

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 921**

51 Int. Cl.:  
**B01J 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06825335 .0**  
96 Fecha de presentación: **29.09.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1940543**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

54 Título: **Chip microfluídico que puede sintetizar moléculas marcadas radiactivamente en una escala adecuada para la obtención de imágenes en seres humanos con tomografía por emisión de positrones**

30 Prioridad:  
**29.09.2005 US 721607 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.05.2012**

73 Titular/es:  
**SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS USA, INC.  
51, VALLEY STREAM PARKWAY  
MALVERN, PA 19355-1406, US**

72 Inventor/es:  
**ELIZAROV, Arkadij M.;  
KOLB, Hartmuth;  
HEATH, James y  
VAN DAM, R. Michael**

74 Agente/Representante:  
**Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 379 921 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Chip microfluídico que puede sintetizar moléculas marcadas radiactivamente en una escala adecuada para la obtención de imágenes en seres humanos con tomografía por emisión de positrones.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a dispositivos microfluídicos y tecnologías relacionadas, y a procesos químicos que usan los dispositivos. Más específicamente, la solicitud también da a conocer la síntesis de compuestos radiactivos para la obtención de imágenes, tal como mediante PET, de una forma rápida, eficaz y compacta.

Antecedentes de la invención

- 10 Se han desarrollado módulos de síntesis a gran escala y se han usado para la preparación de varios compuestos radiofarmacéuticos, incluyendo 2-desoxi-2-[F-18]-fluoro-D-glucosa (FDG) y 3'-desoxi-3'-[F-18]-fluorotimidina (FLT). Tales módulos o reactores ocupan una gran cantidad de espacio y el proceso químico requiere ciclos con tiempos de reacción más largos que los deseados para la preparación de los compuestos marcados. Estos módulos y reactores también son difíciles de modificar para la investigación y el desarrollo de nuevos compuestos y sondas. Pero su principal inconveniente es que las reacciones tienen lugar con eficacia reducida que se produce por la tremenda dilución de los reactivos necesaria sólo para la manipulación de líquidos macroscópicos.

Tseng, *et al.* del Department of Molecular and Medical Pharmacology, UCLA han desarrollado un chip microfluídico anterior. Este chip microfluídico puede producir [F-18]FDG a una escala de 58 microcurios ( $\mu\text{Ci}$ ). Sin embargo, el diseño y la configuración de este chip microfluídico tienen ciertas limitaciones, y el chip no permite la preparación del producto marcado a una escala significativamente mayor.

- 20 La síntesis de la sonda molecular marcada con [F-18], 2-desoxi-2-[F-18]-fluoro-D-glucosa (FDG) se basa en tres procedimientos sintéticos secuenciales principales: (i) concentración de la disolución de [F-18]fluoruro diluida (1-10 ppm) que se obtiene a partir del bombardeo de [O-18]agua en un ciclotrón; (ii) sustitución con [F-18]fluoruro del precursor de triflato de manosa; y (iii) hidrólisis ácida del producto intermedio fluorado. En la actualidad, FDG se produce de manera rutinaria en un tiempo de procesamiento (o tiempo de ciclo) de aproximadamente 50 minutos usando sintetizadores comerciales macroscópicos caros (por ejemplo, > 100.000 dólares). Estos sintetizadores consisten, en parte, en una bomba de HPLC, válvulas mecánicas, cámaras de reacción a base de vidrio y columnas de intercambio iónico. El tamaño físico de estas unidades es de aproximadamente 80 cm x 40 cm x 60 cm.

- 30 Inevitablemente, se obtiene una disminución considerable en los rendimientos radioquímicos de la sonda resultante a partir de estos sintetizadores comerciales debido a los largos tiempos de procesamiento, a las bajas concentraciones de reactivo y a la corta semivida de [F-18]flúor ( $t_{1/2} = 109,7$  min.). Además, puesto que el sistema de automatización comercializado se construye para la síntesis macroscópica, el procedimiento requiere el consumo de una gran cantidad de reactivos valiosos (por ejemplo triflato de manosa), lo que es ineficaz y poco económico para realizar una investigación a escala más pequeña. Por ejemplo, la radiactividad requerida para la obtención de imágenes mediante FDG-PET de un único paciente es de aproximadamente 20 mCi, lo que corresponde a aproximadamente 240 ng de FDG. Sin embargo, para aplicaciones de obtención de imágenes de animales pequeños, tales como para un ratón, sólo se requieren aproximadamente 200  $\mu\text{Ci}$  o menos de FDG.

- 40 Por consiguiente, existe una necesidad de desarrollar sistemas y dispositivos más pequeños o miniaturizados que puedan procesar tales cantidades pequeñas de sondas moleculares. Además, existe la necesidad de sistemas tales que puedan acelerar el procesamiento químico para reducir el procesamiento o los tiempos de ciclo globales, simplificando los procedimientos de procesamiento químico, y al mismo tiempo, proporcionar flexibilidad para producir una amplia gama de sondas, biomarcadores y fármacos marcados o análogos de fármacos, de manera económica. Estos dispositivos miniaturizados pueden emplear polímeros, tales como elastómeros de tipo PDMS que son inertes en las condiciones de reacción.

- 45 Los sintetizadores a gran escala comerciales (por ejemplo Explora y CPCU) pueden preparar hasta 50 dosis en una operación de tamaño de laboratorio. A escala más pequeña, Tseng, *et al.* en la Universidad de California, Los Ángeles han dado a conocer un chip microfluídico. Se ha demostrado que el chip microfluídico produce 58 microcurios de FDG en una única serie. Sin embargo, el diseño de este chip microfluídico es tal que no puede ampliarse a escala en más de 1500 veces que es lo que se requiere para lograr un nivel de actividad deseado de 100 mCi. Además, el diseño particular del proceso de reacción no permite un aumento significativo en la producción o el rendimiento.

Además de la incapacidad para ampliar a escala el chip microfluídico de UCLA, el diseño inherente del chip también limita la carga de actividad de reactivo, limitando de ese modo el rendimiento de la reacción. Es decir, el chip microfluídico requiere más de 1 hora para cargar una actividad mínima (500 microcurios) en la resina de intercambio, lo que es un periodo inaceptable de tiempo de procesamiento, dada la corta semivida de F-18.

- 55 El documento WO 03/024597 proporciona y es un ejemplo de un sistema de manipulación de fluidos a microescala de la técnica anterior. Un dispositivo de múltiples capas incluye al menos un sustrato polimérico con una estructura

fluídica a microescala formada en una primera superficie y un orificio pasante a microescala que se extiende desde la estructura fluídica a microescala hasta una superficie opuesta del sustrato.

5 El documento US 2003/008308 A1 da a conocer dispositivos microfluídicos que se ocupan particularmente de reacciones cíclicas térmicas. Los dispositivos incluyen un canal giratorio con varias regiones de diferente temperatura. Las disoluciones que pasan a través del canal se exponen a una variedad de temperaturas según lo requiera la reacción que está realizándose.

10 El documento WO 02/40874 da a conocer dispositivos microfluídicos que emplean varios componentes elastoméricos incluyendo un canal de flujo principal, varios canales de flujo de derivación y canales de control. Se muestran segmentos elastoméricos que sirven como válvulas, que pueden desviarse o retraerse desde uno de los canales de flujo en respuesta a una fuerza de accionamiento.

15 El documento US 2003/175947 da a conocer un dispositivo en el que el cambio del volumen de una cavidad de gas dentro de un dispositivo microfluídico potencia el mezclado y la cinética de reacción. Se aplica frecuencia sónica a la cavidad de gas dando como resultado fenómenos de microflujo continuo. En un dispositivo, la cavidad de gas está conectada de manera fluida a un canal microfluídico y se cambia el volumen de la cavidad (por ejemplo, calentando y enfriando el gas en la misma), lo que produce flujo de oscilación dentro del canal microfluídico.

Tal como se da a conocer en la presente solicitud, el diseño del dispositivo microfluídico supera esta limitación de rendimiento además de otras varias ventajas. En particular, el dispositivo puede producir la cantidad deseada de radiactividad en un periodo de tiempo corto (5 minutos), y el diseño del dispositivo no tiene factores internos que limiten cualquier parámetro.

20 Sumario de la invención

Según la invención, un dispositivo microfluídico integrado, automático comprende las características expuestas en la reivindicación 1 adjunta al presente documento.

Según un segundo aspecto de la invención, un método de síntesis de compuestos químicos comprende las etapas expuestas en la reivindicación 19 adjunta al presente documento.

