen des ersten Reaktionsproduktes zu der ersten Kartusche und Hydrolyse der Schutzgruppen unter Erhalt eines zweiten Reaktionsproduktes; und

(c) Führen des zweiten Reaktionsproduktes zur zweiten Kartusche und Reinigung des Reaktionsproduktes unter Erhalt der radioaktiv markierten Verbindung.

11. Verfahren nach Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass Schritt (a) bei einer Temperatur von 120 °C oder höher durchgeführt wird.

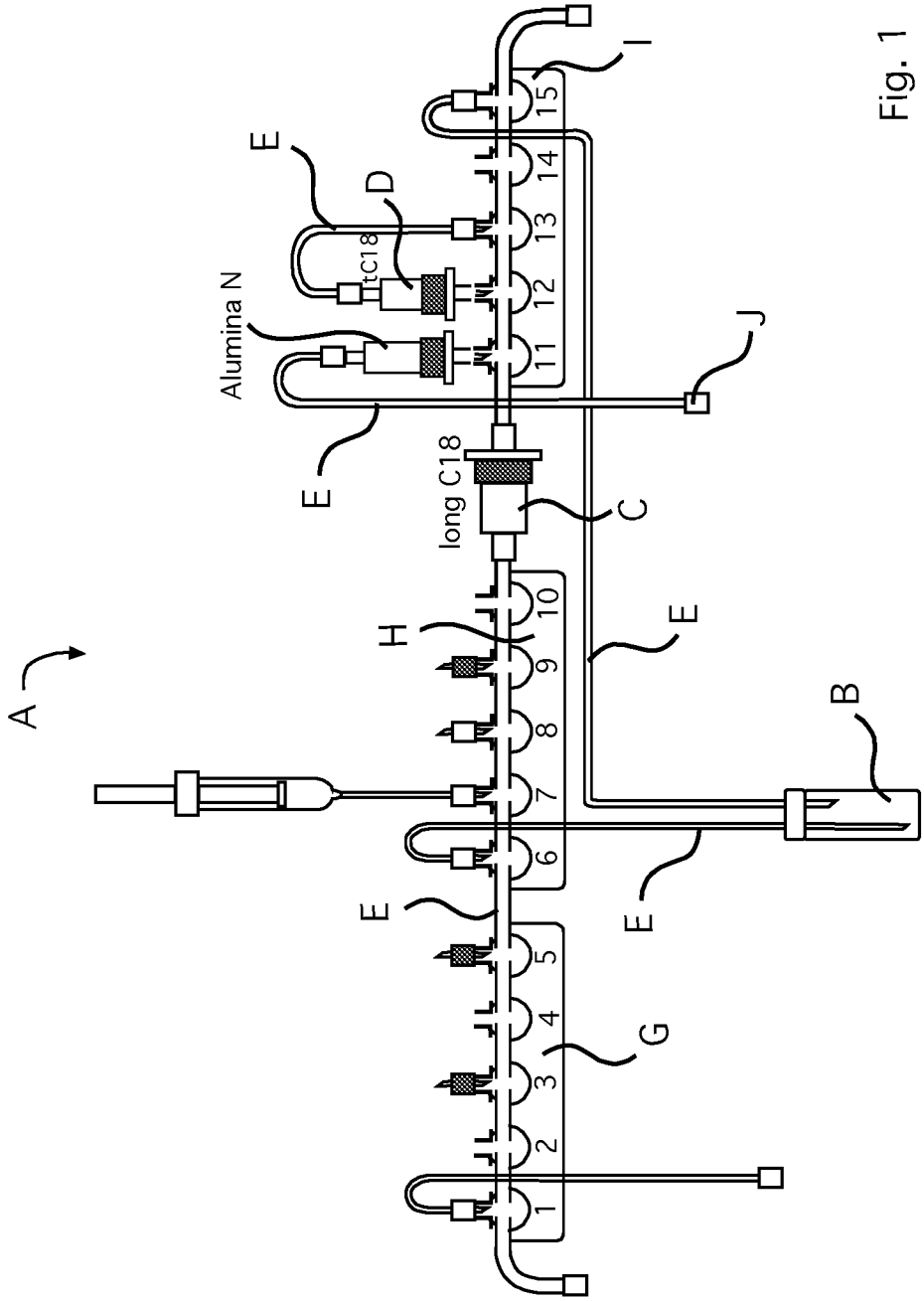
A
B
C
D
E
E
E
E
E
G
H
I
J
Alumina N
tC18
long C18
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

Fig. 1

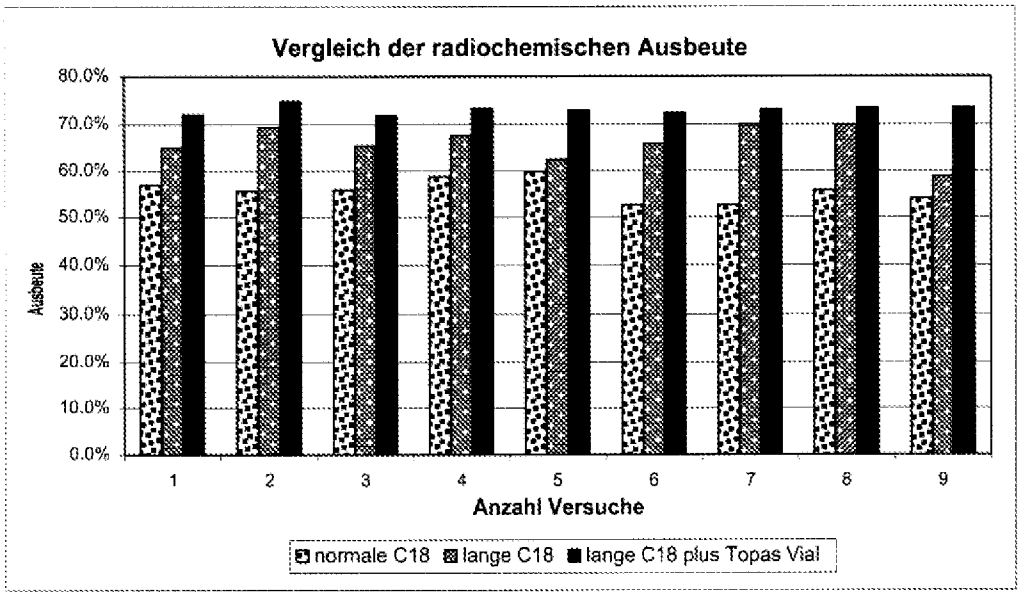
Vergleich der radiochemischen Ausbeute
80.0%
70.0%
60.0%
50.0%
40.0%
30.0%
20.0%
10.0%
0.0%
Ausbeute
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Anzahl Versuche
normale C18
lange C18
lange C18 plus Topas Vial

Fig. 2