



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1010280A3

NUMERO DE DEPOT : 09600388

Classif. Internat. : C07H

Date de délivrance le : 05 Mai 1998

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 02 Mai 1996 à 14H30 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : COINCIDENCE S.A.; UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES;
UNIVERSITE DE LIEGE
Sart-Tilman bât.B 30, B-4000 LIEGE(BELGIQUE); avenue F.D. Roosevelt 50, B-1050
BRUXELLES (BELGIQUE); place du XX Août 7, B-4000 LIEGE (BELGIQUE)

représenté(e)s par : VAN MALDEREN Michel, OFFICE VAN MALDEREN, Place Reine
Fabiola 6/1 - B 1083 BRUXELLES.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes
annuelles, pour : PROCEDE ET DISPOSITIF DE SYNTHESE DE 2-[18F]
FLUORO-2-DEOXY-D-GLUCOSE.

INVENTEUR(S) : Damhaut Philippe E, rue de l'Horizon 10, B-4032 Chenée (BE); Monclus
Michel, rue de la Centenaire 60, B-7050 Jurbise (BE); Van Naemen John J,
Kastanjestraat 27, B-9500 Geraardsbergen (BE); Mulleneers Eric, rue des Frères
Vanbellingham 64, B-1480 Tubize (BE); Morelle Jean-Luc E., rue Lanfray 29, B-1050
Bruxelles (BE); Lemaire Christian F., allée des Verdiers 7, B-4432 Alleur (BE); Luxen
André J.M., rue des Foulons 33, B-1000 Bruxelles (BE); Lauricella Benjamin P., rue
des 14 Verges 61, B-4430 Ans (BE).

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité
de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de
la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 05 Mai 1998
PAR DELEGATION SPECIALE :

L. WUYTS
CHANCELIER

5

PROCÉDÉ ET DISPOSITIF DE SYNTHÈSE DE
2-[¹⁸F]FLUORO-2-DÉOXY-D-GLUCOSE

10

Objet de l'invention

La présente invention concerne un procédé nouveau de synthèse du 2-[¹⁸F]fluoro-2-déoxy-D-glucose, plus communément appelé fluoro-déoxy glucose ou FDG. Le FDG est un marqueur dont l'usage est en croissance en imagerie médicale nucléaire. Cette molécule marquée avec le radionucléide ¹⁸F se comporte de façon analogue au glucose lors de la première étape de sa métabolisation dans le corps humain et permet de visualiser et de quantifier ce mécanisme fondamental. Elle est indiquée pour le diagnostic de nombreux dysfonctionnements.

L'invention concerne également un dispositif de synthèse du FDG qui repose sur ce procédé, rendant possible une opération automatisée incorporant éventuellement un kit d'équipement à usage unique.

Arrière-plan technologique

La méthode de synthèse du FDG la plus répandue est la méthode dite de Hamacher, qui est décrite dans Hamacher K., Coenen H. et Stöcklin G., Efficient Stereospecific Synthesis of No-carrier-added 2-[¹⁸F]fluoro-2-déoxy-D-glucose Using Aminopolyether Supported Nucleophilic Substitution,

Journal of Nuclear Medicine 27, 235 (1986). Plusieurs variantes de cette méthode ont été mises au point et sont actuellement exploitées dans divers laboratoires de Tomographie par Emission de Positrons (TEP).

- 5 La synthèse repose essentiellement sur les étapes opératoires suivantes :

Préparation de l'agent de fluoration

- Dans une première étape, le $^{18}\text{F}^-$ est activé au
moyens d'agents "activateurs" comme le Kryptofix ® (ou
10 K2.2.2) de manière à le rendre plus réactif. Dans certaines
publications on les appelle "agents de transfert de phase".
Le radionucléide est produit au préalable, généralement par
irradiation d'eau enrichie en oxygène-18 avec un faisceau de
protons issu d'un accélérateur de particules, sous forme F^-
15 (par exemple H^{18}F en solution aqueuse).