25 En una realización, los dispositivos microfluídicos dados a conocer en la presente solicitud permiten el procesamiento eficaz de reacciones químicas a microescala. En un aspecto particular, los dispositivos microfluídicos permiten la síntesis de moléculas marcadas con F-18 para la obtención de imágenes mediante PET de una manera eficaz y compacta, y también permiten que el procedimiento se lleve a cabo en un corto periodo de tiempo. Los dispositivos microfluídicos se diseñan como dispositivos universales; es decir, son dispositivos fácilmente modificables adecuados para la preparación de muchas sondas moleculares conocidas, así como para el desarrollo de nuevas sondas.

30 En la actualidad, supone un esfuerzo significativo sintetizar sondas de PET comerciales, tales como [F-18]FDG, en sintetizadores macroscópicos. Además, usando estos sintetizadores, se limita el desarrollo de nuevas sondas. Además, la corta semivida de F-18 requiere el desarrollo de cualquier nuevo procedimiento sintético que sea relativamente rápido y eficaz; es decir, con ciclos de procedimiento globales relativamente cortos y altos rendimientos.

35 Tal como se da a conocer en el presente documento, el dispositivo o chip microfluídico de la presente solicitud puede procesar y marcar sustratos en el plazo de 5 minutos en una escala que conduce a varias dosis en seres humanos (100 mCi). Esta escala constituye una diferencia de más de 1000 veces en el rendimiento, en comparación con el chip anterior conocido en la técnica. El dispositivo microfluídico también es más rápido y más eficaz que cualquier sintetizador a macroescala conocido.

Además, los dispositivos microfluídicos dados a conocer en el presente documento también son fácilmente modificables, requiriéndose la flexibilidad para el desarrollo y la síntesis de nuevas sondas moleculares.

45 Los dispositivos microfluídicos y su método de fabricación se conocen bien en la técnica. Ejemplos de tales referencias incluyen "Disposable Microfluidic Devices: Fabrication, Function, and Application" Fiorini y Chiu, *Biotechniques*, 38:429-46, 2005; "Plasma Etched Polymer Microelectrochemical Systems" Beebe *et al.*, *Lab Chip* 2:145-150; y "Monolithic Microfabricated Valves and Pumps by Multilayer Soft Lithography" Unger *et al.*, *Science* 288:113-116, 2000.

50 Varios sintetizadores conocidos en la técnica emplean válvulas neumáticas o válvulas elastoméricas accionadas por presión. Además, existe bibliografía significativa que da a conocer el control de las válvulas microfluídicas mediante diversos métodos de accionamiento. Véase, por ejemplo, el documento US 20020127736. Sin embargo, en condiciones de procesamiento de reacción convencionales, las válvulas neumáticas se empujan hasta el límite de funcionamiento por las presiones de vapor internas que se generan durante diversas etapas de procesamiento, tales como las etapas de evaporación de un disolvente. En una realización particular, el dispositivo microfluídico dado a conocer en la presente solicitud emplea válvulas neumáticas que pueden funcionar de manera eficaz a altas

presiones. El diseño del dispositivo microfluídico dado a conocer en el presente documento logra estos y otros objetivos tal como se da a conocer en el presente documento.

5 En otra realización, el dispositivo microfluídico se basa en una plataforma o sistema que es útil para sintetizar compuestos radiomarcados para aplicaciones de obtención de imágenes, y tales aplicaciones incluyen el uso de sondas de obtención de imágenes de PET y SPECT. En un aspecto particular, la plataforma o sistema que comprende el dispositivo microfluídico es completamente automático y controlado por ordenador. En otro aspecto, el dispositivo microfluídico es relativamente compacto y mide 20x20x4 mm de tamaño. En otra variación, el dispositivo mide 25x25x5 mm de tamaño. En ciertas variaciones, los dispositivos microfluídicos de la presente solicitud miden en el intervalo de desde 7x7x3 mm hasta 30x30x6 mm o más.

10 En una realización particular, el dispositivo microfluídico comprende un circuito de reacción química (CRC o "chip") integrado. El CRC de la presente solicitud proporciona varias características nuevas y útiles que superan las limitaciones que están asociadas con los chips microfluídicos actuales. En ciertas realizaciones, el chip comprende un diseño de cámara de reacción (o reactor) novedoso. En un aspecto, el chip comprende una mezcladora para mezclar eficazmente reactivos y disolventes en la cámara de reacción.

15 En otra realización, el chip microfluídico está diseñado para integrar diversos componentes, tales como evaporadores y resinas de purificación y similares, sin embargo, los componentes están configurados en nuevas combinaciones. Como resultado de los nuevos diseños y de la nueva combinación de componentes, el chip microfluídico puede producir 1000 veces más productos marcados con 18F de lo notificado anteriormente. Además, tal como se da a conocer en el presente documento, el chip microfluídico puede sintetizar al menos 6 dosis de un compuesto marcado, tal como FDG, con una única serie de 5 minutos.

20 Definición:

Tal como se usa en el presente documento, un dispositivo microfluídico es una unidad o dispositivo que permite la manipulación y transferencia de microlitros o nanolitros de líquido hacia un sustrato que comprende microcanales. El dispositivo está configurado para permitir la manipulación de líquidos, incluyendo reactivos, disolventes y sustratos que van a transferirse o a fluir dentro de los microcanales y la cámara de reacción usando bombas mecánicas o nanomecánicas. El dispositivo también puede construirse usando métodos de fabricación microelectromecánicos tal como se conoce en la técnica. Los ejemplos de tales sustratos para formar el dispositivo incluyen vidrio, cuarzo o polímero. Tales polímeros pueden incluir PMMA (poli(metacrilato de metilo)), PC (policarbonato), PDMS (polidimetilsiloxano) y similares. Tal dispositivo puede comprender columnas, bombas, mezcladoras, válvulas y similares.

30 Un "circuito de reacción química" o "CRC" significa un chip que comprende una cámara de reacción o reactor microfluídico, canales de flujo y válvulas, y puede estar configurado con una mezcladora para mezclar disoluciones.

Una "columna" significa un dispositivo que puede usarse para separar, purificar o concentrar reactantes o productos. Tales columnas se conocen bien en la técnica, e incluyen columnas de intercambio iónico para cromatografía.

35 Tal como se usa en el presente documento, un reactor "con forma de moneda" es un cilindro de reacción con un diámetro con respecto a altura con una razón mayor de aproximadamente 3, mayor de aproximadamente 5, mayor de aproximadamente 10 o más. La altura del reactor puede ser de aproximadamente 25 micrómetros a aproximadamente 1.000 micrómetros. El reactor puede tener un diámetro de desde aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 20.000 micrómetros.

40 "FDG" es 2-desoxi-2-[F-18]fluoro-D-glucosa.

Un "canal de flujo" o "canal" significa un canal microfluídico a través del cual puede fluir un fluido o disolución. Tal como se conoce en la técnica, tales canales pueden tener una sección transversal menor de aproximadamente 1 mm, menor de aproximadamente 0,5 mm, menor de aproximadamente 0,3 mm, o menor de aproximadamente 0,1 mm. Los canales de flujo de la presente solicitud también pueden tener una dimensión de sección transversal en el intervalo de aproximadamente  $0,05 \times 10^{-6}$  m a aproximadamente  $1.000 \times 10^{-6}$  m, o de  $0,5 \times 10^{-6}$  m a aproximadamente  $500 \times 10^{-6}$  m, o de aproximadamente  $10 \times 10^{-6}$  m a aproximadamente  $300 \times 10^{-6}$  m. La forma y el tamaño particulares de los canales de flujo dependerán de la aplicación particular requerida para el proceso de reacción, incluyendo el rendimiento deseado, y pueden configurarse y dimensionarse según la aplicación deseada.

50 "Agua objetivo" es  $H_2[18O]$  tras el bombardeo con protones de alta energía en un acelerador de partículas, tal como un ciclotrón. Contiene  $H[18F]$ .

"FTAG" es 2-desoxi-2-fluoro-1,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-glucosa.

