

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 284**

51 Int. Cl.:

**A61K 51/04** (2006.01)

**C07B 63/00** (2006.01)

**C07B 59/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2010 PCT/US2010/051891**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2011 WO11044406**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2010 E 10766453 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2509637**

54 Título: **Método de purificación**

30 Prioridad:

**08.10.2009 US 249656 P**

**10.12.2009 US 285239 P**

**19.03.2010 US 315507 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.01.2017**

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)**

**Amersham Place**

**Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, GB**

72 Inventor/es:

**HORN, ERIC;**

**FAIRWAY, STEVEN;**

**MANTZILAS, DIMITRIOS y**

**POWELL, NIGEL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 598 284 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**

Método de purificación

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un agente de obtención de imágenes de diagnóstico útil para la obtención de imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) así como a herramientas mejoradas para producir tales agentes de obtención de imágenes. Más específicamente, la presente invención se refiere a un método de purificación de [<sup>18</sup>F]flutemetamol en bruto que a su vez se puede formular a continuación en forma de inyección de Flutemetamol [<sup>18</sup>F] para la obtención de imágenes de placas de β-amiloide en el cerebro y a métodos y dispositivos para preparar el mismo. Más específicamente, la presente invención se refiere a la síntesis automatizada y purificación de [<sup>18</sup>F]flutemetamol por medio de extracción en fase sólida (SPE).

**Antecedentes de la invención**

15 La inyección de [<sup>18</sup>F]flutemetamol es un agente diagnóstico de tomografía por emisión de positrones (PET) para la obtención de imágenes de placas de β-amiloide en el cerebro. La síntesis del agente se puede realizar usando plataformas de síntesis automatizada con o sin usar casetes especialmente adaptados. Por ejemplo, la síntesis se puede realizar usando la plataforma TRACER1ab FX F-N o la plataforma FASTlab™, comercialmente disponible de GE Healthcare una división de General Electric Company junto con equipo de cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa auxiliar. Después de la síntesis, el agente en bruto se transfiere al equipo de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) para separar los químicofísicamente similares compuestos de [<sup>18</sup>F]flutemetamol de su precursor desprotegido, AH111832 (6-hidroxi-2-(4'-(N-metil)amino-3'-nitro)fenilbenzotiazol) y por consiguiente obtener [<sup>18</sup>F]flutemetamol purificado.

20 El documento WO2009/027452 describe un método de síntesis de <sup>18</sup>F-flutemetamol, en el que una mezcla de reacción en bruto se diluye con 1 ml de etanol:agua y se inyecta en una columna de HPLC de C30, seguido de extracción en fase sólida del producto purificado en dos cartuchos de extracción en fase sólida de C30. Los cartuchos se lavan a continuación con agua y el producto final se eluye con etanol Sin embargo existe aún una necesidad en la técnica de métodos de purificación alternativos para la preparación de [<sup>18</sup>F]flutemetamol. La invención como se describe a continuación da respuesta a dicha necesidad. Específicamente, los solicitantes han encontrado ahora un procedimiento que elimina el uso del equipo de HPLC preparativa.

**Sumario de la invención**

30 Como el [<sup>18</sup>F]flutemetamol y su precursor desprotegido, AH111832 (6-hidroxi-2-(4'-(N-metil)amino-3'-nitro)fenilbenzotiazol) son químicofísicamente muy similares, se requiere HPLC preparativa para separarlos. Sin embargo, los solicitantes han encontrado ahora que es posible reemplazar el equipo de HPLC preparativa en los procedimientos de purificación previa por cartuchos de extracción en fase sólida (SPE) de un solo uso, de bajo coste para la purificación de [<sup>18</sup>F]flutemetamol.

35 Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento de purificación que comprende las siguientes etapas:

(a) hacer pasar una mezcla de reacción de producto en bruto diluido que comprende flutemetamol a través de un cartucho de SPE de fase inversa;

40 (b) lavar dicho primer cartucho de SPE de fase inversa con una mezcla de agua/acetonitrilo, tetrahidrofurano(THF)/agua, metanol(MeOH)/agua o isopropanol/agua; preferentemente una mezcla de agua/acetonitrilo;

(c) lavar dicho primer cartucho de SPE de fase inversa con agua una vez que se ha completado la etapa (b);

(d) eluir dicho primer cartucho de SPE de fase inversa con acetonitrilo o tetrahidrofurano; preferentemente, acetonitrilo;

45 (e) hacer pasar directamente la mezcla de dicha etapa (d) de elución a través de un cartucho de SPE de fase normal para dar una disolución de acetonitrilo o tetrahidrofurano; preferentemente una disolución de acetonitrilo que comprende flutemetamol purificado;

50 (f) diluir dicha disolución de acetonitrilo o tetrahidrofurano; preferentemente una disolución de acetonitrilo, que comprende flutemetamol purificado, con agua para formar una disolución diluida de agua/acetonitrilo o de agua/tetrahidrofurano; preferentemente una disolución diluida de agua/acetonitrilo, que comprende flutemetamol purificado, en la que dicha disolución de agua/acetonitrilo contiene alrededor de 40-70% (v/v) de agua; preferentemente por lo menos alrededor de 40% (v/v) de agua; más preferentemente por lo menos alrededor de 50% (v/v) de agua;

(g) hacer pasar la disolución diluida de agua/acetonitrilo o de agua/tetrahidrofurano; preferentemente, la disolución diluida de agua/acetonitrilo, que comprende flutemetamol purificado de la etapa (f) a través de un segundo cartucho de SPE de fase inversa y atrapar el flutemetamol en dicho cartucho, segundo cartucho de SPE de fase inversa;

(h) lavar dicho segundo cartucho de SPE de fase inversa con agua; y

- 5 (i) eluir el flutemetamol purificado atrapado del segundo cartucho de SPE de fase inversa con un disolvente orgánico inyectable; preferentemente etanol o DMSO; preferentemente con etanol.