Marquage du précurseur

- Cet agent de fluoration, rendu totalement anhydre
par ajouts d'acétonitrile (CH_3CN) et évaporations à sec, est
mis en présence d'un substrat de marquage (ou précurseur),
20 généralement le 1,3,4,6-tétra-O-acétyl-2-
trifluorométhanesulfonyl- β -D-mannopyranose (plus communément
appelé "triflate") solubilisé dans de l'acétonitrile. Une
réaction de substitution s'ensuit où le groupement
trifluorométhane sulfonate du substrat (c'est-à-dire du
25 "triflate") est remplacé par l'atome ^{18}F pour former du 2-
[^{18}F]fluoro-1,3,4,6-tétra-O-acétyl-D-glucose (ou
tétraacétylfluoroglucose ou TAFg sous la forme abrégée).

Pré-purification

- Les résidus de réactifs, et en particulier, le
30 kryptofix ® K2.2.2 sont éliminés en passant la solution à
travers un "Sep-Pak ® C18" sur lequel le TAFg est fixé. Ce
Sep-Pak® est ensuite rincé avec 10 ml d' HCl 0.1 M.

L'activité est ensuite désorbée par 2 ml de tétrahydrofuranne (ou THF) vers le réacteur où celui-ci est totalement éliminé par évaporation.

Déprotection, en l'occurrence hydrolyse

- 5 Le précurseur, en l'occurrence le TAFg, est transformé en FDG par l'élimination de ses quatre groupements acétyles : ces groupements acétyles sont éliminés par une hydrolyse acide réalisée à chaud en solution aqueuse (2 ml HCl 1M à environ 130 °C pendant 15 min.).

10 Mise en solution injectable

- La solution obtenue, contenant le FDG, est rendue injectable par passage à travers une colonne retardatrice d'ions qui en réduit l'acidité, suivie de Sep-Pak ® alumine et C-18, qui retiennent d'autres impuretés et d'un filtre
- 15 pour la stérilité. Elle est rendue isotonique par adjonction de NaCl en quantité adéquate. Elle est prête pour le contrôle de qualité ou pour d'autres traitements de préparation à l'administration.

- 20 Cette technique comporte cependant une série d'inconvénients, dont les principaux sont :

- la durée de cette procédure est de l'ordre d'une cinquantaine de minutes, notamment en raison du nombre d'opérations de chauffe ou d'évaporation successives, ce
- 25 qui entraîne une perte d'activité de 30% du simple fait de la demi-vie du ^{18}F qui est de 110 minutes.
- l'automatisation de cette procédure demande un équipement relativement compliqué et se prête d'autant plus difficilement à la réalisation d'un dispositif à usage
- 30 unique.

Une étude récente de Mulholland G. Keith (Simple Rapid Hydrolysis of Acetyl Protecting Groups in the FDG Synthesis Using Cation Exchange Resins, Nucl. Med. Biol. Vol. 22, No. 1, pp. 19-23 (1995)) concernant l'hydrolyse a montré

5 que l'acide HCl 1M pouvait être remplacé par une résine cationique présentant des fonctionnalités équivalentes. La résine sulfonique acide sous forme H^+ (Dowex ® 50) préalablement humidifiée, est placée dans le réacteur d'hydrolyse avant de commencer la synthèse. Le

10 tétraacétylfluoroglucose (TAFg) résultant des étapes précédentes de la synthèse, solubilisé dans de l'éther est introduit dans le réacteur, sur la résine. L'éther est évaporé en 3 à 5 minutes. Le réacteur est chauffé à 100 °C pendant 8 à 10 minutes. Au cours de la dernière minute, on

15 ajoute sur la résine 2 ml d'eau. La solution extraite contient le FDG directement disponible à un pH de l'ordre de 4 à 5.5.

Cette méthode qui, à notre connaissance, n'est pas exploitée pour l'utilisation *in vivo*, montre que l'hydrolyse

20 acide peut être réalisée à sec sur support solide. Son principal intérêt tient au fait qu'elle rend inutile la purification au travers d'une colonne retardatrice d'ion. En effet, l'acidité de la solution de FDG obtenue est très faible et se situe dans les limites injectables.

25 La méthode ne représente aucun gain de temps par rapport à l'hydrolyse « classique » de Hamacher (11-15 min). La suppression d'un réactif, l'HCl 1M, pour l'hydrolyse est compensée par l'adjonction de la résine dans le réacteur d'hydrolyse, résine qui de surcroît doit être conditionnée

30 avant usage. Cette méthode maintient la nécessité de chauffage et d'évaporation des solvants.