55 Una "válvula" microfluídica tal como se usa en el presente documento significa un dispositivo que puede controlarse o accionarse para controlar o regular el fluido o el flujo de disolución entre diversos componentes del dispositivo microfluídico, incluyendo el flujo entre canales de flujo, depósitos de disolvente o reactivo, reactor o cámara de reacción, columnas, colector, elementos y dispositivos de control de temperatura, y similares. Tales válvulas se

conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, válvulas mecánicas (o válvulas micromecánicas), elastoméricas (activadas por presión), válvulas neumáticas, válvulas de estado sólido, etc. Ejemplos de tales válvulas y su método de fabricación pueden encontrarse, por ejemplo, en "The New Generation of Microvalves" Analytical Chemistry, Felton, 429-432 (2003). Válvulas dobles, tal como se usa en el presente documento, significa que dos válvulas están configuradas consecutivamente y en proximidad cercana entre sí (aproximadamente  $300 \times 10^{-6}$  m), y las válvulas están configuradas para ser válvulas de "reserva". En cierta variación del dispositivo, las válvulas dobles pueden configurarse y colocarse a una distancia de aproximadamente  $250 \times 10^{-6}$  m o más separadas.

#### Descripción detallada de la invención

Dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, el dispositivo microfluídico de la presente invención comprende varios elementos y componentes, y sus diversas combinaciones. A continuación se ilustran ciertos elementos y componentes y la configuración de diseño del dispositivo microfluídico:

1) Columna de intercambio iónico: El diseño de chip de FDG conocido, actual presenta varios retos de ampliación a escala. Por ejemplo, el chip de FDG disponible actualmente contiene una columna de intercambio iónico en chip que puede atrapar una actividad de varios órdenes de magnitud menor que la requerida para ciertas aplicaciones; es decir, aproximadamente 60 microCi en comparación con un objetivo de 300 miliCi. Es poco probable que este problema de escala pueda resolverse con columnas a nanoescala en chip, puesto que se requerirían hasta 5.000 columnas paralelas para atrapar cantidades suficientes de fluoruro para cumplir la actividad deseada.

Además, el rendimiento de procesamiento de los chips microfluídicos conocidos también es limitado. En la actualidad, en un único ciclo de procesamiento de reacción, se tarda hasta 1 hora en capturar 50  $\mu$ Ci de actividad en el chip microfluídico conocido. En consecuencia, en el chip microfluídico de la presente solicitud, se emplea una columna de tamaño a microescala (en contraposición a nanoescala) para capturar y suministrar la cantidad deseada de ion fluoruro para superar las limitaciones de rendimiento. En una realización particular, la columna está integrada en el chip microfluídico. En una realización preferida, la columna está configurada y colocada fuera de chip. En ciertas variaciones de la realización, la columna está configurada para montarse en un módulo transportador.

El diseño fuera de chip con ciertos elementos novedosos para la columna y el chip microfluídico proporciona las ventajas siguientes:

(a) Los canales que suministran el agua objetivo a la columna de intercambio iónico están diseñados para que sean más anchos que los otros canales, dando como resultado tasas de carga mucho más rápidas.

(b) La capacidad de la columna puede aumentarse drásticamente, puesto que la resina puede empaquetarse de manera mucho más apretada que recogiendo las perlas mediante filtración.

(c) Puede emplearse un diseño de cartucho modular (y menos caro), en el que el cartucho de intercambio iónico empaquetado previamente puede configurarse y montarse directamente en el módulo portador.

(d) El diseño fuera de chip facilita la evaluación y el uso de más resinas, puesto que la columna no se limitará a un tamaño de perla de  $15 \times 10^{-6}$  m.

(e) Las válvulas de tamiz empleadas por las columnas en chip tienen el efecto más negativo sobre la velocidad de flujo a través de la columna puesto que ocluyen más del 75% de la sección transversal del canal de flujo. La columna fuera de chip no se enfrenta a este problema de oclusión.

Se ha desarrollado, producido y sometido a prueba una columna representativa con los siguientes parámetros:

- Resina de intercambio - AG-1 X8 (200-400 de malla) – Volumen de la columna – 2,2  $\mu$ l.

- Volumen de exclusión dejado por el disolvente < 1  $\mu$ l.

- Carga hasta 800 mCi de  $^{18}\text{F}$ - (99,5% de eficacia de atrapamiento) a partir de 1,8 ml de agua objetivo.

- Eficacia de liberación – 92,7% con 20  $\mu$ l de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  0,05 M.

2) Características de diseño del chip de reactor a gran escala: Debido al aumento de volumen de la columna de intercambio iónico, que necesita bajos volúmenes en  $\mu$ l para la elución del ión  $[\text{F-18}]$ , se requiere una cámara de reacción mayor en comparación con el bucle de reacción de tamaño de nanolitros de los diseños anteriores. Además, es necesario que el volumen de la cámara sea igual al volumen de elución, lo que no permite el uso de diseños en bucle o serpentin.

Tal como se muestra en la figura 1, se emplea una cámara de reacción en forma de un cilindro ancho y corto, es decir, una cámara de reacción con forma de moneda. Una cámara de reacción de este tipo puede tener 250  $\mu$ m de altura y de 5 a 7 mm de diámetros, por ejemplo; y puede configurarse en diferentes tamaños según se desee para diferentes volúmenes y rendimientos objetivos.

El mezclado de los reactivos y las disoluciones en la cámara de reacción del dispositivo microfluídico puede lograrse usando varios métodos diferentes. En la figura 2 y en la figura 3 se ilustran ejemplos de tales diseños de mezclador activo que pueden usarse.

5 En una variación particular, el diseño de la cámara de reacción con forma de moneda es tal que puede contener o mantener el volumen de disolvente y reactivo necesario para eluir 300 mCi de fluoruro fuera de la columna. Además, dependiendo de la aplicación deseada y del rendimiento deseado, puede aumentarse significativamente la anchura o sección transversal de los canales para facilitar o acelerar el flujo y, por consiguiente, aumentar el rendimiento de procesamiento del dispositivo.

10 Por ejemplo, en un experimento que emplea una columna y una cámara de reacción de 10  $\mu\text{l}$  de volumen, se llenó esta última con de 400 a 500 mCi de [F-18]fluoruro y se eluyó mediante una disolución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  0,05 M. Por consiguiente, el ejemplo demuestra que es posible reducir el volumen de la cámara de reacción con el fin de acelerar las etapas de intercambio de disolvente.

15 La evaporación de disolvente y el llenado cerrado requieren medios para facilitar que se logren estos procesos en un periodo de tiempo práctico porque en la escala microfluídica el gran volumen (microlitros) de la cámara de reacción puede mantener estos "volúmenes relativamente grandes". En una solución particular tal como se describe en el presente documento, un orificio de ventilación está colocado por encima de la cámara de reacción que consiste en un radiador que está separado de la cámara de reacción. En una configuración particular, un orificio de ventilación configurado por encima de la cámara de reacción comprende un radiador que está dimensionado con canales de  $250 \times 250 \times 10^{-6}$  m que está separado de la cámara de reacción por una membrana permeable a los gases de 20 100  $\mu\text{m}$ .

La aplicación de un vacío a este orificio de ventilación permite la rápida eliminación de gas de la cámara de reacción cuando es necesario que esta última se llene con fluido. Además, durante la evaporación, el procedimiento permite la eliminación de los vapores del disolvente. Como resultado de esta configuración particular, puede acelerarse el proceso de evaporación, y el procedimiento también reduce la presión de vapor permitiendo la eliminación de 25 disolventes a temperaturas inferiores. La reducción de la presión de vapor reduce parte de la tensión sobre las válvulas cerradas durante las etapas de evaporación. En cierta configuración, el orificio de ventilación puede configurarse con dos o más extremos abiertos con el fin de permitir el lavado de los vapores que pueden condensarse en el interior y permite la eliminación de los vapores fuera del chip, por ejemplo, aplicando un gas tal como gas nitrógeno.

30 Aunque la configuración que comprende un orificio de ventilación colocado por encima de la cámara de reacción es una disposición preferida, la fabricación del chip con el orificio de ventilación por debajo de la cámara de reacción (como parte de la capa de control) puede ser más fácil. Se ha demostrado que ambas disposiciones de los orificios de ventilación por encima o por debajo de la cámara de reacción son factibles. Además, en ciertos experimentos, se observó que las tasas de llenado cerrado eran similares en ambos casos. Sin embargo, se encontró que la 35 evaporación de disolvente, aunque se facilita significativamente usando ambas configuraciones del orificio de ventilación, era menos eficaz con la ubicación inferior del orificio de ventilación puesto que, en esta configuración particular, se condensaba una cantidad significativa de vapores en el techo de la cámara de reacción.

