

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 474**

51 Int. Cl.:

**A61K 51/04** (2006.01)

**A61K 51/08** (2006.01)

**B01J 19/00** (2006.01)

**B01J 4/00** (2006.01)

**C07B 59/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2012 E 14174712 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2799091**

54 Título: **Sistema, dispositivo y procedimiento para preparar trazadores y transferir materiales durante radiosíntesis**

30 Prioridad:

**13.04.2011 US 201161474804 P**

**15.06.2011 US 201161497190 P**

**12.04.2012 US 201213445147**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.12.2016**

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)  
Lilly Corporate Center  
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**BALL, CARROLL EDWARD;  
ELIZAROV, ARKADIJ M.;  
GANGADHARMATH, UMESH B.;  
KOLB, HARTMUTH C.;  
RODRIGUEZ, RICARDO y  
WALSH, JOSEPH C.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 593 474 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

Sistema, dispositivo y procedimiento para preparar trazadores y transferir materiales durante radiosíntesis

La presente divulgación se refiere a imaginología diagnóstica, en particular tomografía por emisión de positrones (TEP) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (TCEFU). Más específicamente, la presente divulgación se refiere a un sistema, aparato y procedimiento para transferir soluciones químicas y sintetizar compuestos radiofarmacéuticos. Más específicamente, la presente divulgación se refiere a aparatos para la síntesis de sondas para imaginología tal como mediante tomografía por emisión de positrones (TEP) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (TCEFU). Más específicamente, la presente divulgación se refiere a un aparato simplificado para sintetizar sondas, tales como sondas marcadas con  $^{18}\text{F}$ . El aparato puede usarse para preparar trazadores radiomarcados usando los procedimientos descritos en el documento PCT/US11/31681 u otros procedimientos.

**Antecedentes**

El uso de trazadores marcados con positrones para el diagnóstico, estadificación y monitorización de diversas enfermedades usando, por ejemplo, tomografía por emisión de positrones (TEP) ha aumentado su uso en los últimos 20 años. Los ejemplos de algunos agentes de imaginología aprobados clínicamente y usados ampliamente incluyen [F-18]FDG, [F-18]NaF y [F-18]Fluoro-DOPA. Varios trazadores más, aunque no aprobados clínicamente, están siendo usados para fines de investigación. Los ejemplos de estos trazadores incluyen [F-18]FLT y [F-18]AV-45.

El documento US2010/0239496 desvela la síntesis de compuestos radiomarcados para detectar trastornos neurológicos.

Normalmente, la radiosíntesis de radiotrazadores con positrones se realiza a distancia detrás de recipientes protegidos con plomo usando instrumentación de síntesis automatizada, semiautomatizada o manual. Se requieren grandes cantidades de blindaje de plomo para proteger a los operarios de la radiación emitida por los isótopos de marcado. Como consecuencia, todo el equipo, los reactivos y la instalación de plomo deben estar preparados y listos antes de la introducción de radiactividad en la plataforma de síntesis. Las intervenciones sin protección por el operario en zonas que contienen grandes cantidades de radiactividad para los fines de realizar ajustes, adición de reactivos o facilitar la transferencia de materiales están fuertemente desaconsejadas.

Para síntesis rutinarias, la necesidad de intervención del operario se minimiza dado que la química es bien soportada por el equipo de la instrumentación. Por ejemplo, la síntesis de radiotrazadores bien establecidos sigue un protocolo bien definido de activación de isótopos (por ejemplo, preparación de [F-18]fluoruro anhidro), marcado, desprotección (si se requiere), purificación y formulación para inyección. Dichos protocolos bien conocidos se usan para preparar algunos trazadores comunes conocidos en la técnica tales como [F-18]FDG, [F-18]FLT, [F-18]FHBG y [F-18]MISO.

En general, una desventaja de la síntesis de estas moléculas radiomarcadas es indudablemente que consume tiempo, requiere un trabajo intensivo y es aleatoriamente no fiable. Además, se requiere instrumentación altamente compleja y costosa para la producción con éxito de estos trazadores. En un esfuerzo por minimizar problemas de producción y costes, los radioquímicos han intentado reducir los procedimientos de marcado a sus protocolos más sencillos, más rápidos y más fiables en plataformas sencillas mecánicamente. A pesar de estas mejoras del procedimiento, los protocolos de radiomarcado aún contienen ineficiencias inherentes que se beneficiarían de mejoras de química, del procedimiento y del equipo adicionales.

Las plataformas disponibles actualmente diseñadas para producir compuestos radiomarcados son normalmente complejas e ineficientes, que no son adecuadas para encajar en procedimientos recientemente desarrollados. Por ejemplo, el documento PCT/US11/31681 describe un procedimiento donde un disolvente con una cantidad predeterminada de agua en al menos un disolvente orgánico se usa para a) eluir el  $^{18}\text{F}$ -fluoruro a partir de un cartucho de intercambio aniónico y b) realizar el marcado con  $^{18}\text{F}$ , sin secar el  $^{18}\text{F}$ -fluoruro, en presencia de al menos un reactivo de marcado y al menos un catalizador de transferencia de fase. En otros procedimientos, la solución de  $^{18}\text{F}$ -fluoruro puede secarse. La incorporación de protocolos de marcado hidratado, tales como el descrito en el documento PCT/US11/31681, no es transferible fácilmente a plataformas de síntesis existentes por la razón de que estas plataformas no fueron diseñadas para dichos protocolos. Por ejemplo, para protocolos anhidros, los aparatos existentes comprenden muchos componentes innecesarios. Las trayectorias y válvulas de fluido son superfluas y proporcionan poco o ningún beneficio en apoyo de la química.

Las plataformas convencionales para preparar FDG tienen varias características en común, dado que sus procedimientos siguen protocolos bien establecidos. Para empezar, cartuchos de intercambio aniónico secuestran [F-18]fluoruro de [O-18]agua. El ion [F-18]fluoruro atrapado es liberado a continuación del cartucho de intercambio aniónico al interior de un recipiente de reacción. Un cartucho de intercambio aniónico típico puede incluir un cartucho de intercambio aniónico de metilamonio cuaternario (QMA por sus siglas en inglés). El recipiente se calienta a continuación bajo una corriente de un gas inerte tal como nitrógeno para eliminar el exceso de humedad. Una vez que la humedad se ha eliminado suficientemente, entonces se añade un precursor de marcado, normalmente como

una solución en un disolvente orgánico. La mezcla de reacción se calienta a continuación durante un periodo de tiempo para inducir la adición nucleófila de [F-18]fluoruro sobre el precursor de marcado. Después de que este marcado ha finalizado, existe una serie opcional de etapas de procesamiento postmarcado que pueden incluir una etapa de desprotección y/o neutralización. El contenido del recipiente de reacción es transferido a continuación fuera para purificación postmarcado. Para purificaciones sencillas, se usan una serie de cartuchos pequeños para eliminar subproductos no deseados, ajustar el pH y hacer a la dosis adecuada para inyección. Para purificaciones más complejas, normalmente se realiza purificación por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase inversa con una reformulación opcional de la fracción de HPLC aislada para hacer a la dosis adecuada para inyección. Existen variaciones entre diferentes tipos de plataformas de síntesis en cada etapa del protocolo de producción. Por ejemplo, algunas plataformas emplean vacío para ayudar a la evaporación de humedad durante la etapa de secado de [F-18]fluoruro, mientras que otras plataformas simplemente usan gas inerte sin ayuda de presión negativa. Sin embargo, los procedimientos y el equipo empleados para preparar este [F-18]fluoruro libre de humedad no son necesarios.

El medio convencional para marcados con  $^{18}\text{F}$  implica la formación de fluoruro “activado” o “desnudo”, es decir fluoruro que está lo suficientemente libre de humedad y, por lo tanto, es adecuado para radiomarcado. Es conocido ampliamente que la desolvatación de fluoruro incrementa su carácter nucleófilo. Véase el documento V. M. Vlasov, “Fluoride ion as a nucleophile and a leaving group in aromatic nucleophilic substitution reactions”, *J. of Fluorine Chem.*, vol. 61, págs. 193-216 (1993). En estos protocolos de marcado convencionales, cantidades traza de  $^{18}\text{F}$ -fluoruro son secuestradas sobre una columna de intercambio aniónico de varios mililitros de  $^{18}\text{O}$ -agua. Seguidamente, el ion  $^{18}\text{F}$ -fluoruro se eluye de la columna de intercambio aniónico a través del uso de sales, tales como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , disueltas en agua. Un aditivo/catalizador tal como el éter corona de potasio Kryptofix™ K222, que se disuelve en acetonitrilo anhidro, puede usarse junto con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  acuoso para facilitar la elución de  $^{18}\text{F}$ -fluoruro, o añadirse opcionalmente al interior del recipiente de reacción después de la elución mediada por  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

Después de la etapa de elución, existe un protocolo de secado exhaustivo necesario, dado que los reactivos  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y Kryptofix™ K222 están en una solución altamente hidratada de acetonitrilo. Esta etapa de secado genera una mezcla activada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , Kryptofix™ K222 y  $^{18}\text{F}$ -fluoruro. El procedimiento de secado comienza evaporando la mezcla azeotrópica a temperaturas elevadas, frecuentemente a presiones reducidas para ayudar a la evaporación de agua desde el recipiente de reacción. Este secado inicial puede tardar hasta 30 minutos en completarse, dependiendo de la eficiencia del secado. Después de la primera evaporación, puede ser necesario realizar evaporaciones adicionales para eliminar eficazmente agua suficiente para hacer al  $^{18}\text{F}$ -fluoruro suficientemente libre de humedad para marcado.

Existen varios problemas inherentes con este enfoque para generar reactivos activados para  $^{18}\text{F}$ -fluoración. En primer lugar, la cantidad de agua residual después de la etapa de secado inicial puede variar de una serie a otra dadas las diferencias mecánicas en vacío, flujos de gas, integridad de la válvula y control de la temperatura. Problemas mecánicos, ya sea uno solo o una combinación de unos pocos, afectarán negativamente a la eficiencia de secado y, por lo tanto, los resultados de marcado. Dado que la cantidad de agua residual podría variar enormemente de una serie a otra, los resultados de radiomarcado serían entonces incoherentes, haciendo difícil la producción fiable de radiotrazadores. Además, dado el tiempo necesario para secar con éxito el fluoruro, una buena parte del tiempo de síntesis total se dedica a la etapa de secado. Finalmente, debido al problema del agua residual en la reacción, existe un potencial de que los operarios “sequen demasiado” la mezcla de reacción antes de la fluoración. En este caso, secar los reactivos durante demasiado tiempo puede ser igualmente dañino que secar demasiado poco los reactivos (siendo el secado demasiado poco el fallo en eliminar suficiente humedad de los reactivos para la  $^{18}\text{F}$ -fluoración). Por ejemplo, la descomposición de Kryptofix™ K222 está directamente relacionada con los tiempos y las temperaturas de secado: un secado prolongado a alta temperatura pone en peligro la integridad y la funcionalidad de Kryptofix™ K222. Para abordar estos problemas, un procedimiento que minimice la duración del secado y pueda controlar de forma precisa la cantidad de humedad de una serie a otra sería una mejora sustancial a las actuales prácticas de radiomarcado.

Se han desarrollado procedimientos alternativos en un intento de obviar la necesidad de la etapa de secado que eluyen  $^{18}\text{F}$ -fluoruro de resinas de intercambio aniónico usando aditivos en disolventes orgánicos anhidros (tales como acetonitrilo, véase el documento Joël Aerts y col., “Fast production of highly concentrated reactive [18F] fluoride for aliphatic and aromatic nucleophilic radiolabeling”, *Tetrahedron Letters*, vol. 51, págs. 64-66 (2009); la pub. de solicitud de patente internacional N.º WO 2009/003251) o usando líquidos iónicos en acetonitrilo hidratado (Hyung Woo Kim y col., “Rapid synthesis of [18F]FDG without an evaporation step using an ionic liquid”, *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 61, págs. 1241-1246 (2004)). Para estos tipos de eluciones usando compuestos con toxicidades desconocidas, se desearía ensayar estos aditivos en el producto final antes de la inyección y la imagenología, lo que, en última instancia, complica el flujo de trabajo de producción.

También se han descrito los esfuerzos por incrementar el rendimiento de la síntesis. Se describe que el uso de mezclas hidroalcohólicas (es decir disolventes próticos) mejora los rendimientos de marcado con  $^{18}\text{F}$  respecto a las condiciones de marcado con  $^{18}\text{F}$  en disolvente individual estándar. Dong Wook Kim y col., “A New Class of SN2 Reactions Catalyzed by Protic Solvents: Facile Fluorination for Isotopic Labeling of Diagnostic Molecules”, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, no. 50, págs. 16394-16397 (23 de noviembre de 2006). Aunque se cree que los incrementos de rendimiento son un resultado de las interacciones únicas entre el  $^{18}\text{F}$ -fluoruro y posiblemente el grupo saliente en

el precursor, no resulta práctico usar disolventes hidroalcohólicos, tales como alcohol t-amílico, dado que estos deben ser analizados en el producto final. Adicionalmente, la baja polaridad de estos disolventes voluminosos puede obstaculizar la solubilidad del precursor, lo que puede usarse para la reacción de marcado, afectando de este modo negativamente al rendimiento de radiomarcado.

- 5 Además de la complicada activación de [F-18]fluoruro, las plataformas de síntesis existentes a menudo utilizan componentes caros que requieren limpieza constante de una serie a otra. Este procedimiento puede consumir reactivos adicionales, tiempo y vida útil de los componentes individuales. La mayoría de los sistemas requieren mantenimiento regular (por ejemplo, trimestralmente), lo que es costoso y deja a la máquina fuera de servicio durante un periodo de tiempo. La eliminación de este protocolo de limpieza tiene varias ventajas distintas.
- 10 Además, el campo de la química de TEP está también siempre evolucionando con el desarrollo de nuevos trazadores. Estos trazadores pueden poseer características de imaginología más eficientes que los agentes previos o pueden dirigirse a nuevas enfermedades o bioquímica no conocidas o consideradas dianas previamente. Con la llegada de nuevos trazadores, las nuevas químicas evolucionan a menudo sin el equipo que soporta la preparación de estos nuevos trazadores. Por lo tanto, es habitual que las series de desarrollo se realicen a niveles bajos de radiactividad con varias operaciones manuales necesarias para encontrar un protocolo adecuado para producción.

15 Frecuentemente, a menudo se utilizan nuevas químicas sin la comodidad y seguridad de equipo dedicado. Como ejemplo, la síntesis de galacto-RGD se muestra en el documento "[18F]Galacto-RGD: Synthesis, Radiolabeling, Metabolic Stability, and Radiation Dose", Haubner y col., Bioconjugate Chem. 2004, 15, 61-69. Las estimaciones no se automatizaron fácilmente requiriendo muchas intervenciones manuales. Como resultado, existe un riesgo incrementado de exposición a radiación para el operario durante estas operaciones de intervención. Como un segundo ejemplo de nuevas químicas no soportadas por la actual instrumentación, el uso incrementado de química clic frecuentemente se produce en plataformas de síntesis no completamente equipadas para soportar las transferencias de radiactividad necesarias, incrementando de nuevo el riesgo de exposición a radiación para el operario durante las etapas de intervención.

25 Por lo tanto, existe una necesidad de sistemas que soporten nuevas químicas de radiomarcado de manera segura y eficiente. También existe una necesidad de un módulo de síntesis que sea económico de fabricar, eficiente, libre de componentes innecesarios, produzca de forma fiable trazadores marcados y tenga componentes que son fácilmente desechables. Por ejemplo, son deseables diseños más sencillos y más eficientes para soportar protocolos de radiomarcado eficientes y sencillos tales como los descritos en el documento PCT/US11/31681.

### 30 **Sumario**

La presente divulgación se refiere a un sistema para transferir una solución química, comprendiendo el sistema un recipiente primario; un recipiente secundario; una primera tubería en comunicación con el recipiente primario y el recipiente secundario, la primera tubería configurada para facilitar el flujo de gas y/o líquido entre el recipiente primario y el recipiente secundario; una válvula corriente arriba del recipiente secundario y corriente abajo del recipiente primario, la válvula configurada para regular el flujo dentro de la primera tubería; una segunda tubería en comunicación con el recipiente secundario; y una fuente de presión en comunicación con el recipiente primario, la fuente de presión configurada para impulsar gas y/o líquido al recipiente secundario mediante la primera tubería; en el que la primera tubería y la segunda tubería están configuradas para moverse dentro del recipiente secundario.

40 También se desvela en el presente documento un aparato para transferir solución química, comprendiendo el aparato: un recipiente configurado para contener reactivos químicos, intermedios de reacción y/o productos de reacción; una primera tubería en comunicación con el recipiente, la primera tubería configurada para suministrar los reactivos químicos, intermedios de reacción y/o productos de reacción al recipiente; y una segunda tubería en comunicación con el recipiente, en el que la primera tubería y la segunda tubería están configuradas para moverse hacia y lejos del fondo del recipiente.

45 También se desvela en el presente documento un procedimiento de transferencia de solución química, comprendiendo el procedimiento: proporcionar una fuente de reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción; proporcionar un recipiente; proporcionar una fuente de presión configurada para mover reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción al interior del recipiente; proporcionar una primera tubería en comunicación con la fuente de reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción y el recipiente; proporcionar una segunda tubería en comunicación con el recipiente, en el que la primera tubería y la segunda tubería están configuradas para moverse con respecto al recipiente, situando la primera tubería de modo que interactúe con reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción cuando estos se introducen en el recipiente; situando la segunda tubería de modo que con la segunda tubería esté excluida de interactuar con los reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción cuando estos se introducen en el recipiente; transferir los reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción al recipiente a través de la primera tubería, mediante presión procedente de la fuente de presión, de modo que la primera tubería esté en contacto con los reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción y la segunda tubería esté fuera de contacto con los reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción; mover la primera tubería fuera de contacto con los reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción; y mover la segunda tubería en contacto con los reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción.

