

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 895**

51 Int. Cl.:

C07B 59/00

(2006.01)

C07B 63/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08763832 .6**

96 Fecha de presentación: **22.04.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2167448**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2010**

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE PURIFICACIÓN PARA LA PREPARACIÓN DEL TRAZADOR
RADIOACTIVO 3'-DESOXI-3'-[18F]-FLUORTIMIDINA ([18F]FLT).**

30 Prioridad:
29.05.2007 WO PCT/IT2007/000374

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.02.2012

73 Titular/es:
**FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI
TUMORI
VIA VENEZIAN, 1
20133 MILAN, IT**

72 Inventor/es:
**PASCALI, Claudio y
BOGNI, Anna**

74 Agente: **García Egea, Isidro José**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 374 895 T3

DESCRIPCIÓN

5 Procedimiento de purificación para la preparación del trazador radioactivo 3'-desoxi-3'-[¹⁸F]-fluortimidina ([¹⁸F]flt)

OBJETO DE LA INVENCIÓN

10 La invención se refiere a la preparación del trazador radioactivo 3'-Deoxi-3'-[¹⁸F]fluortimidina ([¹⁸F]FLT). En concreto, esta invención se refiere a la preparación del trazador radioactivo 3'-Deoxi-3'-[¹⁸F]fluortimidina ([¹⁸F]FLT) por medio de módulos universalmente conocidos y comúnmente usados para la síntesis del trazador radioactivo [¹⁸F]FDG que, por esta razón en concreto, es usado habitualmente en la gran mayoría de centros de Tomografía de Emisión de Positrones (TEP) por todo el mundo.

15 Esta invención se refiere también, a un conjunto de reagentes/materiales para la preparación del trazador radioactivo 3'-Deoxi-3'-[¹⁸F]fluortimidina ([¹⁸F]FLT).

ESTADO DE LA TÉCNICA

20 El [¹⁸F]FLT es un trazador radioactivo desarrollado en años recientes y usado en el procedimiento de diagnóstico TEP en el campo de la oncología. Su utilidad radica en su capacidad para diferenciar entre tejidos benignos y malignos, en la posibilidad de medir la agresividad del tumor y en poder evaluar la respuesta a terapias antitumorales en una fase temprana.

25 A pesar del considerable interés en este compuesto, el número de centros equipados para llevar a cabo este procedimiento es extremadamente limitado, como lo es el número de estudios llevados a cabo sobre este tema. La razón radica en la falta actual de un procedimiento de síntesis de [¹⁸F]FLT extremadamente simple y efectivo y, sobre todo, que pueda ser fácilmente automatizado, lo que no es el caso del trazador radioactivo [¹⁸F]FDG que, por esta y otras razones, es habitualmente usado en la mayoría de centro de TEP por todo el mundo.

30 La Figura 1 muestra un procedimiento conocido que se usa para la preparación del trazador radioactivo 3'-Deoxi-3'-[¹⁸F]fluortimidina ([¹⁸F]FLT).

35 En el caso en cuestión, se usa el precursor 3-N-Boc-1-[5-O-(4,41-dimetoxitritil)-3-O-nitrofenilsulfonil-2-deoxi-β-D-lixofuranosil]timidina, como se ha informado recientemente en la literatura.

La introducción de [¹⁸F]Fluoruro y la consiguiente eliminación de los grupos protectores con HCl son también procedimientos notoriamente conocidos y comúnmente usados.

40 Los procedimientos publicados difieren básicamente en las condiciones en las que se llevan a cabo las reacciones (temperatura, tiempo, concentración, volumen) y en la presencia de, si alguna, una fase de purificación intermedia antes de la reacción de hidrólisis.

45 La fase de purificación final representa el punto débil de estos procedimientos, en cuenta se usa a menudo HPLC (costoso, engorroso, difícil de manejar en preparaciones ordinarias, más difícil de automatizar) y debe ser seguido por una fase de "formulación" (eliminación del solvente orgánico y redisolución del residuo en solución acuosa o salina).

50 La producción radioquímica es generalmente baja y, más importante, el producto final no siempre cumple con las exigencias necesarias para ser inyectado en humanos. Esto es debido a un número de razones tal como una excesiva cantidad de solventes residuales y, si no se lleva a cabo la purificación con HPLC, pureza radioquímica insuficiente y la presencia de impurezas químicas.