40 En una realización preferida del dispositivo, se usan válvulas dobles en el chip microfluídico. Sin embargo, dependiendo de la configuración y la eficacia de funcionamiento deseadas y de la reacción particular empleada, pueden emplearse múltiples válvulas, tales como válvulas triples en serie. Además, puede configurarse en el dispositivo la combinación de múltiples válvulas; es decir, empleando válvulas neumáticas en combinación con 45 válvulas mecánicas y otras válvulas microfluídicas usadas en la técnica. Una combinación de múltiples válvulas de este tipo puede incluir, por ejemplo; tres válvulas mecánicas, dos válvulas mecánicas y una válvula neumática, dos válvulas neumáticas y una válvula mecánica, etc., pudiéndose configurar todas las combinaciones en diferentes secuencias.

50 En particular, se observó que incluso aplicándose el orificio de ventilación de vacío en el procedimiento, pueden generarse ráfagas de alta presión dentro de la cámara de reacción. Se observó que las ráfagas de alta presión eran de fuerza suficiente como para empujar a la apertura de válvulas individuales durante una fracción de segundo. En tal caso, mediante el empleo de válvulas dobles, si hay cualquier contrapresión tras la válvula cerrada, tal válvula puede cerrarse de nuevo tras haberse abierto brevemente sin pérdida de presión dentro de la cámara de reacción. Alternativamente, cuando hay presiones significativamente más bajas generadas tras una única válvula, puede escapar algo de líquido o disolución de la cámara de reacción que, a su vez, puede empujar adicionalmente o 55 mantener la válvula abierta. Por consiguiente, la contrapresión tras las (primeras) válvulas que rodean a la cámara de reacción puede lograrse teniendo un segundo conjunto de válvulas colocadas a corta distancia del primer conjunto de válvulas.

En otra realización del dispositivo microfluídico de la presente solicitud, se proporciona un dispositivo microfluídico que comprende canales de entrada y salida curvados para la elución eficaz de productos, disoluciones y/o disolventes de la cámara de reacción. Se ha observado que cuando la disolución o el disolvente eluyente entra y sale de la cámara a través de canales que están configurados para ser sustancialmente perpendiculares a la

- 5 tangente, se queda atrás una cantidad significativa de la disolución o el producto tras la transferencia de la disolución. Alternativamente, una transferencia completa y eficaz de disoluciones o productos requiere invariablemente una cantidad significativa de disolvente para lavar o eluir la disolución o producto de la cámara de reacción. Sin embargo, se observó que empleando una configuración o diseño que tiene canales de entrada y salida curvados, la disolución de elución sigue una trayectoria a lo largo de la pared alejada de la cámara de reacción y, por consiguiente, la configuración que tiene canales de entrada y salida curvados permite la recogida o retirada de producto usando volúmenes significativamente más pequeños de disolventes.
- 10 En ciertas realizaciones, se determinó que diseñar el/los canal(es) de salida ligeramente más estrechos que el/los canal(es) de entrada permite la acumulación de contrapresión dentro de la cámara durante el proceso de elución, lo que da como resultado un aumento en la eficacia de elución o recogida de producto de la cámara de reacción.
- 15 En ciertas realizaciones, se determinó que una configuración de colector de 6 canales para la introducción de diversos reactivos, disolventes y disolución permitirá que los reactivos, disolventes y disolución entren en la cámara de reacción desde 6 direcciones simultáneamente y, en consecuencia, conduce a un mezclado más rápido y más eficaz, lo que conduce a tiempos de procesamiento y reacción más cortos.
- 20 En un aspecto particular de la solicitud, la introducción simultánea de líquido puede lograrse teniendo longitudes de trayectoria iguales en la red de canales desde el origen del colector hasta cada apertura o entrada a la cámara de reacción. En una variación, el proceso también puede facilitarse teniendo una válvula o un conjunto de válvulas en la fuente o entrada al colector y un segundo conjunto de válvulas en las admisiones o entradas de los canales a la cámara. En esta variación particular, la configuración permite que el colector se llene en primer lugar con el disolvente o la disolución deseados antes de liberar la disolución o el fluido al interior de la cámara de reacción.
- 25 3) Funcionamiento del chip: Tal como se observó anteriormente, el diseño y la configuración del chip resultante son significativamente diferentes de los del chip de FDG conocido. Por consiguiente, el flujo del proceso de reacción y los procedimientos de procesamiento requieren nuevos métodos de funcionamiento. Por ejemplo, el mezclado de la disolución y los reactivos en la cámara de reacción requiere diferentes métodos y procedimientos puesto que no son factibles diseños de reactor basados en bucles.
- En una realización particular, en la figura 1 puede ilustrarse el procedimiento para el proceso de síntesis de FDG empleando las diversas configuraciones y elementos para el dispositivo microfluídico de la presente solicitud.
- 30 La figura 1 muestra un chip con un reactor con forma de moneda. Las válvulas se representan mediante rectángulos. Todos los canales de entrada/salida son del mismo tamaño, excepto la entrada más grande para el agua (elución de producto). La disolución distribuida a través del colector se desplaza la misma distancia desde el origen hasta la cámara a través de los 6 orificios.
- a) Se hace pasar la disolución diluida de [F-18] a través de la columna fuera de chip y queda atrapada por la resina fuera de chip. En una variación particular ilustrada anteriormente, el proceso se controla mediante válvulas en chip en canales cortos que conectan la fuente de [F-18] a la columna y esta última al vial de recogida para H<sub>2</sub><sup>18</sup>O.
- 35 b) La disolución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> enviada a través del chip y controlada mediante válvulas en chip se hace pasar entonces a través de la columna de intercambio iónico fuera de chip para eluir [F-18] directamente al reactor en el chip.
- 40 c) Entonces puede evaporarse el agua, dejando sales de K<sup>18</sup>F y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> junto con algo de humedad residual. Puede usarse el orificio de ventilación de vacío en esta y todas las etapas de evaporación posteriores. Como resultado de este procedimiento, el vapor de agua sale permanentemente del chip en lugar de permanecer condensado en la matriz del chip.
- d) Con el fin eliminar esta humedad formando un azeótropo con MeCN y solubilizar K<sup>18</sup>F en disolventes orgánicos, la cámara puede llenarse con una disolución, tal como disolución de MeCN de Kryptofix®222, seguido por evaporación de disolvente.
- 45 e) Puede introducirse triflato de manosa en el reactor a través del colector de 6 orificios. El accionamiento del mezclador a una temperatura elevada permite la fluoración eficaz. Alternativamente, también se ha demostrado que puede lograrse la fluoración a temperaturas ambiente.
- f) Tras la finalización de la reacción de fluoración, el disolvente puede eliminarse parcialmente mediante evaporación. Si MeCN se evapora completamente, [F-18]FTAG forma un residuo aceitoso espeso distribuido uniformemente por todo el reactor. El residuo es muy difícil de disolver en una disolución acuosa en la siguiente etapa.
- 50 g) Puede introducirse una disolución de HCl 3 N en el reactor vacío a la mitad a través de un canal hasta que el reactor esté lleno. El mezclado eficaz con la disolución de MeCN de [F-18]FTAG se logra rápidamente puesto que se facilita en la superficie de contacto de dos disoluciones mediante remoción que resulta de la desgasificación de CO<sub>2</sub> a partir de una reacción ácido-base (con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). El calentamiento de la mezcla de reacción a aproximadamente
- 55

60°C seguido por una temperatura de aproximadamente 75°C, permite que avance la hidrólisis hasta el final mediante eliminación gradual (aunque rápida) de MeCN. Este procedimiento da como resultado una disolución acuosa de [F-18]FDG.

5 h) En ciertas realizaciones del procedimiento, pueden realizarse dos métodos para recoger el producto de la cámara de reacción tras la desprotección:

10 i. El lavado del producto a través del canal de salida tangencial introduciendo agua en el reactor a través de otro canal tangencial permite que el flujo siga la trayectoria a lo largo de la pared alejada de la cámara. Aunque 1-3 volúmenes de reactor de agua pueden ser suficientes para completar la recogida del producto, actualmente se emplean volúmenes de elución mayores debido a las canalizaciones fuera de chip extensas que el producto sigue después. En esta configuración particular, se ha demostrado experimentalmente que este procedimiento es el más eficaz.

15 ii. En un procedimiento alternativo, la cámara de reacción puede drenarse en un procedimiento de dos etapas. En la primera etapa, el cierre de la salida del radiador enviará presión de N<sub>2</sub> al reactor a través de la membrana permeable a los gases. Esta presión forzarán al producto a salir de la cámara de reacción hacia el único canal de salida abierto. Si al mismo tiempo se activa la mezcladora representada en la figura 3, el procedimiento ayudará a dirigir la disolución de producto hacia el canal de salida y fuera de la cámara de reacción, dejando gotitas (o residuos pequeños, en vez de regiones) de disolución de producto. En la segunda etapa, la cámara de reacción se llena con agua y se eluye de manera forzada bajo presión tal como se describió anteriormente.