También se desvela en el presente documento un dispositivo que permite la manipulación a distancia y la transferencia de materiales para los fines de soportar una serie más amplia de químicas mientras se reducen las probabilidades de que el operario sea expuesto a algo dañino, tal como radiación. Más específicamente, este dispositivo controla la transferencia de materiales desde un una vasija, recipiente o vial de reacción a un vial o recipiente secundario. Los tipos de materiales que pueden transferirse fácilmente incluyen reactivos, mezclas de reacción, disolventes y destilados. Dado que la unidad está controlada a distancia detrás de un blindaje de plomo, el operario está protegido de la exposición radiactiva.

El dispositivo puede incluir múltiples brazos móviles conectados a tuberías que pueden moverse independientemente, por ejemplo, hacerse descender y/o elevarse. Las tuberías están situadas, preferentemente, en el vial secundario (marcado como "a" y "b"). El dispositivo puede tener unidades de refrigeración y calentamiento con el fin de controlar la temperatura dentro del vial secundario. El dispositivo puede estar opcionalmente equipado con un agitador (para agitar el contenido del vial secundario) y/o un detector de radiactividad (para monitorizar la actividad transferida al interior, y fuera de, el vial secundario).

Un dispositivo neumático puede usarse para controlar la transferencia de un compuesto volátil, por ejemplo, [F-18]fluoropentino, desde la vasija de reacción primaria al interior de una vasija de reacción secundaria. Los brazos se elevan y se hacen descender para facilitar tanto a) la transferencia de actividad desde la vasija de reacción primaria al interior del vial de reacción secundario como b) la transferencia de actividad desde el vial de reacción secundario al vial de carga de HPLC. Sin el dispositivo neumático u otro dispositivo manejado a distancia en su lugar, la elevación y descenso de las tuberías de transferencia "a" y "b" se realiza manualmente, lo que requiere que el operario intervenga durante la síntesis, dando como resultado una mayor exposición a radiación para el operario. Las tuberías de transferencia pueden estar compuestas por conductos hechos de material polimérico inerte, tal como PEEK.

El dispositivo puede usarse para sintetizar [F-18]RGD-K5 y [F-18]CP18, [F-18]fluoroetilbromuro, [F-18]fluoropropilbromuro, [F-18]fluoropropilyoduro, [F-18]fluoroDOPA, [F-18]pentino, [F-18]fluoroetilazida, [F-18]fluorotrimetilsilano, [F-18]fluoropropino, [F-18]fluorometiltriflato, [F-18]fluorometilbromuro, [F-18]fluoroetilcolina, [F-18]fluorometilcolina, [F-18]fluoroacetato, [C-11]acetato, [C-11]-O-Me-tirosina, [C-11]-metionina y [C-11]colina. K-5 se muestra en el documento US 7.666.392.

El dispositivo puede permitir la transferencia de 0,1 a 20 ml de reactivos, disolventes o mezclas de reacción impuras en un vial secundario.

También se desvela en el presente documento un sistema para marcado. El sistema tiene un diseño sencillo que se considera que es rentable, flexible en la adaptación a diferentes protocolos de marcado y tiene componentes que no requieren limpieza. Por ejemplo, el diseño de la plataforma debe admitir ambos protocolos de marcado tradicionales que requieren mezclas de reacción de marcado con [F-18]fluoruro tanto anhidras como hidratadas.

También se desvela en el presente documento un sistema que incluye el uso de varios componentes desechables y económicos, obviando la necesidad de complejas válvulas, sistemas de suministro de reactivos y elementos de vidrio fabricados a medida. Un exceso de equipo, tal como bombas de vacío, no es necesario para soportar con éxito el marcado con [<sup>18</sup>F].

También se desvela en el presente documento un sistema para sintetizar trazadores. El sistema comprende una fuente de una solución que comprende un radionúclido; un primer recipiente que comprende un precursor de trazador, el primer recipiente en comunicación con la fuente de solución que comprende un radionúclido; un segundo recipiente en comunicación con el primer recipiente, el segundo recipiente configurado para almacenar el trazador; una válvula corriente abajo de la fuente de solución que comprende un radionúclido y corriente arriba del primer recipiente. El sistema puede comprender, además, un aparato configurado para separar el radionúclido de la solución. El aparato se dispone corriente abajo de la fuente de solución que comprende un radionúclido y corriente arriba del primer recipiente. El sistema puede comprender, además, un tercer recipiente en comunicación con el primer recipiente. El tercer recipiente se dispone corriente arriba del aparato configurado para separar el radionúclido de la solución.

El tercer recipiente puede comprender una pluralidad de recipientes conectados en serie. El tercer recipiente puede estar configurado para comprender un disolvente de elución configurado para eluir el radionúclido a partir del aparato configurado para separar el radionúclido de la solución. Los tres recipientes del tercer recipiente pueden estar dispuestos corriente arriba de la fuente de solución que comprende un radionúclido. En una realización alternativa, un recipiente puede estar dispuesto corriente arriba de la fuente de solución que comprende un radionúclido y dos recipientes están dispuestos corriente abajo de la fuente de solución que comprende un radionúclido.

El sistema puede incluir una tercera válvula corriente abajo de los dos recipientes y corriente abajo del primer recipiente.

Un recipiente puede comprender un disolvente de elución aniónico en MeCN/H<sub>2</sub>O. Un recipiente puede comprender HCl acuoso.

El sistema puede incluir un cartucho de intercambio aniónico en comunicación con y corriente abajo del tercer recipiente. El sistema puede comprender, además, un filtro en comunicación con y corriente abajo del primer recipiente. El primer recipiente puede estar configurado para comprender MeCN.

5 El sistema puede incluir una fuente de gas en comunicación con el tercer recipiente. La fuente de gas está configurada para empujar el contenido en los tres recipientes hacia el primer recipiente. El sistema puede incluir, además, un aparato para transferir solución química, comprendiendo el aparato: una primera tubería en comunicación con el primer recipiente, la primera tubería configurada para suministrar reactivos químicos, intermedios de reacción y/o productos de reacción al primer recipiente; y una segunda tubería en comunicación con el primer recipiente. La primera tubería y la segunda tubería están configuradas para moverse hacia y lejos de la parte inferior del primer recipiente.

En una realización, el sistema no comprende un aparato de secado. Al menos un componente es desechable. En una realización alternativa, el sistema puede incluir un aparato de secado en comunicación con un QMA.

15 También se desvela en el presente documento un sistema para sintetizar trazadores, comprendiendo el sistema: una fuente de una solución que comprende un radionúclido; un primer recipiente que comprende un precursor de trazador, el primer recipiente en comunicación con la fuente de solución que comprende un radionúclido; un aparato configurado para separar el radionúclido de la solución, estando el aparato dispuesto corriente abajo de la fuente de solución que comprende un radionúclido y corriente arriba del primer recipiente; y una fuente de disolvente de elución configurada para eluir radionúclido separado por el aparato configurado para separar el radionúclido de la solución.

20 El sistema puede incluir al menos una fuente de disolvente de elución, estando la fuente de disolvente de elución dispuesta corriente arriba del aparato configurado para separar el radionúclido de la solución. El sistema puede incluir, además, una segunda válvula situada entre la fuente de disolvente de elución y el aparato configurado para separar el radionúclido de la solución. El sistema puede incluir, además, al menos una primera válvula corriente abajo de la fuente de una solución que comprende un radionúclido y que está dispuesta corriente abajo del aparato configurado para separar el radionúclido de la solución y corriente arriba del primer recipiente. El sistema puede incluir, además, un tercer recipiente en comunicación con el primer recipiente. El tercer recipiente está dispuesto corriente arriba del aparato configurado para separar el radionúclido de la solución.

El tercer recipiente puede ser la fuente de disolvente de elución. La fuente de disolvente de elución comprende, además, HCl acuoso.

30 El sistema puede incluir, además, una fuente de calor en comunicación con el primer recipiente. El primer recipiente comprende precursor de trazador. El sistema puede incluir, además, un blindaje de plomo. El sistema puede incluir, además, un aparato para transferir solución química, comprendiendo el aparato: una primera tubería en comunicación con el primer recipiente, la primera tubería configurada para suministrar reactivos químicos, intermedios de reacción y/o productos de reacción al primer recipiente; y una segunda tubería en comunicación con el primer recipiente. La primera tubería y la segunda tubería están configuradas para moverse hacia y lejos de la parte inferior del primer recipiente.

40 El sistema puede comprender, además, una fuente de gas en comunicación con el tercer recipiente. El sistema puede incluir, además, un aparato de intercambio aniónico corriente abajo del primer recipiente y corriente arriba del segundo recipiente. El sistema puede incluir, además, un segundo recipiente en comunicación con el primer recipiente, el segundo recipiente configurado para almacenar el trazador.

Las anteriores y diversas otras realizaciones tal como se describen en la presente divulgación serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de realizaciones tomadas junto con los dibujos adjuntos.

### **Breve descripción de los dibujos**

La siguiente descripción detallada puede entenderse mejor junto con los dibujos adjuntos, en los que:

45 La figura 1 muestra un sistema que puede usarse para sintetizar diversos productos químicos incluyendo  $^{18}\text{F}$ -fluoropentino, mediante marcado clic con un precursor de RGD-K5.  
La figura 2A muestra una vista en planta detallada del recipiente primario y el recipiente secundario, en la que la primera tubería está descendida hacia la solución y la segunda tubería está situada más alejada de la solución.  
La figura 2B muestra una vista en planta detallada del recipiente primario y el recipiente secundario, en la que la segunda tubería está descendida hacia la solución y la primera tubería está situada más alejada de la solución.  
50 La figura 3A muestra una vista en perspectiva de un aparato para transferir reactivo.  
La figura 3B muestra un aparato para transferir reactivo.  
La figura 3C muestra una vista en planta lateral de un aparato para transferir reactivo.  
La figura 4 muestra un sistema y aparato que pueden usarse para sintetizar el compuesto T807 así como otros.  
55 La figura 5 muestra un ejemplo de un sistema para preparar fluorodesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ ) ("FDG" o " $^{18}\text{F}$ FDG"). Este aparato es capaz de soportar procedimientos de marcado que usan disolventes tanto convencionales como hidratados para ( $^{18}\text{F}$ )-fluoración.

La figura 6 muestra un ejemplo de un sistema para preparar fluorodesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ ) ("FDG" o " $^{18}\text{F}$ FDG"). Este aparato es capaz de soportar procedimientos de marcado que usan disolventes tanto convencionales como hidratados para ( $^{18}\text{F}$ )-fluoración.

La figura 7 muestra otra realización, tal como se describe en la presente divulgación.

## 5 **Descripción detallada**

A continuación, las realizaciones tal como se describen en la presente divulgación que se desvela en el presente documento se describirán con referencia a los diagramas. A continuación se hará referencia en detalle a diversas realizaciones de la divulgación, de las cuales se ilustran uno o más ejemplos en los dibujos adjuntos.

10 La figura 1 muestra un esquema de un sistema. Parte del sistema puede ser un módulo con o sin hardware y/o software. En la realización mostrada en la figura 1, se usa el módulo, Explora RN de Synthra GmbH. También pueden usarse otros módulos.

15 Además, el sistema puede estar a una escala macrofluídica o microfluídica. Un "dispositivo microfluídico" o "chip microfluídico" es una unidad o dispositivo que permite la manipulación y la transferencia de pequeñas cantidades de líquido (por ejemplo, microlitros o nanolitros) en un sustrato que comprende microcanales y microcompartimentos. El dispositivo microfluídico puede estar configurado para permitir la manipulación de líquidos, incluyendo reactivos y disolventes, a transferir o transportar dentro de los microcanales y la cámara de reacción usando bombas mecánicas o no mecánicas. Los dispositivos microfluídicos permiten la manipulación de volúmenes extremadamente pequeños de líquido, por ejemplo del orden de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 1  $\mu\text{l}$ . En un sistema microfluídico, los recipientes (tales como los viales) pueden contener un volumen de aproximadamente 5  $\mu\text{l}$  a aproximadamente 20 1.000  $\mu\text{l}$ . En un dispositivo macrofluídico, los volúmenes son mayores. En la presente divulgación, los recipientes pueden contener al menos 1 ml; más específicamente, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 50 ml, dependiendo de la síntesis. Los recipientes pueden contener hasta aproximadamente 10 ml.

25 El sistema puede comprender al menos una fuente de reactivo. El sistema en la figura 1 comprende al menos siete fuentes de reactivo (1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7). Éstas pueden incluir cualquier reactivo adecuado. En la realización mostrada, los reactivos son aquellos usados para sintetizar moléculas radiactivas que pueden usarse para imaginología por TEP o TCEFU. Por lo tanto, las fuentes de reactivo pueden comprender  $\text{K}_2\text{CO}_3$  acuoso,  $\text{KHCO}_3$  acuoso, bicarbonato de tetrabutilamonio acuoso, Kryptofix<sup>TM</sup> K222, MeCN, HCl,  $\text{H}_2\text{O}$ , etc.

30 El funcionamiento general de un chip microfluídico, tal como el mostrado en el documento PCT/US2008/060267 puede ser de la siguiente manera. En primer lugar, el agua diana ( $\text{H}_2$   $^{18}\text{O}$  y radionúclido) se hace pasar a través de un cartucho de intercambio iónico, también denominados una columna de intercambio iónico, para capturar F-18 fuera de una solución diluida. El  $\text{K}_2\text{CO}_3$  puede liberarse a continuación a una solución concentrada que entra en el reactor, también denominado en el presente documento un recipiente primario. A continuación, se puede suministrar una solución de K222/MeCN. Después de que los reactivos se han mezclado, se puede suministrar nitrógeno. Los disolventes se evaporan rápidamente dejando atrás un residuo que contiene un complejo de F-18 KF/K222. 35 A continuación, el precursor (tal como, triflato de manosa) puede suministrarse al reactor.

40 La mezcla de reacción resultante se puede calentar, dejándola en ebullición durante unos pocos segundos hasta alcanzar una mezcla adecuada. El residuo se disuelve de nuevo a continuación habitualmente. A continuación, la mezcla de reacción puede sobrecalentarse a aproximadamente 140 °C. Después de la refrigeración, el disolvente se evapora mediante el flujo de nitrógeno. La desprotección se lleva a cabo a continuación introduciendo agentes de desprotección tales como HCl etanólico en el reactor. Una vez más, la mezcla de reacción puede calentarse. A continuación, los disolventes pueden evaporarse, dejando atrás un residuo de FDG. La etapa final de elución del producto tiene lugar cuando disolventes tales como agua entran en el reactor desde un canal y transportan los productos fuera de otro canal.

45 Los reactivos procedentes de las fuentes de reactivo son introducidos en un reactor tal como el recipiente primario o recipiente de reacción principal mediante una pluralidad de tuberías, que pueden estar o no reguladas mediante válvulas (véase por ejemplo, V21, V4, V5, V6, etc.). El recipiente primario está configurado para contener estos reactivos y, posiblemente, facilitar una reacción química dentro del recipiente primario. El recipiente puede contener de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 ml de evaporado radiactivo. Por lo tanto, el recipiente primario está configurado para contener una solución química, que puede comprender reactivos químicos, intermedios de 50 reacción y/o productos de reacción; el recipiente también puede facilitar reacciones. En una realización explicada con más detalle a continuación, el recipiente primario contiene un alquino con un buen grupo saliente,  $^{18}\text{F}$ -fluoruro, Kryptofix<sup>TM</sup> 2.2.2,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y MeCN. Estos reactivos se pueden hacer reaccionar con calor y/o agitación opcional mediante la primera fuente de calor y/o barra agitadora y fuente polarizada, etc.

55 Tal como se muestra en la figura 1, también está en comunicación con el recipiente primario una fuente de presión (AIRE COM). La fuente de presión puede proporcionar gas o líquido presurizado al sistema. En la realización mostrada en la figura 1, la fuente de presión proporciona gas al recipiente primario.

En comunicación con el recipiente de reacción primario está una primera tubería, que también está en comunicación con un recipiente secundario mediante la válvula V11. En la realización mostrada, eso está marcado como "mezcla clic" pero pueden llevarse a cabo otras reacciones en este recipiente. El recipiente secundario está configurado para contener una solución química tal como reactivos químicos, intermedios de reacción y/o productos de reacción. El sistema también puede comprender una fuente de calor y/o agitadores adyacentes a o dentro del recipiente secundario. En el sistema mostrado en la figura 1, el recipiente secundario comprende una mezcla de química clic. El recipiente puede contener de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 ml de evaporado radiactivo. Dicha mezcla de química clic puede ser el resultado de una reacción del alquino con un buen grupo saliente,  $^{18}\text{F}$ -fluoruro, Kryptofix™ 2.2.2,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y MeCN del recipiente primario. En otras realizaciones, otros productos o intermedios de reacción de química clic pueden estar contenidos en el recipiente secundario.