Según la invención, el flutemetamol purificado se puede recoger después de la etapa (i).

La presente invención proporciona también un procedimiento de purificación de la presente invención, en el que el procedimiento está automatizado.

## 10 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 representa derivados de precursor hidrófilo.

La Figura 2 representa el efecto de la temperatura ambiente y la concentración de acetonitrilo sobre el rendimiento.

La Figura 3 representa el efecto de la temperatura ambiente y la concentración de acetonitrilo sobre el nivel de impurezas químicas.

- 15 La Figura 4 representa un diagrama de flujo que describe la producción y formulación de Inyección de flutemetamol ( $^{18}\text{F}$ ) en un casete de la presente invención.

La Figura 5 es un dibujo de un casete totalmente ensamblado de la presente invención para producción de Inyección de flutemetamol ( $^{18}\text{F}$ ), que muestra todas las tuberías y viales de reactivos prellenados y el cartucho de SPE.

La Figura 6 muestra la numeración de cada posición del distribuidor del casete de la presente invención.

- 20 Las Figuras 7 y 8 listan las materias prima requeridas y la localización de cada uno de los principales componentes en el casete de la presente invención.

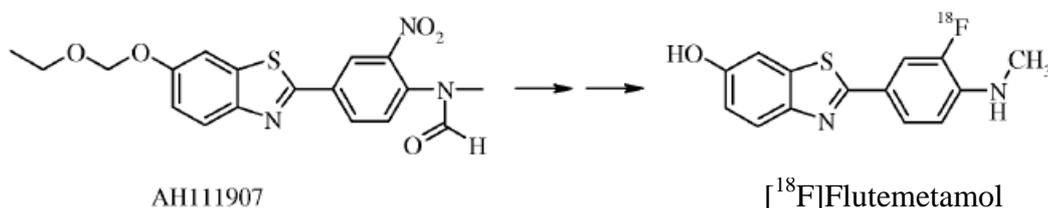
La Figura 9 representa un cartucho de SPE de la presente invención.

La Figura 10 representa el precursor desprotegido AH111832 (6-hidroxi-2-(4'-(N-metil)amino-3'-nitro)fenilbenzotiazol).

- 25 La Figura 11 es una vista alternativa del casete de la presente invención.

## Descripción detallada

Se puede preparar [ $^{18}\text{F}$ ]Flutemetamol por sustitución nucleófila de un grupo nitro en el precursor AH111907 (6-etoximetoxi-2-(4'-(N-formil-N-metil)amino-3'-nitro)fenilbenzotiazol) por [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro seguido de desprotección como se ilustra en el Esquema 1:



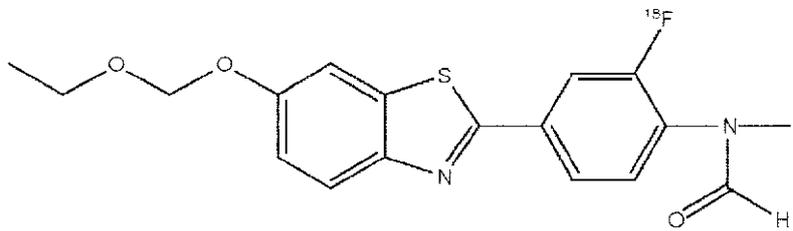
30

## Esquema 1

Los estudios iniciales llevados a cabo en AH111907 (6-etoximetoxi-2-(4'-(N-formil-N-metil)amino-3'-nitro)fenilbenzotiazol) y en flutemetamol (no radiactivo) demostraron que el último reaccionaba con bases fuertes para producir especies menos lipófilas (por ejemplo, los derivados de precursor hidrófilo de la Figura 1) dejando al último inalterado. Se puede usar cualquier base apropiada. En una reacción, se pueden usar alcóxido, hidróxidos de metal alcalino o bases de tioóxido. En una realización adicional, la base se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, tiometóxido de sodio, etóxido de sodio, y metóxido de sodio. En una realización adicional, la base es etóxido de sodio o metóxido de sodio. En una realización adicional, la base es metóxido de sodio.

35

En una realización de la invención, “la mezcla de reacción de producto en bruto que comprende flutemetamol” de la etapa (a) es la mezcla de reacción de sustitución de [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro en bruto que comprende (i) flutemetamol, (ii) el flutemetamol hidroxil- y amino-prottegido que tiene la siguiente estructura:



5 e (iii) AH111907 (6-etoximetoxi-2-(4'-(N-formil-N-metil)amino-3'-nitro)fenilbenzotiazol), cada uno como se describe aquí, y se trata con base a una temperatura de alrededor de  $>100^{\circ}\text{C}$  seguido de tratamiento con ácido. En una realización de la invención, el tratamiento con base de la “mezcla de reacción de producto en bruto que comprende flutemetamol”; preferentemente, la mezcla de reacción de sustitución con [ $^{18}\text{F}$ ]fluoruro en bruto se realiza a una temperatura que varía entre alrededor de  $120\text{-}140^{\circ}\text{C}$ ; más preferentemente a alrededor de  $130^{\circ}\text{C}$ . Según la  
10 invención, para el tratamiento ácido subsecuente, se puede usar cualquier ácido mineral. Los ejemplos de ácidos apropiados incluyen, pero no están limitados a, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico (HBr); preferentemente el ácido usado es ácido clorhídrico. Las especies menos lipófilas resultantes son separables a continuación de [ $^{18}\text{F}$ ]flutemetamol usando un cartucho de extracción en fase sólida (SPE).

