



SPF Economie, PME, Classes  
Moyennes & Energie  
Office de la Propriété intellectuelle

1023528 A1

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

Date de publication : 21/04/2017

Date de priorité : 20/05/2015

Classification internationale : C07B 59/00

Numéro de dépôt : BE2016/5127

Date de dépôt : 09/05/2016

Demandeur :

OUT AND OUT CHEMISTRY SPRL  
6060, GILLY  
Belgique

Inventeur :

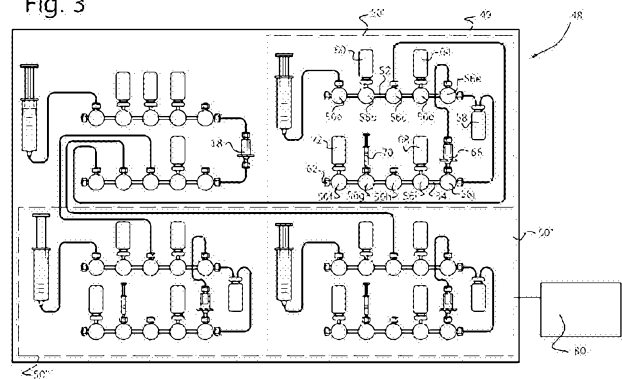
TADINO Vincent Luc Antoine  
5650 CHASTRES  
Belgique

VILLERET Guillaume André  
59216 DIMONT  
France

**PROCÉDÉ POUR EFFECTUER UN CERTAIN NOMBRE DE PROCÉDÉS DE SYNTHÈSE DE LA  
PRÉPARATION D'UN COMPOSÉ PHARMACEUTIQUE RADIOMARQUÉ EN SÉRIE, UN  
DISPOSITIF ET UNE CASSETTE POUR LA MISE EN OEUVRE DE CE PROCÉDÉ**

L'invention concerne un procédé pour effectuer un certain nombre de procédés de synthèse de la préparation d'un composé pharmaceutique radiomarqué en série, lequel procédé comprend la mise en oeuvre d'un premier cycle de synthèse comprenant les étapes suivantes: - a) fournir de l'eau contenant du 18F ; - b) piéger le 18F de l'eau fournie à l'étape a) sur une matière échangeuse d'anions (18) ; - c) éluer le 18F piégé à partir de la matière échangeuse d'anions (18) vers une cuve à réaction (58) d'une première cassette de synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarqué (50') ; - d) préparer un composé pharmaceutique radiomarqué incorporant le 18F élué en utilisant la première cassette de synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarqué (50') ; les étapes a) à d) étant répétées dans au moins un cycle ultérieur en utilisant une autre cassette de synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarqué (50''; 50''') ; et le procédé comprenant une étape de régénération de ladite matière échangeuse d'anions (18) entre deux cycles consécutifs. D'autres aspects de l'invention concernent un dispositif pour la mise en oeuvre de ce procédé, et une cassette destinée à être utilisée dans le dispositif.

Fig. 3



Titre : PROCÉDÉ POUR EFFECTUER UN CERTAIN NOMBRE DE PROCÉDÉS DE SYNTHÈSE DE LA PRÉPARATION D'UN COMPOSÉ PHARMACEUTIQUE RADIOMARGUÉ EN SÉRIE, UN DISPOSITIF ET UNE CASSETTE POUR LA MISE EN ŒUVRE DE CE PROCÉDÉ

5

L'invention concerne un procédé pour effectuer un certain nombre de procédés de synthèse de la préparation d'un composé pharmaceutique radiomarqué en série, un dispositif pour la mise en œuvre de ce procédé et une cassette destinée à être utilisée dans le procédé.

10 Les radio-isotopes utilisés en PET (tomographie par émission de positrons) sont généralement produits en utilisant un cyclotron. Dans le cyclotron, des particules chargées sont accélérées et gagnent ainsi de l'énergie. À la sortie du cyclotron, les particules accélérées heurtent une cible (« target ») et produisent de ce fait des émetteurs de positrons. Le fluor 18 (ci-après  $^{18}\text{F}$ ) est produit par bombardement de protons sur de  
15 l'eau contenant oxygène 18 ( $\text{H}_2^{18}\text{O}$ ). Les proton interagissent avec les  $^{18}\text{O}$  atomes et produisent un neutron et  $^{18}\text{F}$ . Le  $^{18}\text{F}$  ainsi produit est mis à réagir avec un matériau de départ approprié, générant de ce fait un traceur approprié à des fins de diagnostic notamment d'un cancer ou de troubles cérébraux.

De nombreuses voies de synthèse pour préparer des composés pharmaceutiques radiomarqués utilisés en PET ont été développées au cours des dernières décennies. La  
20 grande majorité de traceurs pour PET sont marqués avec les radio-isotopes  $^{11}\text{C}$  et  $^{18}\text{F}$  émetteurs de positrons (désintégration radioactive : demi-vies de 20 et 110 min, respectivement). Pour la production de composés pharmaceutiques radiomarqués à base de  $^{18}\text{F}$ , deux procédés de préparation ont été développés et utilisés dans le monde entier :  
25 la fluoration électrophile et la fluoration nucléophile au  $^{18}\text{F}$ . Ces réactions sont habituellement effectuées dans un « synthétiseur ». De nos jours, les synthétiseurs disponibles dans le commerce sont des dispositifs hautement automatisés pour la production du traceur, dans lesquels l'implication directe du personnel d'exploitation et l'exposition au rayonnement sont réduites afin de les protéger du rayonnement.

30 Après irradiation, le  $^{18}\text{F}$  produit dans une solution d'eau enrichie en  $^{18}\text{O}$  est habituellement passé sur une matière échangeuse d'anions, où le  $^{18}\text{F}$  est piégé. L'eau comprenant  $^{18}\text{O}$  est recueillie. Ensuite, le  $^{18}\text{F}$  est élué en utilisant généralement un éluant comme  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .  $\text{K}^{18}\text{F}$  n'est pas soluble dans les solvants organiques appropriés pour effectuer les étapes réactionnelles nucléophiles ultérieures. Par conséquent, un agent dit « de transfert de  
35 phase » (« phase transfer agent ») est également ajouté. Des exemples typiques d'agents de transfert de phase comprennent les sels de tétra-alkylammonium ou les aminopolyéthers, comme Kryptofix<sup>®</sup>. Le fluorure étant réactif uniquement dans un milieu

exempt d'eau, l'eau restante est habituellement éliminée dans une ou plusieurs étapes d'évaporation, généralement en utilisant de l'acétonitrile sec sous un flux de gaz inerte comme l'hélium ou l'azote. Une fois séché et solubilisé en présence de l'agent de transfert de phase, le  $^{18}\text{F}$  est prêt pour les principales étapes de substitution nucléophile. Dans la

5 production du  $^{18}\text{F}$ -FDG (F-18 fluoro-2-désoxyglucose), un précurseur comme le triflate de mannose est généralement ajouté. Ce composé a un groupe triflate comme groupe partant approprié, tandis que les groupes acétyle permettent que la fluoration ne se produise qu'à la position du groupe triflate. Cette étape réactionnelle est habituellement réalisée à température élevée, par exemple à 80-90 °C. Dans l'étape suivante, les

10 groupes protecteurs acétyle sont éliminés par hydrolyse. Une hydrolyse basique utilisant en général du NaOH et une hydrolyse acide utilisant de l'HCl peuvent toutes les deux être employées. L'hydrolyse basique présente l'avantage qu'elle peut être effectuée à température ambiante dans un court intervalle de temps, alors que l'hydrolyse acide requiert fréquemment une température beaucoup plus élevée et dure plus longtemps.