Tal como se muestra en la figura 1, el recipiente primario puede estar en comunicación con el recipiente secundario mediante la primera tubería. En una realización, la comunicación tiene lugar mediante destilación. En otras palabras, los productos y/o intermedios en el recipiente de reacción primario son destilados al recipiente secundario. Además, el sistema puede comprender una válvula (V11) corriente abajo del recipiente primario y corriente arriba del recipiente secundario. Tal como se muestra en la figura 1, la válvula regula el flujo a través de la primera tubería. También está en comunicación con el recipiente secundario una segunda tubería configurada para transportar reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción y/o gas. Tal como se describe con más detalle a continuación, las primera y segunda tuberías están configuradas para moverse dentro del recipiente secundario. Estas tuberías pueden moverse al unísono o independientemente entre sí. En una realización, la primera tubería y la segunda tubería pueden estar controladas neumáticamente a través de dos brazos (mostrados como elemento X en la figura 1).

Diversos aparatos pueden estar en comunicación con el recipiente secundario. Dichos aparatos pueden ser una columna de HPLC, detectores de radiactividad, detectores de ultravioleta (UV), detectores electroquímicos y de dispersión de luz, recipientes de residuos, unidad de reformulación, bomba de vacío, etc. Preferentemente, estos están en comunicación con el recipiente secundario mediante la segunda tubería.

Tal como se muestra en la figura 1, el sistema puede comprender otros componentes que son conocidos en la técnica. Estos pueden incluir recipientes de residuos, bombas de HPLC, detectores de UV, etc. Además, el sistema se puede manejar manualmente y/o mediante un sistema o controlador informático no transitorio. El sistema informático puede incluir diversos controladores, componentes de hardware y software, tales como se conocen en la técnica. Procedimientos de llevar a cabo reacciones en el sistema y hacer funcionar el dispositivo de transferencia a distancia pueden ser ejecutados por un programa informático. Los programas pueden almacenarse en un medio electrónico (memoria electrónica, RAM, ROM, EEPROM) o programarse como un código informático (por ejemplo, código fuente, código objeto o cualquier lenguaje de programación adecuado) que será ejecutado por uno o más procesadores que funcionan junto con uno o más medios de almacenamiento electrónicos. El sistema o controlador informático está separado de los otros componentes del sistema mediante un gran blindaje de plomo. Los sistemas informáticos, controladores, blindaje, celdas calientes, etc., pueden ser similares a los mostrados en la solicitud de patente de Estados Unidos N.º 12/803.862.

El ordenador puede incluir un dispositivo de procesamiento, una memoria del sistema, un bus del sistema que acopla la memoria del sistema al dispositivo de procesamiento, un dispositivo de almacenamiento, tal como una unidad de disco duro, una unidad de disco magnético, por ejemplo, para leer de o escribir en un disco magnético amovible, y una unidad de disco óptico, por ejemplo, para leer un disco CD-ROM o para leer de o escribir en otros medios ópticos. El dispositivo de almacenamiento puede estar conectado al bus del sistema mediante una interfaz del dispositivo de almacenamiento, tal como una interfaz de la unidad de disco duro, una interfaz de la unidad de disco magnético y una interfaz de la unidad óptica. Aunque esta descripción de medios legibles por ordenador se refiere a un disco duro, un disco magnético amovible y un disco CD-ROM, debe apreciarse que pueden usarse otros tipos de medios que son legibles por un sistema informático y que son adecuados para el propósito final deseado, tales como casetes magnéticas, tarjetas de memoria flash, discos de video digitales, etc.

El ordenador está en comunicación electrónica con el sistema químico o reactor microfluídico o macrofluídico. "En comunicación electrónica" significa que el ordenador está física (por ejemplo, por cable) o inalámbricamente conectado al sistema químico y puede conectarse al reactor directamente o mediante otros medios. Diversos sensores (por ejemplo, sensores de flujo, sensores de interfaz líquido-gas, sensores de radiactividad, sensores de presión, sensores de temperatura, y similares) y otros componentes del aparato (por ejemplo, válvulas, conmutadores, etc.) pueden estar integrados en el sistema químico y estar en comunicación electrónica con el ordenador para fines del control y monitorización del procedimiento.

El ordenador, u otro dispositivo de entrada externo, puede estar acoplado a un dispositivo de almacenamiento de programas y a un controlador. El controlador puede estar acoplado a al menos una válvula en el chip de síntesis, una fuente de suministro de gas inerte, un sistema de control de la temperatura, un monitor de presión y/o un sistema de vacío.

Las figuras 2A-2B muestran la interacción del recipiente primario y el recipiente secundario con más detalle. La figura 2A muestra una transferencia de soluciones químicas desde un recipiente primario hasta un recipiente

secundario. La figura 2B muestra una transferencia soluciones químicas desde un segundo recipiente a otras unidades.

Tal como se ha proporcionado anteriormente, la primera tubería y la segunda tubería están en comunicación con el recipiente secundario. En particular, al menos una parte de cada tubería puede estar dentro de un interior del recipiente. Preferentemente, una de las tuberías está situada más cerca de la parte inferior del recipiente secundario que la otra tubería. La "parte inferior" puede cambiar dependiendo de la orientación del recipiente. Tal como se muestra, el aparato y el recipiente están en vertical; o sustancialmente perpendiculares a un plano del suelo. En la presente divulgación, una posición "dentro" indica dónde está una tubería en contacto con la solución química, y una posición "fuera" indica dónde está una tubería fuera de contacto con la solución química

En la realización mostrada en la figura 2A, la primera tubería está situada más cerca de la parte inferior que la segunda tubería. En algunas realizaciones, el recipiente secundario está vacío. En otras realizaciones, tal como se muestra en la figura 2A, éste contiene reactivos, producto, intermedios, etc. En la última situación, la primera tubería puede estar en comunicación con o en los reactivos, productos o intermedios y la segunda tubería puede estar fuera de comunicación con los reactivos, productos o intermedios. En otras realizaciones, cualquier tubería puede estar fuera del recipiente completamente.

Tal como se explica con más detalle a continuación, la primera tubería y la segunda tubería pueden moverse mediante diferentes medios. Estos medios incluyen medios mecánicos, medios neumáticos, solenoides, hidráulicos, y medios electrónicos que pueden estar controlados por un controlador en comunicación con un ordenador, etc. Preferentemente, estos medios no requieren intervención directa del operario para limitar o eliminar la exposición del usuario a la radiación. Dado que la unidad tal como se describe en la presente divulgación está controlada a distancia detrás de un blindaje con plomo, el operario está protegido de la exposición radiactiva.

Una fuente de presión puede proporcionar presión de gas al recipiente primario. Cuando el recipiente primario contiene reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción, etc., puede suministrarse gas al recipiente primario. El gas presurizado hace que los reactivos, productos y/o intermedios en el recipiente primario se muevan a través de la primera tubería y, si la válvula 11 está abierta, hasta el recipiente secundario. Dado que la segunda tubería no está en comunicación con los reactivos, productos, intermedios, etc., (elevada por encima del nivel de la solución), ninguno de los contenidos en el vial secundario es transferido fuera del recipiente secundario, por ejemplo, al interior del vial de carga de HPLC.

Después de que el empuje de gas se ha completado, el flujo de gas puede detenerse o reducirse cerrando la válvula de control (V11). A continuación, se puede dejar que el contenido del vial secundario reaccione a diversas temperaturas y tiempos. El contenido puede agitarse opcionalmente mediante agitación, calentarse o enfriarse o presurizarse. Si el dispositivo neumático controla un detector de radiactividad, la cantidad de radiactividad en el vial secundario puede monitorizarse cuando el detector de radiactividad se mueve a las inmediaciones del segundo recipiente.

La destilación está controlada a través del uso de la válvula V11 al interior de un vial que contiene los reactivos para la reacción clic ("mezcla clic"). Una vez que el contenido ha sido transferido con éxito y la reacción en el recipiente secundario (por ejemplo, reacción intermedia) está completa, los materiales procedentes del vial secundario pueden transferirse fuera hasta otro aparato tal como otro vial, un vial de carga de HPLC, etc. Los materiales químicos pueden moverse moviendo la segunda tubería más cerca de la parte inferior del recipiente de reacción; es decir, hacia los reactivos, productos, etc., y moviendo la primera tubería lejos de la parte inferior del recipiente de reacción; es decir, lejos de los reactivos, productos, etc. Donde una reacción clic tiene lugar, después de la destilación y acoplamiento en presencia de Cu (I) en el vial secundario, el material impuro puede purificarse mediante HPLC semipreparativa.

La válvula puede abrirse tal como para permitir que pase gas a través de la primera tubería. Esto impulsa los reactivos, productos, etc., en el recipiente secundario a través de la segunda tubería y fuera del recipiente secundario. La línea de puntos muestra una trayectoria de transferencia real de los reactivos, productos, etc.

En una realización, este procedimiento experimenta varias iteraciones. En particular, la primera tubería se puede mover hacia atrás hacia y al interior de la solución, y la segunda tubería puede alejarse de la solución. Además, las tuberías pueden moverse en diferentes secuencias. Por ejemplo, puede ser deseable transferir material desde el vial de reacción primario al vial de reacción secundario mientras que ambas tuberías están elevadas por encima de la solución. Las tuberías pueden estar a la misma distancia de la parte inferior del recipiente o pueden estar a distancias diferentes. En otra realización, puede ser deseable tener ambas tuberías descendidas y dentro de la solución, durante la transferencia de material desde el vial secundario hasta el vial de carga de HPLC.

Tal como se proporciona anteriormente, pueden usarse diferentes medios para mover la primera tubería y la segunda tubería. Un ejemplo de dicho aparato se muestra en las figuras 3A-3C.

En una realización, mostrada en las figuras 3A-3C, la primera tubería 302 y la segunda tubería 304 son movidas por un dispositivo neumático. El dispositivo neumático puede comprender brazos neumáticos que incluyen accionadores neumáticos 306, 308 acoplados a pistones neumáticos 310, 312, que están acoplados a la primera tubería 302 y la

segunda tubería 304. La primera tubería 302 y la segunda tubería 304 pueden estar hechas de un polímero tal como PEEK, que están fijadas a agujas 328 que pueden estar hechas de metal tal como acero inoxidable. Una pluralidad de válvulas neumáticas o de aire 316, 318, 320 y 322 están acopladas a los accionadores neumáticos 306, 308. El sistema también puede comprender un compresor (no mostrado en las figuras 3A-C), un secador de aire (no mostrado en las figuras 3A-C), reguladores (no mostrados en las figuras 3A-C), vacíos (no mostrados en las figuras 3A-C), etc. El vial 324 conectado al dispositivo neumático tiene una junta que es perforada por tubos tales como dos agujas 328, 329, que son movidas arriba y abajo por los brazos neumáticos. El vial 324 puede estar protegido por un soporte 330 tal como un soporte de viales de PEEK. Son necesarios tubos con el fin de permitir cambios de presión y transferencia de materiales. Los propios tubos podrían ser agujas o conductos. Los materiales podrían ser metal o poliméricos. Los tubos deben ser suficientemente rígidos para ser movidos arriba y abajo por los brazos neumáticos. Una vista detallada de una realización de las tuberías, agujas, etc., y el recipiente secundario se muestra en la figura 3B. En este caso, el sistema puede comprender al menos una trampa de carbón activado u otro dispositivo de separación.

Estos componentes pueden estar controlados por un controlador. El controlador puede ser un circuito lógico de relé, controlador programable, lógica neumática o un ordenador. Independientemente, los medios usados para mover las tuberías pueden estar automatizados o ser mediante un operario humano. Si las tuberías están automatizadas, pueden requerirse sensores. En una realización, el sistema incluye un ordenador que controla un controlador que, a su vez, controla el movimiento de las tuberías. En una realización, el sistema comprende un medio legible por ordenador no transitorio que almacena un programa que, cuando se ejecuta, mueve las tuberías. El ordenador puede comprender al menos un programa informático que puede almacenarse en un medio electrónico (memoria electrónica, RAM, ROM, EEPROM) o programarse como un código informático (por ejemplo, código fuente, código objeto o cualquier lenguaje de programación adecuado) para ser ejecutado por uno o más procesadores que funcionan junto con uno o más medios de almacenamiento electrónico.

Tal como se muestra en las figuras 3A-C, el recipiente secundario puede estar dentro de un soporte para recipiente o vial 330, que puede ser parte de un pedestal u otros medios para situar y sostener el recipiente secundario en diversos ángulos. El pedestal puede comprender un elemento de calentamiento 336, agitador 334, ventilador de refrigeración 332, etc. Tal como se muestra en las figuras 3A-C, el recipiente secundario, también denominado vial 324, está dispuesto perpendicular con respecto al plano del suelo y las primera y segunda tuberías se mueven vertical (o perpendicularmente) al plano del suelo. Se apreciará que el recipiente secundario puede estar situado de forma diferente. Por ejemplo, puede estar dispuesto horizontalmente en el que las tuberías son verticales u horizontales.

La figura 4 muestra un sistema y aparato de acuerdo con una realización de la invención descrita en la presente divulgación. El sistema en la figura 4 incluye componentes similares a aquellos en la figura 1. Pero, el recipiente secundario en la figura 4 se muestra mediante una implementación ejemplar 402, similar a aquella en las figuras 3A-C. Los números de referencia 1 y 2 en la figura 4 representan la tubería 1 y la tubería 2 en comunicación con el recipiente secundario respectivamente. Este sistema puede usarse para sintetizar el compuesto T807 así como otros.

El dispositivo, sistema y procedimiento también son útiles para la captura de otros intermedios o trazadores radiomarcados volátiles además de [F-18]fluoropentino. Destilados radiomarcados que pueden aislarse usando este dispositivo se muestran en la tabla 1. Frecuentemente, estos intermedios radiomarcados pueden convertirse en radiotrazadores mucho más elaborados.

Tabla 1. Tabla de intermedios marcados que pueden prepararse usando el dispositivo, sistema y procedimiento de transferencia a distancia.

Intermedio marcado	Trazador
[F-18]fluoropentino	RGD-K5
[F-18]fluoropentino	CP18
[F-18]fluoroetilbromuro	trazadores N, S o O-alquilados (por ejemplo fluoroetiltirosina)
[F-18]fluoroetilbromuro	trazadores N, S o O-alquilados (por ejemplo fluoroetilcolina)
[F-18]fluorometilbromuro	trazadores N, S o O-alquilados (por ejemplo fluorometilcolina)
[F-18]fluorometiltriflato	trazadores N, S o O-alquilados (por ejemplo fluorometilcolina)
[F-18]fluoropropilbromuro	trazadores N, S o O-alquilados
[F-18]fluoropropilioduro	Trazadores marcados con fluoropropilo
[F-18]fluoroetilazida	Trazadores marcados con RGD
[F-18]fluorotrimetilsilano	fluorotrimetilsilano o [F-18]F-
[F-18]fluoropropino	Trazadores que contienen 1,2,3-triazol (por ejemplo, RGD-K5)
[F-18]fluoroacetato	[F-18] fluoroacetato
[F-18]T807	[F-18]T807

(continuación)

Intermedio marcado	Trazador
[C-11] metilioduro	[C-11]-O-Me-tirosina
[C-11] metilioduro	[C-11]-metionina
[C-11] metilioduro	[C-11]colina
[C-11] metilbromuro	[C-11]-O-Me-tirosina
[C-11] metilbromuro	[C-11]-metionina
[C-11] metilbromuro	[C-11]colina
[C-11] metiltriflato	[C-11]-O-Me-tirosina
[C-11] metiltriflato	[C-11]-metionina
[C-11] metiltriflato	[C-11]colina

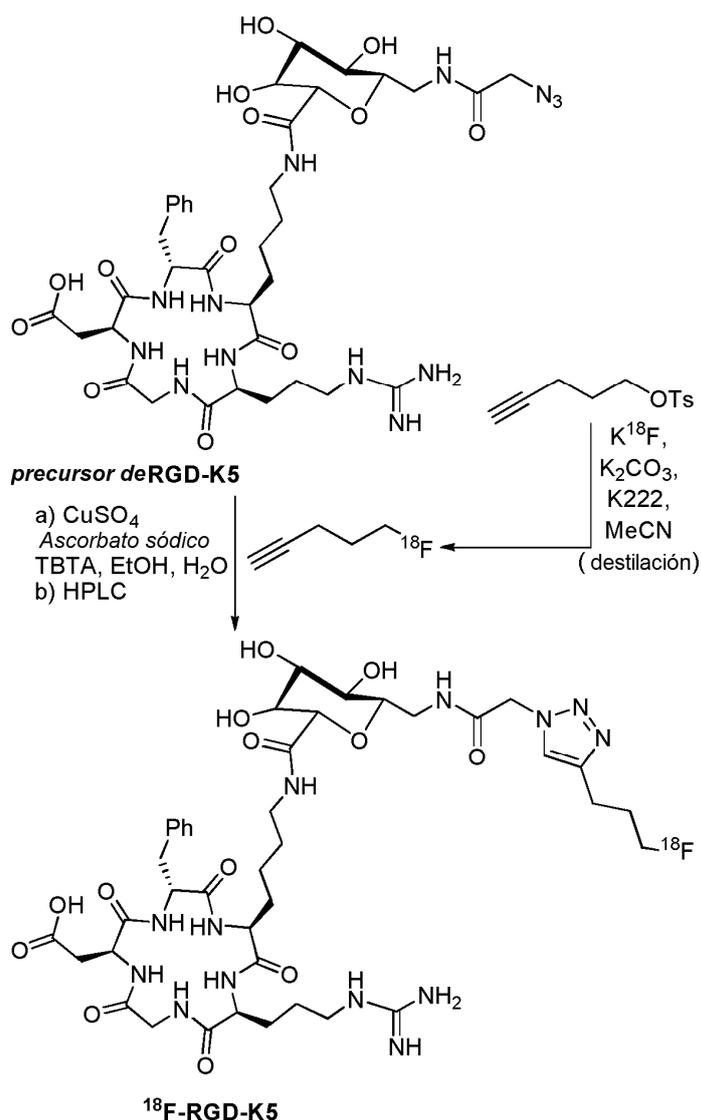
**Ejemplos:**

Preparación típica de [F-18]fluoruro para marcado:

- 5 Ion [F-18]fluoruro acuoso producido en el ciclotrón diana, se hace pasar a través de un cartucho con resina de intercambio aniónico. El [O-18]H<sub>2</sub>O pasa fácilmente a través de la resina de intercambio aniónico mientras que el [F-18]fluoruro es retenido. El [F-18]fluoruro es eluido de la columna usando una solución de carbonato potásico (3 mg) en agua (0,4 ml) y se recoge en un recipiente de reacción. Kryptofix™ 222 (20 mg) disuelto en acetonitrilo (1 ml) se
- 10 añade al [F-18]fluoruro acuoso en el recipiente de reacción. El Kryptofix™ secuestra los iones de potasio impidiendo la formación de pares de K<sup>+</sup>/F<sup>-</sup> fuertes. Esto incrementa la reactividad química de los iones [F-18]fluoruro. La mezcla se seca calentando entre 68-95 °C a presión reducida (25000 pascales) y una corriente de argón. Esta etapa de evaporación elimina el agua y convierte el [F-18] en un complejo anhidro, que es mucho más reactivo que el [F-18]fluoruro acuoso.