Según la presente invención, el flutemetamol como se usa aquí puede ser flutemetamol radiomarcado o sin marcar.  
15 En una realización preferida, el flutemetamol será [ $^{18}\text{F}$ ]flutemetamol. El [ $^{18}\text{F}$ ]flutemetamol se puede preparar por cualquier medio conocido en la técnica que incluye, pero no está limitado a, la síntesis expuesta en el Esquema 1 como se describe aquí, para dar la “mezcla de reacción de producto en bruto que comprende flutemetamol” de la etapa (a).

La fuente apropiada de ion fluoruro- [ $^{18}\text{F}$ ] ( $^{18}\text{F}^-$ ) se puede obtener en forma de una disolución acuosa de la reacción nuclear  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$  y se hace reactivo por la adición de un contraion catiónico y la subsecuente retirada de agua.  
20 Los contraiones catiónicos apropiados deben poseer suficiente solubilidad dentro del disolvente de reacción anhidro para mantener la solubilidad de  $^{18}\text{F}^-$ . Por lo tanto, los contraiones que se han usado incluyen iones metálicos grandes pero blandos tales como rubidio o cesio, potasio complejados con un criptando tal como Kryptofix<sup>TM</sup>, o cualquier sal de tetraalquilamonio conocida en la técnica. Un contraion preferido es sal de tetrabutilamonio. Una discusión más detallada de técnicas de marcado con  $^{18}\text{F}$  bien conocidas se puede encontrar en el Capítulo 6 del  
25 “Handbook of Radiopharmaceuticals” (2003; John Wiley and Sons: M.J. Welch and C.S. Redvanly, Eds). Según la presente invención, la etapa (b) de lavado retira compuestos hidrófilos que incluyen los derivados de precursor hidrófilo producidos durante la reacción de metóxido de sodio (véase la Figura 1) desde el cartucho al residuo tal que el flutemetamol y las especies de similar hidrofobicidad se retienen en el primer cartucho de SPE de fase inversa.  
30 Como se entendería por uno de experiencia en la técnica, la composición específica de la mezcla disolvente dependerá del cartucho de SPE usado.

Según la presente invención, el cartucho de SPE de fase normal de la etapa (e) de un procedimiento de la invención, cada uno como se describe aquí, sirve para retener muchas de las impurezas hidrófilas restantes. El flutemetamol y otros compuestos hidrófobos pasan a través del cartucho de SPE de fase normal con retención mínima.

35 Según la presente invención, la etapa (h) de lavado se realiza hasta que el acetonitrilo residual está presente a niveles aceptables para inyección.

Según la invención, la etapa (i) de elución eluye flutemetamol y compuestos de similar hidrofobicidad tal como cantidades residuales de su precursor desprotegido AH111832 (6-hidroxi-2-(4'-(N-metil)amino-3'-nitro)fenilbenzotiazol). El flutemetamol purificado de la etapa (i) es apropiado para formulación.

40 Según la invención, el flutemetamol purificado se puede recoger en cualquier vial de recogida apropiado tal como se entendería por un experto en la técnica. Un procedimiento de la presente invención opcionalmente comprende adicionalmente la etapa de lavado adicional de dicho segundo cartucho de SPE de fase inversa con agua para retirar completamente cualquier flutemetamol y etanol en el segundo cartucho de SPE de fase inversa para transferir a un vial de recogida, cada uno como se describe aquí.

45 Según la invención, el cartucho de SPE de fase inversa puede ser cualquier cartucho de SPE de fase inversa conocido en la técnica que tiene una longitud de cadena mayor de C8; preferentemente mayor de C18; lo más preferentemente, un cartucho de SPE de C30. La Figura 9 representa un ejemplo de cartucho de SPE de fase inversa para uso en un procedimiento de la presente invención. El cartucho de SPE de fase inversa incluye un sorbente comercialmente disponible envasado entre dos capas de medio poroso dentro de un cuerpo de cartucho

5 alargado. El cuerpo de cartucho incluye adaptadores luer para conexión simplificada. Los cartuchos de SPE de fase inversa apropiadamente ensamblados para uso en la presente invención pueden ser cualquier cartucho de SPE de fase inversa conocido en la técnica que incluyen, pero no están limitados a, aquellos comercialmente disponibles de Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Neumann-Neander-Strasse 6-8, D-52355 Dueren, Alemania. Los sorbentes apropiados para uso en un cartucho de SPE de fase inversa pueden ser cualquier sorbente conocido en la técnica que incluyen, pero no están limitados a aquellos disponibles comercialmente de Princeton Chromatography Inc., Cranbury, NJ 08512 USA. Un ejemplo de sorbente apropiado es un sorbente de C30. Según la invención, es preferido un cartucho de C30 dado que proporciona más alta capacidad de retención comparado con cartuchos de fase inversa de cadena más corta (C8, C18) y se puede usar para la separación de flutemetamol de sus derivados de precursor hidrófilo.