15 Enfin, le  $^{18}\text{F}$ -FDG ainsi produit est purifié. Cette purification est généralement effectuée par plusieurs étapes de purification utilisant différents matériaux de chromatographie. Les synthétiseurs utilisés peuvent être classés en deux catégories. Une première catégorie comprend des systèmes stationnaires sans composants amovibles. Tous les raccords, tubes, vannes et cuves sont installés de façon permanente. À la fin d'un

20 cycle de production, les composants sont rincés dans une opération CIP (« nettoyage sur place »). Bien que ce type de synthétiseurs soit réputé pour présenter l'avantage de réduire les coûts du fait de la réutilisation de ses composants, il peut s'avérer difficile de procéder à leur nettoyage et à leur stérilisation complets. Par ailleurs, une opération CIP intégrale peut être longue, ce qui induit un temps d'immobilisation conséquent du

25 synthétiseur. De plus, les volumes de déchets issus de l'opération CIP peuvent être relativement importants. Le nettoyage peut aussi conduire à une chute du taux de marquage. Un tel système stationnaire est généralement consacré à la production d'un seul composé pharmaceutique radiomarqué, parce qu'il ne peut pas être facilement adapté pour permettre la production d'un autre traceur.

30 La seconde catégorie comprend les synthétiseurs qui sont basés sur l'utilisation de kits ou de cassettes amovibles. Dans certaines cassettes, les réactifs doivent être activés avant d'être utilisés. D'autres cassettes sont prêtes à l'emploi et il ne reste qu'à les insérer. Toutes les étapes du procédé comprenant les séquences d'essai antérieures et les paramètres du procédé et autres données associés sont prédéterminées et font partie du

35 logiciel, qui est installé dans un automate programmable industriel (API), serveur ou PC approprié. Chaque synthétiseur a son propre PC, routeur et API, ou une carte électronique personnalisée. Les synthétiseurs à base de cassette sont principalement

utiles pour effectuer les synthèses ultérieures, qui dépendent de la cassette choisie, les kits de réactifs et le logiciel peuvent produire différents composés pharmaceutiques radiomarqués.

5 Afin de procurer une protection contre les radiations (« radioprotection»), les synthétiseurs sont installés dans une « cellule chaude », un blindage de protection généralement en plomb. Le volume et la mesure du blindage dépendent principalement des dimensions et de la configuration du synthétiseur. Ainsi, la compacité du synthétiseur est fortement souhaitable compte tenu des coûts et du poids du blindage. Après un cycle de production, le dispositif contient toujours des résidus radioactifs, si bien que la manipulation manuelle  
10 du synthétiseur est dangereuse. Des périodes de désintégration de plus de 12 heures sont susceptibles d'être observées, avant que l'activité résiduelle sur la cassette usagée n'ait chuté en dessous d'une certaine limite et que le synthétiseur soit accessible en toute sécurité. Cela représente un inconvénient majeur si de multiples lots doivent être produits en une journée.

15 Plusieurs approches pour résoudre ces problèmes sont connues dans l'art antérieur. Par exemple, la demande de brevet WO 2012/083094 A1 décrit que le fait d'effectuer rapidement successivement deux cycles de synthèse face-à-face de fluciclatide sur deux cassettes différentes est techniquement difficile en raison de l'activité résiduelle, à laquelle l'opérateur serait exposé durant les procédures de démontage des cassettes  
20 usagées. Afin de protéger le personnel d'exploitation de cette activité résiduelle restant dans la cartouche durant la courte durée requise pour cette procédure de démontage, il est proposé dans ce document de fournir un collier de protection spécifique destiné à une cartouche de séparation utilisée sur la cassette de synthèse.

La demande de brevet WO 2006/119226 A2 décrit un appareil et un procédé de  
25 fabrication de composés pharmaceutiques radiomarqués, dont le synthétiseur comprend un dispositif de traitement stationnaire ayant une structure plane d'interface avec un kit jetable, une pluralité d'actionneurs rotatifs et de connecteurs fluidiques à pression faisant saillie de cette interface, et une structure destinée à assurer l'interface de manière libérable entre un kit jetable et les actionneurs et les connecteurs, et le kit jetable associé.  
30 Les actionneurs linéaires assurent la translation du kit vers l'avant et après traitement depuis les supports sur le dispositif de traitement, de sorte que le kit puisse tomber dans un récipient approprié.

Une façon de préparer de multiples lots de composés pharmaceutiques radiomarqués, qui peuvent être identiques ou différents, est de fournir plusieurs synthétiseurs, par exemple  
35 quatre, dans une ou plusieurs cellules chaudes, chaque synthétiseur étant contrôlé par son propre ordinateur spécialisé, API et ainsi de suite, y compris des récipients pour

déchets. Le blindage et les équipements d'une telle installation demandent de l'espace et sont onéreux.

L'invention vise à fournir un procédé et un dispositif pour effectuer un certain nombre de procédés de synthèse de la préparation de lots d'un ou de plusieurs composés

5 pharmaceutiques radiomarqués en série, dont les dépenses d'équipement sont réduites, tout en garantissant une implication minimale du personnel d'exploitation et un temps d'immobilisation relativement court.

Un autre objet de la présente invention est de fournir un tel procédé et un synthétiseur permettant une gestion économique des déchets.

10 Selon l'invention, un procédé pour effectuer un certain nombre de procédés de synthèse de la préparation d'un composé pharmaceutique radiomarqué en série comprend la mise en œuvre d'un premier cycle de synthèse comprenant les étapes suivantes :

a) fournir de l'eau contenant du  $^{18}\text{F}$  ;

b) piéger le  $^{18}\text{F}$  de l'eau fournie à l'étape a) sur une matière échangeuse d'anions ;

15 c) éluer le  $^{18}\text{F}$  piégé à partir de la matière échangeuse d'anions vers une cuve à réaction d'une première cassette de synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarqué ;

d) préparer un composé pharmaceutique radiomarqué incorporant le  $^{18}\text{F}$  élué en utilisant la première cassette de synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarqué ;

20 les étapes a) à d) étant répétées dans au moins un cycle ultérieur en utilisant une autre cassette de synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarqué ; et le procédé comprenant une étape de régénération de ladite matière échangeuse d'anions entre deux cycles consécutifs.