20 i) Toda el agua que contiene producto puede hacerse pasar a través de un cartucho de purificación fuera de chip similar al usado en la síntesis a gran escala (que contiene varias partes que atrapan Kryptofix® y fluoruro y HCl neutralizante). Alternativamente, la disolución de producto puede suministrarse a un vial que contiene disolución de KHCO<sub>3</sub> 2 M para neutralizar HCl. El contenido del vial se hace pasar posteriormente a través de una columna de alúmina dando como resultado [F-18]FDG radiopuro al 99,3%.

#### 4) Mezcladores para el reactor:

25 a) El mezclado del contenido de la cámara de reacción puede lograrse accionando el canal cerrado redondo plano grande por debajo de la cámara de reacción a una cierta frecuencia, tal como se ilustra en la figura 2. La figura 2 muestra una cámara de reacción a microescala con una mezcladora ascendente. Usando este procedimiento y configuración, pueden abordarse varios problemas y consideraciones para formar un dispositivo eficaz:

30 i. Cuando se emplea la ubicación del orificio de ventilación inferior, hay menos espacio disponible en el canal de control para el radiador de evaporación.

ii. En la fabricación del dispositivo, la membrana entre el canal de control y la cámara de reacción puede ser inestable durante el curado final del chip debido a la gran razón de área superficial/grosor.

iii. Puede quedar algo de producto en el reactor tras la elución final.

iv. Puede ser necesario optimizar la eficacia del mezclado.

35 v. Con el fin de retirar por lavado el producto del reactor, puede requerirse introducir agua en el lado del reactor opuesto a la tubería de salida.

40 b) Estos problemas anteriores se abordan eficazmente añadiendo un canal en serpentín cerrado a la capa de control por debajo de la cámara de reacción. Cuando la configuración del dispositivo se fabrica para formar el lugar del orificio de ventilación de vacío en la ubicación inferior, la configuración forma un "radiador doble". El canal cerrado lleno de aceite puede usarse como mezclador, que puede introducir ondas en el reactor pulsando la presión aplicada a este canal. Esta configuración puede proporcionar también un mecanismo adicional para la retirada del producto del reactor, en el caso en el que las mismas ondas orientadas hacia el canal de salida actúan mientras se acumula presión dentro del reactor aplicando N<sub>2</sub> al orificio de ventilación en lugar de vacío. Tal como se describió anteriormente, el sistema de radiador doble se ilustra en la figura 3. La figura 3 muestra una mezcladora de radiador integrado con un evaporador de radiador.

45 c) También puede concebirse un tercer tipo de mecanismo de mezclado, y tal configuración no requiere características adicionales. Un análisis del procedimiento para la preparación de FDG sugiere que la etapa de mezclar las dos disoluciones sólo se requiere en la etapa de hidrólisis. Es decir, en el resto de las etapas cuando se introduce una disolución de reactivo en la cámara de reacción, el resto de los reactivos ya están distribuidos por toda la cámara en forma sólida, y no se requiere una etapa de mezclado significativo. El mezclado de la disolución de FTAG con HCl en esta etapa puede "promoverse químicamente" mediante generación de CO<sub>2</sub> vigorosa a partir de una reacción ácido-base en la superficie de contacto de dos disoluciones. En esta etapa de mezclado, el procedimiento produce agitación o remoción significativa que, a su vez, da como resultado un rápido mezclado de las dos disoluciones. Se ha demostrado experimentalmente que en esta etapa, la evaporación de la disolución de FTAG hasta la sequedad seguido por introducción de HCl conduce a la precipitación de sólidos, lo que puede

superarse fácilmente mediante cualquier tipo de mezclado activo.

d) En un aspecto particular, el cuarto asistente de mezclado puede emplearse conjuntamente con la reacción de autoagitación en la parte (c), anterior. En un ejemplo, puesto que el acetonitrilo se evapora de la disolución de FTAG en una cámara de reacción cerrada, la forma de moneda de esta última permite que sus superficies planas se hundan a medida que se reduce el volumen de la disolución. En este procedimiento, se crea un vacío dentro de la cámara de reacción. Cuando se abre(n) la(s) válvula(s) en el canal de salida de ácido, la superficie elastomérica restablece su forma y volumen de la cámara retirando rápidamente el ácido dentro de la cámara de reacción. La velocidad y el flujo rápido de la segunda disolución al interior de la cámara de reacción promueven prácticamente el mezclado instantáneo de dos o más disoluciones.

e) En otro aspecto, un mecanismo de mezclado diferente utiliza las propiedades elásticas del material del que se fabrica el chip. Este mecanismo de mezclado puede aplicarse a reacciones en las que el mezclado de las disoluciones no está implicado en una reacción de autoagitación vigorosa. En este procedimiento particular, la cámara de reacción puede llenarse con un reactivo de la reacción hasta aproximadamente la mitad del volumen de la cámara, y la introducción posterior del segundo reactivo llena el espacio vacío de la mitad restante de la cámara. La agitación o el mezclado de las disoluciones puede lograrse mediante un pulsado programado de la presión en el canal de flujo que se usa para introducir el segundo reactivo, permaneciendo abierta la válvula en ese canal. Con este procedimiento, la cámara elástica se expande y vuelve elásticamente a su forma original a la frecuencia de pulsado. En este mecanismo de pulsado, el contenido de la cámara se retirará de la cámara de reacción y entonces se devolverá de nuevo a la cámara de reacción rápidamente, con la frecuencia del pulso, dando como resultado un mezclado rápido y completo. Una vez completado el mezclado deseado de la disolución, la(s) válvula(s) del canal puede(n) cerrarse con respecto a la cámara de reacción. Se ha demostrado y validado este método de mezclado satisfactoriamente.

f) En otro aspecto del procedimiento de mezclado, puede usarse el colector usado para la introducción simultánea de una disolución en la cámara a partir de 6 direcciones también para un mezclado eficaz y más pasivo de las disoluciones con sólidos depositados en la cámara de reacción.

En una variación del dispositivo anterior, la cámara está diseñada para tener 250  $\mu\text{m}$  de altura con un diámetro de al menos 5 mm. En otra variación, la cámara tiene un volumen de contención de al menos 5  $\mu\text{l}$ . En una variación particular del dispositivo, la columna está configurada para estar fuera de chip.

En un aspecto, la columna está diseñada para una aplicación de empaquetamiento previo y está configurada en un cartucho modular. Opcionalmente, la columna fuera de chip puede incorporarse en un módulo portador. Tal como se emplea en el presente documento, la columna puede ser una columna intercambiable o desechable que está configurada para montarse en un cartucho modular. En cierto aspecto, el cartucho modular puede ser intercambiable o desechable.

En otro aspecto, se proporciona el dispositivo anterior en el que al menos una de las válvulas neumáticas comprende un conjunto de válvulas dobles configuradas en serie y estando configuradas las válvulas dobles para estar en proximidad cercana entre sí.

En ciertas configuraciones del diseño del chip, las válvulas dobles están configuradas en todos los canales de entrada y salida que están en comunicación de fluido con la cámara de reacción. En ciertos diseños del dispositivo, los canales de entrada y salida son curvilíneos para optimizar la eficacia de flujo de líquido, reactivos y producto. El diseño curvado de los canales de entrada y salida, en contraposición a un diseño sustancialmente perpendicular, permite un flujo máximo de fluido y minimiza la cantidad de reactivos o productos que pueden quedar en la cámara cuando se eluye o lava con un fluido, tal como un disolvente. En la mayoría de los casos estudiados experimentalmente, todas las orientaciones de canales con ángulos obtusos o agudos con respecto a la tangente dieron como resultado eluciones más eficaces que una orientación de 90 grados. En ciertas configuraciones, los canales de entrada están configurados para ser más anchos que los canales de salida para aumentar la eficacia de flujo de salida de la cámara. En ciertas configuraciones, los canales de entrada se forman para que sean al menos aproximadamente el 3%, de manera preferible aproximadamente el 5% o de manera preferible aproximadamente el 10% o más, más anchos que los canales de salida.

En una variación particular del dispositivo, el dispositivo comprende además un orificio de ventilación que comprende al menos dos extremos abiertos y configurado para ser adyacente a la cámara de reacción para la evaporación de disolvente desde la cámara de reacción. En una variación, el orificio de ventilación está configurado por encima de la cámara de reacción.