Une autre étude récente de F. Füchtner et al. (Basic Hydrolysis of 2-[¹⁸F]fluoro-1,3,4,6-tétra-O-acetyl-D-glucose in the Preparation of 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose, Appl. Radiat. Isot., Vol. 47, No. 1, pp. 61-66 (1996)) a montré que l'hydrolyse, réalisée habituellement en milieu acide, pouvait être réalisée en milieu basique beaucoup plus rapidement et à température ambiante.

La solution résultant de l'étape de marquage est évaporée à sec, ne laissant que le TAFg (et d'autres résidus non volatils) sur les parois du réacteur de marquage. Une solution aqueuse de NaOH (de préférence 2 ml, 0.3M) est transférée dans le réacteur non-chauffé. Après 2 minutes, le TAFg est hydrolysé en FDG avec un rendement de l'ordre de 80%. L'avantage principal de ce procédé est la rapidité de la réaction : 2 minutes au lieu de 8 à 10 minutes pour l'hydrolyse acide.

En pratique cependant, le fait que la réaction puisse être réalisée à température ambiante ne constitue pas un avantage dans un dispositif en réacteur, car avant (ou pendant) hydrolyse, il sera de toute façon nécessaire d'inclure un dispositif de chauffage pour évaporer l'acétonitrile (ou l'éther) provenant de l'étape de marquage et qui accompagne nécessairement le TAFg.

25 Buts de l'invention

La présente invention vise à fournir un procédé perfectionné permettant de résoudre les difficultés et inconvénients précités, et vise en particulier à :

- réduire la durée et la complexité de la synthèse, et
- 30 - simplifier l'appareillage.

Le procédé selon la présente invention a tout particulièrement pour objectif de simplifier la procédure pour rendre plus facile son automatisation et de réduire la durée de la synthèse pour améliorer son rendement, tout en maintenant, voire en améliorant, le rendement chimique du processus de synthèse.

Des avantages spécifiques au procédé et au dispositif de l'invention sont indiqués ci-après en référence à la description de formes d'exécution possibles de l'invention.

Eléments caractéristiques de l'invention

Le procédé est caractérisé essentiellement en ce dans la synthèse réalisée largement selon la technique de Hamacher, l'étape de déprotection, c'est-à-dire la transformation du précurseur marqué en FDG, est réalisée directement sur un support solide, ledit support étant compris dans une colonne ou une cartouche.

On entend par colonne ou cartouche toute forme de conditionnement à phase stationnaire utilisable en chromatographie et incluant éventuellement des conteneurs en plastique ou en verre, des colonnes,

Ces produits sont vendus dans le commerce et sont en particulier utilisés en SPE (Solid Phase Extraction) ou chromatographie en phase stationnaire solide.

Selon une forme d'exécution préférée de l'invention, la déprotection est réalisée directement sur la colonne ou cartouche de support solide ayant servi à la pré-purification (élimination des résidus de réactifs du procédé de Hamacher).

La cartouche utilisée peut être par exemple de type C18, C8, tC18, NH2, Diol ou polystyrène divinylbenzène (SDB),

telles que disponibles par exemple sous les marques suivantes :

Cartouches Maxi-clean™ de Alltech :

- 5 - cartouche C18 300 mg (Alltech numéro 20922)
- cartouche C8 300 mg (Alltech numéro 20946)
- cartouche NH2 300 mg (Alltech numéro 210040)

Ces cartouches existent également en versions 600 mg et 900 mg.

10 Cartouches Waters (de Millipore) de 50 mg à 10 g, en particulier :

- cartouches C18 de type Sep-Pak short body (Waters numéro WAT 020 515)
- cartouches tC18 (trifonctionnelle) de type Sep-Pak short body de 400 mg (Waters numéro WAT 036 810)

15

Cartouches Varian :

- Microbond Elut C18 (référence 1214-4002)
- Microbond Elut C8 (référence 1214-4405)
- Microbond Elut PS-SDB (référence 1214-4011)

20 Cartouches Macherey-Nagel :

- Chromabond C18 500 mg (référence 730 003)
- Chromabond Phenyl 500 mg (référence 730 084)

25 Les cartouches et colonnes utilisées contiennent entre 50 mg et 10 g de support solide. Les quantités préférées sont de 200 à 800 mg. D'autres quantités sont également possibles.