Dans le procédé selon l'invention, une série de procédés de synthèse en lots de la  
25 préparation d'un composé pharmaceutique radiomarqué est effectuée en utilisant différentes cassettes de synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarqué, sauf pour le piégeage du  $^{18}\text{F}$  provenant de la cible, sur un échangeur d'anions et l'élution ultérieure. Ces étapes de piégeage et d'élution sont effectuées en utilisant la même matière échangeuse d'anions et les mêmes équipements associés pour chaque synthèse de la  
30 série. Entre les cycles ultérieurs, l'échangeur d'anions est régénéré. Il a été découvert que la régénération de l'échangeur d'anions peut être effectuée plutôt facilement, tout en maintenant sa capacité de piégeage et sans qu'une contamination croisée ne se produise. Le procédé selon l'invention permet d'installer les équipements et les produits chimiques destinés au piégeage, à l'élution et à la régénération, de préférence sous forme  
35 d'une cassette, ainsi que les diverses cassettes destinées aux cycles de synthèse, qui peuvent être identiques ou différentes, en une seule fois dans un synthétiseur, et d'effectuer les divers cycles de synthèse ultérieurs, sans avoir à accéder à la cellule

chaude - situation qui exposerait l'opérateur à l'activité résiduelle. Ainsi, les cycles ultérieurs sont indépendants et ne nécessitent pas de nettoyage sur place intégral ni de nettoyage d'une cassette usagée. Un principal avantage est que la série de procédés peut être contrôlée en utilisant un serveur, routeur ou API unique. Un autre avantage important concerne la gestion des déchets. Une seule bouteille de récupération de l'eau comprenant  $^{18}\text{O}$  suffit, ainsi qu'une seule bouteille de récupération des déchets pour les solutions de régénération de l'échangeur d'anions. Les déchets liquides résultant des cycles de synthèse ultérieurs peuvent aussi être recueillis dans une seule bouteille de récupération des déchets. Par comparaison avec la quantité de déchets produits lors d'une opération de nettoyage sur place intégral, le volume des liquides de régénération usagés est faible dans le procédé selon l'invention. Ceci constitue un élément positif au regard de la gestion des déchets. Par ailleurs, étant donné que la synthèse de marquage au  $^{18}\text{F}$  elle-même est effectuée chaque fois sur une nouvelle cassette, le taux de marquage n'est pas altéré du fait de nettoyages répétés. De plus, la réutilisation de la matière échangeuse d'anions réduit les coûts de la série de réactions de synthèse. Dans le contexte de cette demande de brevet, une cassette comprend les composants matériels et les produits chimiques spécifiques au procédé de synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarké requis pour effectuer la synthèse respective. Par exemple, une telle cassette de synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarké comprend une ou plusieurs rampes munies de vannes appropriées qui peuvent être actionnées par un synthétiseur, ayant un certain nombre de raccords tels que des raccords Luer, des tubes, une ou plusieurs cuves à réaction et des fioles contenant les réactifs et autres liquides nécessaires, éventuellement des cartouches de séparation et/ou de purification. Les fioles contenant les réactifs et autres liquides nécessaires peuvent être obtenues de façon appropriée sous la forme d'un kit de produits chimiques séparé, alors que les autres matériels comme les composants de la cassette sont obtenus sous la forme d'un assemblage pré-monté.

La conception du procédé permet également d'utiliser un synthétiseur compact. Par exemple, un synthétiseur pour effectuer le procédé selon l'invention produisant trois lots ultérieurs de  $^{18}\text{F}$ -FDG dans 3 cassettes de synthèse à usage unique peut être installé dans un petit espace ayant des dimensions (largeur x hauteur x profondeur) de 560 mm x 420 mm x 360 mm.

Une matière échangeuse d'anions préférée comprend une matière échangeuse d'anions à base d'ammonium quaternaire, en particulier de méthylammonium quaternaire (MAQ), telle que les cartouches échangeuses d'ions constituées de silice chargées de MAQ, par exemple la cartouche Sep-Pak<sup>®</sup> Accell Plus QMA Plus Light commercialisée par Waters Corporation, ou Chromafix<sup>®</sup> PS-HCO<sub>3</sub> commercialisée par MACHEREY-NAGEL GmbH &

Co. KG. Ces cartouches de MAQ peuvent être facilement régénérées en utilisant une solution de carbonate. La concentration en carbonate est apparue peu critique. Une concentration appropriée est comprise entre 0,01 et 5 M. Par exemple, des solutions à 1 M et 0,05 M de  $K_2CO_3$  se sont avérées permettre une régénération réussie. Dans un mode de réalisation préféré, la solution de carbonate est préparée in situ en diluant une solution de carbonate concentrée avec de l'eau, ce qui permet de réduire les dimensions du récipient (bouteille) de la solution de carbonate. Par exemple, une solution à 1 M de  $K_2CO_3$  peut être facilement diluée avec de l'eau pour être injectée dans la cassette de piégeage, d'élution et de régénération par une opération appropriée.

5 Une opération de rinçage comprenant une ou plusieurs étapes de rinçage avec de l'eau pure uniquement peut être utilisée pour la régénération du MAQ en tant que matière échangeuse d'anions. Cependant, de l'eau pure n'éliminera pas les impuretés métalliques provenant de la cible et piégées sur le MAQ, et ces impuretés peuvent être relarguées par l'éluant dans une prochaine étape d'élution. Ainsi, l'utilisation d'eau pure peut provoquer une contamination croisée entre les cycles ultérieurs.

10 Il est également possible de régénérer la matière échangeuse d'anions avec le mélange éluant préféré même (mentionné ci-dessous), mais du fait de sa faible concentration en carbonate, le volume requis pour la régénération sera plus grand qu'avec une solution de carbonate ayant une concentration plus élevée, comme illustré ci-dessus. L'utilisation du mélange éluant pour la régénération conduira également à un gaspillage de l'éther couronne onéreuse (= agent de transfert de phase).

15 Il est possible d'éluer le  $^{18}F$  piégé à partir de l'échangeur d'anions en utilisant uniquement une solution aqueuse de carbonate. De l'ammoniaque aqueuse fonctionne aussi. Dans ces cas, un agent de transfert de phase est ajouté de façon appropriée dans la cuve à réaction dans la cassette de synthèse. L'agent de transfert de phase est de préférence un éther couronne comme Kryptofix<sup>®</sup> 2.2.2, ou un sel de tétra-alkylammonium. Plus préférentiellement, l'éluant est un mélange comprenant un carbonate, un agent de transfert de phase, de l'eau et de l'acétonitrile.

20 Un exemple approprié comprend un mélange constitué de 0,7 à 7 mg de  $K_2CO_3$ , 0,3 à 1 ml de  $CH_3CN$ , 5 à 30 mg de Kryptofix<sup>®</sup> 2.2.2 dans 0,1 à 0,5 ml d' $H_2O$ . Ici, la quantité de carbonate de potassium peut être remplacée par  $Me_xH_yCO_3$  où Me représente un métal alcalin et x vaut 1 à 2 et  $x + y = 2$ , tel que  $Li_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ ,  $NaHCO_3$ ,  $KHCO_3$ . Un autre mélange approprié est composé de 75 mM de  $nBU_4NHCO_3$ , 750  $\mu l$  d' $H_2O$ , et d'EtOH (stabilisant).