Síntesis de RGD-K5 facilitada por el dispositivo de transferencia neumática (ejemplo de referencia):

- 15 Se realizó el marcado con <sup>18</sup>F de RGD-K5 en un módulo de síntesis automatizado ("Explora RN" de Synthra GmbH) con modificaciones del equipo (véase la figura 2) para admitir la volatilidad del <sup>18</sup>F-fluoropentino. El recipiente de reacción principal se conectó al vial de reacción de química clic a través de la válvula V11. Ambas tuberías conectadas a V11 están controladas neumáticamente para elevar y hacer descender las tuberías de transferencia durante el procedimiento de destilación usando el dispositivo descrito en el presente documento en el esquema 1. La
- 20 tubería de transferencia de HPLC, que conecta el vial de química clic al vial de carga de HPLC, también está controlada neumáticamente para facilitar el procedimiento de transferencia.



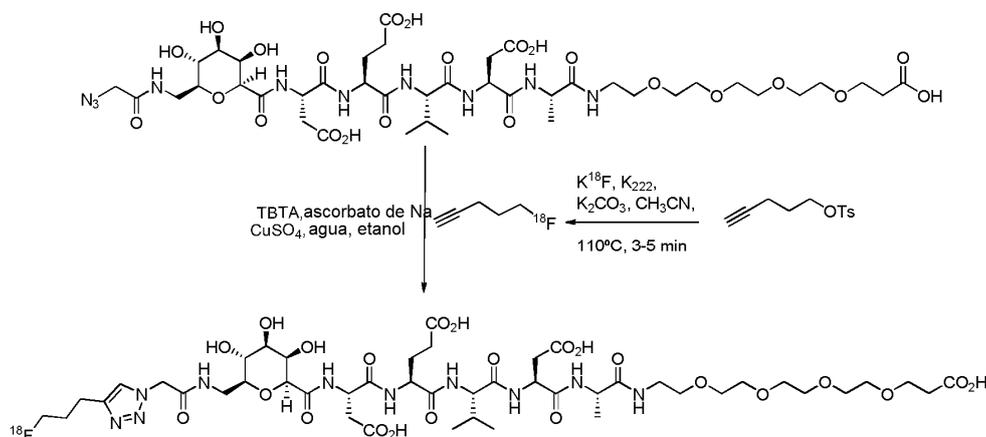
Esquema 1: Síntesis de RGD-K5

5 Dentro del recipiente de reacción primario, tosilato de pentino (20 mg) se hizo reaccionar con  $^{18}\text{F}$ -fluoruro anhidro en presencia de Kryptofix™-[2.2.2] (20 mg) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 mg) en MeCN (0,4 a 1,0 ml) a 110 °C durante 3 min y el  $^{18}\text{F}$ -fluoropentino resultante se destiló a través de la válvula de conexión V11 al interior del vial secundario para la reacción clic (vial de “mezcla clic”) (véase el esquema 2). El vial de mezcla clic contenía el precursor de azida RGD-K5 (4 mg), Cu(I) (generado por la reducción *in situ* de  $\text{CuSO}_4$  (0,25 ml de una solución 0,1 M) con ascorbato sódico (40 mg)), y tris[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amina (TBTA, 15 mg)) en etanol/acetonitrilo acuoso (1:1, 0,5 ml en total). Un orificio de ventilación de carbón se colocó en el vial de mezcla clic para atrapar el  $^{18}\text{F}$ -fluoropentino volátil que podría liberarse a partir del vial clic. Después de reacción durante de 10 a 30 minutos a temperatura ambiente, las tuberías de transferencia se elevan y se hacen descender neumáticamente. La mezcla de reacción impura se transfirió a un vial de carga de HPLC intermedio que contenía agua (4 ml) para dilución antes de purificación por HPLC semipreparativa. Después de la purificación de la mezcla de reacción impura mediante RP-HPLC semipreparativa (acetonitrilo: ácido trifluoroacético acuoso), el producto se reformuló mediante reconstitución en cartucho C18 como una solución en un máximo del 10% de EtOH:agua. El tiempo total del procedimiento fue de 90 minutos, es decir menos de una semivida.

Síntesis de CP 18 facilitada por el dispositivo de transferencia neumática (ejemplo de referencia):

20 El marcado con  $^{18}\text{F}$  de CP-18 se realizó en un módulo de síntesis automatizado (“Explora RN” de Synthra GmbH) con modificaciones de equipo secundarias (véase la figura 2), con el fin de admitir la volatilidad de  $^{18}\text{F}$ -fluoropentino. CP-18 se muestra en el documento USSN 12/433.211. El recipiente de reacción primario se conectó al vial de reacción de química clic a través de la válvula V11. Ambas tuberías conectadas a V11 están controladas neumáticamente para elevar y hacer descender las tuberías de transferencia durante el procedimiento de destilación usando el dispositivo descrito en el presente documento en el esquema 1. La tubería de transferencia de HPLC, que

conecta el vial de química clic al vial de carga de HPLC, también está controlada neumáticamente para facilitar el procedimiento de transferencia.

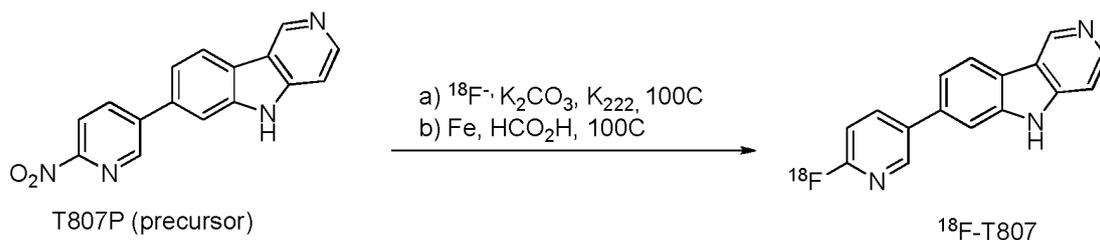


Esquema 2: síntesis de CP18

- 5 Dentro del recipiente de reacción, tosilato de pentino (20 mg) se hizo reaccionar con  $^{18}\text{F}$ -fluoruro anhidro en presencia de Kryptofix™-[2.2.2] (20 mg) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 mg) en MeCN (0,4 a 1,0 ml) a  $110^\circ\text{C}$  durante 3 min y el  $^{18}\text{F}$ -fluoropentino resultante se destiló a través de la válvula de conexión V11 al interior del vial de recogida para la reacción clic (vial de “mezcla clic”) (véase el esquema 3). El vial de mezcla clic contenía el precursor de azida CP18 (4 mg),  $\text{Cu(I)}$  (generado mediante la reducción *in situ* de  $\text{CuSO}_4$  (0,25 ml de una solución 0,1 M) con ascorbato sódico (20 mg)), y tris[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amina (TBTA, 7,5 mg)) en etanol/acetonitrilo acuoso (1:1, 0,5 ml en total). Un orificio de ventilación de carbón se colocó en el vial de mezcla clic para atrapar el  $^{18}\text{F}$ -fluoropentino volátil que podría liberarse a partir del vial clic. Después de reacción durante de 10 a 30 minutos a temperatura ambiente, las tuberías de transferencia se elevan y se hacen descender neumáticamente. La mezcla de reacción impura se transfirió a un vial de carga de HPLC intermedio que contenía agua (4 ml) para dilución antes de purificación por HPLC semipreparativa. Después de la purificación de la mezcla de reacción impura mediante RP-HPLC semipreparativa (acetonitrilo: ácido fórmico acuoso), el producto se reformuló mediante reconstitución en cartucho C18 como una solución en un máximo del 10 % de EtOH:agua. El tiempo total del procedimiento fue de 90 minutos, es decir menos de una semivida.

#### Síntesis de T807:

- 20 Una solución del precursor, (T807P, 1,0 mg) disuelto en DMSO anhidro ( $0,5 \pm 0,1$  ml) se añade al recipiente de reacción que contiene el  $^{18}\text{F}$ -fluoruro anhidro. El recipiente se calienta a  $100^\circ\text{C}$  durante 10 minutos para inducir el desplazamiento del grupo saliente  $-\text{NO}_2$  por  $^{18}\text{F}$ -fluoruro. La mezcla de reacción se enfrió a  $50^\circ\text{C}$ , la mezcla de reacción impura se empuja al interior de un vial secundario, fijado al dispositivo neumático, a través de V11 (figura 4, line 1) que contiene polvo de Fe (90-100 mg), seguido por 1,0 ml de ácido fórmico (99 % de pureza). La mezcla de reacción se calienta a  $100^\circ\text{C}$  durante 15 minutos, a continuación se enfría a  $50^\circ\text{C}$ . En este punto, se añade agua (3,5 ml) y el contenido es empujado a través de la aguja, mediante el dispositivo neumático, a través de un filtro (figura 4, tubería 2) al interior de un tercer vial (vial de carga de HPLC). La mezcla de reacción que contiene  $^{18}\text{F}$ -T807 impuro es transferida al bucle de muestra de HPLC (5 ml) y se purifica mediante separación cromatográfica usando una columna de HPLC semipreparativa, con  $\text{H}_2\text{O}$  al 100 % que contenía HCl 12 N al 0,1 %. Después de 5 min, el eluyente se cambia a EtOH al 18 %:  $\text{H}_2\text{O}$  al 82 % con HCl 12 N al 0,1 % hasta que el producto se eluye fuera de la columna. El efluente de la columna se monitoriza usando UV (254 nm) y detectores radiométricos conectados en serie. El  $^{18}\text{F}$ -T807 purificado se recoge de la columna en la ventana de tiempo de retención determinada para el estándar de referencia T807, coincidiendo con el tiempo en el que los detectores radiométricos comienzan a mostrar el fuerte pico radiactivo. La fracción de HPLC recogida se diluye a continuación con 50 ml de agua estéril para inyección, que opcionalmente contiene ácido ascórbico. La fracción diluida se hace pasar a través de un cartucho de C-18 activado, capturando el producto en el cartucho. El cartucho se lava a continuación con agua (10 ml), y el producto se eluye a continuación con EtOH (0,5 ml), seguido por fosfato sódico aproximadamente 21 mM (4,5 ml). En este ejemplo particular, fue necesario un reactor secundario con el fin de descomponer precursor sin reaccionar. Transferir el material desde la vasija de reacción secundaria al interior del vial de carga de HPLC se añadió a través del uso del dispositivo neumático. T807 se muestra en el documento USSN 13/035.405.



Todas las operaciones anteriores se han realizado con el uso de este dispositivo manejado a distancia desde el exterior la celda "caliente" (expuesta a radiación) en un entorno protegido. Este dispositivo transfiere de forma fiable material desde el vial primario al vial secundario al vial de carga de HPLC, es fácil de manejar, ocupa poco espacio y es fácil de limpiar para posteriores serie de radiomarcado.

También se desvela en el presente documento un aparato y un sistema para sintetizar compuestos químicos tales como trazadores. El aparato y el sistema pueden usarse para sintetizar compuestos radiomarcados que se usarán en imaginología; por ejemplo, imaginología por TEP o TCEFU. Los compuestos radiomarcados pueden comprender radionúclidos tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{18}\text{F}$ .

El aparato y el sistema pueden usarse para sintetizar diversos compuestos radiomarcados tales como [F-18]FDG, [F-18]NaF [F-18]Fluoro-DOPA (US 7022872), [F-18]FLT (US 7160537 y US 7419653), [F-18]AV-45 y radiomarcados: HX-4 (véase US 7807394), K-5 (véase US 7666392), TA-4 (véase US 7.928.210), VM4037a (véase US 7829063), W372 (véase USSN 12/509.259) T794, T805, T807 (véase USSN 12/661.777 y USSN 13/035.405) por nombrar unos pocos. A continuación se proporcionan sondas adicionales.

El sistema y el aparato pueden sintetizar compuestos químicos radiomarcados usando protocolos hidratados y/o anhidros y no incluyen componentes excesivos para protocolos hidratados.

También se desvela en el presente documento un aparato simplificado para soportar el marcado con  $^{18}\text{F}$  que se produce con alto rendimiento opcionalmente con cantidades controladas de forma precisa de agua sin el uso de una etapa de secado larga. Si se emplean condiciones hidratadas, se usa un disolvente de una cantidad predeterminada de agua en al menos un disolvente orgánico para: a) eluir el  $^{18}\text{F}$ -fluoruro a partir de una resina de intercambio aniónico y b) realizar el marcado con  $^{18}\text{F}$ , sin secar el  $^{18}\text{F}$ -fluoruro, en presencia de al menos un reactivo de marcado y al menos un catalizador de transferencia de fase.

Pueden usarse cualesquiera reactivos de marcado y catalizadores de transferencia de fase adecuados. Los ejemplos de reactivos de marcado apropiados incluyen,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , mesilato potásico, oxilato potásico, y bicarbonato de tetrabutilamonio. Un ejemplo de un catalizador de transferencia de fase adecuado incluye Kryptofix™ K222. El disolvente orgánico puede incluir un disolvente aprótico polar, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilsulfóxido ("DMSO"), tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), N-metilpirrolidona ("NMP"), y dioxano, así como otros. El disolvente orgánico también puede incluir un disolvente prótico polar, tal como, por ejemplo, tBuOH y alcohol t-amílico, así como otros.

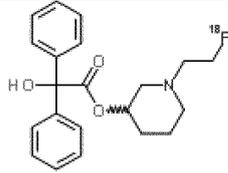
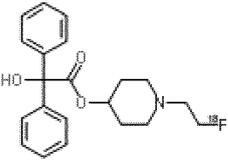
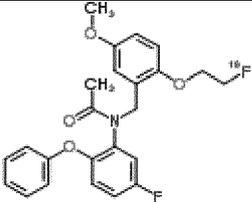
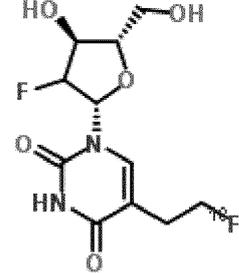
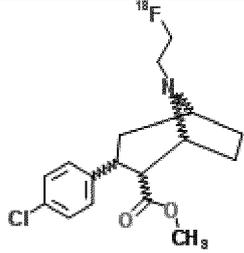
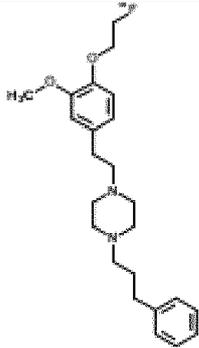
La cantidad de agua como un porcentaje del disolvente total puede variar entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 2 %. Agua, para elución desde el cartucho de intercambio aniónico sin embargo, puede variar entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 5 %. La cantidad de base (por ejemplo,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml. Dado que la cantidad de agua está controlada por la elución de fluoruro, el porcentaje de agua sigue siendo el mismo de una serie a otra, haciendo a la radioquímica más coherente. Además, dado que la fluoración parece tolerar la presencia de un pequeño intervalo de agua, no hay necesidad de secar el fluoruro.

Como una consecuencia beneficiosa de eliminar la etapa de secado, la descomposición de reactivos sensibles a la temperatura tales como Kryptofix™ K222 y bicarbonato de tetrabutilamonio ("TBAB") se minimiza. Adicionalmente, las reacciones se completan en un periodo de tiempo más corto, conduciendo a rendimientos más elevados y más producto utilizable en mano. Existe menos desgaste mecánico sobre el instrumento, dado que una parte del sistema mecánico ya nos e usa para el secado. A diferencia de las pérdidas de radiactividad notificadas habitualmente como consecuencia de secar  $^{18}\text{F}$ -fluoruro, este procedimiento no padecería este tipo de pérdida de radiactividad. Finalmente, existen pocas probabilidades de fallos de marcado debido a una cantidad uniforme de agua siempre presente en cada reacción.