#### Purificación primaria – SPE de fase inversa

En una realización de la invención, el primer cartucho de SPE de fase inversa puede ser un cartucho de SPE de fase inversa como se describe aquí. En una realización preferida de la invención el primer cartucho de SPE de fase inversa es un cartucho de C30.

15 En una realización de la invención, el primer cartucho de SPE de fase inversa se puede acondicionar opcionalmente con acetonitrilo seguido de agua antes de la etapa (a) como se describe anteriormente.

En una realización de la invención, después de la etapa (b), el primer cartucho de SPE de fase inversa se puede limpiar opcionalmente con nitrógeno y/o vacío.

20 En una realización de la invención, en la etapa (b) el sorbente del primer cartucho de SPE de fase inversa se lava con 40% de acetonitrilo:60% de agua (v/v) y a continuación el primer cartucho de SPE de fase inversa se limpia con nitrógeno y/o vacío.

En una realización de la invención, en la etapa (b) el sorbente del primer cartucho de SPE de fase inversa se lava con agua y a continuación el primer cartucho de SPE de fase inversa se limpia con nitrógeno y/o vacío.

25 En una realización de la invención, en la etapa (d) se eluye flutemetamol del primer cartucho de SPE de fase inversa con 35-45% de acetonitrilo:agua (v/v).

30 En una realización de la invención, se obtiene un rendimiento y pureza aceptables realizando estas etapas en el primer cartucho de SPE de fase inversa a una temperatura entre alrededor de 19°C y alrededor de 34°C; preferentemente entre alrededor de 20°C-30°C (es decir, la temperatura ambiente de la celda caliente en la que se encuentra el primer cartucho de SPE de fase inversa) y usando una mezcla de acetonitrilo/agua, en la que la concentración de agua es de alrededor de 35 a 45% del total (v/v) (por ejemplo, 40% de agua + 60% de acetonitrilo); preferentemente, de alrededor de 39,5-40,5% del total (v/v). (Véase las Figuras. 2 y 3). A temperaturas más bajas y concentraciones más bajas de acetonitrilo, los compuestos relacionados con flutemetamol están unidos más firmemente a la fase sólida y por lo tanto son menos susceptibles a ser perdidos hacia el residuo durante el lavado de acetonitrilo/agua. El resultado es un alto rendimiento de flutemetamol pero con un mayor nivel de impurezas. El efecto opuesto se ve a temperaturas más altas y concentraciones más altas de acetonitrilo. Esta combinación da una mayor pureza, pero mucho menor rendimiento.

#### Purificación secundaria – SPE de fase normal

40 Según la invención, el cartucho de SPE de fase normal puede ser cualquier cartucho de SPE de fase normal conocido en la técnica. Los ejemplos de cartuchos SPE de fase normal apropiados incluyen, pero no están limitados a, cartucho de SPE de fase normal de amino, ciano, diol, alúmina, y sílice.

45 En una realización de la invención, un cartucho de SPE de fase normal contendrá materiales de fase normal tal como fase estacionaria amino basada en sílice para atrapar selectivamente impurezas hidrófilas de una disolución de acetonitrilo sin retener también flutemetamol. Se puede usar cualquier fase estacionaria amino basada de sílice (es decir, sorbente amino) conocida en la técnica. Los ejemplos de "fase estacionaria amino basada de sílice" apropiados incluyen, pero no están limitados a, los disponibles comercialmente de Waters (Milford, Mass., USA). En una realización de la invención, durante el procedimiento de FASTlab™, como se describe aquí, se pueden usar en FASTlab™ cartuchos de amino, o cartuchos de SPE de fase normal, (por ejemplo, cartucho de NH<sub>2</sub> Varian Bond Elut Jr).

50 En una realización de la invención, el sorbente amino del cartucho de SPE de fase normal de la etapa (e) se acondiciona primero haciendo pasar acetonitrilo a través del cartucho de SPE de fase normal y a continuación secando el cartucho bajo un flujo de nitrógeno, antes de que se haga pasar a través de él la fracción de flutemetamol/acetonitrilo del primer cartucho de SPE de fase inversa. Según la presente invención, el cartucho de SPE de fase normal de la etapa (e) opcionalmente se puede lavar adicionalmente con acetonitrilo para maximizar la recuperación de flutemetamol antes de la etapa (f).

55 En una realización de la invención, el sorbente amino se acondiciona primero haciendo pasar acetonitrilo a través

del cartucho SPE de fase normal y a continuación secando bajo un flujo de nitrógeno. La fracción de flutemetamol/acetonitrilo del primer cartucho de SPE de fase inversa se hace pasar a través del cartucho de amino y a una jeringa de FASTlab™. El cartucho de amino se lava a continuación con acetonitrilo adicional para maximizar la recuperación de flutemetamol.

#### 5 Intercambio de disolvente – segunda SPE de fase inversa

Después de la purificación secundaria por medio del cartucho de SPE de fase normal, el acetonitrilo (y cualquier metanol residual) se puede retirar antes de que la sustancia farmacológica purificada (es decir flutemetamol) se transfiera al vial de recogida de producto. Esto se puede lograr realizando el intercambio de disolvente en un segundo cartucho de SPE de fase inversa. Según la presente invención, el segundo cartucho de SPE de fase inversa puede ser un cartucho SPE de fase inversa como se describe aquí. En una realización preferida de la invención, el segundo cartucho de SPE de fase inversa es un cartucho de C30.

En una realización de la invención, el segundo cartucho de SPE de fase inversa se puede opcionalmente pre-acondicionar con acetonitrilo y agua.