35 Dans ce cas, l'agent de transfert de phase et le solvant organique comme l'acétonitrile destiné au séchage n'ont pas besoin de faire partie des cassettes de synthèse utilisées pour la production effective du composé pharmaceutique radiomarqué en question.

Le procédé selon l'invention peut être utilisé pour différents composés pharmaceutiques radiomarqués à base de  $^{18}\text{F}$ .

Des exemples comprennent :

$^{18}\text{F}$ -FDG ([ $^{18}\text{F}$ ]-fluoro-2-désoxyglucose) ;

5 FMISO (1-(2-nitro-imidazolyl)-3-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluoro-2-propanol ; 1*H*-1-(3-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluoro-2-hydroxypropyl)-2-nitroimidazole) ;

NaF ([ $^{18}\text{F}$ ]-fluorure de sodium) ;

$^{18}\text{F}$ -FLT (3'-désoxy-3'-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluorothymidine) ;

$^{18}\text{F}$ -FET ((*O*-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroéthyl)-*L*-tyrosine) ;

10  $^{18}\text{F}$ -FES (16 $\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]-fluoro-17  $\beta$ -estradiol) ;

FCHOL ([ $^{18}\text{F}$ ]-fluorocholine) ;

FACETATE ([ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroacétate) ;

FDGal ([ $^{18}\text{F}$ ]-fluorodésoxygalactose) ;

F DOPA (L-6-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluoro-3,4-dihydroxyphénylalanine) ;

15 18SFB (4-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluorobenzoate de *N*-succinimidyle).

La production de  $^{18}\text{F}$ -FDG est un procédé de synthèse préféré.

Comme décrit précédemment, les cycles de synthèse ultérieurs peuvent être appliqués à la préparation de composés pharmaceutiques radiomarqués, qui peuvent être identiques ou différents. Dans un mode de réalisation préféré, tous les cycles de synthèse ultérieurs produisent le même composé pharmaceutique radiomarqué.

20

Selon un deuxième aspect, l'invention prévoit un dispositif pour effectuer un certain nombre de procédés de synthèse de la préparation d'un composé pharmaceutique radiomarqué en série, en particulier comme expliqué précédemment, comprenant :

un châssis ou boîtier ;

25 une entrée pour introduire de l'eau contenant du  $^{18}\text{F}$  ;

un échangeur d'anions comprenant une matière échangeuse d'anions, raccordé à ladite entrée ;

un récipient à éluant comprenant un éluant, raccordé audit échangeur d'anions ;

un récipient de régénération comprenant un agent de régénération, raccordé audit

30 échangeur d'anions ;

des moyens de distribution pour fournir sélectivement le  $^{18}\text{F}$  élué vers une cassette de synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarqué ;

au moins deux cassettes de synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarqué, chaque cassette étant raccordée auxdits moyens de distribution.

35 Le châssis ou boîtier a pour fonction de fournir une structure pour le montage des autres composants, en particulier les tubes et autres conduits nécessaires, y compris leurs vannes et leurs actionneurs, les réactifs, les récipients pour déchets et les cassettes. Les

cassettes de synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarqué sont telles que décrites précédemment.

Dans un mode de réalisation préféré d'une cassette dans le dispositif selon l'invention, les composants, les réactifs nécessaires pour le piégeage du  $^{18}\text{F}$ , son élution et la

5 régénération de la matière échangeuse d'anions sont contenus dans une cassette prête à l'emploi.

Le dispositif selon l'invention comprend favorablement un serveur unique muni d'un logiciel approprié, routeur ou API pour entrer et sélectionner les procédés et contrôler le dispositif.

10 Selon un troisième aspect, l'invention prévoit également une cassette destinée à être utilisée dans le dispositif selon l'invention, laquelle cassette comprend :

au moins une rampe munie d'un certain nombre de vannes, pouvant être raccordée et actionnable par le dispositif selon l'invention ;

un échangeur d'anions comprenant une matière échangeuse d'anions ;

15 un récipient à éluant comprenant un éluant ;

un récipient de régénération comprenant un agent de régénération.

L'échangeur d'anions, le récipient à éluant et le récipient de régénération peuvent être raccordés à la rampe.

20 Dans un mode de réalisation préféré d'une cassette, le récipient de régénération contient une solution de carbonate concentrée, et la cassette est également pourvue d'un récipient comprenant de l'eau.

Comme expliqué précédemment, les avantages du procédé selon l'invention sont applicables de la même manière au dispositif et à la cassette selon l'invention.

L'invention est illustrée par les dessins joints, dans lesquels :

25 la figure 1 est une représentation schématique d'une partie d'un synthétiseur, appropriée en particulier pour le piégeage de  $^{18}\text{F}$ , l'élution et la régénération ;

la figure 2 est un exemple de schéma du procédé pour effectuer un certain nombre de procédés de synthèse selon l'invention ; et

30 la figure 3 est une représentation schématique d'un synthétiseur pour effectuer un certain nombre de procédés de synthèse selon l'invention.

Dans la figure 1, une partie d'un synthétiseur, qui est un mode de réalisation d'une cassette jetable selon l'invention, pour le piégeage de  $^{18}\text{F}$  sur une matière échangeuse d'anions, l'élution et la régénération de la matière échangeuse d'anions ultérieurs, est représentée schématiquement. Dans le mode de réalisation représenté, la cassette

35 indiquée dans son intégralité par le chiffre 10, comprend une première rampe 12 et une deuxième rampe 14. Chaque rampe 12, 14 comprend cinq vannes à trois voies 16, indiquées individuellement 16a à 16e, et 16f à 16j respectivement. Ces chiffres sont

également utilisés pour indiquer les positions respectives. Les vannes 16 sont actionnées de préférence par de l'air comprimé comme décrit dans la demande de brevet WO 2013/127439 A1, qui est incorporée à titre de référence. Les raccordements entre les tubes se font généralement par des raccords avec fermeture Luer Lock 17, tandis que les

5 fioles (réactifs) et les autres bouteilles sont habituellement fermées à l'aide de septums appropriés 19 qui peuvent être crantés.

L'eau contenant du  $^{18}\text{F}$  est obtenue à partir d'un cyclotron (non représenté) et introduite à 16j et piégée sur un échangeur d'anions 18, tel qu'une cartouche Sep-Pak Accell Plus QMA Carbonate Plus Light commercialisée par Waters Corporation, qui est raccordée aux

10 extrémités droite 20, 22 des rampes 12 et 14 par l'intermédiaire de tubes 24. L'eau est éliminée à 16e et recueillie dans une bouteille ou un autre récipient (non représenté). Une fois piégé par un échangeur d'anions 18, un éluant, généralement un mélange constitué de carbonate (de potassium), d'un agent de transfert comme Kryptofix®, d'eau et d'acétonitrile, contenu dans la fiole 26 est prélevé à l'aide de la seringue 28 par

15 l'intermédiaire des vannes 16d, 16a puis passé sur l'échangeur d'anions 18, pour extraire de ce fait le  $^{18}\text{F}$  et l'envoyer vers une cuve à réaction d'une des cassettes de synthèse (voir la figure 3) par les vannes 16f à 16h. L'extrémité gauche 30 de la rampe 12 est raccordée à une source de gaz inerte tel que de l'azote ou de l'hélium.