55 El procedimiento descrito en la solicitud de patente internacional nº WO-A-2006/133732 incluye una fase intermedia de purificación antes de la hidrólisis, consistente en una reacción de hidrólisis sobre un soporte sólido, y una fase de purificación final inusual usando columnas disponibles en el mercado (comúnmente llamadas "cartuchos" o "SepPaks").

60 Sin embargo, debería ser indicado que la implementación de este procedimiento lleva a una serie de problemas tales como:

- La automatización del procedimiento es laboriosa y, en todo caso, exige un número mayor de válvulas de lo que está normalmente presente en un módulo [¹⁸F]FDG;
- Hay considerables problemas de reproducibilidad debidos a obstrucciones en los tubos causados por compuestos parcialmente insolubles;
- Pueden estar presentes cantidades significativas de impurezas "frías".

- El producto final es disuelto en una solución acuosa que contiene un porcentaje de EtOH (15-30 %) que es demasiado elevado para uso en humanos (la Farmacopea Oficial fija un valor máximo de 0.5 %);
- En adición a estas limitaciones, la producción radioquímica final está en una media baja.

La publicación "Radiosíntesis de 3'-Desoxi-3'-[¹⁸F]fluortimidina ([¹⁸F]FLT para formación de imágenes de proliferación celular in vivo" Grierson J.R., Shields A.F., Nuclear Medicine Biology 27, 143-156 (2000) describe un procedimiento relativamente complejo y laborioso que, precisamente por razón de las dificultades que serían causadas por su automatización, se lleva a cabo casi completamente de forma manual.

Este procedimiento incluye las siguientes etapas:

- Preparación del [¹⁸F]F-Fluoruro anhidroso;
- Marcado del precursor;
- Hidrólisis; en este caso, se exige pre – purificación, consistente en enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, pasarla por una columna de Al₂O₃ neutral, eluyendo el producto con CH₃CN y concentrando esta solución por medio de evaporación a 100° C. El residuo es hidrolizado con una solución en CH₃CN-EtOH-H₂O de nitrato de amonio cérico a 100° C durante 3 minutos. La reacción es amortiguada por adición de 4% de NaHCO₃. Se forma una suspensión que se concentra a 100°C y entonces se diluye con 2.5 cc de H₂O. Como se mencionó *supra*, Esta fase es, en general, extremadamente laboriosa y altamente compleja. Debería indicarse que el nitrato de amonio cérico genera derivados de oxidación y también degrada el [¹⁸F]FLT llevando a una considerable separación de ¹⁸F como fluoruro.

La publicación "High radiochemical yield synthesis of 3'-Desoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine using (5'-O-dimethoxytrityl-2'-desoxy-3'-O-nnosyl-D-threo pentofuranosyl)thymine and its 3-N-BOC-protected analogue as a labeling precursor", Yun M., Oh S.Jl, Ha H-J., Ryu J.S., Moon D.H. Nuclear Medicine Biology 30, 151-157 (2003) describe el análisis de dos precursores, el primero de los cuales es designado como "A" (y que se corresponde a lo mostrado en la figura 1) y el segundo como "B" (similar al precursor A pero sin el grupo protector BOC). No está claro de la publicación si el procedimiento se lleva a cabo manualmente o por medio de un módulo.

Las fases del procedimiento son las siguientes:

- Preparación del [¹⁸F]F-Fluoruro anhidroso;
- Marcado de los precursores;
- Hidrólisis;
- Purificación.

El resultado del procedimiento es una producción radioquímica de 42% para el precursor A y de 40% para el precursor B, y una pureza radioquímica del 97% para el precursor A y del 98% para el precursor B. Pueden ser detectados solventes residuales, con un alto porcentaje (15%) de EtOH.

El procedimiento descrito en esta publicación implica una serie de problemas y desventajas que limitan su uso. En concreto:

- Exige purificación por medio de HPLC;
- No puede ser transferido a un módulo normal para [¹⁸F]FDG;
- No es posible usar cantidades de precursor mayores que 40-45 mg en cuanto estropean la separación por medio de HPLC;
- El procedimiento lleva un largo tiempo para realizarse.

La principal desventaja, sin embargo, es la imposibilidad de inyectar el producto final en humanos debido al alto porcentaje de EtOH.

La solicitud de patente internacional PCT n° WO 2005/025519 describe un procedimiento consistente en las siguientes etapas:

- Preparación del [¹⁸F]F-Fluoruro anhidroso;
- Marcado de los precursores;
- Hidrólisis;
- Purificación.