En otra variación de la configuración del orificio de ventilación, el orificio de ventilación puede fabricarse en el chip para configurarse por debajo de la cámara, y el orificio de ventilación puede comprender parte de la capa de control del chip. En diseños particulares, el chip puede fabricarse para formar orificios de ventilación que están por encima y también por debajo de la cámara.

En otra variación particular del dispositivo, el orificio de ventilación comprende un radiador de canales separados de la cámara de reacción por una membrana permeable a los gases. En otra variación, el dispositivo comprende

además un orificio de ventilación usado para la evaporación a vacío de disolventes a través de una membrana permeable a los gases. En la variación anterior del dispositivo, cuando se hace funcionar el dispositivo con un vacío dentro del orificio de ventilación, se permite un rápido llenado cerrado de líquidos o disoluciones al interior de la cámara de reacción.

- 5 En una variación particular del dispositivo, el orificio de ventilación está configurado para proporcionar un vacío para llevar a cabo evaporaciones de disolventes a presiones por debajo de la presión de vapor del disolvente para eliminar el fallo de la válvula por sobrepresión. En otro aspecto del dispositivo, el orificio de ventilación está configurado con un vacío dentro del orificio de ventilación que permite un mezclado altamente eficaz acelerando el fluido de entrada que resulta de un aumento del diferencial de presión entre la cámara de reacción y su exterior. Se observa que el aumento en las eficacias que resulta de la configuración y el funcionamiento del orificio de ventilación anterior proporciona eficacias operacionales significativas en el procedimiento.

Aún en otro aspecto del dispositivo anterior, el dispositivo comprende además dos o más entradas de canal a la cámara de reacción en ángulos distintos de aproximadamente 90 grados que dan como resultado un aumento de la eficacia de la retirada o elución de producto de la cámara de reacción.

- 15 La membrana permeable a los gases está hecha de un material que es permeable a los gases y al mismo tiempo sustancialmente impermeable a los líquidos. En la presente aplicación de la membrana, la membrana es sustancialmente impermeable a un líquido pero es permeable al gas del mismo líquido. Además, el material es sustancialmente inerte a los reactivos, disolventes, reactantes y temperaturas de reacción usadas en el procedimiento; es decir, no está implicado en reacciones con estos agentes, ni reacciona con o se descompone en presencia de los materiales reactivos.

Aún en otra variación del dispositivo descrito anteriormente, el orificio de ventilación comprende al menos dos extremos abiertos para eliminar vapores del chip. En una variación de lo anterior, el orificio de ventilación está configurado por debajo de la cámara de reacción. En otra variación, el orificio de ventilación comprende un radiador que tiene múltiples canales y están separados de la cámara de reacción por una membrana permeable a los gases.

- 25 En un aspecto particular, el radiador comprende  $250 \times 250 \times 10^{-6}$  m canales que están separados de la cámara por una membrana permeable a los gases de 100  $\mu\text{m}$ .

En otra variación del dispositivo, el colector comprende canales de entrada de al menos 6 orificios conectados a la cámara de reacción. En cierta variación del dispositivo, el colector comprende canales de entrada de al menos 2, 3, 4, 5, 6 o más orificios conectados a la cámara de reacción. Aún en otra variación, la longitud de los canales que se extienden desde el colector hasta cada uno de los orificios que se abren en la cámara es sustancialmente igual.

- 30 En cierta configuración, los canales de entrada de múltiples orificios permiten la introducción simultánea de reactivos o disolución en la cámara que da como resultado un mezclado más rápido con superior eficacia, lo que permite que avancen las reacciones y proporcionen tiempos de reacción globales más cortos. En ciertas configuraciones del chip, se proporciona una válvula o un conjunto de válvulas en la fuente del colector y una segunda válvula o conjunto de dobles válvulas cerca del orificio de entrada a la cámara. En esta configuración particular, pueden introducirse reactivos y/o disolventes para llenar el colector antes de que los reactivos y/o disolventes se liberen a la cámara de reacción.

En una variación particular del dispositivo anterior, el dispositivo tiene aproximadamente  $20 \times 20 \times 4$  mm de tamaño. En otra variación, el dispositivo tiene aproximadamente  $25 \times 25 \times 5$  mm. Además, el dispositivo puede comprender además un canal de control cerrado plano configurado con la cámara de reacción para mezclar el contenido de la cámara de reacción. En una variación de lo anterior, el canal cerrado forma una mezcladora ascendente configurada con la cámara de reacción. En otra variación, el dispositivo comprende además un canal en serpentín cerrado hacia el canal de control configurado bajo la cámara de reacción para mezclar el contenido de la cámara de reacción. Aún en otra variación, el dispositivo comprende además un canal en serpentín cerrado bajo la cámara de reacción, y configurado junto con el orificio de ventilación para formar un radiador doble para mezclar el contenido de la cámara de reacción.

- 40 En otra realización, se proporciona un dispositivo microfluídico integrado, automático para realizar reacciones químicas y para procesar productos de reacción, comprendiendo el dispositivo:

un chip de reacción química que comprende:

- 50 un sustrato que comprende una red microfluídica de canales de flujo para mover reactivos, disolventes y productos a través del chip; una cámara de reacción sustancialmente en forma de moneda para introducir reactivos y disolventes para realizar la reacción química, comprendiendo la cámara al menos un canal de entrada configurado para estar en comunicación de fluido con al menos un canal de flujo para introducir reactivos y disolventes en la cámara, y al menos un canal de salida para transferir una disolución que comprende reactivo y producto desde la cámara;
- 55 un colector que comprende canales de entrada de múltiples orificios y válvulas, configurado para controlar el flujo de un reactivo y/o un disolvente, en comunicación de fluido con la cámara de reacción;

una bomba interconectada operativamente y en comunicación de fluido con el canal de flujo para bombear reactivos, disolventes y productos a través del canal de flujo y el chip;

5 una columna de cromatografía a microescala para aislar o purificar reactivos usados para realizar la reacción química, en el que la columna está integrada con el chip y configurada con canales de entrada y canales de salida de columna para que el flujo de fluido introduzca reactivos y/o disolventes en la columna y desde la columna hasta al menos un canal de flujo hacia la cámara de reacción, y en el que el flujo de líquido al interior de la columna está controlado mediante válvulas en chip; y

al menos dos válvulas en chip para controlar el flujo de reactivos, disolventes y productos entre la columna, los canales de flujo, el colector y la cámara de reacción en el dispositivo microfluídico.

10 En una variación del dispositivo anterior, la reacción química forma compuestos radiofarmacéuticos marcados con cualquier elemento radiactivo médicamente útil, tal como cromo-51, cobre-64, yodo-131, iridio-192, molibdeno-99, fósforo-32, samario-153, tecnecio-99, itrio-90, galio-67, yodo-123, talio-201, carbono-11, nitrógeno-13, oxígeno-15 y flúor-18.

15 En una variación del dispositivo anterior, la reacción química forma compuestos radiofarmacéuticos marcados con <sup>18</sup>F. En otra variación, los compuestos marcados con <sup>18</sup>F se seleccionan del grupo que consiste en 2-desoxi-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucosa ([<sup>18</sup>F]-FDG), 3'-desoxi-3'-[<sup>18</sup>F]-fluorotimidina ([<sup>18</sup>F]-FLT), 2-desoxi-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucosa ([<sup>18</sup>F]-FDG), 3'-desoxi-3'-[<sup>18</sup>F]-fluorotimidina ([<sup>18</sup>F]-FLT), 9-(4-[<sup>18</sup>F]fluoro-3-(hidroximetil)butil)guanina ([<sup>18</sup>F]-FHBG) y 2-(1-{6-[(2-[<sup>18</sup>F]fluoroetil)(metil)amino]-2-naftil]etilidin)malononitrilo ([<sup>18</sup>F]-FDDNP).

20 En un aspecto particular del dispositivo anterior, la columna de cromatografía es una columna de resina para atrapar [<sup>18</sup>F]- de una disolución de agua objetivo que contiene iones F-18 fluoruro (para aumentar la concentración de iones F-18 fluoruro en la mezcla de reacción posterior). En otra variación, la columna está configurada para atrapar al menos 100 microCi de F-18 fluoruro.

25 En una realización particular, la columna está configurada para atrapar al menos 150 microCi; preferiblemente al menos 250 microCi, más preferiblemente al menos 100 miliCi, al menos 200 miliCi o al menos 300 miliCi de iones F-18 fluoruro. En un experimento particular, tal columna atrapaba 870 mCi de F-18.