Pour la régénération de l'échangeur d'anions 18, une solution de régénération est utilisée,

20 généralement une solution aqueuse de carbonate. Dans le mode de réalisation représenté dans la figure 1, cette solution est préparée in situ dans la seringue 28 à partir d'une solution concentrée de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  contenue dans la fiole 32 en position 16c et de l'eau contenue dans la bouteille 34 en position 16b. Il est admis que les fioles 26, 32, 34 peuvent être placées dans n'importe quel ordre. Puis, la solution diluée de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ainsi

25 préparée est transférée de la seringue 28 sur l'échangeur d'anions 18 vers une bouteille de récupération des déchets (non représentée) raccordée à l'extrémité gauche 36 en position 16f de la rampe 14. Ensuite, une ou plusieurs étapes de rinçage sont effectuées avec de l'eau contenue dans la bouteille 34 en utilisant la seringue 28. L'eau usagée est recueillie dans la même bouteille de récupération des déchets en 36. L'échangeur

30 d'anions 18 est séché en utilisant le gaz inerte introduit en 30. L'eau en 16i est utilisée pour chaque étape de synthèse nécessitant de l'eau, c'est-à-dire que l'eau est prélevée à partir de 16i pour les cycles de synthèse ultérieurs. Une contamination croisée n'est pas possible parce que l'eau arrive des 16f, 16g, 16h dans les différents cycles.

La figure 2 est un exemple de schéma du procédé pour effectuer des réactions multiples

35 en série.

La série de réactions commence par la fourniture de  $^{18}\text{F}$  contenu dans de l'eau provenant d'une cible et le piégeage de celui-ci sur l'échangeur d'anions. Puis, le  $^{18}\text{F}$  piégé est élué

vers le procédé de synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarqué 1. L'échangeur d'anions est régénéré. Ensuite, la séquence des étapes A) à D) est répétée en utilisant le même échangeur d'anions, mais le  $^{18}\text{F}$  élué est à présent guidé vers un deuxième procédé de synthèse 2. Une fois ce procédé de synthèse terminé, l'échangeur d'anions

5 est régénéré une nouvelle fois, et la séquence des étapes A) à D) est répétée une dernière fois. Les procédés 1 à 3 sont effectués aux cassettes individuels, tandis que la production d'éluant contenant le  $^{18}\text{F}$  est réalisée sur le même échangeur d'anions. La figure 3 représente un mode de réalisation d'un synthétiseur 48 ayant un châssis ou boîtier 49 permettant l'insertion de cassettes, dans lequel 3 lots consécutifs de  $^{18}\text{F}$ -FDG

10 sont préparés en utilisant des cassettes 50 identiques (représentées schématiquement par des tirets). Chaque cassette comprend deux rampes 52 et 54, et chaque rampe possède cinq vannes à trois voies 56 (ou positions), numérotées 56a à 56e et 56f à 56j, respectivement. Dans la partie supérieure gauche du synthétiseur, le mélange éluant contenant du  $^{18}\text{F}$  est préparé comme expliqué précédemment dans la description de la

15 figure 1. Ce mélange éluant est utilisé dans le premier procédé de synthèse de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Le mélange éluant est introduit dans une cassette 50' en position 56c et recueilli dans la cuve à réaction 58, qui peut être chauffée par un dispositif de chauffage (non représenté). Il y est séché en utilisant l'acétonitrile contenu dans la bouteille 60. Les déchets sont recueillis à l'extrémité gauche 62 de la rampe 54. Le précurseur est ajouté à partir de la

20 fiole 64 en position 56d. Après la réaction, le produit intermédiaire ainsi obtenu, après dilution avec de l'eau prélevée dans 16i est séparé sur une cartouche d'extraction sur phase solide appropriée 66 en position 56j et élué à nouveau vers la cuve à réaction 50 en utilisant un éluant approprié tel que de l'EtOH contenu dans la fiole 68 en position 56i. Si la chimie le permet, le récipient ou le sac à eau peut être incorporé dans la cassette de

25 synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarqué 50, 50' ou 50''. Les groupes protecteurs du produit intermédiaire sont éliminés par hydrolyse basique en utilisant NaOH contenu dans la seringue 70 en position 56g. Le produit final obtenu après ajout de la solution tampon contenue dans la fiole 72 en position 56f est récupéré par

30 l'intermédiaire de la vanne 56h en vue d'être formulé et soumis à un contrôle qualité ultérieurement. Après approbation, il peut être utilisé à des fins de diagnostic. La seringue en position 50 est utilisée pour la pressurisation des fioles 60, 64, 72, 68, et pour le prélèvement des solutions chimiques, pour la dilution du mélange réactionnel brut, et pour le chargement des cartouches de séparation.

Après ce premier cycle de production, la régénération de l'échangeur d'anions 18 est

35 effectuée comme décrit précédemment dans la description de la figure 1. Du  $^{18}\text{F}$  contenu dans un nouvel échantillon d'eau est piégé à nouveau sur l'échangeur d'anions 18 ainsi régénéré et ensuite élué vers la deuxième cassette du procédé de synthèse 50'', où  $^{18}\text{F}$ -

FDG est produit de la même manière que décrite pour la cassette 50'. Après ce deuxième cycle de production, la régénération de l'échangeur d'anions est également effectuée. Puis, un troisième lot de mélange éluant contenant du  $^{18}\text{F}$  est préparé et utilisé dans le procédé de synthèse 3 dans la cassette 50".

5 Le synthétiseur 48 est actionné par un système de contrôle unique 80 comprenant un API, routeur et serveur (PC).

Dans un mode de réalisation du synthétiseur 48, les cassettes 50', 50" et 50''' sont montées de manière libérable sur une plaque verticale avant fixe du châssis ou boîtier 49, tandis que des pompes, des drivers et autres appareils électroniques et analogues

10 courants sont montés sur une plaque verticale arrière amovible (non visible sur la figure 3). Par exemple, la plaque arrière est raccordée au châssis ou boîtier 49 en utilisant des charnières mobiles, qui sont disposées horizontalement en bas. Pour accéder aux composants situés sur la plaque arrière, ces charnières sont tournées vers l'arrière avec un certain angle pour permettre l'inspection, l'entretien et la maintenance des

15 composants, tandis que des crochets ou autres éléments de connexion maintiennent la plaque arrière dans cette position inclinée. Lors du détachement de ces crochets, la plaque arrière peut tourner plus vers le bas pour atteindre une position essentiellement horizontale. Dans cette position, la plaque arrière peut être retirée en tant que module du synthétiseur.