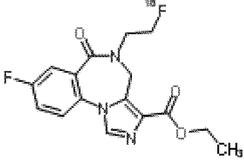
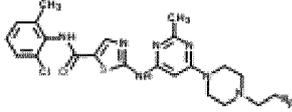
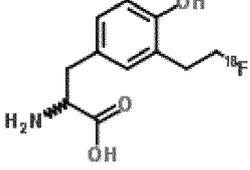
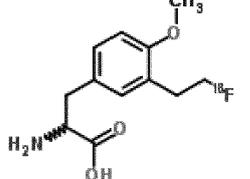
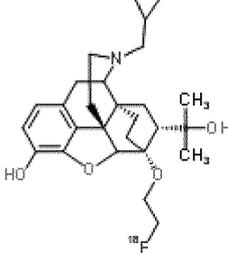
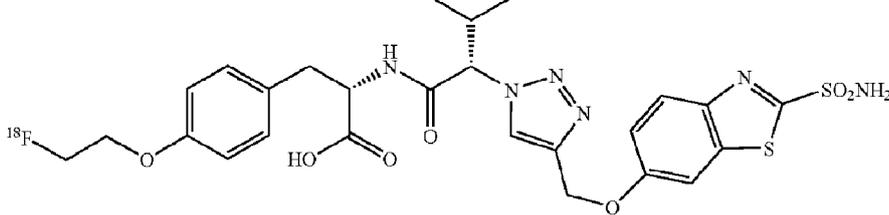
Los ejemplos de sondas de TEP marcadas con  $^{18}\text{F}$  que pueden generarse mediante el procedimiento tal como se describe en la presente divulgación incluyen, aunque sin limitarse a, [ $^{18}\text{F}$ ]-fluorotimidina ("FLT"), [ $^{18}\text{F}$ ]-3-Fluoro-2-(4-((2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ol ("HX4" o " $^{18}\text{F}$ -HX4"), fluorodesoxitimidina ("FLT"), 1-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-3-(2-nitro-1H-imidazol-1-il)propan-2-ol ("F-MISO"), [ $^{18}\text{F}$ ] fluoroozomicinarabinofuranósido ("FAZA"), 5-[3-( $^{18}\text{F}$ )fluoropropil]-2,3-dimetoxi-N-[[ (2S)-1-(prop-2-en-1-il)pirrolidin-2-il]metil]benzamida ("Fallypride"), 9-(4-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluoro-3-hidroxi metilbutil)guanina ("FHBG"), 9-[3-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-1-hidroxi-2-propoxi]metil]guanina ("FHGP"),

<sup>18</sup>F)fluoroetilazida, <sup>18</sup>F 4 fluobenzaldehído, <sup>18</sup>F-4-fluoroetilbenzoato, <sup>18</sup>F-4-fluorometilbenzoato, y 7-Metoxi-2 (6-[<sup>18</sup>F]fluoropiridin-3-il)imidazo[2,1-b]-8-piridinotiazol (“<sup>18</sup>F W372”). Otros ejemplos de sondas de TEP marcadas con <sup>18</sup>F que pueden generarse mediante el procedimiento tal como se describe en la presente divulgación incluyen, aunque sin limitarse a, 2'-Desoxi-2'-[<sup>18</sup>F]fluoro-5-fluoro-1-β-D-arabinofuranosiluracilo (“FFAU”), así como los compuestos enumerados en la tabla a continuación:

5

	<p>Hidroxi(difenil)acetato de 1-[2-(<sup>18</sup>F)fluoroetil]piperidin-3-ilo</p>
	<p>Hidroxi(difenil)acetato de 1-[2-(<sup>18</sup>F)fluoroetil]piperidin-4-ilo</p>
	<p>[<sup>18</sup>F]FEDAA1106 N-(5-Fluoro-2-fenoxifenil)-N-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroetil-5-metoxibencil)acetamida</p>
	<p>1-(2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinofuranosil)-5-[2-(<sup>18</sup>F)fluoroetil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona</p>
	<p>[<sup>18</sup>F]FECNT 2-Carbometoxi-3-(4-chlorofenil)-8-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroetil)nortropana</p>
	<p>[<sup>18</sup>F]Fluoroetil SA4503 1-(2-(4-[<sup>18</sup>F]-fluoroetoxi-3-metoxifenil)etil)-4-(3-fenilpropil)piperazina</p>

(continuación)

	5-(2-( <sup>18</sup> F)Fluoroetil)flumazenilo
	N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(6-{4-[2-( <sup>18</sup> F)fluoroetil]piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino]-1,3-tiazol-5-carboxamida
	3-[2-( <sup>18</sup> F)fluoroetil]tirosina
	3-[2-( <sup>18</sup> F)fluoroetil]-O-metiltirosina
	[ <sup>18</sup> F]FDPN 6-O-(2 -[ <sup>18</sup> F]fluoroetil)-6-O-desmetildiprenorfina
 <p style="text-align: center;">VM4037A</p>	
<p>[<sup>18</sup>F]VM4-037 ácido <sup>18</sup>F-(S)-3-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)-2-(3-metil-2-(4-((2-sulfamoilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanamido)propanoico</p>	

5 Sin intención de quedar limitado por un mecanismo o teoría particular, el anión <sup>18</sup>F-fluoruro puede desplazar un grupo saliente, que puede incluir, aunque sin limitarse a, tosilatos, mesilatos, triflatos, nosilatos, brosilatos, sales de trialquilamonio, ésteres de sulfonato, halógenos y grupos nitro con <sup>18</sup>F-fluoruro en disolventes que contienen la presencia de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2,0 % de agua.

En general, el procedimiento para generar la sonda marcada con <sup>18</sup>F incluye cargar una cantidad de <sup>18</sup>F en un cartucho de intercambio aniónico para separar el radionúclido. Por cartucho de intercambio aniónico, lo que se

entiende es cualquier recipiente que contiene cualquier resina de intercambio aniónico conveniente u otro material adecuado para adsorber  $^{18}\text{F}$ . El  $^{18}\text{F}$  cargado en la resina de intercambio aniónico se prepara a continuación para elución. Esta preparación puede incluir lavar el cartucho con un disolvente orgánico (por ejemplo, acetonitrilo anhidro) y a continuación secar el cartucho (por ejemplo, haciendo pasar un gas inerte a través del cartucho).

5 A continuación, el  $^{18}\text{F}$  se eluye desde el cartucho, por ejemplo haciendo pasar una solución que incluye agua, un disolvente orgánico, un reactivo de marcado y un catalizador de transferencia de fase a través del cartucho para obtener una solución de  $^{18}\text{F}$  que contiene  $^{18}\text{F}$ , agua, el disolvente orgánico, el reactivo de marcado y el catalizador de transferencia de fase. En este punto, la cantidad de agua en la solución de  $^{18}\text{F}$  puede variar entre aproximadamente el 0,1 % y el 5,0 %. Un precursor de la sonda se combina a continuación con la solución de  $^{18}\text{F}$  para llegar a una  
10 solución de marcado con  $^{18}\text{F}$  que tiene agua en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % al 2,0 %. Esto puede conseguirse, por ejemplo, diluyendo el precursor de la sonda o la solución de  $^{18}\text{F}$ , o ambos, con una cantidad apropiada de disolvente orgánico. Por consiguiente, es posible generar la solución de marcado con  $^{18}\text{F}$  sin ningún secado de la solución de  $^{18}\text{F}$  eluida.

15 Aunque la solución de marcado con  $^{18}\text{F}$  debe contener agua en una cantidad del 0,1 % al 2,0 %, es preferible que el agua esté en una cantidad del 0,5 % al 1,5 %, y más preferible que el agua esté en una cantidad de aproximadamente el 1,0 %. En una realización que usa secado, el aparato de secado puede estar compuesto por un flujo de gas a través del QMA y fuera del orificio de ventilación en la cámara de reacción.

Las figuras 5 y 6 muestran un sistema tal como se describe en la presente divulgación para preparar un trazador radiomarcado. Dicho trazador puede comprender fluorodesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ ) ("FDG" o " $^{18}\text{F}$  FDG"). Estos sistemas  
20 pueden soportar procedimientos de marcado que usan disolventes tanto convencionales como hidratados para ( $^{18}\text{F}$ )-fluoración. Se entenderá que los sistemas de las figuras 5 y 6 pueden usarse para sintetizar diversos compuestos químicos incluyendo otros trazadores radiomarcados. Las figuras 5 y 6 muestran diversos componentes del sistema. Tal como se explica con más detalle a continuación, estos componentes pueden estar contenidos dentro de diversos aparatos. Ejemplos de los cuales se muestran en los documentos USSN 12/102.822, USSN 12/803.862 y USSN  
25 12/986.323. En una realización, componentes "calientes" (expuestos a niveles elevados de radiación) pueden estar en una celda caliente, que puede ser una caja de plomo y componentes "fríos" (no expuestos a niveles elevados de radiación) pueden estar separados de los componentes calientes.

Los sistemas de las figuras 5 y 6 pueden estar en comunicación electrónica con y/o manejados por un sistema informático no transitorio que opcionalmente tiene un controlador. El sistema informático o el controlador está  
30 separado de los otros componentes de los sistemas por un blindaje de plomo (blindaje mostrado en las figuras 5 y 6). El sistema informático puede incluir diversos controladores, componentes de hardware y software como se conoce en la técnica. Procedimientos para llevar a cabo reacciones en el sistema y manejar el dispositivo de transferencia a distancia pueden ser ejecutados por un programa informático. Los programas pueden estar almacenados en un medio electrónico (memoria electrónica, RAM, ROM, EEPROM) o programados como código informático (por ejemplo, código fuente, código objeto o cualquier lenguaje de programación adecuado) para ser  
35 ejecutado por uno o más procesadores que funcionan junto con uno o más medios de almacenamiento electrónico. Los sistemas informáticos, controladores, blindaje, celdas calientes, etc., pueden ser similares a los mostrados en el documento USSN 12/803.862.

El ordenador puede incluir un dispositivo de procesamiento, una memoria del sistema, un bus del sistema que  
40 acopla la memoria del sistema al dispositivo de procesamiento, un dispositivo de almacenamiento, tal como una unidad de disco duro, una unidad de disco magnético, por ejemplo, para leer de o escribir en un disco magnético amovible, y una unidad de disco óptico, por ejemplo, para leer un disco CD-ROM o para leer de o escribir en otros medios ópticos. El dispositivo de almacenamiento puede estar conectado al bus del sistema mediante una interfaz del dispositivo de almacenamiento, tal como una interfaz de la unidad de disco duro, una interfaz de la unidad de  
45 disco magnético y una interfaz de la unidad óptica. Aunque esta descripción de medios legibles por ordenador se refiere a un disco duro, un disco magnético amovible y un disco CD-ROM, debe apreciarse que pueden usarse otros tipos de medios que son legibles por un sistema informático y que son adecuados para el propósito final deseado, tales como casetes magnéticas, tarjetas de memoria flash, discos de video digitales, etc.

La figura 5 muestra un sistema para sintetizar un trazador radiomarcado. En esta realización, se usa carga de dos  
50 vías del cartucho de QMA.

El sistema puede comprender una fuente de  $^{18}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  con  $^{18}\text{F}$  (a), que puede obtenerse a partir del bombardeo de agua diana,  $[\text{O-}^{18}\text{H}_2\text{O}]$ , en un ciclotrón. También puede comprender una fuente de acetonitrilo (MeCN) (b), que puede usarse para preparar la solución de agua para elución. Las fuentes de  $^{18}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  con  $^{18}\text{F}$  y MeCN pueden estar en  
55 comunicación con una primera válvula, que puede ser una válvula de retención; por ejemplo, una válvula de retención de 3 vías. El sistema también puede comprender una segunda válvula, que también puede ser una válvula de retención de 3 vías. Estas válvulas están en comunicación con al menos una columna de intercambio iónico, que puede ser una columna de QMA. Tal como se muestra en las figuras 5 y 6, la columna de intercambio iónico puede estar situada entre las primera y segunda válvulas. El sistema también puede comprender al menos un recipiente de residuos o zona de desechado. El sistema también puede comprender al menos un blindaje configurado para  
60 proteger a un usuario de la radiactividad.

El sistema también puede incluir un aparato para la transferencia de materiales tales como reactivos, productos y/o intermedios. El sistema puede ser similar al descrito en la parte previa de la presente divulgación. Ese sistema permite la transferencia remota de reactivos, productos, intermedios, etc. El sistema/aparato está, preferentemente, ubicado detrás del blindaje radiactivo y puede ser manejado por un operario en el otro lado del blindaje radiactivo, evitando o limitando de este modo la exposición del usuario a la radiación.

Tal como se muestra en la figura 5, el aparato puede comprender una pluralidad de recipientes: un primer recipiente que admite procesamiento tal como calentamiento, refrigeración y agitación, un segundo recipiente como un vial intermedio, y un tercer recipiente para contener una pluralidad de reactivos.

Los terceros recipientes pueden incluir, por ejemplo, tres recipientes (A, B, C), que están conectados en serie; en particular, y todos están en comunicación entre sí mientras que el recipiente A es el único recipiente en comunicación directa con la segunda válvula de las válvulas de retención de 3 vías. Estos recipientes pueden contener cualesquiera reactivos, intermedios y/o productos. Dichos reactivos pueden incluir HCl, disolvente de elución aniónico en MeCN/H<sub>2</sub>O, alquino con un buen grupo saliente, <sup>18</sup>F-fluoruro, Kryptofix™ 2.2.2, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, etc. Dos recipientes entre los tres recipientes pueden tener un reactivo independiente y uno está vacío como repuesto. En otras realizaciones, pueden usarse más o menos recipientes y puede haber más de un reactivo en cada recipiente.

Tal como se muestra en la figura 5, también está en comunicación con la pluralidad de recipientes una fuente de presión tal como un dispositivo neumático. La fuente de presión puede proporcionar gas o líquido presurizado al sistema. En la realización mostrada en la figura 5, la fuente de presión también proporciona gas al recipiente A, que impulsa el contenido fuera y hacia el primer recipiente, que se describe a continuación.

El primer recipiente puede comprender un precursor de trazador tal como triflato de manosa con acetonitrilo. El primer recipiente puede ser un número de estructuras que incluyen un vial y/o una cámara de reacción. El primer recipiente puede estar en comunicación con o adyacente a una fuente de calor o refrigeración y puede tener un agitador. El primer recipiente puede contener de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 ml de evaporado radiactivo. En algunas realizaciones, el primer recipiente puede comprender una mezcla de química clic. Dicha mezcla de química clic puede ser el resultado de una reacción del alquino con un buen grupo saliente, <sup>18</sup>F-fluoruro, Kryptofix™ 2.2.2, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y MeCN del recipiente primario. En otras realizaciones, otros productos o intermedios de reacción de química clic pueden estar contenidos en el recipiente secundario.

Tal como se ha descrito anteriormente, el primer recipiente puede comprender al menos dos tuberías (tubería a y tubería b), que están en comunicación con productos, reactantes, intermedios, etc., en el primer recipiente. Los recipientes A-C están en comunicación con el primer recipiente mediante al menos una primera tubería. Esta primera tubería puede estar conectada a la tubería a. Al menos una parte de cada una de la tubería a o la tubería b puede estar dentro de un interior del recipiente. Estas tuberías son móviles dentro del recipiente; preferentemente hacia o lejos de la parte inferior del primer recipiente o dentro o fuera del contenido del recipiente. Tal como se muestra en la figura 5, en una posición, una de las tuberías está situada más cerca de la parte inferior del primer recipiente que la otra tubería. La "parte inferior" puede cambiar dependiendo de la orientación del recipiente. Tal como se muestra, el aparato y el recipiente son verticales; o sustancialmente perpendiculares a un plano del suelo.

Tal como se muestra en la figura 5, la tubería b está situada más cerca de la parte inferior que la tubería a. El recipiente puede contener reactivos, productos, intermedios, etc. Cualquier tubería puede estar fuera del recipiente completamente. Tal como se explica con más detalle a continuación, la primera tubería y la segunda tubería pueden moverse mediante diferentes medios. Estos incluyen medios mecánicos, solenoides, hidráulicos, medios electrónicos que pueden estar controlados por un controlador en comunicación con un ordenador, etc. Preferentemente, estos medios no requieren intervención directa del operario para limitar o eliminar la exposición del usuario a la radiación. Dado que la unidad tal como se describe en la presente divulgación está controlada a distancia detrás del blindaje de plomo, el operario está protegido de la exposición radiactiva. Tal como se muestra en las figuras 5 y 6, el medio es un dispositivo neumático.

El primer recipiente puede contener reactivos, intermedios y/o productos. En una realización, éste contiene una mezcla clic, como resultado de un procedimiento de química clic. En las realizaciones mostradas en las figuras 5 y 6, el primer recipiente comprende un vial precargado con MeCN y triflato de manosa.

Diversos aparatos pueden estar en comunicación con o conectados al primer recipiente. Tal como se muestra en la figura 5, estos pueden ser una columna de intercambio aniónico, cartuchos de C18 y Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, que pueden estar incluidos para eliminar el ion <sup>18</sup>F sin reaccionar. Al menos un orificio de ventilación y un detector radiactivo también pueden estar conectados al primer recipiente.

En comunicación con el primer recipiente, mediante los cartuchos, puede estar un recipiente de recogida (segundo recipiente) para recoger producto terminado. En el sistema mostrado en las figuras 5 y 6, éste es <sup>18</sup>F-FDG. Por supuesto, éste contendrá otros productos si se sintetizan otras moléculas.

Tal como se ha proporcionado anteriormente, una fuente de presión puede proporcionar presión de gas al tercer recipiente (serie de recipientes A-C). El gas presurizado hace que los reactivos, productos y/o intermedios se muevan a través de la primera tubería y, si la válvula está abierta, hasta el primer recipiente. Cuando la tubería b no

está en comunicación con los reactivos, productos, intermedios, etc. (elevada por encima del nivel de la solución), ninguno de los contenidos en el vial secundario es transferido fuera del primer recipiente.