En esta última fase, se añade una solución de acetato de sodio a la mezcla en el reactor con objeto de neutralizar el pH de la solución. El volumen de la solución de acetato de sodio es suficiente para diluir el DMSO de la mezcla de reacción a 1:7.

La mezcla diluida y neutralizada es transferida a un cartucho C18 sobre el cual se ubica una masa (2pm) que hace posible bloquear cualquier precipitado que pudiera obstruir el cartucho C18. En cuanto la masa puede también ser obstruida una vez que parte de la mezcla ha pasado a través, una válvula se insertó en la estructura, haciendo posible evitar la masa y cargar la mezcla restante directamente en el cartucho C18. Esta válvula es controlada por un lector de presión lineal que, cuando la presión se incrementa (debido a la obstrucción) sobre un cierto límite, activa la válvula y dirige el flujo hacia la línea de evitación.

Puede hacerse notar que esta evitación realmente lleva a una considerable pérdida de actividad (y, así, de producto) en la masa y en las líneas que conectan la masa al sistema, en cuanto permanecen llenas de mezcla de reacción y no pueden ser lavadas. Adicionalmente, los módulos de síntesis comercial no prevén, por regla general, este sistema de evitación controlado por un lector de presión.

El DMSO, incluso si está enormemente diluido, tiende a transportar con él al [^{18}F]FLT, que así terminará como desperdicio, provocando una disminución en el producto final.

El cartucho C18 es lavado entonces con 15.5 mL de agua que pasa a un tanque de recogida de desperdicios.

El [^{18}F]FLT es entonces eluido por el paso de 1 mL de etanol a través del cartucho y por dentro de un segundo contenedor donde es evaporado.

Después de que el etanol se ha evaporado, se añade agua a la mezcla de reacción, que es entonces transferida a una botella de recogida a través de un cartucho para eliminar el [^{18}F]fluoruro y un filtro estéril y a – pirogénico. Se puede hacer notar que la fase de evaporación del etanol exige un segundo contenedor que puede ser calentado; esto es raramente disponible en módulos de síntesis comercial. Adicionalmente, el etanol realmente se lleva las impurezas del cartucho C18, que son entonces transferidas al producto final.

Descripción de la invención

Esta invención propone superar los problemas y desventajas habituales de las técnicas conocidas, y, así, proporcionar un nuevo procedimiento de purificación para la producción del trazador radioactivo 3'-deoxi-3'-[^{18}F]fluorotimidina ([^{18}F]FLT), que hace posible obtener un producto final con una alta producción por medio de módulos convencionales y que, sobre todo, puede ser inyectado en humanos por vía intravenosa.

Esto se consigue por medio de un procedimiento con las características descritas en el reivindicación 1. Las reivindicaciones dependientes describen realizaciones particularmente ventajosas del procedimiento de acuerdo con esta invención.

El procedimiento de acuerdo con esta invención no exige purificación por medio de HPLC, que es costosa y compleja. Sin embargo, el procedimiento puede ser también usado como una fase de "pre – purificación" si se prefiere purificación con HPLC. La consecuente mejora en términos de separación cromatográfica derivándose de la reducida cantidad de material cargado podría, en este caso, llevar a una considerable mejora en las producciones radioquímicas informadas en la literatura.

Adicionalmente, la síntesis puede ser llevada a cabo por medio de los módulos ampliamente usados para [^{18}F]FLT sin modificaciones sustanciales en el *hardware*. El procedimiento para la preparación del módulo antes de la síntesis es también sustancialmente similar al procedimiento usado para [^{18}F]FDG, sin las indudables ventajas consiguientes al uso diario.

El procedimiento de acuerdo con la invención prevé el uso de tipos predeterminados de cartuchos para la fase de purificación final; el procedimiento está también caracterizado por procedimientos concretos de elución, que serán descritos en detalle *infra*, y el uso de un filtro ventilado para cargar la mezcla final en estos cartuchos. Además, los materiales de los cartuchos pueden ser ensamblados en un único cartucho.

Debería ser igualmente señalado que el procedimiento de acuerdo con la invención puede ser implementado directamente con ligeras modificaciones a los módulos existentes usados para producir [^{18}F]FDG. Es incluso posible usar el mismo módulo para producir [^{18}F]FDG y [^{18}F]FLT.