30 Aún en otra variación del dispositivo anterior, la columna está configurada para estar fuera de chip. En una variación particular de lo anterior, se pone en contacto un compuesto precursor de triflato con una disolución de F-18 fluoruro en la cámara de reacción para formar un derivado de F-18 fluoruro. En otro aspecto del dispositivo anterior, la cámara de reacción está configurada para contener un volumen suficiente de disolvente para eluir aproximadamente 300 mCi de [<sup>18</sup>F] fluoruro de la columna y al interior de la cámara de reacción

35 En otra variación del dispositivo anterior, el dispositivo está configurado para preparar al menos 5 dosis del compuesto radiofarmacéutico a partir de un ciclo de procedimiento de 5 minutos individual. En otra variación, los canales de entrada y salida de la columna para suministrar el agua eluyente al interior de la cámara de reacción son al menos un 5% más anchos que los otros canales en el dispositivo. Aún en otra variación, el colector comprende canales de entrada de al menos 6 orificios conectados a la cámara de reacción. En una variación particular, la longitud de los canales que se extienden desde el colector hasta cada uno de los orificios que se abren en la cámara es sustancialmente igual.

En otra variación del dispositivo anterior, el dispositivo está configurado para preparar al menos de 3 a 20 dosis del compuesto radiofarmacéutico a partir de un ciclo de procedimiento individual que oscila desde 3 hasta 20 minutos.

40 En una configuración particular, el dispositivo tiene aproximadamente 20 x 20 x 4 mm de tamaño.

45 En un aspecto del dispositivo anterior, el dispositivo comprende además un canal de control cerrado plano configurado con la cámara de reacción para mezclar el contenido de la cámara de reacción. En una variación particular del dispositivo anterior, el dispositivo comprende además un canal en serpentín cerrado bajo la cámara de reacción, y configurado junto con el orificio de ventilación para formar un radiador doble para mezclar el contenido de la cámara de reacción.

En un aspecto, un blindaje o carcasa que es impermeable a la radiactividad que emana de los emisores de positrones y gamma empleados en el dispositivo anterior reviste el dispositivo. Tal carcasa puede ser de cualquier material que bloquee suficientemente la radiación, tal como plomo, tungsteno o compuestos o amalgamas de estos y otros elementos.

50 Aunque la presente invención se ha descrito en detalle con referencia a realizaciones y aspectos y variaciones específicos, un experto en la técnica reconocerá que modificaciones y mejoras están dentro del alcance de la invención, tal como se expone en las reivindicaciones a continuación.

#### Bibliografía:

1) Multistep Synthesis of a Radiolabeled Imaging Probe Using Integrated Microfluidics. Hsian-Rong Tseng, *et al.*

Science, 2005, 310, 1793-1796.

- 2) A Nanoliter Rotary Device for Polymerase Chain Reaction. Liu, J.; Enzelberger, M.; Quake, S. *Electrophoresis*, 2002, 23, 1531-1536.
- 3) From Micro to Nanofabrication with Soft Materials. Quake, S.; Scherer, A. *Science*, 2000, 290, 1536-1540.
- 5 4) Monolithic Microfabricated Valves and Pumps by Multilayer Soft Lithography. Unger, M. A.; Chou, H.-P.; Thorsen, T.; Scherer, A.; Quake, S. R. *Science*, 2000, 288, 113-116.
- 5) Gas Sorption, Diffusion, and Permeation in Poly(dimethylsiloxane). Merkel, T.C.; Bondar, V. I.; Nagai, K.; Freeman, B. D.; Pinnau, I. *J. Polym. Sci., Part B: Polymer Physics*, 2000, 38, 415-434.
- 10 6) Rapid Prototyping of microfluidic Systems in Poly(dimethylsiloxane). Duffy, D. C.; McDonald, J. C.; Schueller, O. J. A.; Whitesides, G. M. *Anal. Chem.* 1998, 70, 4974-4984.
- 7) A Microfluidic Device for Conducting Gas-Liquid-Solid Hydrogenation Reactions. Kobayashi, J.; Mori, Y.; Okamoto, K.; Akiyama, R.; Ueno, M.; Kitamori, T.; Kobayashi, S. *Science*, 2004, 304, 1305-1308.
- 8) Size-Controlled Growth of CdSe Nanocrystals in Microfluidic Reactors. Chan, E. M.; Mathies, R. A.; Alivisatos, A. P. *Nano Lett.* 2003, 3, 199-201.
- 15 9) Method for Fabrication of Microfluidic Systems in Glass. Stjernström, M.; Roeraade, J. J. *Micromech. Microeng.* 1998, 8, 33-38.
- 10) Extraction of [<sup>18</sup>F]Fluoride from [<sup>18</sup>O]Water by a Fast Fibrous Anion Exchange Resin. Jewett, D. M.; Toorongian, S. A.; Bachelor, M. A.; Kilbourn, M. R. *Appl. Radiot. Isot.* 1990, 41, 583-586.

**REIVINDICACIONES**

1. Dispositivo microfluídico integrado, automático que comprende:  
un chip de reacción química que comprende:  
un sustrato que comprende una red microfluídica de canales de flujo; y
- 5 una cámara de reacción cilíndrica que tiene una razón de diámetro con respecto a altura mayor de aproximadamente 3 y que comprende al menos un canal de entrada y un canal de salida, estando configurada la cámara de reacción para estar en comunicación de fluido con al menos un canal de flujo;  
caracterizado por:
- 10 un orificio de ventilación que comprende al menos dos extremos abiertos y configurado para ser adyacente a la cámara de reacción para la evaporación de disolvente desde la cámara de reacción, comprendiendo el orificio de ventilación un radiador de canales separados de la cámara de reacción por una membrana permeable a los gases.
2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el chip comprende además:  
un colector que comprende canales de entrada de múltiples orificios y válvulas configuradas para controlar el flujo de un reactivo y/o un disolvente en comunicación de fluido con la cámara de reacción;
- 15 una bomba interconectada operativamente y en comunicación de fluido con el canal de flujo para bombear fluidos a través del canal de flujo;  
y comprendiendo además el dispositivo;  
una columna a microescala integrada con el chip y configurada para el flujo de líquido desde la columna hasta al menos un canal de flujo, y controlándose el flujo de fluido al interior de la columna mediante válvulas en chip; y
- 20 al menos dos válvulas en chip para controlar el flujo de fluido en el dispositivo microfluídico.
3. Dispositivo según la reivindicación 2, en el que la cámara está diseñada para tener 250  $\mu\text{m}$  de altura con un diámetro de al menos 5 mm.
4. Dispositivo según la reivindicación 2, en el que la cámara tiene un volumen de contención de al menos 5  $\mu\text{l}$ .
5. Dispositivo según la reivindicación 2, en el que la columna está configurada para estar fuera de chip.
- 25 6. Dispositivo según la reivindicación 2, en el que al menos una de las válvulas en chip comprende un conjunto de válvulas dobles configuradas en serie y en proximidad cercana entre sí, siendo las válvulas dobles dos válvulas configuradas consecutivamente y en una proximidad entre sí de aproximadamente 300 micrómetros, y estando configuradas para ser válvulas de "reserva".
- 30 7. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el orificio de ventilación está configurado por encima de la cámara de reacción.
8. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el orificio de ventilación comprende al menos dos extremos abiertos configurados para eliminar vapores del chip.
9. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el orificio de ventilación está configurado por debajo de la cámara de reacción.
- 35 10. Dispositivo según la reivindicación 2, en el que el colector comprende canales de entrada de al menos 6 orificios conectados a la cámara de reacción.
11. Dispositivo según la reivindicación 2, en el que la longitud de los canales que se extienden desde el colector hasta cada uno de los orificios que se abren hacia la cámara es sustancialmente igual.
12. Dispositivo según la reivindicación 2, que comprende:
- 40 dos o más entradas de canal a la cámara de reacción en ángulos obtusos o agudos con respecto a una tangente de la cámara de reacción; y  
válvulas dobles configuradas en todos los canales de entrada y salida que están en comunicación de fluido con la cámara de reacción;  
en el que:
- 45 los canales de entrada y salida son curvilíneos; y

los canales de entrada están configurados para ser más anchos que los canales de salida.