En una realización de la invención, antes de pasar a través del segundo cartucho de SPE de fase inversa, la disolución de producto de acetonitrilo/flutemetamol del cartucho de amino/SPE de fase normal se diluye con agua de tal modo que la disolución de carga está por debajo de alrededor de 50% de acetonitrilo para atrapar flutemetamol en el sorbente del segundo cartucho de SPE de fase inversa.

En una realización de la invención, el segundo cartucho de SPE de fase inversa se lava subsecuentemente con agua para retirar disolventes residuales, antes de que se eluya el flutemetamol desde el cartucho a un vial de recogida de producto usando primero etanol y a continuación agua.

Un procedimiento de purificación de la invención se puede realizar manualmente. Un procedimiento de purificación de la invención puede estar automatizado. En una realización preferida, se realiza un procedimiento de purificación de la invención en un sistema/plataforma automatizado.

En una realización preferida, se automatiza un procedimiento de la presente invención. El [<sup>18</sup>F]flutemetamol se puede preparar convenientemente de forma automatizada por medio de un aparato de radiosíntesis automatizado. Hay varios ejemplos disponibles comercialmente de tales aparatos, que incluyen TRACERlab™ y FASTlab™ (ambos disponibles comercialmente de GE Healthcare una división de General Electric Company). En una realización preferida de la invención, el aparato de radiosíntesis automatizada es FASTlab™. El aparato de radiosíntesis automatizada comprende comúnmente un "casete", a menudo desechable, en el que se realiza la radioquímica, del que está provisto el aparato para realizar una radiosíntesis. El casete incluye normalmente vías de fluido, un recipiente de reacción, y puertos para recibir viales de reactivo así como cualquier cartucho de extracción de fase sólida usado en etapas de limpieza post-radiosíntesis.

La presente invención proporciona por lo tanto, en otro aspecto de la presente invención, un casete para la síntesis automatizada y purificación de [<sup>18</sup>F]flutemetamol cada una como se define aquí que comprende:

35 (i) un recipiente que contiene mezcla de reacción de producto en bruto que comprende flutemetamol;

(ii) un primer cartucho de SPE de fase inversa;

(iii) medios para lavar y eluir el primer cartucho de SPE de fase inversa;

(iv) un cartucho de SPE de fase normal;

(v) un segundo cartucho de SPE de fase inversa; y

40 (vi) medios para lavar y eluir el segundo cartucho de SPE de fase inversa;

en la que cada componente es como se describe aquí.

Las ventajas de tal procedimiento basado en cartucho de SPE en casete incluyen la reducción del tiempo de síntesis total y del coste así como reproducibilidad mejorada del procedimiento.

Se hace referencia ahora a las Figuras 5-9 y 11, que representan un casete 110 de síntesis desechable y sus componentes que son útiles para realizar el método de la presente invención. La Figura 6 representa la numeración de cada posición 1-25 del distribuidor del casete de la presente invención, haciendo referencia también cada posición a la válvula de distribuidor del distribuidor 112. La Figura 7 lista las materias primas requeridas para el casete de la presente invención. La Figura 8 lista la localización de cada uno de los componentes principales del casete de la presente invención.

50 El casete 110 incluye, un distribuidor 112 que incluye veinticinco llaves de paso 1-25 de 3 vías/3 posiciones, respectivamente. Las válvulas del distribuidor 1-25 también se conocen como sus posiciones de distribuidor 1-25

respectivamente. Las válvulas del distribuidor 1, 4-5, 7-10, 17-23, y 25 tienen conectores luer hembra que sobresalen hacia arriba. Las válvulas 2, 6, y 12-16 tienen un alojamiento de vial abierto alargado que sobresale verticalmente y soportan una cánula vertical en el mismo para perforar un vial de reactivo insertado en el respectivo alojamiento del vial. El movimiento del vial de reactivo a ser perforado por la cánula respectiva se realiza bajo el accionamiento por el dispositivo sintetizador. Las válvulas 3, 11 y 24 soportan un cilindro de jeringa abierto alargado vertical. Las válvulas 1-25 incluyen tres puertos abiertos que se abren a las válvulas del distribuidor adyacentes y a sus respectivos conectores luer, cánulas y cilindros de jeringa. Cada válvula incluye una llave de paso giratoria que pone dos cualesquiera de los tres puertos asociados en comunicación de fluido entre sí, aislando fluidicamente el tercer puerto. El distribuidor 112 incluye adicionalmente, en sus extremos opuestos, un primer y segundo conector de enchufe 121 y 123, que definen cada uno los puertos 121a y 123a, respectivamente. El distribuidor 112 y las llaves de paso de las válvulas 1-25 están formadas deseablemente de un material polimérico, por ejemplo, PP, PE, polisulfona, Ultem o Peek.

El casete 110 es una variante de un cartucho pre-ensamblado diseñado para ser adaptable para sintetizar lotes clínicos de diferentes radiofármacos con mínima instalación y conexiones por parte del cliente. El casete 110 incluye recipiente de reacción, viales de reactivo, cartuchos, filtros, jeringas, tuberías, y conectores para sintetizar un radiomarcador según la presente invención. Las conexiones deseablemente se realizan de manera automática con los viales de reactivo llevando sus septos sobre puntas penetrantes para permitir al sintetizador acceso al uso de los reactivos.