Selon l'invention, le support solide est de type phase normale, inverse ou de polarité intermédiaire.

30 Selon une autre forme d'exécution préférée de l'invention, le support solide est de type phase échangeuse

d'ions ou mélange de phases échangeuses d'ions avec une ou plusieurs phases normales ou inverses.

De préférence, le support solide est de faible polarité. Avantageusement, dans le procédé selon l'invention, le support solide comporte un substrat de base sur lequel les groupements actifs de la phase sont greffés, ledit substrat de base étant de nature non polymérique, de préférence de la silice ou de l'alumine, et présentant une résistance accrue aux dégradations causées par le rayonnement ionisant émis par le ^{18}F .

Selon l'invention, le support solide peut être sous forme de grains, de membranes, de feuilles et/ou de capillaires.

En outre, pendant l'étape de déprotection du précurseur, le support solide est avantageusement imprégné par un agent permettant ou accélérant cette déprotection. Cet agent de déprotection peut être une solution aqueuse basique ou une solution aqueuse acide.

Selon une autre variante d'exécution, l'agent de déprotection est le support solide lui-même.

Ladite solution aqueuse basique est de préférence une solution de NaOH et ladite solution aqueuse acide est de préférence une solution de HCl. Selon cette forme d'exécution, le support solide contenu dans la colonne ou la cartouche lors de l'étape de déprotection reste imprégné par la solution acide ou basique pendant 1 à 5 minutes. De plus, on utilise de préférence des concentrations en NaOH ou en HCl dans les solutions basique ou acide comprises entre 0,25 et 2M.

La solution de TAFg dans l'acétonitrile (résultant de l'étape de marquage du procédé de Hamacher) est avantageusement diluée avec de l'eau dans une proportion de

10 parties d'eau pour 1 partie de solvant. D'autres dilutions sont également possibles; des dilutions de 1:5 à 1:40 ont été testées avec succès. Il est également apparu qu'il peut être avantageux de diluer la solution de marquage avec une solution acide, par exemple de l'HCl 0,1M, pour améliorer et simplifier l'efficacité de la pré-purification dans le cas où cela est utile.

Le mélange est transféré à travers la colonne ou la cartouche de support et ensuite rejeté. Le TAFg, ainsi que certains de ses dérivés, notamment les variétés de TAFg partiellement déacétylés, sont retenus sur le support. Bien entendu; le volume de la colonne ou la cartouche et la quantité de support solide qu'elle contient doivent être suffisants pour retenir l'essentiel du TAFg et de ses dérivés.

La colonne ou la cartouche est ensuite rincée successivement avec une solution HCl 0.1M puis par de l'eau. Ces rinçages ont pour objectif d'entraîner vers le rejet les traces d'acétonitrile ainsi que de certains résidus de l'étape de marquage présents dans le premier transfert à travers la colonne ou la cartouche.

On notera que le rinçage avec l'HCl 0.1M est facultatif : il dépend de la nature des réactifs utilisés dans l'étape de marquage ou de la composition du diluant ajouté dans la solution marquée avant son transfert à travers la colonne ou la cartouche.

Pour autant qu'un support de type C18 soit utilisé, la procédure décrite jusqu'à ce point est globalement conforme au procédé de Hamacher.

Une solution de NaOH est transférée rapidement sur la colonne. Son volume est au moins celui que peut contenir

la colonne. Le volume transféré sur la colonne peut dépasser le volume de celle-ci, auquel cas l'excès est envoyé au rejet. L'expérience a montré que cet excès n'entraîne qu'une quantité négligeable des composés utiles vers le rejet.

- 5 Le support solide reste généralement sous NaOH pendant 1 à 5 minutes. C'est pendant cette période qu'à lieu la déprotection (hydrolyse). La déacétylation complète du TAFg fixé sur le support solide donne lieu au FDG, qui n'a aucune affinité pour le support solide, et se retrouve donc
- 10 dans la solution qui baigne le support solide. Des concentrations en NaOH comprises entre 0.25M et 1M ont été expérimentées avec succès (concentration optimale variable suivant le support utilisé). D'autres concentrations sont également envisageables, y compris une concentration nulle
- 15 sur certains supports si l'hydrolyse peut être spontanée et rapide, sans ajout de NaOH, ce qui simplifierait considérablement la purification ultérieure.