Ilustración de los dibujos

- La Fig. 1 muestra un procedimiento para el marcado de precursor 3-N-Boc-1-[5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-3'-O-nitrofenilsulfonil-2'-deoxi- β -D-lixofuranosil]timidina;
- La Fig. 2 muestra otro procedimiento para la síntesis de [^{18}F]FLT.

- La Fig. 3 muestra el procedimiento de hidrólisis.

Descripción de una realización de la invención

5 El procedimiento de acuerdo con la invención para la síntesis de [^{18}F]FLT se describe *infra*.

Materiales usados

- 10 - Como se señaló supra, el precursor usado en la síntesis es 3-*N*-Boc-1-[5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-3'-O-nitrofenilsulfonil-2'-deoxi- β -D-lixofuranosil]timidina; sin embargo, este precursor tiene que ser considerado como un ejemplo concreto. De forma operativa, es posible usar otros precursores similares o precursores que tengan un grupo protector único.
- Los filtros usados son filtros ventilados estériles de 0.22 micrones; el filtro ajustado sobre la columna de purificación es humedecido con H_2O inmediatamente antes de la síntesis;
- 15 - La columna para la separación del [^{18}F]F-fluoruro es un cartucho con cambio aniónico, tal como por ejemplo un cartucho PS- HCO_3 Cromafix;
- La purificación se lleva a cabo por medio del paso de la mezcla de reacción final a través de uno o más cartuchos con cambio catiónico (por ejemplo, un cartucho PS-H+ Cromafix), uno o más cartuchos de fase reversa y, finalmente, o un cartucho de alúmina tipo N o un cartucho diol, o un cartucho con cambio aniónico o una combinación de los mismos. Todos los cartuchos deben estar condicionados con 5 mL de EtOH y 5 mL de agua para inyecciones.
- 20 - La síntesis se lleva a cabo en un módulo comercial (tal como, por ejemplo, TracerLab Fx) usado para la producción normalizada de [^{18}F]FDG, sin alterar la estructura.

25 Procedimiento

De acuerdo con procedimientos ya ampliamente conocidos en el sector, la primera fase del procedimiento consiste en la preparación del [^{18}F]F-fluoruro anhidroso. Esta fase es notoriamente conocida para los expertos y, por lo tanto, no será descrita aquí *infra*.

30 La segunda fase consisten en el marcado del precursor, generalmente 3-*N*-Boc-1-[5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-3'-O-nitrofenilsulfonil-2'-deoxi- β -D-lixofuranosil]timidina. Esta fase se ilustra en la figura 2, y también es notoriamente conocida para los expertos en la materia y descrita en detalle en la literatura, donde se informa sobre la misma en variadas condiciones de concentración, tiempo y temperatura.

35 En concreto, se lleva a cabo en 5-30 mg de precursor, disuelto en 0.5-2 mL de CH_3CH anhidroso. La reacción se lleva a cabo a 85° - 120° C durante 3-5 minutos en el reactor cerrado. Los experimentos llevados a cabo por los solicitantes mostraron que a temperaturas de reacción mucho más bajas que la mencionada *supra*, los resultados son insatisfactorios, mientras que temperaturas de reacción más altas (por ejemplo, hasta 165° C) incrementan el riesgo de ruptura debido al fallo de las válvulas instaladas sobre el módulo de síntesis y de componentes fabricados de plástico.

40 La tercera fase consiste en la hidrólisis y se ilustra, de forma esquemática, en la figura 3. La mezcla es enfriada a alrededor de 60° C - 80° C y, si es necesario, se evapora parcialmente. Se añade entonces HCl 0.8-1N (1-3 mL) y la mezcla es calentada en el reactor cerrado durante 2-5 minutos a 75° - 105° C- La presencia de CH_3CN asiste a la reacción de hidrólisis.

45 La cuarta fase representa la parte principal del procedimiento de acuerdo con la invención. La mezcla de reacción es parcialmente evaporada a 65° - 85° C con flujo al vacío para reducir el contenido de CH_3CN a sólo unos pocos μL en cuanto su presencia interferiría con la subsiguiente fase de purificación.

50 Después de enfriar adicionalmente a 45-50° C, la mezcla se purifica por medio de paso a través de uno o más cartuchos con cambio catiónico (por ejemplo, un cartucho PS-H+ Cromafix), uno o más cartuchos de fase reversa y, finalmente, un paso a través o bien de cartuchos N de alúmina, o cartuchos de diolo, o cartuchos con cambio aniónico o una combinación de los mismos. Antes de iniciar la síntesis, la columna está condicionada con EtOH y H_2O para inyecciones y dejada llena de agua.