5 Después de que el empuje de gas se ha completado, el flujo de gas puede detenerse o reducirse. A continuación, se puede dejar que el contenido del primer recipiente reaccione a diversas temperaturas y tiempos. El contenido puede agitarse opcionalmente mediante agitación, calentarse o enfriarse o presurizarse. Si el dispositivo neumático está conectado a un detector de radiactividad, la cantidad de radiactividad en el primer recipiente puede monitorizarse.

10 La 6 muestra otra realización de un sistema de acuerdo con la presente divulgación. El sistema es esencialmente el mismo que el mostrado en la figura 5, excepto que los recipientes A-C no están conectados en serie. En la realización de la figura 6, los recipientes B y C están conectados y el recipiente A está separado de los recipientes B y C. Además, no se usa la carga de dos vías del QMA.

15 El sistema en la figura 6 puede comprender una fuente de  $^{18}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  con  $^{18}\text{F}$  y MeCN. Análogamente, el sistema puede comprender una primera válvula de retención de 3 vías y una segunda válvula de retención de 3 vías, una columna de intercambio iónico (por ejemplo, de QMA) y un recipiente de residuos. A diferencia del sistema de la figura 5, el sistema de la figura 6 comprende una tercera válvula de retención de 3 vías. Además, en el sistema de la figura 6, el disolvente de elución aniónico en MeCN/H<sub>2</sub>O (recipiente A) está en comunicación con la segunda válvula y los recipientes B y C están en comunicación con la tercera válvula. Los recipientes B y C están en serie con el recipiente B en comunicación directa con la tercera válvula. Como en el sistema de la figura 5, en el sistema de la figura 6, el primer recipiente puede contener tuberías (a, b) móviles dentro del primer recipiente. El funcionamiento de estas tuberías y el aparato de transferencia manejable a distancia generalmente, se describen en la parte previa de la presente divulgación. El primer recipiente puede estar en comunicación con un orificio de ventilación, cartuchos de intercambio aniónico de C18 y Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, un filtro y un recipiente de recogida.

Lo siguiente ilustra un procedimiento que puede usarse con los sistemas de las figuras 5 y/o 6.

25 Con la primera válvula abierta, el agua diana se hace pasar a través del cartucho de intercambio iónico (de QMA) para capturar el F-18 fuera de una solución diluida, después de que el cartucho ha sido preparado, lo que puede incluir lavar el cartucho con un disolvente orgánico (por ejemplo, acetonitrilo anhidro) y a continuación secar el cartucho (por ejemplo, haciendo pasar un gas inerte a través del cartucho).

30 Con la segunda válvula abierta, se aplica presión de gas a los recipientes A-C. El recipiente A proporciona disolvente de elución aniónico de agua y un disolvente orgánico, por ejemplo, MeCN/H<sub>2</sub>O, a través de la segunda válvula y a continuación a través del QMA. El agua, para elución desde el cartucho de intercambio aniónico sin embargo, puede variar entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 5 %. La cantidad de base (por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml.

35 El disolvente de elución aniónico eluye el  $^{18}\text{F}$  de la columna de intercambio aniónico. El disolvente de elución puede comprender sales, tales como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, disueltas en agua. Un aditivo tal como el éter corona de potasio Kryptofix™ K222, que se disuelve en acetonitrilo anhidro, puede usarse junto con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso para facilitar la elución de  $^{18}\text{F}$ -fluoruro. En este punto, el sistema puede emplearse para secar la mezcla como en sistemas convencionales.

40 Sin embargo, el sistema es manejable para llevar a cabo reacciones sin la etapa de secado convencional. Un precursor de la sonda puede combinarse a continuación con la solución de  $^{18}\text{F}$  para llegar a una solución de marcado con  $^{18}\text{F}$  que tiene agua en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % al 2,0 %. Esto puede conseguirse, por ejemplo, diluyendo el precursor de la sonda o la solución de  $^{18}\text{F}$ , o ambos, con una cantidad apropiada de disolvente orgánico. En las realizaciones mostradas en las figuras 5 y 6, el precursor (por ejemplo, triflato de manosa) está contenido dentro del primer recipiente. Por lo tanto, se proporciona  $^{18}\text{F}$  al primer recipiente mediante la primera tubería, donde se combina con el precursor. La reacción puede calentarse a continuación a 90 °C durante 45 segundos. El MeCN puede eliminarse a continuación a presión reducida y calentarse.

45 A continuación puede introducirse HCl en la mezcla de reacción. Puede proporcionarse presión de gas al recipiente B. Con la segunda válvula abierta, se proporciona HCl al primer recipiente a través del QMA y la primera tubería. El HCl puede concentrarse a 2 M y puede añadirse aproximadamente 1 ml. La reacción puede calentarse a continuación a 100 °C durante 480 segundos. La mezcla de reacción impura puede diluirse a continuación con agua y hacerse pasar a través de una serie de cartuchos (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, C18, ICH-HCO<sub>3</sub>) para dar 445 mCi (60 % de rendimiento, desintegración corregida) 65 minutos después del final del bombardeo con EOB.

50 Dado que la cantidad de agua está controlada por la elución de fluoruro, el porcentaje de agua sigue siendo el mismo de una serie a otra, haciendo a la radioquímica más coherente. Además, dado que la fluoración parece tolerar la presencia de un pequeño intervalo de agua, no existe necesidad de secar el fluoruro. Como consecuencia beneficiosa de eliminar la etapa de secado, la descomposición de reactivos sensibles a la temperatura tales como Kryptofix™ K222 y bicarbonato de tetrabutilamonio ("TBAB") se minimiza.

55 A continuación, la mezcla de reacción impura del primer recipiente puede diluirse con agua y hacerse pasar a través de una serie de cartuchos (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, C18, ICH-HCO<sub>3</sub>) para dar 445 mCi (60 % de rendimiento, desintegración corregida) 65 minutos después de EOB. Radio-TLC indicaba que la pureza de  $^{18}\text{F}$ -FDG era >95 %.

Se observa que el sistema puede ser a escala macrofluídica o microfluídica. Un “dispositivo microfluídico” o “chip microfluídico” es una unidad o dispositivo que permite la manipulación y la transferencia de pequeñas cantidades de líquido (por ejemplo, microlitros o nanolitros) en un sustrato que comprende microcanales y microcompartimentos. El dispositivo microfluídico puede estar configurado para permitir la manipulación de líquidos, incluyendo reactivos y disolventes, a transferir o transportar dentro de los microcanales y la cámara de reacción usando bombas mecánicas o no mecánicas. Los dispositivos microfluídicos permiten la manipulación de volúmenes extremadamente pequeños de líquido, por ejemplo del orden de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 1  $\mu$ l. En un sistema microfluídico, los recipientes (tales como los viales) pueden contener un volumen de aproximadamente 5  $\mu$ l a aproximadamente 1.000  $\mu$ l. En un dispositivo macrofluídico, los volúmenes son mayores. En la presente divulgación, los recipientes pueden contener al menos 1 ml; más específicamente, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 50 ml, dependiendo de la síntesis. Los recipientes pueden contener hasta aproximadamente 10 ml.

Lo que se describe es una plataforma para marcado que es de diseño sencillo, rentable, flexible en la adaptación a diferentes protocolos de marcado y tiene componentes que no requieren limpieza. La limpieza puede evitarse debido a la carga y descarga de dos vías del QMA y la capacidad de fluorar en entornos acuosos. También se observa que varios componentes pueden ser desechables. Estos pueden incluir los recipientes primarios, el recipiente secundario, los cartuchos, C18, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, de intercambio aniónico, filtro estéril, recipiente de FDG, QMA, y las tuberías (a y b).

Se entenderá que los componentes mostrados en las figuras 5 y 6 pueden estar dentro de un aparato de casi cualquier tamaño o forma. Además, puede haber múltiples “conjuntos” del equipo de síntesis mostrado en las figuras 5 y 6. Proporcionar múltiples conjuntos de equipo permite múltiples series.

Tal como se muestra en la figura 7, puede haber cuatro conjuntos de equipo de síntesis en un pedestal 704 tal como un cubo o caja rectangular. (En la figura 7, los conjuntos se simplifican para mostrar su ubicación relativa en el aparato global). Cada conjunto de equipo puede estar dispuesto sobre o adyacente a cada cara del cubo o la caja. Las caras laterales, tales como la cara 1 (706), la cara 2 (708), la cara 3 (no mostrada en la figura 7), y la cara 4 (no mostrada en la figura 7), pueden tener, cada una, un conjunto de equipo. Las caras superior e inferior pueden contener equipo o pueden ser simplemente tapas. Tal como se muestra en la figura 7, el aparato puede ser móvil. Esto puede ser especialmente ventajoso donde hay múltiples conjuntos de equipo de síntesis. Tal como se muestra en la figura 7, el aparato puede estar sobre una mesa giratoria 702. La rotación de la mesa permite a un usuario acceder fácilmente a los diferentes conjuntos de equipo. Se entenderá que pueden usarse otros medios para mover el aparato, dependiendo del número y la ubicación de los conjuntos de equipo.

La plataforma tal como se describe en la presente divulgación es más sencilla que las conocidas en la técnica. Por ejemplo, el módulo de síntesis de FDG Coincidence disponible en el mercado tiene una serie de características requeridas que no son requeridas en el sistema tal como se expone en la presente divulgación. (El sistema Coincidence es representativo de otros conocidos en la técnica).

En primer lugar, el sistema Coincidence requiere el uso de vacío para transferir reactivos a través del sistema. El sistema tal como se describe en la presente divulgación es capaz de funcionar sin un vacío; eliminando un potencial riesgo del sistema.

En segundo lugar, la tubería de transferencia dentro y fuera de la reacción en el sistema comercial es una tubería compartida. En otras palabras, los reactivos entran y los productos salen mediante la misma tubería. Esto puede causar contaminación cruzada dentro del sistema. El sistema tal como se describe en la presente divulgación tiene tuberías de “entrada” y de “salida” diferentes.

En tercer lugar, existe una drástica reducción del número global de válvulas en el sistema tal como se describe en la presente divulgación frente a los conocidos en la técnica. Por ejemplo, solamente en la plataforma para el reactivo y de suministro en el sistema Coincidence, hay 15 válvulas. El sistema, tal como se describe en la presente divulgación, tiene menos de 10 válvulas. Menos válvulas significan menos puntos de riesgo dentro del sistema.

Además, las realizaciones tal como se describen en la presente divulgación soportan, todas, química de fluoración acuosa, que no se consigue fácilmente o en absoluto en sistemas existentes. Un ejemplo de este tipo de química se describe en el documento PCT/US2011/31681.

#### Ejemplos:

50 Preparación del disolvente de elución K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y Kryptofix K222:

Se disolvió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11 mg) en agua (0,1 ml). Se disolvió Kryptofix™ K222 (100 mg) en acetonitrilo (1,9 ml). Las soluciones se mezclaron y se usaron 0,4 ml o 2 x 0,2 ml, para eluir <sup>18</sup>F-fluoruro a partir de un cartucho de intercambio aniónico.

Carga y secado del cartucho de intercambio aniónico:

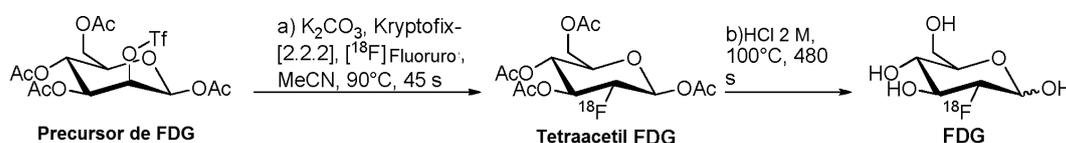
Un cartucho de intercambio aniónico activado (QMA lite, forma de bicarbonato), se cargó con  $^{18}\text{F}$ -fluoruro en  $^{18}\text{O}$ -agua. El cartucho se lavó a continuación con acetonitrilo anhidro (3 x 1 ml) para eliminar la humedad residual del cartucho. El cartucho se secó a continuación adicionalmente haciendo pasar un gas inerte (tal como He) a través del cartucho durante aproximadamente 30 a 90 segundos.

Elución de  $^{18}\text{F}$ -fluoruro del cartucho de intercambio aniónico:

Después de que una solución de  $^{18}\text{F}$ -fluoruro (hasta 50 mCi por serie) en  $^{18}\text{O}$ -agua se hizo pasar a través de la columna de intercambio iónico, una solución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ /Kryptofix™ K222 (0,4 ml o 2 x 0,2 ml) se hizo pasar a través del cartucho de intercambio al interior de un recipiente de reacción seco. Una parte adicional de acetonitrilo anhidro (0,6 ml) se añadió al recipiente de reacción. Esta etapa final constituye la formación de  $^{18}\text{F}$ -fluoruro en una solución orgánica hidratada que era adecuada para radiomarcado.

Síntesis de  $^{18}\text{F}$ -FDG (ejemplo de referencia)

Síntesis de  $^{18}\text{F}$ -FDG (entrada 4):



15 Precursor de FDG (triflato de manosa, 50 mg) disuelto en acetonitrilo (1,0 ml) se añade al recipiente de reacción que contiene el  $^{18}\text{F}$ -fluoruro activado. La reacción se calienta a 90 °C durante 45 segundos. El MeCN se elimina opcionalmente con presión reducida y calor. Se añade HCl (2 M, 1 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante 480 segundos. La mezcla de reacción impura se diluye con agua y se hace pasar a través de una serie de cartuchos ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , C18, ICH- $\text{HCO}_3$ ) dando  $^{18}\text{F}$ -FDG.

20 La presente divulgación se refiere a un sistema para transferir soluciones químicas. El sistema incluye un recipiente primario y un recipiente secundario. Una primera tubería está en comunicación tanto con el recipiente primario como con el recipiente secundario. La primera tubería facilita el flujo de gas y/o líquido, o una combinación de gas y líquido entre el recipiente primario y el recipiente secundario. Una válvula, ubicada corriente arriba del recipiente secundario y corriente abajo del recipiente primario, regula el flujo dentro de la primera tubería. Una segunda tubería está en comunicación con el recipiente secundario. Una fuente de presión está en comunicación con el recipiente primario.

25 La fuente de presión impulsa gas y/o líquido, o una combinación de gas y líquido, al recipiente secundario mediante la primera tubería. La primera tubería y la segunda tubería pueden moverse dentro del recipiente secundario.

El sistema descrito anteriormente también puede incluir una fuente de reactivos químicos en comunicación con el recipiente primario.

30 También se desvela en el presente documento el sistema descrito anteriormente, en el que el recipiente primario y el recipiente secundario están configurados para contener reactivos químicos, intermedios de reacción y/o productos de reacción y/o facilitar reacciones químicas en su interior.

35 También se desvela en el presente documento el sistema descrito anteriormente, en el que la primera tubería y la segunda tubería están configuradas para moverse dentro del recipiente secundario hacia y/o lejos de la parte inferior del recipiente secundario.

También se desvela en el presente documento el sistema descrito anteriormente, en el que la fuente de presión proporciona gas presurizado a la fuente de reactivos químicos, intermedios de reacción y/o productos de reacción.

También se desvela en el presente documento el sistema descrito anteriormente, en el que la segunda tubería se mueve independientemente de la primera tubería.

40 También se desvela en el presente documento el sistema descrito anteriormente y también incluye un dispositivo neumático acoplado a la primera tubería y a la segunda tubería. El dispositivo neumático configurado para mover la primera tubería y la segunda tubería.

También se desvela en el presente documento el sistema descrito anteriormente, en el que el dispositivo neumático está acoplado a un controlador. El dispositivo neumático es manejable a distancia usando el controlador.

45 También se desvela en el presente documento el sistema descrito anteriormente, en el que el recipiente secundario está en comunicación con un vial de carga de HPLC mediante la segunda tubería.

También se desvela en el presente documento el sistema descrito anteriormente, en el que el sistema está configurado para sintetizar trazadores radiomarcados.

5 También se desvela en el presente documento el sistema descrito anteriormente, en el que las fuentes de reactivo incluyen bicarbonato de tetrabutilamonio, bicarbonato de tetraetilamonio,  $K_2CO_3$ , K222, MeCN, triflato de manosa, ácidos, bases o agua.

También se desvela en el presente documento el sistema descrito anteriormente, en el que la primera tubería y la segunda tubería están configuradas para moverse hacia y lejos de una solución química cuando la solución química está en el recipiente secundario.

10 También se desvela en el presente documento el sistema descrito anteriormente, en el que la primera tubería está configurada para moverse dentro del recipiente entre una posición “dentro”, donde la primera tubería está en contacto con la solución química, y una posición “fuera”, donde la primera tubería está fuera de contacto con la solución química. La segunda tubería está configurada para moverse dentro del recipiente entre la posición “dentro” y la posición “fuera”.

15 El sistema descrito anteriormente también puede incluir un blindaje radiactivo. El controlador está fuera del blindaje y los recipientes primario y secundario están dentro del blindaje.

También se desvela en el presente documento el uso del sistema descrito anteriormente para sintetizar CP18 o K-5.

20 La presente divulgación también se refiere a un aparato para transferir soluciones químicas. El aparato incluye un recipiente configurado para contener reactivos químicos, intermedios de reacción y/o productos de reacción. Una primera tubería está en comunicación con el recipiente y la primera tubería configurada para suministrar los reactivos químicos, intermedios de reacción y/o productos de reacción al recipiente. Una segunda tubería está en comunicación con el recipiente. La primera tubería y la segunda tubería están configuradas para moverse hacia y lejos de la parte inferior del recipiente.