- La molarité en NaOH de la solution et le volume de la colonne définissent la quantité totale de soude dans la
- 20 colonne ou la cartouche. L'optimisation à ce niveau consiste à réduire cette quantité totale en vue de faciliter plus tard l'élimination (ou la neutralisation) de la soude.

- La durée pendant laquelle la colonne ou la cartouche reste remplie de la solution est celle nécessaire
- 25 pour obtenir une déprotection quasi-complète du TAFg de départ. Elle dépend notamment de la molarité.

- Comme alternative à l'utilisation d'une solution de NaOH, une solution d'HCl peut être transférée sur la colonne, et la déprotection peut être également réalisée sur
- 30 le support solide de manière semblable. La réalisation complète de l'hydrolyse peut demander que la colonne ou la cartouche soit chauffée.

La colonne ou la cartouche est ensuite éluée par un éluant choisi parmi le groupe constitué par de l'eau, une solution aqueuse ou une solution physiologique. Le FDG est entraîné dans la solution. Celle-ci est transférée vers le
5 flacon final au travers d'éléments tels que : colonne retardatrice d'ions, Sep-Pak ® Al_2O_3 , C18, filtre destinés à la purifier et à la stériliser.

L'élution peut être effectuée avec une solution de HCl en vue de neutraliser le NaOH (ou l'inverse en cas
10 d'hydrolyse acide.)

La nature et les dimensions des éléments de purification dépendront notamment de la quantité de soude ou d'acide mis en oeuvre pour réaliser la déprotection (hydrolyse).

15 Les avantages principaux apportés par la déprotection dans une colonne ou une cartouche de support solide sont les suivants :

- à partir de l'étape de marquage, il n'y a plus aucune évaporation nécessaire;
- 20 - aucun solvant intermédiaire n'est utilisé (éthanol dans la synthèse de Hamacher, ou éther dans celle de Mulholland et des fabricants d'équipement CTI ou IBA) pour effectuer la pré-purification;
- la déprotection basique dans la colonne ou la cartouche
25 est rapide et ne demande pas de chauffage;
- on évite l'utilisation d'un réacteur pour la déprotection;
- la quantité totale de base (ou d'acide) nécessaire à la réalisation de la déprotection est réduite au strict
30 volume de la colonne ou la cartouche. Son élimination ou sa neutralisation sont de ce fait simplifiées.

La déprotection, par exemple par hydrolyse, dans un élément de support solide, et en particulier dans celui utilisé pour la pré-purification, permet donc de raccourcir la durée de la synthèse, de réduire le nombre de réactifs, et de réduire le nombre de composants d'un dispositif de production du FDG. Cette simplification rend la technique plus aisément transposable à l'utilisation d'un dispositif de synthèse automatisé incorporant un kit à usage unique.

Un dernier aspect de la présente invention concerne le dispositif de synthèse du 2-[¹⁸F]fluoro-2-déoxy-D-glucose (FDG) par le procédé selon l'invention, dans lequel on utilise un support solide dans l'étape de déprotection, de préférence sous forme d'un kit d'équipement à usage unique.

Avantageusement, ce dispositif est automatisé.

Description d'une forme d'exécution préférée de l'invention

L'invention sera décrite plus en détails en référence à un exemple spécifique d'exécution illustré schématiquement dans la figure 1 annexée.

Exemple : synthèse de 2-[¹⁸F]fluoro-2-déoxy-D-glucose en utilisant des rampes de vannes et des seringues stériles jetables

La synthèse de 2-[¹⁸F]fluoro-2-déoxy-D-glucose (ou FDG) réalisée dans le module dont le schéma est repris en annexe (figure 1) comprend les étapes suivantes:

- séchage de l'agent de fluoration [K/222]⁺¹⁸ F⁻,
- marquage du triflate,
- pré-purification,
- déprotection (hydrolyse) en milieu basique sur support solide, et
- formulation de la solution injectable.