55 Debería hacerse notar que el filtro ventilado hace posible cargar la columna de forma correcta, eliminando la posibilidad de entrada de aire en la columna que haría difícil la reproducción de la separación.

60 Esto es, de hecho, uno de los puntos esenciales para el éxito del procedimiento de acuerdo con la invención.

De hecho, incluso si ya es mencionado en la literatura relativa a la carga de la mezcla de reacción en HPLC, esta es la primera vez, que los solicitantes sepan, que este tipo de filtro ha sido usado para cargar la mezcla en cartuchos.

65

Los análisis han mostrado que es esencial que los cartuchos con cambio catiónico estén ubicados antes de los otros tipos.

Si el reactor de un gran tamaño o si el volumen de HCl usado es pequeño, el reactor puede ser lavado con 1 mL de agua y esto puede entonces ser transferido a la columna para recuperar más producto.

Los cartuchos son entonces diluidos con H₂O para inyecciones. La primera parte se transfiere a un contenedor para desechos con objeto de eliminar parte de las impurezas y el CH₃CN restante; la segunda parte se transfiere a un frasco a – pirogénico estéril equipado con una aguja de ventilación con un filtro estéril de 0.22 µm en la punta, para recoger el [¹⁸F]FLT. La ruta de entrada en la ampolla está precedida por un filtro estéril de 0.22 µm.

Debería hacerse notar que los volúmenes de H₂O para las fases de elución (de forma indicativa, 16 mL y 15 mL, respectivamente) pueden variar considerablemente de acuerdo con el tipo de cartucho C18 usado y la producción radioquímica y nivel de pureza exigido. Es obvio que si se acepta un nivel más bajo de pureza, entonces es posible incrementar la cantidad de [¹⁸F]FLT.

La elección del tipo de cartucho fue dictada por el tamaño y características de los disponibles en el mercado, siendo la finalidad la de permitir una purificación efectiva con una cantidad tan pequeña de diluyente como sea posible.

Resultado

Producción radioquímica: 25-45 % corregida para el deterioro.

Tiempo de síntesis total: 38-41 minutos.

Pureza radioquímica: >98 %

Solventes residuales: considerablemente más bajos que los límites puestos por la Farmacopea Oficial para uso humano.

El procedimiento de acuerdo con esta invención hace posible conseguir una serie de importantes ventajas con respecto a otros procedimientos conocidos para obtener el trazador radioactivo [¹⁸F]FLT.

En concreto:

- El procedimiento no requiere purificación por medio de HPLC, que es costosa y compleja. Además, otros procedimientos conocidos producen un producto final contaminado por grandes impurezas radioactivas y no radioactivas;
- La síntesis puede ser llevada a cabo con los módulos comúnmente usados para [¹⁸F]FDG sin necesidad de cambios sustanciales para el soporte físico. El procedimiento para la preparación del módulo antes de la síntesis es también sustancialmente el mismo que el método usado para [¹⁸F]FDG, con las indudables ventajas consecuentes del uso diario. Por otro lado, los procedimientos conocidos, nunca pueden ser adaptados a los módulos normalmente disponibles para la producción de [¹⁸F]FDG, que exigirían considerables modificaciones para adaptación a la producción de [¹⁸F]FLT;
- Los resultados obtenidos son altamente reproducibles y dignos de confianza, a diferencia de los obtenidos con los procedimientos conocidos en el estado de la técnica;
- El procedimiento puede ser usado como una fase de “pre – purificación” si se prefiere purificación con HPLC. La consiguiente mejora en términos de separación cromatográfica como resultado de la cantidad reducida de material cargado llevaría, en este caso, a una mejora considerable en las producciones radioquímicas informadas en la literatura;
- Formulado de esta manera, el producto es adecuado para inyecciones intravenosas en humanos, a diferencia del producto obtenido por medio de los procedimientos conocidos, que se distinguen por su alto contenido en EtOH, haciéndolos inadecuados para inyecciones en humanos;
- El procedimiento de acuerdo con esta invención no exige una purificación final con HPLC, que, por otro lado, es una exigencia necesaria para la producción de [¹⁸F]FLT por medio de procedimientos conocidos.