El casete 110 es conectable a un dispositivo de síntesis, tal como FASTlab, que se acopla cooperativamente al casete para ser capaz de accionar cada una de las llaves de paso y jeringas para conducir un fluido fuente con un radioisótopo a través del casete para la realización de un procedimiento de síntesis química. Adicionalmente, el dispositivo de síntesis puede proporcionar calor al recipiente de reacción del casete 110 según se requiera para las reacciones químicas. El sintetizador está programado para hacer funcionar bombas, jeringas, válvulas, elemento de calentamiento, y controla el suministro de nitrógeno y la aplicación de vacío al casete para dirigir el fluido fuente a mezclarse con los reactivos, realizar las reacciones químicas, a través de los cartuchos de purificación apropiados, y bombear selectivamente el marcador de salida y los fluidos residuales a receptáculos de vial apropiados fuera del casete. El fluido recogido en el vial de salida se introduce típicamente en otro sistema, para purificación y/o dispensación. Después de la dispensación del producto, los componentes internos de casete 110 se limpian típicamente para retirar la radiactividad latente del casete, aunque quedará alguna actividad. El casete 110 de este modo se puede hacer funcionar para llevar a cabo un procedimiento de radiosíntesis de dos etapas. Mediante la incorporación de cartuchos de SPE en el distribuidor, el casete 110 es capaz adicionalmente de proporcionar purificación sencilla para obviar la necesidad de HPLC.

Las Figs. 5 y 11 representan un casete 110 totalmente ensamblado de la presente invención para la producción de inyección de flutemetamol ( $^{18}\text{F}$ ), que muestran todas las tuberías y viales de reactivo prellenados. El casete 110 incluye una carcasa 111 polimérica que tiene una superficie 113 frontal plana principal y que define una cavidad 115 de alojamiento en la que está soportado el distribuidor 112. Un primer cartucho 114 de SPE de fase inversa se coloca en la posición 18 del distribuidor mientras que un segundo cartucho 116 de SPE de fase inversa se coloca en la posición 22 del distribuidor. Un cartucho 120 de SPE de fase normal (o amino) está localizado en la posición 21 del distribuidor. En primer cartucho 114 de SPE se usa para la purificación primaria. El cartucho 120 de amino se usa para la purificación secundaria. El segundo cartucho 116 de SPE se usa para el intercambio de disolvente. Una tubería 118 Tygon de 50 cm a alrededor de 2 m de longitud se conecta entre la posición 19 del casete y un vial 129 de recogida de producto en el que se produce la formulación de la sustancia farmacológica. La tubería 118 se muestra con línea de transparencia parcial para indicar dónde está pasando por detrás de la superficie 113 frontal en el lado posterior del distribuidor 112 en la vista. Aunque algunas de las tuberías del casete son, o serán, identificadas como hechas de un material específico, la presente invención contempla que las tuberías empleadas en el casete 110 se pueden formar de cualquier polímero apropiado y pueden ser de cualquier longitud según sea necesario. La superficie 113 de la carcasa 111 define una abertura 119 a través de la que pasa la tubería 118 entre la válvula 19 y el vial 139 de recogida de producto. La Figura 11 representa el mismo distribuidor ensamblado del casete y muestra las conexiones a un vial que contiene una mezcla de 40% de MeCN y 60% de agua en la posición 9 del distribuidor, un vial de 100% de MeCN en la posición 10 del distribuidor, un vial de agua conectado a la punta de la posición 14 del distribuidor, y un vial de recogida de producto conectado en la posición 19 del distribuidor. La Figura 11 representa el distribuidor 112 desde la cara opuesta, tal que las llaves de paso giratorias y los puertos 121a y 123a están escondidos de la vista.

Unos 14 cm de longitud de una tubería 122 se extienden entre el extremo libre del cartucho 114 y el conector luer de la válvula 17 del distribuidor. Unos 8 cm de longitud de tubería 124 se extienden entre el extremo libre del cartucho 116 y el conector luer de la válvula 23 del distribuidor. Unos 14 cm de longitud de tubería 126 se extienden entre el extremo libre del cartucho 120 y el conector luer de la válvula 20 del distribuidor. Adicionalmente, la tubería 128 se extiende desde el conector luer de la válvula 1 del distribuidor hasta un recipiente 129 de recuperación objetivo (mostrado en la Figura 11) que recupera el agua enriquecido en residuos después de que el fluoruro ha sido retirado del cartucho QMA. El extremo libre de la tubería 128 soporta un conector 131, tal como un adaptador luer o una aguja alargada y la tubería asociada, para conectar la cavidad al recipiente 129 de recuperación objetivo. En el método de la presente invención, el radioisótopo es  $^{18}\text{F}$  fluoruro proporcionado en disolución con agua objetivo

H<sub>2</sub>[<sup>18</sup>O] y se introduce en la válvula 6 del distribuidor.

Un vial 130 de eluyente de bicarbonato de tetrabutilamonio se coloca dentro del alojamiento del vial en la válvula 2 de distribución y se va a ensartar en la punta allí dentro. Una bomba 132 de jeringa de 1 ml alargada se coloca en la válvula 3 del distribuidor. La bomba 132 de jeringa incluye una varilla 134 de pistón alargado que es movible  
5  
alternativamente por el dispositivo de síntesis para sacar y bombear fluido a través del distribuidor 112 y los componentes adjuntos. El cartucho 136 QMA está soportado sobre el conector luer de la válvula 4 del distribuidor y está conectado vía una tubería 138 de silicona de 14 cm de longitud al conector luer de la posición 5 del distribuidor. El cartucho 136 es deseablemente un cartucho QMA de carbonato ligero vendido por Waters, una división de Millipore. El bicarbonato de tetrabutilamonio en una disolución de 80% de acetonitrilo; 20% de agua (v/v) proporciona  
10  
elución de [<sup>18</sup>F]fluoruro del QMA y catalizador de transferencia de fase. Un depósito 140 de entrada de fluoruro está soportado en la válvula 6 del distribuidor.