Cette synthèse est réalisée dans un kit d'usage unique (figure 1) comprenant les composés suivants:

	Composé	Firme	#catalogue	Q ^{ité}
5	Rack 5 vannes	PVB	33.046	2
	Seringue 2 ml	Terumo	BS-02S	3
	Seringue 10 ml	Terumo	BS-10ES	3
	Seringue 20 ml	Terumo	BS-20ES	2
	Seringue 60 ml	Plastipak	NO.308510	1
10	Réacteur	Alltech	66124	1
	Capsule de fixation	Alltech	66440	1
	Septum	Alltech	95313	1
15	Cartouche C18	Waters	WAT020515	2
	Cartouche alumine	Waters	WAT020510	1
	Résine retardatrice d'ions	BioRad	142-7834	4g
	Colonne	BioRad	737-0717	1
	Filtre 0,22 µm	Millipore	SVGS0250S	1
20	Fiole stérile sous vide	Mallinckrodt	DRN4370	1
	Prolongateur	Vigon	110901	2
	Aiguille	B. Braun	466 579/1	1
	Vanne 3 voies	PVB	888-101 B	2

Les étapes opératoires suivantes permettent l'obtention du FDG via l'utilisation du système décrit ci-dessus. La réaction de synthèse se déroule comme suit :

1. Récupération de l'activité sous forme de $[K/222]^{18+} F^{-}$ en solution dans un mélange CH_3CN / H_2O
2. Évaporation du solvant par chauffage au rayonnement infrarouge (105 °C) sous flux d'azote (2 min 30 sec)
- 30 3. Ajout de 1 ml de CH_3CN , évaporation (2 min 30 sec)

4. Ajout de 1 ml de CH_3CN , évaporation à sec (détermination de la fin de l'évaporation grâce à une sonde de température)
5. Refroidissement du réacteur à 70 °C
- 5 6. Ajout d'une solution de précurseur de marquage (15 mg) dans du CH_3CN (1,7 ml)
7. Chauffage à 95 °C pendant 3 min (c'est l'étape de marquage)
8. Ajout de 5 ml d'eau
- 10 9. Dilution de la solution résultante dans 25 ml d'eau
10. Passage de la solution diluée à travers une cartouche C18 (préalablement conditionnée par 5 ml d'éthanol et 10 ml d'eau) et envoi au rejet
11. Rinçage de la cartouche par 10 ml d'HCl 0,1 N et 10 ml d'eau qui sont envoyés au rejet
- 15 12. Séchage de la cartouche sous flux d'azote
13. Ajout de 1 ml de NaOH 1M sur la cartouche C18
14. Déprotection (hydrolyse) 2 min à température ambiante
15. Élution du FDG par 5 ml d'eau dans une seringue contenant 1 ml d'HCl 1M
- 20 16. Passage de la solution résultante à travers une résine retardatrice d'ions, une cartouche C18, une cartouche alumine et un filtre 0,22 μm ; la solution est récupérée dans une fiole stérile, sous vide et contenant du NaCl
- 25 17. Rinçage de cet ensemble d'éléments par 10 ml d'eau
18. Envoi d'azote au travers de cet ensemble d'éléments

REVENDICATIONS.

1. Procédé de synthèse de 2-[¹⁸F]fluoro-2-déoxy-D-glucose (FDG) selon le procédé Hamacher, comportant les
5 étapes de :
- préparation de l'agent de fluoration,
 - marquage d'un précurseur sous forme d'un dérivé de mannose protégé,
 - pré-purification,
 - 10 - déprotection, et
 - mise en solution injectable,
- caractérisé en ce que l'étape de déprotection, c'est-à-dire la transformation du précurseur marqué en FDG, est réalisée directement sur un support solide compris dans une colonne
15 ou dans une cartouche.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise une colonne ou une cartouche de type commercial telle qu'utilisée dans la technique dite SPE (Solid Phase Extraction).
- 20 3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'étape de déprotection est réalisée directement dans la colonne ou la cartouche de support solide ayant servi à la pré-purification.
- 25 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le support solide est de type phase normale, inverse ou de polarité intermédiaire.
- 30 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le support solide est de faible polarité.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'étape de déprotection est réalisée sur un support solide de type phase échangeuse d'ions ou mélange de phases échangeuses d'ions
5 avec une ou plusieurs phases normales ou inverses.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'étape de déprotection est réalisée sur une colonne ou une cartouche de type C18, tC18, NH2, Diol ou polystyrène divinylbenzène
10 (SDB).