La invención se describe supra con referencia a una realización preferida, y se ha demostrado que el procedimiento de acuerdo con la invención presenta un número de innegables ventajas con respecto a los procedimientos conocidos. Las ventajas descritas supra confirman la posibilidad de uso comercial inmediato del producto final del procedimiento de acuerdo con la invención. De hecho, tomando en cuenta el considerable incremento en la capacidad de producción de [¹⁸F]FLT con costes limitados y el hecho de que el trazador radioactivo obtenido puede ser directamente inyectado de forma intravenosa en humanos, es posible proporcionar un equipo para la implementación automática del procedimiento, permitiendo una circulación y uso mundial del producto final.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación del trazador radioactivo 3'-Deoxi-3'-[¹⁸F]fluortimidina ([¹⁸F]FLT), comprendiendo las siguientes etapas:

- a) Preparación de [¹⁸F]F-fluoruro anhidroso;
- b) Marcado de un precursor, por ejemplo 3-*N*-Boc-1-[5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-3'-O-nitrofenilsulfonil]-2'-deoxi-β-D-lixofuranosil]timidina;
- c) Hidrólisis de la mezcla obtenida por medio de las fases previas;
- d) Purificación de la mezcla para obtener el trazador radioactivo [¹⁸F]FLT,

En los que las fases a), b) y c) son llevadas a cabo por medio de procedimientos conocidos, Estando el procedimiento caracterizado porque la mezcla obtenida después de la fase c) está purificada por medio del paso a través de un filtro ventilado y uno o más cartuchos del tipo de cambio catiónico (por ejemplo, un Cromafix PS-H+), uno o más cartuchos del tipo de fase reversa, y, finalmente, un paso a través de cartuchos o bien del tipo N de alúmina, o cartuchos de diolo, o cartuchos de cambio aniónico o una combinación de los mismos, y porque la mezcla con la que se presenta en los cartuchos es diluida con H₂O para inyección, con lo que el producto resultante es enviado a un contenedor o ampolla para la recogida de [¹⁸F]FLT.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho contenedor o ampolla para la recogida de [¹⁸F]FLT es precedido por un filtro estéril.
3. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que antes de la síntesis el filtro ventilado y los cartuchos son acondicionados, en concreto el filtro es acondicionado sólo con H₂O para inyección, con lo que los cartuchos son acondicionados con EtOH y H₂O para inyecciones y se dejan llenos de agua.
4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que después de la dilución con H₂O, una cantidad predeterminada de producto que ha pasado a través de los cartuchos de purificación es dirigida a través de un contenedor para la recogida de residuos de producción con objeto de eliminar cualesquiera impurezas y el CH₃CN residual.
5. Un equipo para ejecutar el procedimiento para la preparación del trazador radioactivo 3'-Deoxi-3'-[¹⁸F]fluortimidina ([¹⁸F]FLT), caracterizado porque comprende un filtro ventilado, uno o más cartuchos de cartucho de cambio catiónico (por ejemplo, un Cromafix PS-H+), uno o más cartuchos del tipo de fase reversa, y, finalmente, o bien cartuchos del tipo N de alúmina, o cartuchos de diolo, o cartuchos de cambio aniónico o una combinación de los mismos..
6. Un equipo de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el material de dichos cartuchos es ensamblado en una columna única.