20

## Revendications

1. Procédé pour effectuer un certain nombre de procédés de synthèse de la  
préparation d'un composé pharmaceutique radiomarqué en série, lequel procédé  
5 comprend la mise en œuvre d'un premier cycle de synthèse comprenant les étapes  
suivantes :
  - a) fournir de l'eau comprenant du  $^{18}\text{F}$  ;
  - b) piéger le  $^{18}\text{F}$  de l'eau fournie à l'étape a) sur une matière échangeuse d'anions  
(18) ;
  - 10 c) éluer le  $^{18}\text{F}$  piégé à partir de la matière échangeuse d'anions (18) vers une cuve à  
réaction (58) d'une première cassette (50') ;
  - d) préparer un composé pharmaceutique radiomarqué incorporant le  $^{18}\text{F}$  élué en  
utilisant la première cassette de synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarqué  
(50') ;
  - 15 les étapes a) à d) étant répétées dans au moins un cycle ultérieur en utilisant une autre  
cassette de synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarqué (50''; 50''') ; et  
le procédé comprenant une étape de régénération de ladite matière échangeuse d'anions  
(18) entre deux cycles consécutifs.
- 20 2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ladite matière échangeuse d'anions  
(18) est une matière échangeuse d'anions d'ammonium quaternaire.
3. Procédé selon les revendications 1 ou 2, dans lequel l'étape de régénération  
comprend le traitement de la matière échangeuse d'anions avec une solution de  
25 carbonate.
4. Procédé selon la revendication 3, dans lequel la solution de carbonate est  
préparée in situ en diluant une solution de carbonate concentrée avec de l'eau.
- 30 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel dans  
l'étape c) l'éluant comprend un agent de transfert de phase.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le  
composé pharmaceutique radiomarqué est choisi dans le groupe constitué par FDG,  
35 FMISO, NaF, FLT, FET, FES, FCHOL, FACETATE, FDGal, FDOPA, SFB.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel au moins un procédé desdits procédés de synthèse comprend la préparation du  $^{18}\text{F}$ -FDG.

8. Dispositif (48) pour effectuer un certain nombre de procédés de synthèse de la  
5 préparation d'un composé pharmaceutique radiomarqué en série, en particulier conformément au procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant :

un châssis (49) ;  
une entrée (16j) pour introduire de l'eau contenant du  $^{18}\text{F}$  ;  
10 un échangeur d'anions (18) comprenant une matière échangeuse d'anions, raccordé à ladite entrée (16j) ;  
un récipient à éluant (26) comprenant un éluant, raccordé audit échangeur d'anions (18) ;  
un récipient de régénération (32) comprenant un agent de régénération, raccordé audit échangeur d'anions (18) ;  
15 des moyens de distribution (16f ; 16g ; 16h) pour fournir sélectivement le  $^{18}\text{F}$  élué vers une cassette de synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarqué (50) ;  
au moins deux cassettes de synthèse d'un composé pharmaceutique radiomarqué (50', 50'', 50'''), chaque cassette (50', 50'', 50''') étant raccordée auxdits moyens de distribution (16f ; 16g ; 16h).

20

9. Cassette (10) destinée à être utilisée dans un dispositif selon la revendication 8, comprenant :

au moins une rampe (12 ; 14) munie d'un certain nombre de vannes (16), pouvant être raccordée et actionnable par le dispositif selon la revendication 8 ;  
25 un échangeur d'anions (18) comprenant une matière échangeuse d'anions ;  
un récipient à éluant (26) comprenant un éluant ;  
un récipient de régénération (32) comprenant un agent de régénération.

10. Cassette selon la revendication 9, dans laquelle le récipient de régénération (32)  
30 contient une solution de carbonate concentrée, et la cassette (10) est également pourvue d'un récipient à eau (34) comprenant de l'eau.