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la cartouche ou colonne utilisée contient entre 50 mg et 10 g, de préférence entre 200 et 800 mg, de support solide.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le support solide comporte un substrat de base sur lequel les groupements actifs de la phase sont greffés, qui est de nature non polymérique, de préférence de la silice ou de
20 l'alumine, et qui présente une résistance suffisante aux dégradations causées par le rayonnement ionisant émis par le ^{18}F .

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le support solide est sous forme de grains, de membranes, de feuilles
25 et/ou de capillaires.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que pendant l'étape de déprotection du précurseur, le support solide est
30 imprégné par un agent permettant ou accélérant cette déprotection.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la déprotection est réalisée par saponification.

5 13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que la saponification est réalisée à l'aide d'une solution aqueuse de NaOH.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que la déprotection est réalisée par hydrolyse acide.

10 15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'hydrolyse est réalisée à l'aide d'une solution aqueuse de HCl.

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le support
15 solide contenu dans la colonne ou la cartouche lors de l'étape de déprotection reste en milieu acide ou basique pendant 1 à 5 minutes.

17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'on utilise des concentrations en base ou en acide
20 comprises entre 0,25 et 3M.

18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que l'agent de déprotection est le support solide lui-même.

19. Procédé selon l'une quelconque des
25 revendications précédentes, caractérisé en ce que après l'étape de déprotection, la cartouche ou la colonne est éluée par un éluant choisi parmi le groupe constitué par de l'eau, une solution aqueuse ou une solution physiologique, en ce que ledit éluant entraîne le FDG dans la solution et que celle-ci
30 est recueillie et éventuellement purifiée, filtrée ou stérilisée.

20. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on utilise une solution de précurseur marqué dans l'acétonitrile, et que ladite solution est diluée avec de l'eau dans une proportion de 1:5 à 1:40, de préférence de l'ordre de 1:10.

21. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que la solution de l'étape de marquage est diluée avec une solution acide, de préférence de l'HCl compris entre 0,1 et 1M.

22. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le précurseur protégé est le 1,3,4,6-tétra-O-acétyl-2-trifluorométhanesulfonyl- β -D-mannopyranose (TAFg).

23. Dispositif de synthèse du 2-[^{18}F]fluoro-2-déoxy-D-glucose (FDG) par le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comporte un support solide pour réaliser l'étape de déprotection.

24. Dispositif selon la revendication 23, caractérisé en ce que le dispositif incorpore un élément à usage unique incluant ledit support solide.