La válvula 7 del distribuidor soporta una tubería 142 en su conector luer que se extiende hasta un primer puerto 144 de un recipiente 146 de reacción. El conector luer de la válvula 8 del distribuidor está conectado vía una tubería 148 de 14 cm de longitud a un segundo puerto 150 del recipiente 146 de reacción. El conector luer de la válvula 9 del  
15  
distribuidor está conectado vía una tubería 152 de 42 cm de longitud a un vial 154 que contiene una mezcla de 40% de MeCN y 60% de agua (v/v). La mezcla de acetonitrilo y agua se usa para permitir la purificación primaria de flutemetamol en el primer cartucho 114 de SPE. El conector luer de la válvula 10 del distribuidor está conectado vía una tubería 156 de 42 cm de longitud a un vial 158 que contiene 100% de MeCN usado para el acondicionamiento de los cartuchos y la elución de flutemetamol del primer cartucho 114 de SPE. La válvula 11 del distribuidor soporta  
20  
una pared de cilindro para una bomba 160 de jeringa de 5 ml. La bomba 160 de jeringa incluye una varilla 162 de pistón alargada, que es alternativamente movible por el dispositivo de síntesis para sacar y bombear fluido a través del distribuidor 112. El alojamiento de vial en la válvula 12 del distribuidor recibe el vial 164 que contiene 6-etoximetoxi-2-(4'-(N-formil-N-metil)amino-3'-nitro)fenilbenzotiazol). El alojamiento del vial en la válvula 13 del distribuidor recibe un vial 166 que contiene ácido clorhídrico 4M. El ácido clorhídrico proporciona desprotección del  
25  
intermedio radiomarcado. El alojamiento de vial en la válvula 14 del distribuidor recibe un vial 168 de una disolución en metanol de metóxido de sodio. El alojamiento de vial en la válvula 15 del distribuidor recibe una extensión 170 de punta hueca alargada que se coloca sobre la cánula en la válvula 15 del distribuidor y proporciona una punta 170a de bolsa de agua alargada en su extremo libre. La punta 170 perfora un casquillo 172 de una botella 174 de agua que contiene agua tanto para diluir como lavar los caminos de fluido del casete 110. El alojamiento de vial en la  
30  
válvula 16 del distribuidor recibe un vial 176 que contiene etanol. El etanol se usa para la elución de la sustancia farmacológica desde el segundo cartucho 116 de SPE. El conector luer de la válvula 17 del distribuidor está conectado a una tubería 122 de silicona de 14 cm de longitud al cartucho 114 de SPE en la posición 18. La válvula 24 del distribuidor soporta el cilindro alargado de una bomba 180 de jeringa de 5 ml. La bomba 180 de jeringa incluye una varilla 182 de jeringa alargada, que es movible alternativamente por el dispositivo de síntesis para sacar y bombear fluido a través del distribuidor 112 y los componentes conectados. El conector luer de la válvula 25 del  
35  
distribuidor está conectado a una tubería 184 de 42 cm de longitud a un tercer puerto 186 de recipiente 146 reactor.

El casete 110 está acoplado a un sintetizador automatizado que tiene brazos giratorios que se acoplan a cada una de las llaves de paso de las válvulas 1-25 y se pueden colocar cada uno en una orientación deseada durante el funcionamiento del casete. El sintetizador también incluye un par de espitas, cada una de las cuales se inserta en  
40  
los puertos 121a y 123a de los conectores 121 y 123 en conexión estanca de fluidos. Las dos espitas proporcionan, respectivamente, una fuente de nitrógeno y un vacío al distribuidor 112 para ayudar a la transferencia de fluido a su través y a hacer funcionar el casete 110 según la presente invención. Los extremos libres de los émbolos de la jeringa se acoplan por medio de miembros cooperantes del sintetizador, que a continuación le aplicarán el movimiento alternativo dentro de las jeringas. Una botella que contiene agua se monta en el sintetizador a continuación se presiona sobre la punta 170 para proporcionar acceso a un fluido para la conducción de los  
45  
compuestos en funcionamiento de las diversas jeringas incluidas. El recipiente de reacción se colocará dentro del pocillo de reacción del sintetizador y se conectan el vial de recogida de producto y el vial de los residuos. El sintetizador incluye un conducto de suministro de radioisótopo que se extiende desde una fuente del radioisótopo, típicamente un vial o la línea de salida de un ciclotrón, a un émbolo de suministro. El émbolo de suministro es  
50  
movible por el sintetizador desde una primera posición elevada que permite unir el casete al sintetizador, a una segunda posición más baja en la que se inserta el émbolo en el alojamiento en la válvula 6 del distribuidor. El émbolo proporciona un acoplamiento sellado con el alojamiento en la válvula 6 del distribuidor de modo que el vacío aplicado por el sintetizador al distribuidor 112 sacará el radioisótopo a través del conducto de suministro de radioisótopo y dentro del distribuidor 112 para su procesamiento. Adicionalmente, antes de comenzar el  
55  
procedimiento de síntesis, los brazos del sintetizador presionarán los viales de reactivo sobre las cánulas del distribuidor 112. El procedimiento de síntesis puede comenzar a continuación.