Fig. 1

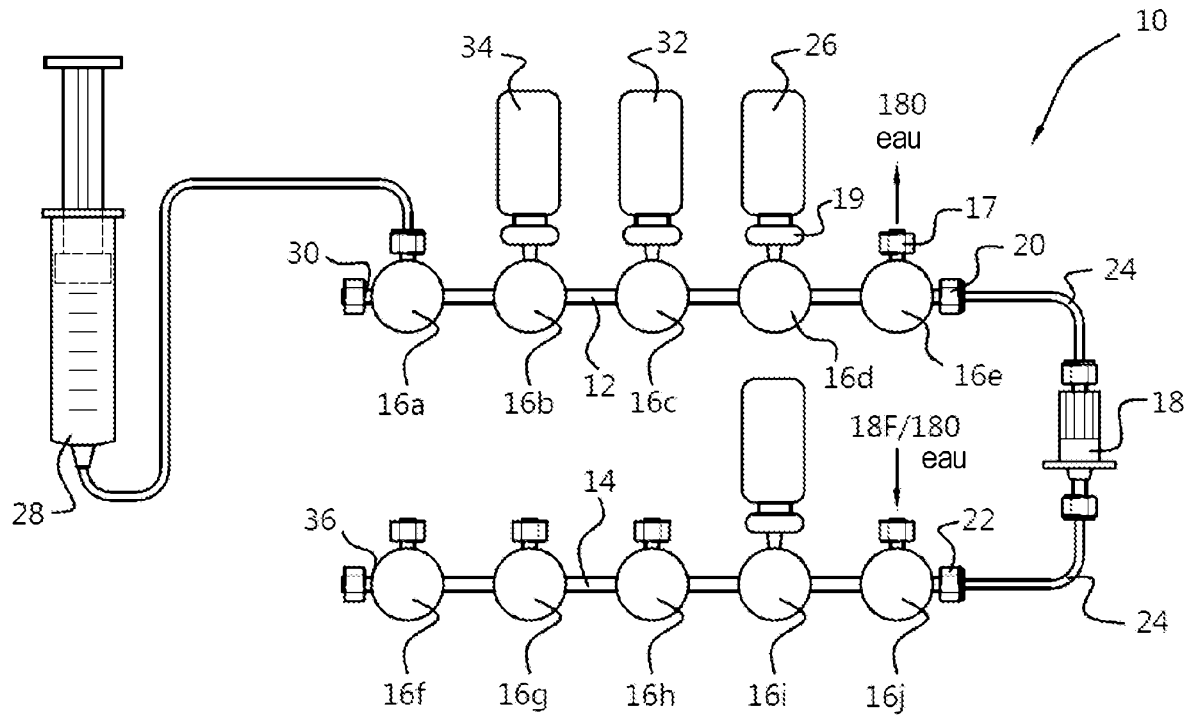


Fig. 2

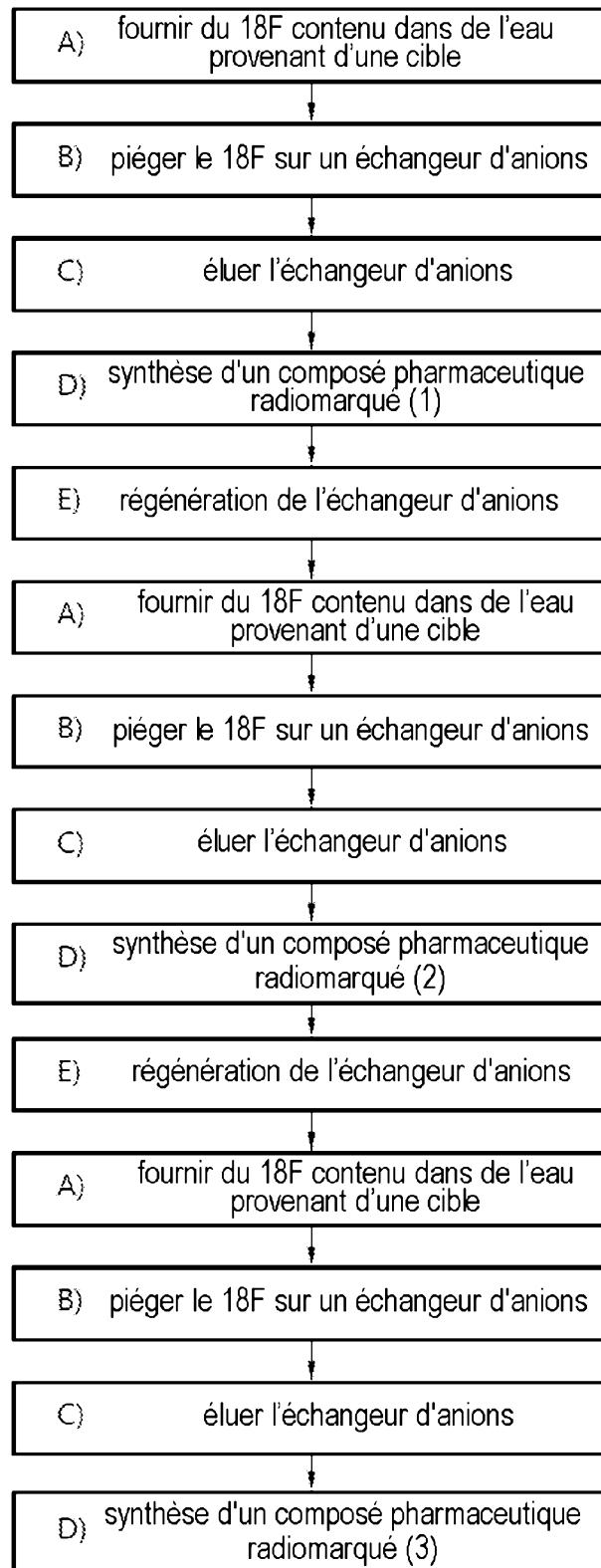
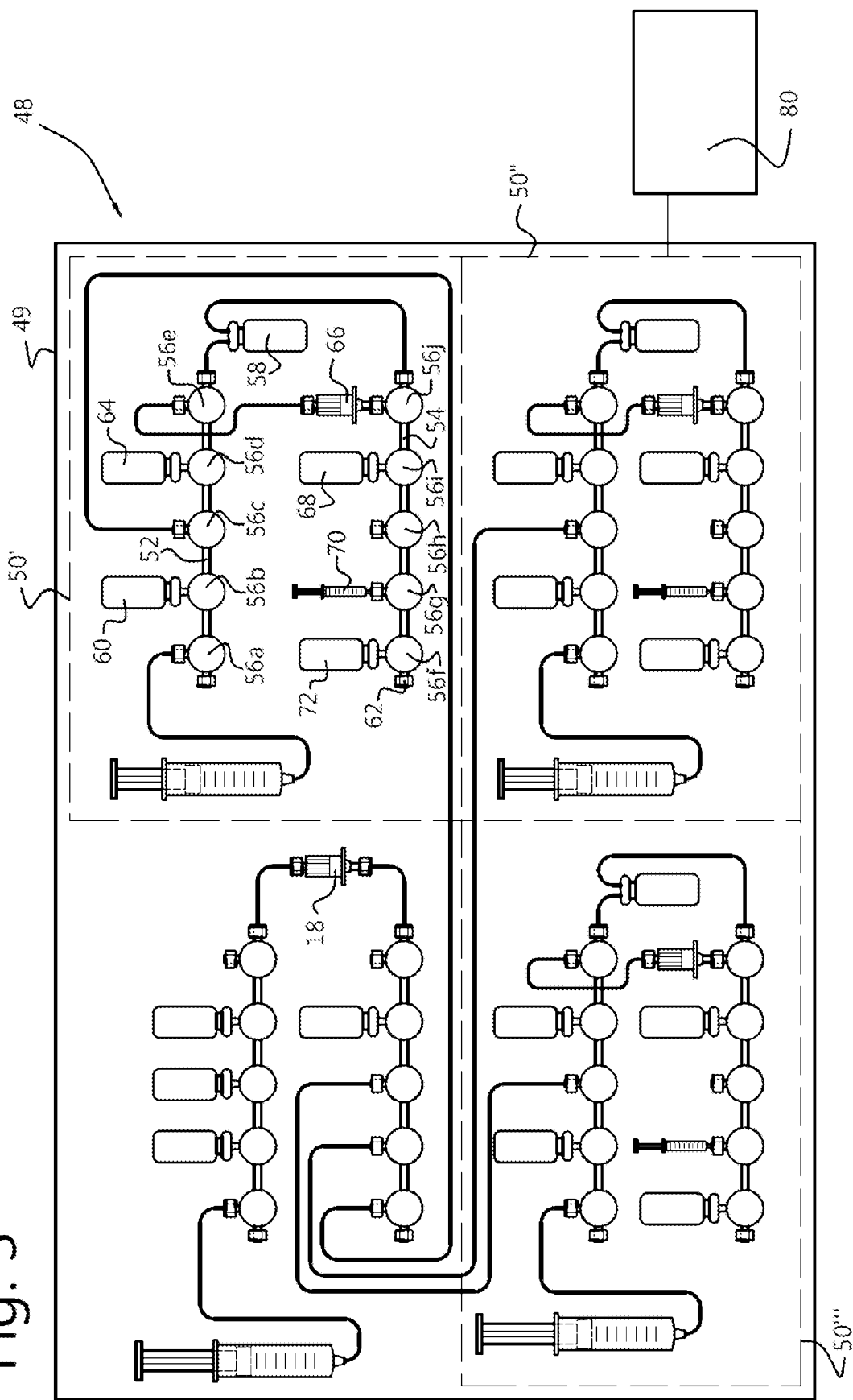