El aparato descrito anteriormente también puede incluir un dispositivo neumático acoplado a la primera tubería y a la segunda tubería. El dispositivo neumático configurado para mover la primera tubería y la segunda tubería.

25 También se desvela en el presente documento el aparato descrito anteriormente, en el que el dispositivo neumático está acoplado a un controlador, de modo que el dispositivo neumático sea manejable a distancia.

También se desvela en el presente documento el aparato descrito anteriormente, en el que la primera tubería y la segunda tubería se mueven de forma sustancialmente vertical con respecto a un plano del suelo.

30 También se desvela en el presente documento el aparato descrito anteriormente, en el que el controlador está en comunicación con un ordenador. El ordenador incluye un medio legible por ordenador no transitorio.

El aparato descrito anteriormente también puede incluir al menos una válvula de aire en comunicación con el al menos un accionador neumático.

El aparato descrito anteriormente también puede incluir un calefactor adyacente al recipiente.

El aparato descrito anteriormente también puede incluir un ventilador de refrigeración adyacente al recipiente.

35 También se desvela en el presente documento el aparato descrito anteriormente, en el que el recipiente está situado de forma sustancialmente vertical.

También se desvela en el presente documento el aparato descrito anteriormente, en el que el recipiente está sustancialmente abierto en un extremo.

El aparato descrito anteriormente puede usarse para sintetizar CP18 o K-5.

40 También se desvela en el presente documento un procedimiento de transferencia de soluciones químicas. El procedimiento incluye proporcionar una fuente de reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción, proporcionar un recipiente y proporcionar una fuente de presión configurada para mover reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción al interior del recipiente. El procedimiento también incluye proporcionar una primera tubería en comunicación con la fuente de reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción y el recipiente y proporcionar una segunda tubería en comunicación con el recipiente. La primera tubería y la segunda tubería están configuradas para moverse con respecto al recipiente. Adicionalmente, el procedimiento incluye situar la primera tubería de modo que interactúe con reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción cuando los reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción, se introduzcan en el recipiente y situar la segunda tubería de modo que esté excluida de interactuar con los reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción cuando los reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción, se introduzcan en el recipiente. A continuación, el procedimiento incluye transferir los reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción al recipiente a través de la primera tubería, mediante presión procedente de la fuente de presión, de modo que la primera tubería esté en

45

50

contacto con los reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción y la segunda tubería esté fuera de contacto con los reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción y también mover la primera tubería fuera de contacto con los reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción. El procedimiento también incluye mover la segunda tubería en contacto con los reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción.

5 El procedimiento descrito anteriormente también puede incluir cerrar la válvula después de la etapa de transferencia.

El procedimiento descrito anteriormente también puede incluir proporcionar gas presurizado desde la fuente de presión después de la etapa de transferencia.

El procedimiento descrito anteriormente también puede incluir abrir la válvula después de la etapa de transferencia.

10 El procedimiento descrito anteriormente también puede incluir proporcionar un recipiente primario en comunicación con y corriente abajo de la fuente de reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción y corriente arriba y en comunicación con el recipiente, mediante la primera tubería.

15 También se desvela en el presente documento el procedimiento descrito anteriormente, en el que la fuente de reactivos químicos, intermedios y/o productos de reacción incluye una fuente de reactivos químicos. Los reactivos químicos incluyen bicarbonato de tetrabutilamonio, bicarbonato de tetraetilamonio,  $K_2CO_3$ , K222, MeCN, triflato de manosa, ácidos, bases o agua.

También se desvela en el presente documento el procedimiento descrito anteriormente, en el que las etapas de mover la primera tubería y la segunda tubería son realizadas por un dispositivo neumático configurado para ser manejable a distancia. También se desvela en el presente documento el procedimiento descrito anteriormente, en el que el procedimiento está configurado para sintetizar CP18 o K-5.

20 La presente divulgación también se refiere a un sistema para sintetizar un trazador. El sistema trazador incluye una fuente de una solución, que incluye un radionúclido, y un primer recipiente que comprende un precursor de trazador. El primer recipiente está en comunicación con la fuente de solución que comprende un radionúclido. El sistema trazador también incluye un segundo recipiente en comunicación con el primer recipiente. El segundo recipiente está configurado para almacenar el trazador. Una válvula está ubicada corriente abajo de la fuente de solución que comprende un radionúclido y ubicada corriente arriba del primer recipiente.

25 El sistema trazador descrito anteriormente también puede incluir un aparato configurado para separar el radionúclido de la solución. El aparato se dispone corriente abajo de la fuente de solución que comprende un radionúclido y corriente arriba del primer recipiente.

30 El sistema trazador descrito anteriormente también puede incluir un tercer recipiente en comunicación con el primer recipiente. El tercer recipiente está dispuesto corriente arriba del aparato configurado para separar el radionúclido de la solución.

También se desvela en el presente documento el sistema trazador descrito anteriormente, en el que el tercer recipiente comprende una pluralidad de recipientes conectados en serie.

35 También se desvela en el presente documento el sistema trazador descrito anteriormente, en el que el tercer recipiente incluye un disolvente de elución para eluir el radionúclido del aparato configurado para separar el radionúclido de la solución.

También se desvela en el presente documento el sistema trazador descrito anteriormente, en el que los tres recipientes del tercer recipiente están corriente arriba de la fuente de solución que comprende un radionúclido.

40 También se desvela en el presente documento el sistema trazador descrito anteriormente, en el que un recipiente está dispuesto corriente arriba de la fuente de solución que comprende un radionúclido y dos recipientes están ubicados corriente abajo de la fuente de solución que comprende un radionúclido.

El sistema trazador descrito anteriormente también puede incluir una tercera válvula corriente abajo de los dos recipientes y corriente abajo del primer recipiente.

45 También se desvela en el presente documento el sistema trazador descrito anteriormente, en el que un recipiente comprende un disolvente de elución aniónico en MeCN/H<sub>2</sub>O.

También se desvela en el presente documento el sistema trazador descrito anteriormente, en el que un recipiente comprende HCl acuoso.

El sistema trazador descrito anteriormente también puede incluir un cartucho de intercambio aniónico en comunicación con y corriente abajo del tercer recipiente.

50 El sistema trazador descrito anteriormente también puede incluir un sistema de filtro en comunicación con y corriente abajo del primer recipiente.

También se desvela en el presente documento el sistema trazador descrito anteriormente, en el que el primer recipiente está configurado para comprender MeCN.

5 El sistema trazador descrito anteriormente también puede incluir una fuente de gas en comunicación con el tercer recipiente. La fuente de gas está configurada para empujar el contenido en los tres recipientes hacia el primer recipiente.

10 El sistema trazador descrito anteriormente también puede incluir un aparato para transferir soluciones químicas, el aparato incluye una primera tubería en comunicación con el primer recipiente, la primera tubería configurada para suministrar reactivos químicos, intermedios de reacción y/o productos de reacción al primer recipiente. Una segunda tubería está en comunicación con el primer recipiente. La primera tubería y la segunda tubería están configuradas para moverse hacia y lejos de la parte inferior del primer recipiente.

También se desvela en el presente documento el sistema trazador descrito anteriormente, en el que un aparato de secado está excluido del sistema.

También se desvela en el presente documento el sistema trazador descrito anteriormente, en el que al menos un componente es desechable.

15 El sistema trazador descrito anteriormente también puede incluir un aparato de secado en comunicación con una columna de intercambio iónico.

20 También se desvela en el presente documento un sistema para sintetizar un trazador. El sistema incluye una fuente de una solución que comprende un radionúclido. El sistema también incluye un primer recipiente que tiene un precursor de trazador. El primer recipiente está en comunicación con la fuente de solución que comprende un radionúclido. El sistema también incluye un aparato configurado para separar el radionúclido de la solución. Estando el aparato dispuesto corriente abajo de la fuente de solución que comprende un radionúclido y corriente arriba del primer recipiente. El sistema también incluye una fuente de disolvente de elución configurada para eluir el radionúclido separado por el aparato configurado para separar el radionúclido de la solución.

25 También se desvela en el presente documento un sistema para sintetizar un trazador en el que la fuente de disolvente de elución está dispuesta corriente arriba del aparato configurado para separar el radionúclido de la solución.

El sistema para sintetizar un trazador también puede incluir una segunda válvula situada entre la fuente de disolvente de elución y el aparato configurado para separar el radionúclido de la solución.

30 También se desvela en el presente documento un sistema para sintetizar un trazador que también incluye una primera válvula dispuesta corriente abajo de la fuente de a solución que comprende un radionúclido y corriente abajo del aparato configurado para separar el radionúclido de la solución y corriente arriba del primer recipiente.

El sistema para sintetizar un trazador también puede incluir un tercer recipiente en comunicación con el primer recipiente. El tercer recipiente está dispuesto corriente arriba del aparato configurado para separar el radionúclido de la solución.

35 También se desvela en el presente documento un sistema para sintetizar un trazador, en el que el tercer recipiente incluye la fuente de disolvente de elución.

También se desvela en el presente documento un sistema para sintetizar un trazador, en el que la fuente de disolvente de elución comprende, además, HCl acuoso.

40 El sistema para sintetizar un trazador también puede incluir una fuente de calor en comunicación con el primer recipiente.

También se desvela en el presente documento un sistema para sintetizar un trazador, en el que el primer recipiente comprende un precursor de trazador.

El sistema para sintetizar un trazador también puede incluir un blindaje de plomo.

45 El sistema para sintetizar un trazador también puede incluir un aparato para transferir solución química. El aparato incluye una primera tubería en comunicación con el primer recipiente, la primera tubería configurada para suministrar reactivos químicos, intermedios de reacción y/o productos de reacción al primer recipiente. El aparato también incluye una segunda tubería en comunicación con el primer recipiente. La primera tubería y la segunda tubería están configuradas para moverse hacia y lejos de la parte inferior del primer recipiente.

50 El sistema para sintetizar un trazador también puede incluir una fuente de gas en comunicación con el tercer recipiente.

El sistema para sintetizar un trazador también puede incluir un aparato de intercambio aniónico corriente abajo del primer recipiente y corriente arriba del segundo recipiente.

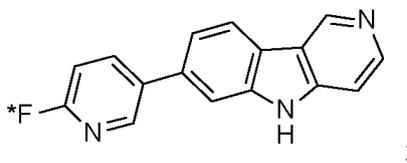
El sistema para sintetizar un trazador también puede incluir un segundo recipiente en comunicación con el primer recipiente, el segundo recipiente configurado para almacenar el trazador.

- 5 También se desvela en el presente documento un procedimiento para sintetizar una sonda marcada con  $^{18}\text{F}$ . Esto incluye una etapa de eluir una cantidad de  $^{18}\text{F}$  con un primer disolvente que incluye una cantidad predeterminada de agua y al menos un disolvente orgánico, en el que el  $^{18}\text{F}$  se eluye como una solución de  $^{18}\text{F}$ . El procedimiento también incluye una etapa de usar la solución de  $^{18}\text{F}$  para realizar marcado con  $^{18}\text{F}$  en presencia de al menos un reactivo de marcado y al menos un catalizador de transferencia de fase para generar la sonda marcada con  $^{18}\text{F}$ . El secado del  $^{18}\text{F}$  se excluye comenzando a partir de un momento en el que se realiza la etapa de elución y terminando en un momento en el que se realiza la etapa de marcado con  $^{18}\text{F}$ .

En toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, los siguientes términos asumen al menos los significados asociados explícitamente en el presente documento, a no ser que el contexto indique otra cosa. Los significados identificados a continuación no limitan necesariamente los términos, sino que simplemente proporcionar ejemplos ilustrativos para los términos. En el texto, los términos “que comprende”, “comprenden”, “comprende” y otras formas de “comprenden” pueden tener el significado adscrito a estos términos en la ley de patentes estadounidense y pueden significar “que incluyen”, “incluyen”, “incluye” y otras formas de “incluye”. El término “contiene” u otras formas del mismo, tal como se usan en el presente documento, es sinónimo de “comprende” o “incluye”; análogamente es inclusivo o de extremo abierto y no excluye elementos o etapas adicionales no mencionadas. El término “compuesto” u otras formas del mismo, tal como se usan en el presente documento, indica que algunas realizaciones o implementaciones pueden excluir materiales, compuestos, elementos, componentes, o similares no especificados (por ejemplo, diferentes de, por ejemplo, impurezas, compuestos traza, o similares), y que algunas realizaciones pueden no excluir otros materiales, compuestos, elementos, componentes, o similares no especificados; por ejemplo, otros materiales, compuestos, elementos no especificados pueden estar incluidos siempre que no afecten de forma adversa a las características deseadas del material, compuesto, elemento, componente, o similar especificado, o de lo contrario no alteren materialmente las características básicas y novedosas de la realización o implementación. La frase “una realización”, tal como se usa en el presente documento, no se refiere necesariamente a la misma realización, aunque puede hacerlo. Además, el significado de “un”, “uno”, y “el/la” incluye referencias plurales; por lo tanto, por ejemplo, “una realización” no está limitada a una única realización sino que se refiere a una o más realizaciones. Tal como se usa en el presente documento, el término “o” es un operador “o” inclusivo, y es equivalente al término “y/o”, a no ser que el contexto indique claramente otra cosa. El término “basándose en” no es excluyente y permite que se base en factores adicionales no descritos, a no ser que el contexto indique claramente otra cosa.

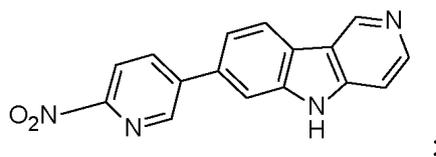
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que \*F es F o  $^{18}\text{F}$ .

5 2. Un compuesto que es 7-(6-nitropiridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol:



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Un procedimiento para la preparación de 7-[6-( $^{18}\text{F}$ )fluoropiridin-3-il]-5H-pirido[4,3-b]indol, que comprende hacer reaccionar 7-(6-nitropiridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol con ion [F-18]fluoruro acuoso.