25. Dispositif selon la revendication 23 ou 24, caractérisé en ce qu'il est automatisé.

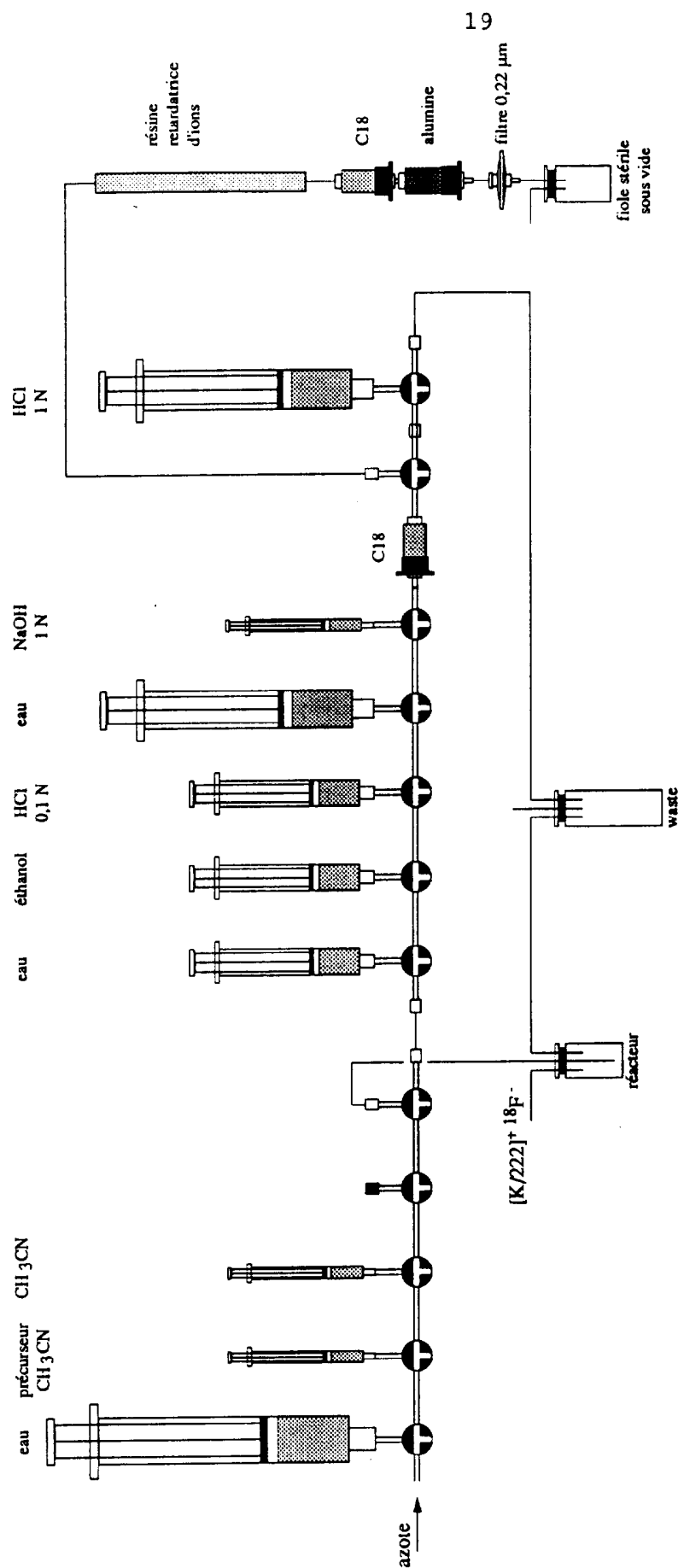


Figure 1. Module de synthèse du 2-[¹⁸F]fluoro-2-déoxy-D-glucose.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BO 6326
BE 9600388

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
X	NUCL. MED. BIOL., vol. 17, no. 3, 1990, pages 273-279, XP000676335 S. A. TOORONGIAN ET AL: "Routine production of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose by direct nucleophilic exchange on a quaternary 4-aminopyridinium resin." * abrégé *	1-7,11, 23	C07H5/02
A	WO 94 21653 A (GEN ELECTRIC) 29 Septembre 1994 * le document en entier *	1,23	
A	EP 0 588 480 A (GEN ELECTRIC) 23 Mars 1994 * le document en entier *	1,23	
A,D	THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 27, no. 2, Février 1986, pages 235-238, XP000675995 K. HAMACHER ET AL: "Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution." * le document en entier *	1,23	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6) C07H
A	INT. J. APPL. RADIAT. ISOT., vol. 34, no. 6, 1983, pages 893-896, XP000676201 M. DIKSIC & D. JOLLY: "New high-yield synthesis of 18F-labelled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose." * le document en entier *	1,23	
-/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
20 Juin 1997		Moreno, C	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la- date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

1
EPO FORM 1503 01.82 (P04C48)



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BO 6326
BE 9600388

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 25, no. 7, 1988, pages 721-729, XP000675934 T. HARADAHIRA ET AL: "A new synthesis of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-galactose using [18F]fluoride ion." * le document en entier * -----	1,23	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
20 Juin 1997		Moreno, C	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		I : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 03.82 (PmC46)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

B0 6326
BE 9600388

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

20-06-1997

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9421653 A	29-09-94	EP 0641350 A	08-03-95
		JP 7507813 T	31-08-95
		US 5436325 A	25-07-95

EP 0588480 A	23-03-94	US 5264570 A	23-11-93
		CA 2101623 A	15-04-95
		JP 6157572 A	03-06-94