Fig. 3



SR-N-NP

# Traité de coopération en matière de brevets (PCT)

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Identification de la demande nationale		Référence du dossier	
		<b>P32351NL00</b>	
Demande Nr. néerlandais		Date du dépôt	
<b>2014828</b>		<b>20-05-2015</b>	
		Date de priorité	
Déposant (Nom)			
<b>OUT AND OUT CHEMISTRY S.P.R.L.</b>			
Date de la demande d'une enquête (recherche) de type international		L'Autorité pour la recherche internationale sur la demande d'une enquête de type international	
<b>11-07-2015</b>		<b>SN64512</b>	
		Numero décerné	
I. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE			
<b>C07B59/00</b>			
II. Domaine de la technologie recherchée			
Documentation minimale recherchée			
Système de classification		Symbole de classification	
<b>IPC</b>	<b>C07B</b>		
Documentation autre que la documentation minimale de recherche dans la mesure où ces documents sont inclus dans les domaines recherchés.			
III.	<input type="checkbox"/>	Pas de recherche possible pour certaines revendications	(commentaires sur la page supplémentaire)
IV.	<input type="checkbox"/>	Manque d'unité de l'invention	(commentaires sur la page supplémentaire)

Formulaire PCT/ISA 201 A (11/2000)

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande no.  
NL 2014828

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> INV. C07B59/00 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB.		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07B		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 2 110 367 AI (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]) 21 octobre 2009 (2009-10-21) * alinéa [0156] - alinéa [0157] * -----	1-10
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
<p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</li> <li>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</li> <li>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</li> <li>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</li> <li>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</li> <li>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</li> <li>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</li> <li>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</li> <li>"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets</li> </ul>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  7 janvier 2016	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé  Diederer, Jeroen	

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande no.

**NL 2014828**

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 2110367	AI 21-10-2009	AR 071321 AI	09-06-2010
		CA 2720553 AI	22-10-2009
		CN 102007091 A	06-04-2011
		EP 2110367 AI	21-10-20099
		EP 2276717 AI	26-01-2011
		JP 2011516517 A	26-05-2011
		KR 20110006658 A	20-01-2011
		TW 201006788 A	16-02-2010
		US 2011112293 AI	12-05-2011
		WO 2009127372 AI	22-10-20099
-----			

OPINION ÉCRITE DE  
L'ADMINISTRATION

Référence du dossier SN64512	Date du dépôt (jour/mois/année) 20.05.2015	Date de priorité (jour/mois/année)	Demande Nr. NL2012828
Classification internationale des brevets (CIB) INV. C07B59/00			
Déposant OUT AND OUT CHEMISTRY S.P.R.L.			

La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

<p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n°I Base de l'opinion <input type="checkbox"/> Cadre n°II Priorité <input type="checkbox"/> Cadre n°III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle <input type="checkbox"/> Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention <input checked="" type="checkbox"/> Cadre n°V Déclaration motivée selon la règle 43b/s.1.a)i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration <input type="checkbox"/> Cadre n° VI Certains documents cités <input type="checkbox"/> Cadre n°VII Certaines irrégularités relevées dans la demande internationale <input type="checkbox"/> Cadre n° VIII Certaines observations relatives à la demande internationale</p>
--

	Fonctionnaire autorisé Diederer, Jeroen
--	--

---

**Cadre n° I Base de l'opinion.**

---

1. Cet avis est établi sur la base de la dernière série de revendications déposées avant le début de la recherche.
2. En ce qui concerne la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale, la présente opinion a été effectuée sur la base d'un listage des séquences déposé ou remis :
  - a. Type de matériau:
    - une liste de séquences
    - Table (s) liée à la liste de séquence
  - b. Matériau de moulage:
    - sur papier
    - sous forme électronique
  - c. moment:
    - dans la demande telle que déposée
    - avec la demande internationale sous forme électronique
    - ultérieurement à la présente administration aux fins de la recherche
3.  De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences a été déposée ou remise, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.

4. Commentaires complémentaires :

---

**Cadre n° V Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

---

1. Déclaration

Nouveauté	Oui: Revendications	6-10
	Non Revendications	1-5
Activité inventive	Oui: Revendications	
	Non Revendications	1-10
Possibilité d'application industrielle	Oui: Revendications	1-10
	Non Revendications	

2. Citations et explications  
voir feuille séparée

**Re Item V**

**Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Nouveauté**

L'objet des revendications 1-5 de la présente demande ne satisfait pas aux exigences en matière de nouveauté.

La présente demande concerne un procédé pour la préparation de composés radiomarqués, qui comprend une étape de remise en état (reconditionnement) du matériau d'échange d'anions. Cette étape est réalisée par rinçage du matériau avec une solution de carbonate / catalyseur de transfert de phase.

Veuillez s'il vous plaît se référer au document suivant::

D1 EP 2110367 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]) 21 Octobre 2009 (2009-10-21)

Le document D1 décrit dans l'exemple 3, le [<sup>18</sup>F] fluoration du précurseur (4) conduisant à l'acide 2- (2-[<sup>18</sup>F] fluoroéthyl) naphthalène (S-X). Dans la réaction 2, une deuxième réaction de radiofluoruration est effectuée dans lequel la cartouche QMA a été éluée d'abord avec 7,5 mM de TBAHCO<sub>3</sub> dans H<sub>2</sub>O / MeCN 1: 1 au lieu de Kryptofix / K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Cette étape est préjudiciable à la nouveauté des revendications 1 à 5 de la présente demande, car c'est une étape de remise en état (reconditionnement) selon l'une des revendications mentionnées ci-dessus. Dans une troisième radiofluoruration (voir paragraphe [0157]), une autre opération de remise en état (reconditionnement) a été effectuée dans les mêmes conditions, qui est aussi préjudiciable à la nouveauté des revendications 1 à 5.

**2. Activité inventives**

L'objet de la présente demande ne répond pas aux exigences relatives à l'inventivité. Du fait que les revendications 1 à 5 ne sont pas nouvelles, elles ne peuvent pas être considérées comme étant inventive.

L'objet des revendications 6 et 7 diffère de la description fournie par D1, dans la mesure où un autre produit est produit. Le problème qui est à la base des revendications 6 et 7 peut être définie comme la fourniture d'une méthode alternative pour la préparation de composés marqués. En se basant sur la description de D1, l'homme du métier pourrait parvenir à l'objet des revendications 6 et 7. Les revendications 6 et 7 ne contiennent pas d'éléments, qui, en combinaison avec l'une quelconque des revendications 1-5, pourraient rendre l'objet des revendications 6 et 7 inventive par rapport à l'état de l'art.

En relation avec le dispositif apte à la radiofluoruration selon la revendication 8, qui comprend un récipient (conteneur) pour l'échangeur de reconditionnement, il ne peut pas être conclu que ceci soit inventif. Le problème qui est à la base de ces résultats peut être formulé comme étant la fourniture d'un autre appareil (alternatif) pour le radiomarquage des composés. En fonction de D1, l'homme du métier utiliserait, pour automatiser le processus illustré dans l'exemple 3, un récipient pour le TBAHCO<sub>3</sub> dans H<sub>2</sub>O / MeCN comme matériau de reconditionnement. Il n'aurait pas besoin d'activité inventive pour parvenir à la solution de la revendication 8 actuelle.

Du fait que le dispositif selon la revendication 8 n'est pas inventive, une cassette comprenant un tel dispositif ne peut pas non plus être considérée comme étant inventive (revendications 9 et 10).