13. Dispositivo según la reivindicación 2, que comprende además un canal de control cerrado plano configurado con la cámara de reacción para mezclar el contenido de la cámara de reacción.
- 5 14. Dispositivo según la reivindicación 13, en el que el canal cerrado forma una mezcladora ascendente configurada con la cámara de reacción.
15. Dispositivo según la reivindicación 13, que comprende además un canal en serpentín cerrado hacia el canal de control configurado bajo la cámara de reacción para mezclar el contenido de la cámara de reacción.
- 10 16. Dispositivo según la reivindicación 9, que comprende además un canal en serpentín cerrado bajo la cámara de reacción, y configurado junto con el orificio de ventilación para formar un radiador doble para mezclar el contenido de la cámara de reacción.
17. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que la cámara de reacción tiene una razón de diámetro con respecto a altura mayor de aproximadamente 10.
18. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el chip de reacción química está fabricado de material elastomérico y comprende además medios para aplicar pulsos de presión a los canales de entrada.
- 15 19. Método de síntesis de compuestos químicos que comprende proporcionar un chip de reacción química que comprende:
- un sustrato que comprende una red microfluídica de canales de flujo; y una cámara de reacción cilíndrica que tiene una razón de diámetro con respecto a altura mayor de aproximadamente 3 y que comprende al menos un canal de entrada y un canal de salida, estando configurada la cámara de reacción para estar en comunicación de fluido con al
- 20 menos un canal de flujo;
- hacer pasar al menos una disolución de reactante a la cámara de reacción a través de al menos un canal de entrada;
- retirar una disolución de producto de la cámara de reacción a través de al menos un canal de salida, y caracterizado por:
- 25 aplicar un vacío a la cámara de reacción a través de un orificio de ventilación, comprendiendo el orificio de ventilación al menos dos extremos abiertos y estando configurado para ser adyacente a la cámara de reacción para la evaporación de disolvente desde la cámara de reacción, comprendiendo el orificio de ventilación un radiador de canales separados de la cámara de reacción por una membrana permeable a los gases.
- 30 20. Método según la reivindicación 19, que comprende mezclar reactantes en la cámara proporcionando el chip de reacción química fabricado de material elastomérico y aplicar pulsos de presión a los canales de entrada produciendo de ese modo la expansión y contracción de la cámara de reacción.
21. Método según cualquiera de las reivindicaciones 19 ó 20, en el que el compuesto químico es un compuesto radiofarmacéutico.
22. Método según la reivindicación 19, en el que la evaporación de disolvente es evaporación a vacío.

FIG. 1

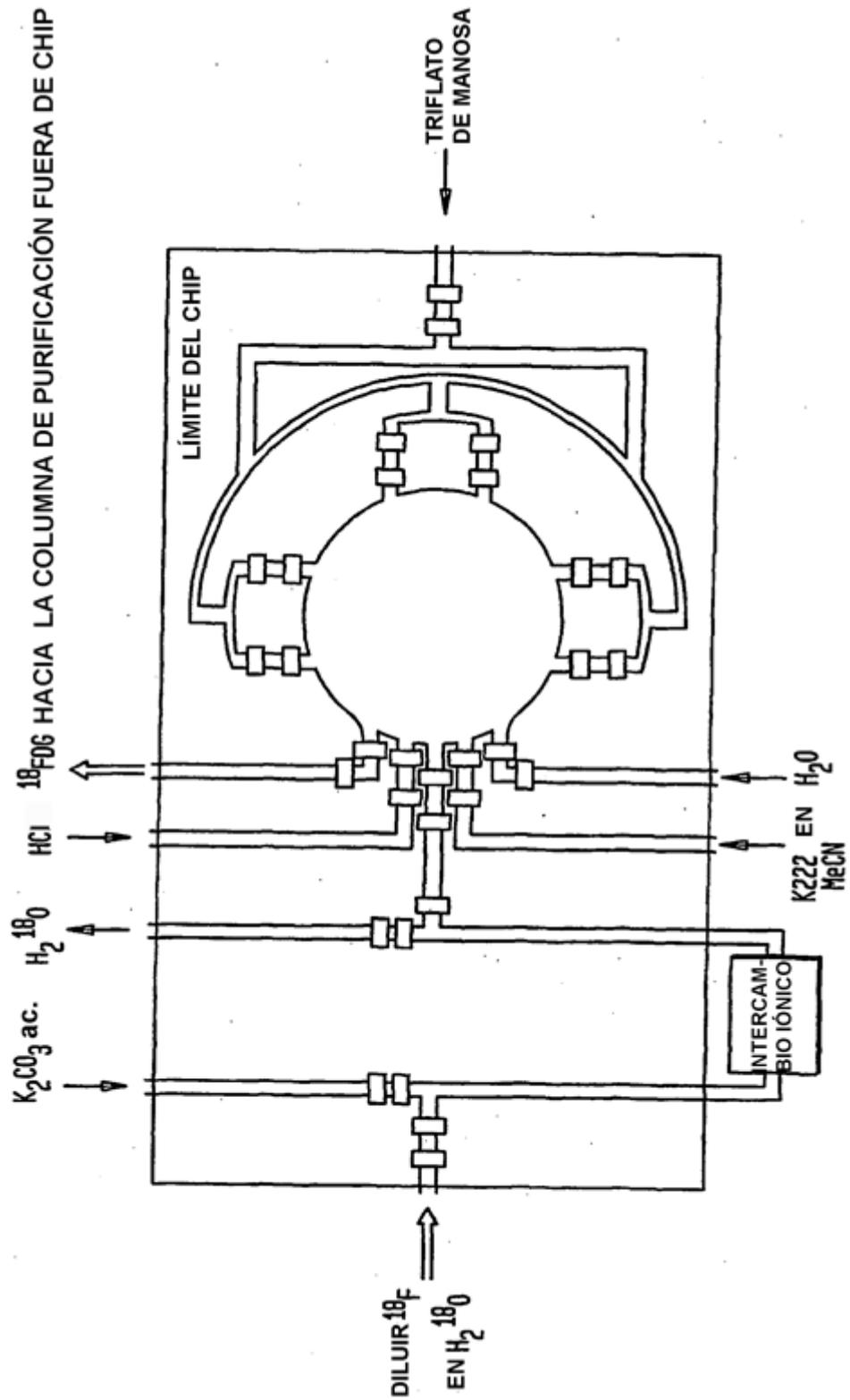
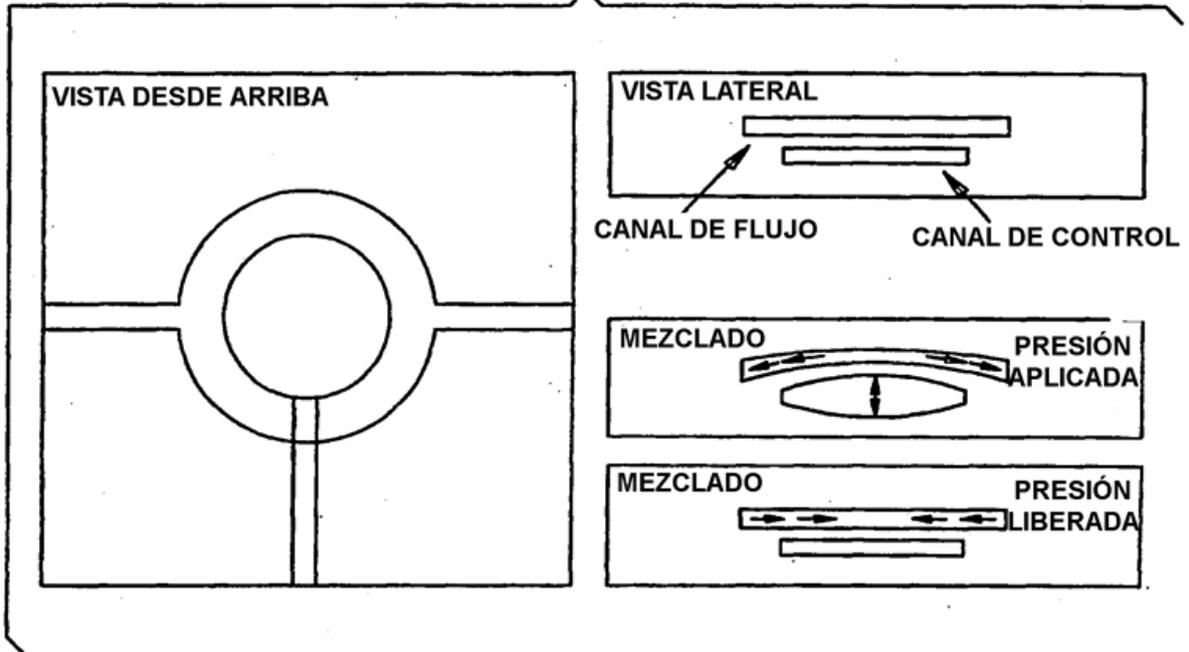


FIG. 2



**FIG. 3**