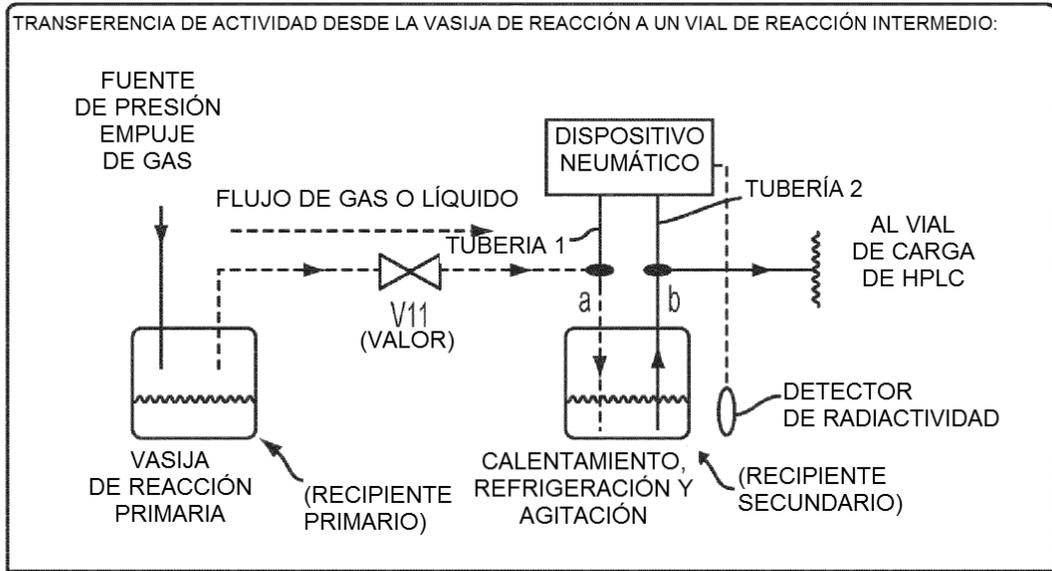


FIG. 2A

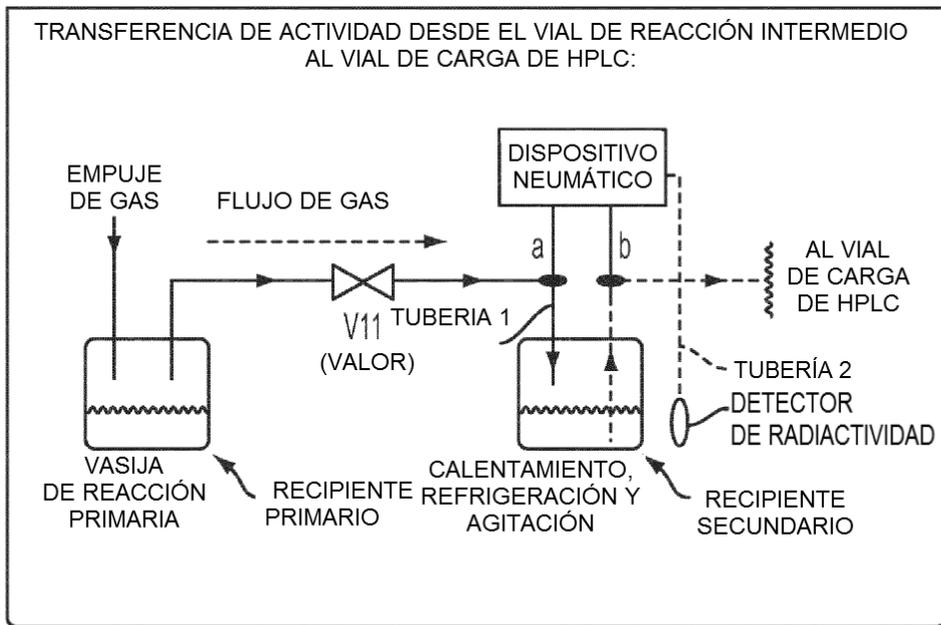


FIG. 2B

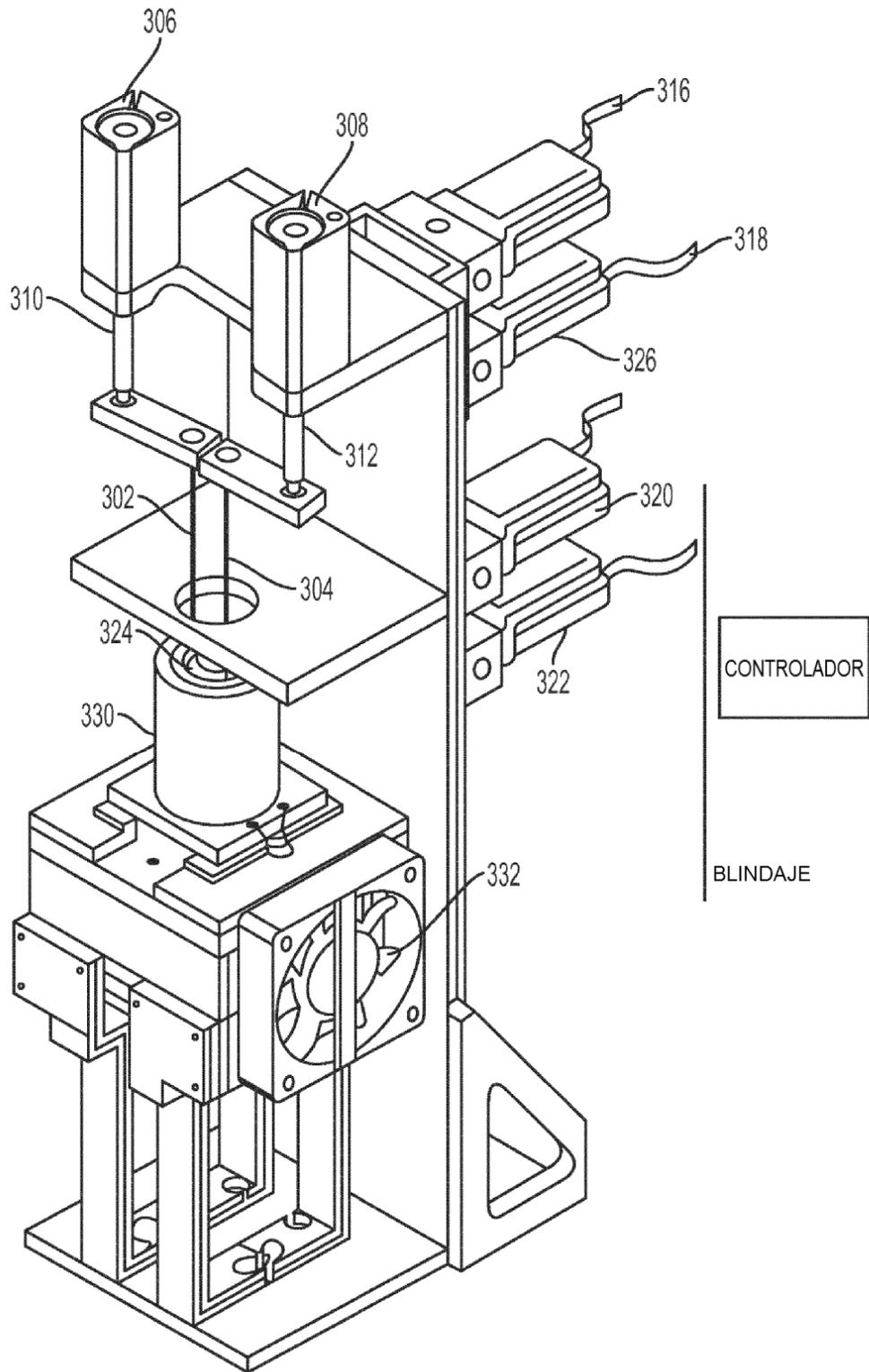


FIG. 3A

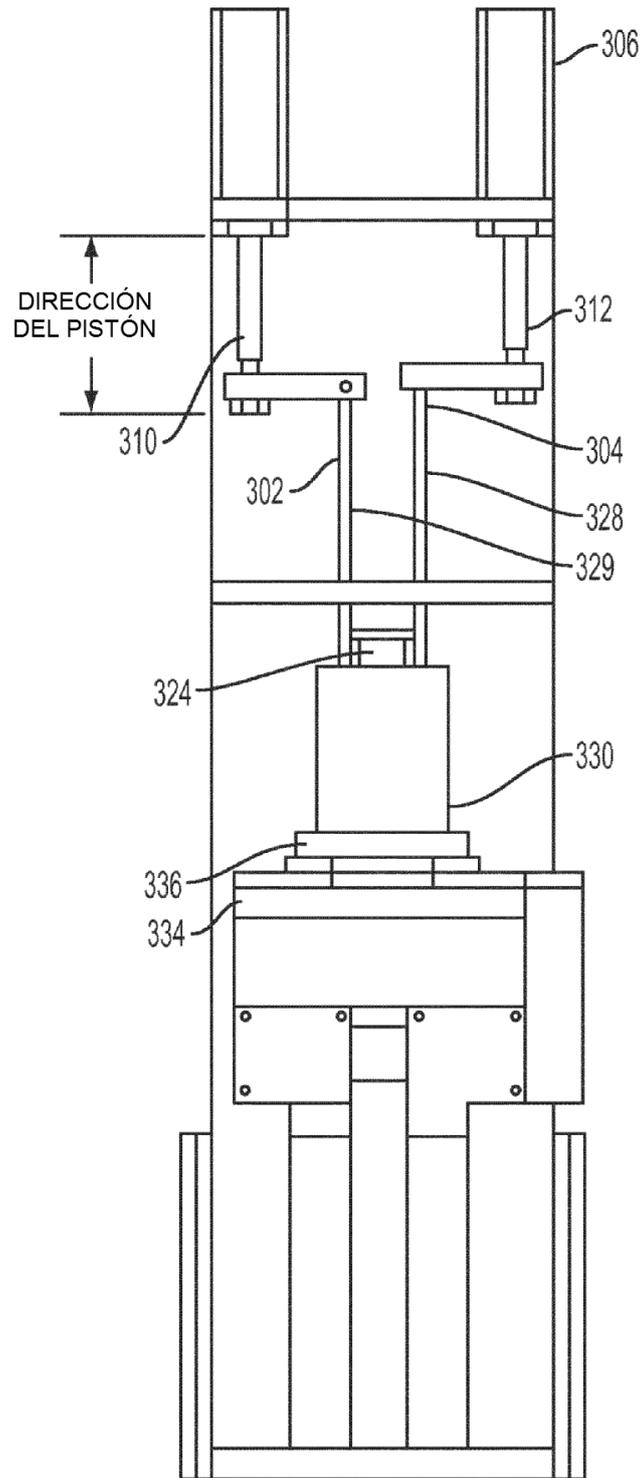


FIG. 3B

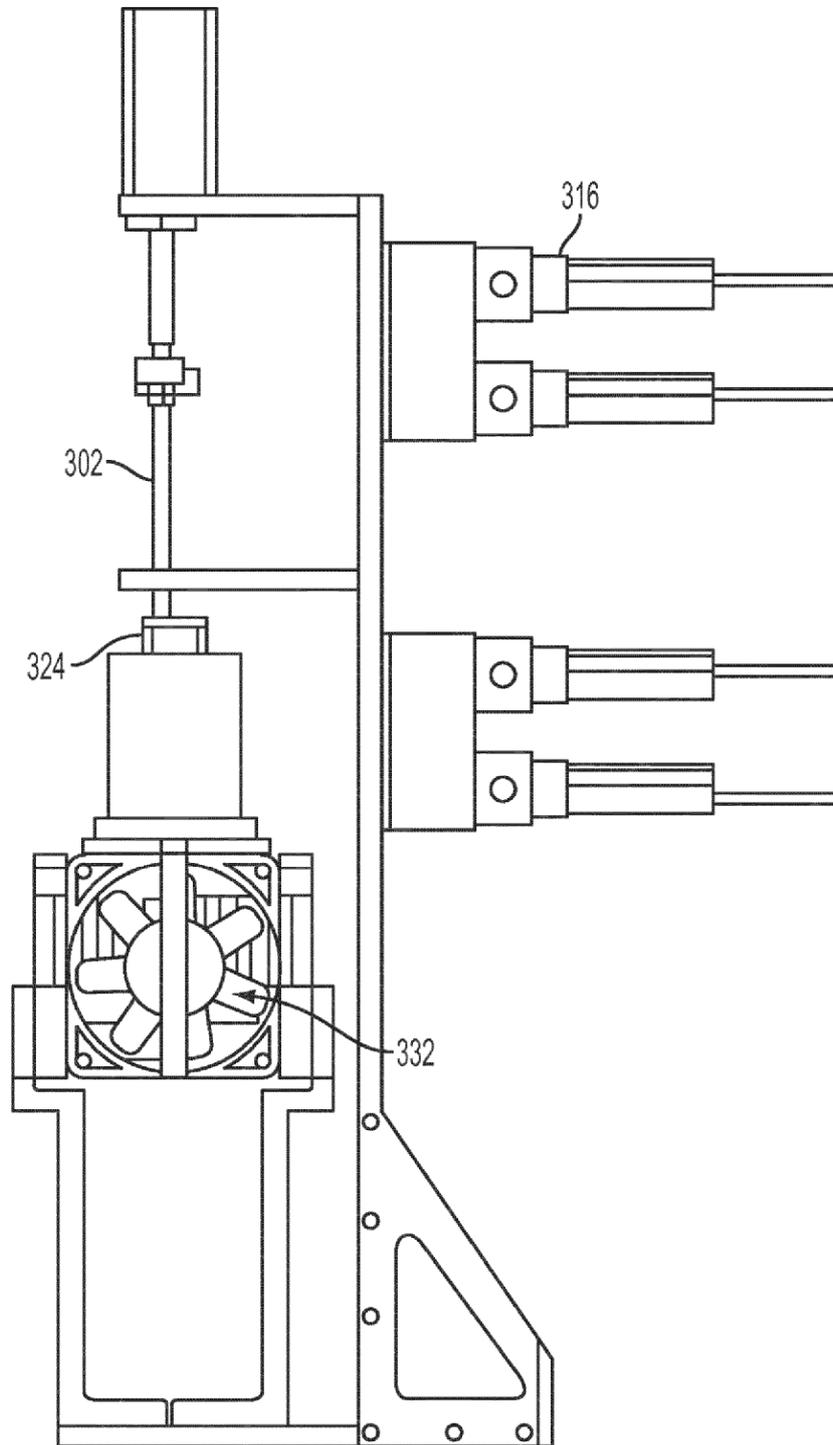


FIG. 3C



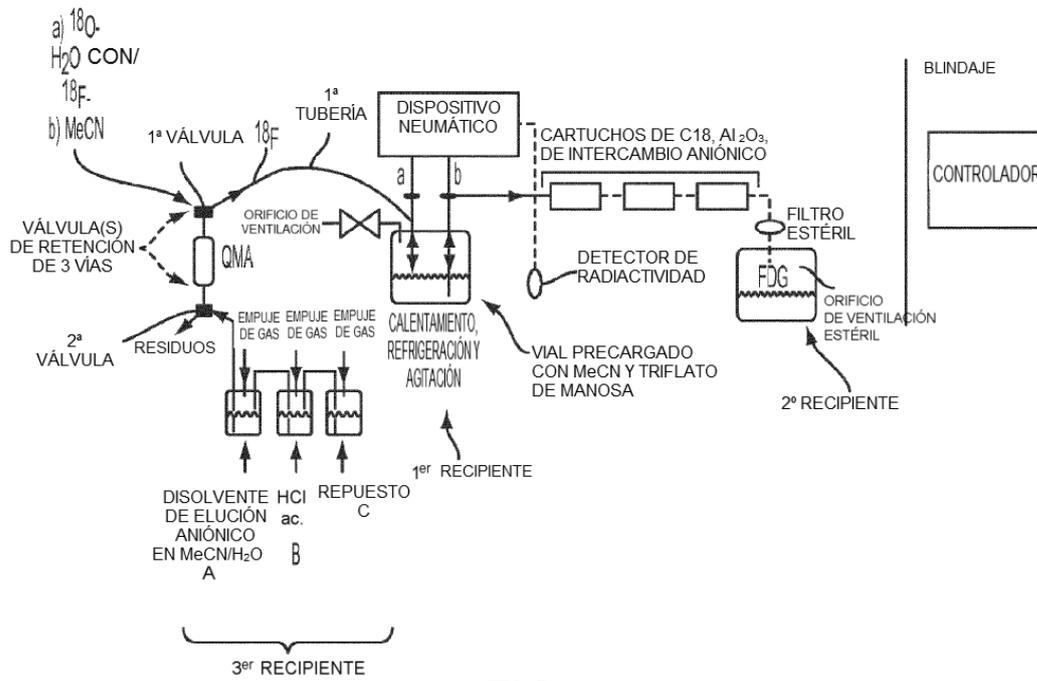


FIG. 5

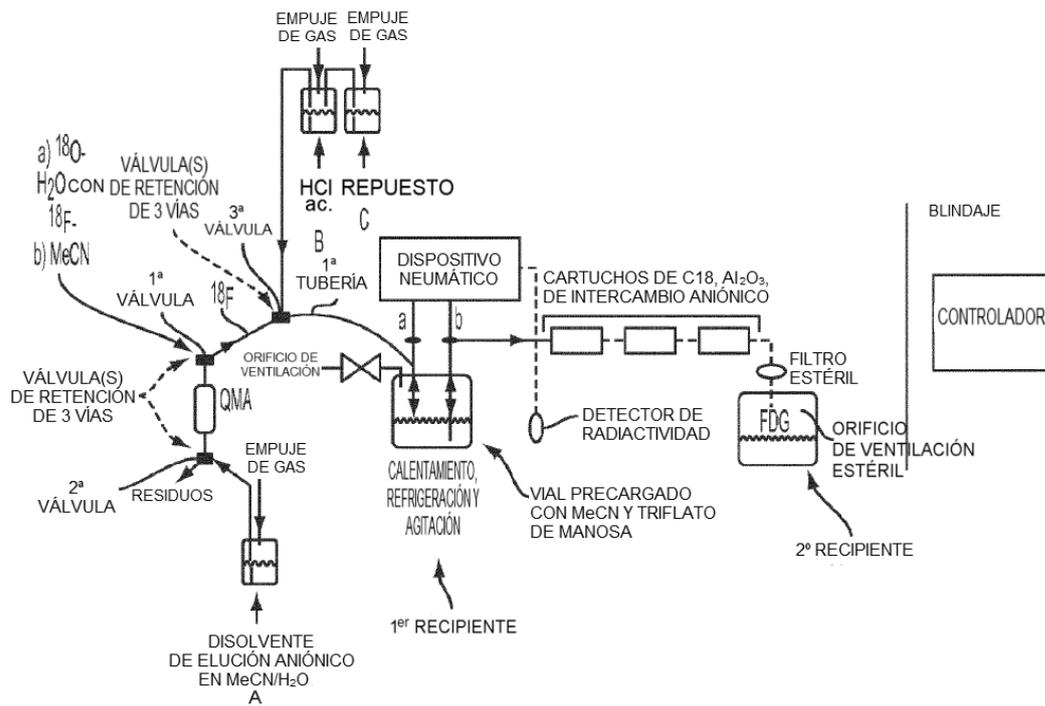


FIG. 6

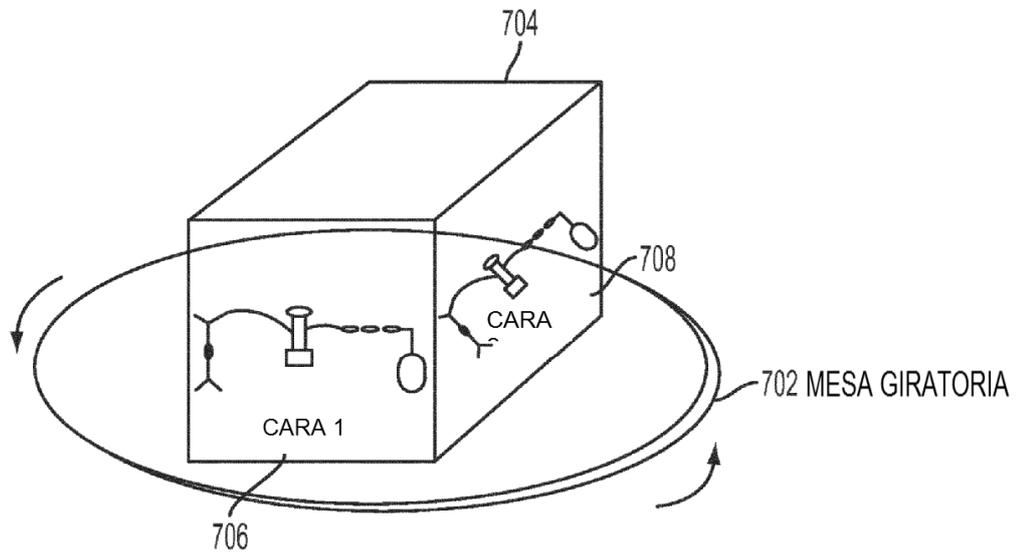


FIG. 7