Fig. 1

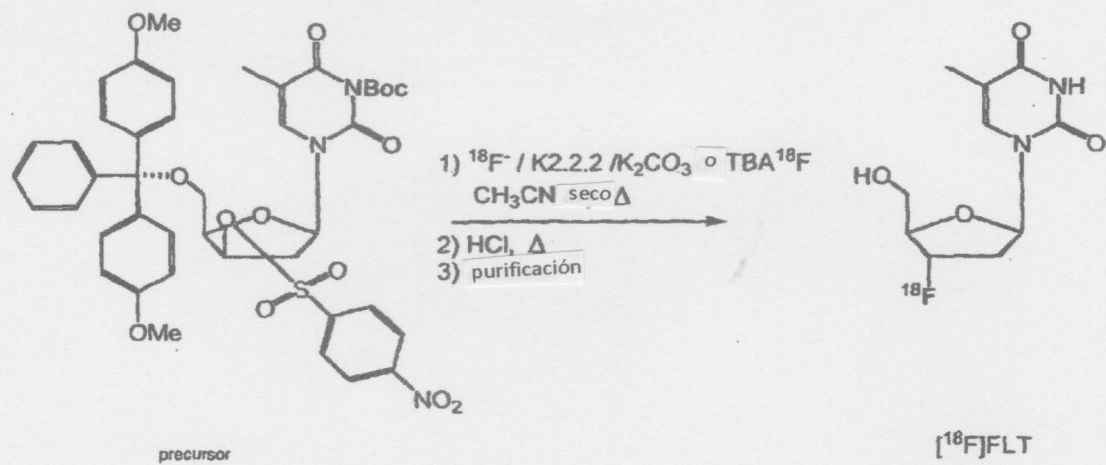
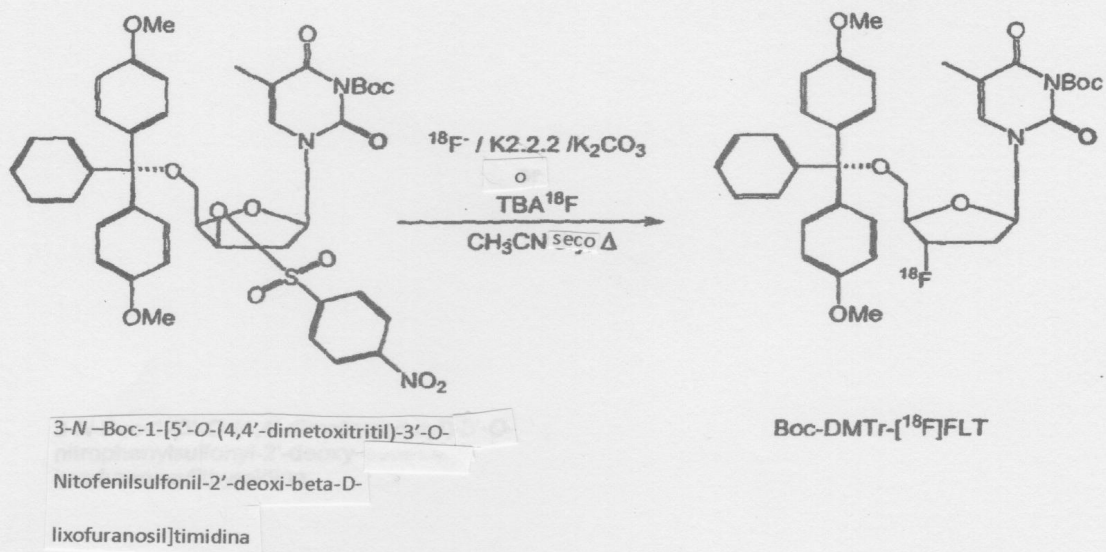


Fig. 2

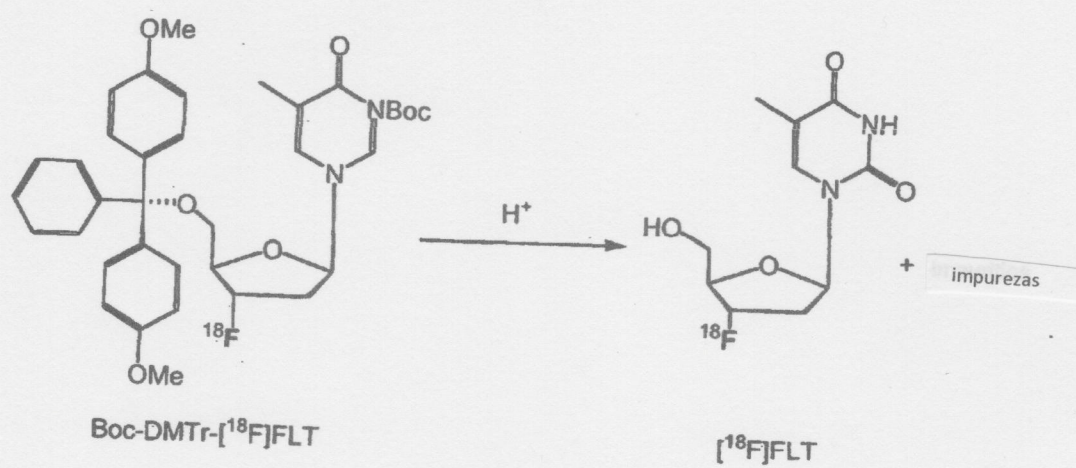


Fig. 3