La Fig. 9 representa un cartucho 210 de SPE de la presente invención. El relleno 212 de sorbente de los cartuchos de SPE de fase inversa diferirá del relleno del cartucho de SPE de fase normal. El cartucho 210 incluye un cuerpo 214 tubular alargado que define una cavidad 216 cilíndrica. Un primer extremo 214a de un cuerpo 214 incluye una  
60  
pared 218 anular transversal que define una abertura 220 de salida en comunicación de fluido con la cavidad 216. La pared 218 anular también soporta una pared 222 tubular abierta alargada que forma una punta 224 de luer. El segundo extremo 214b opuesto del cuerpo 214 soporta una tapa 226 final que tiene un cuerpo 228 de tapa que

define una abertura 230 de entrada en comunicación de fluido con la cavidad 216. El cuerpo 228 de tapa incluye un borde 232 anular exterior que se acopla a la superficie 234 exterior del cuerpo 214 tubular en el segundo extremo 214b y una pared 236 anular interior que se acopla a la superficie 238 interior del cuerpo 214 tubular en el segundo extremo 214b. El cartucho 210 también incluye los elementos 240 y 242 circulares en forma de disco de filtro poroso que flanquean la cavidad 216 con relleno 212 de sorbente entre los mismos. A modo de ilustración y no de limitación, el cartucho 210 es generalmente de alrededor de 48,6 mm de longitud, alrededor de 15,2 mm de diámetro en el segundo extremo 214b, alrededor de 12,0 mm de diámetro en el primer extremo 214a y la cavidad 216 es de alrededor de 34,6 mm de longitud, aunque el tamaño y la forma del cartucho 210 se pueden seleccionar como sea apropiado para su propósito previsto.

## 10 Ejemplos

Ejemplo 1 – Síntesis por FASTlab™ de Inyección de [<sup>18</sup>F]flutemetamol usando purificación de SPE

Con referencia a las figuras. 4, 7 y 8, se describe la producción y la formulación de inyección de flutemetamol (<sup>18</sup>F) en un casete de la presente invención. Para este procedimiento, se construyó el casete de las figuras 5 y 11 para el funcionamiento de la máquina FASTlab™. En primer lugar, se transfiere disolución de [<sup>18</sup>F]fluoruro por vacío a la FASTlab™ y se atrapa en un cartucho QMA (comercialmente disponible de Waters (Milford, Mass. EE.UU.)) que había sido acondicionado previamente. El agua enriquecida en [<sup>18</sup>O] se recupera y no participa más en la síntesis. El [<sup>18</sup>F]fluoruro se eluye a continuación directamente desde el cartucho QMA al recipiente de reacción con una disolución de bicarbonato de tetrabutilamonio (350 µl, 0,15 M en 80:20 de acetonitrilo:agua).

El recipiente de reacción se calienta por la unidad de síntesis bajo un flujo de nitrógeno y un vacío para secar el [<sup>18</sup>F]fluoruro y retirar los disolventes del eluyente de QMA. Para la reacción de radiomarcado se añade al recipiente de reacción el intermedio final, AH111907 (6-etoximetoxi-2-(4'-(N-formil-N-metil)amino-3'-nitro)fenilbenzotiazol) en dimetilsulfóxido (DMSO) anhidro. El recipiente se sella posteriormente, colocando válvulas de distribuidor 7, 8, y 25 para sellar el recipiente, y se calienta. Se añade al recipiente de reacción metóxido de sodio en metanol, que se calienta a continuación. Para efectuar la desprotección, se añade ácido clorhídrico al recipiente de reacción, que se calienta a continuación. La mezcla de reacción desprotegida en bruto que contiene [<sup>18</sup>F]flutemetamol se diluye con agua purificada estéril (aproximadamente 2 ml) antes de ser pasada a través del primer cartucho 114 de SPE de fase inversa.

Para la purificación por SPE primaria, el primer cartucho 114 de SPE de fase inversa se lava con 12 ml de 40% de acetonitrilo:60% de agua (v/v), seguido de 5 ml de agua para retirar la mayor parte de las impurezas (incluyendo los derivados de precursor hidrófilo). El flutemetamol parcialmente purificado se eluye del primer cartucho 114 de SPE de fase inversa en 2 ml de acetonitrilo.

Para la purificación por SPE secundaria, la fase normal, los 2 ml de disolución de acetonitrilo del primer cartucho de SPE de fase inversa se hacen pasar hacia atrás y adelante a través del cartucho 120 de amino (o cartucho de SPE de fase normal) para atrapar muchas de las impurezas hidrófilas restantes. El cartucho de amino se lava a continuación con un 1 ml adicional de acetonitrilo para maximizar la recuperación de flutemetamol.

Para realizar a continuación el intercambio de disolvente y la formulación, la disolución de acetonitrilo (alrededor de 3 ml) del cartucho 120 de amino se diluye con agua (aproximadamente 5,5 ml) y se hace pasar a través del segundo cartucho 116 de C30. El cartucho 116 de C30 se lava a continuación tres veces con agua (hasta alrededor de 20 ml en total) para reducir los niveles de acetonitrilo y metanol. La sustancia farmacológica [<sup>18</sup>F] flutemetamol se retiene en el cartucho 116 y se eluye con etanol (alrededor de 3,5 ml) al vial de recogida de producto previamente llenado con polisorbato 80, tampón de fosfato y cloruro de sodio para dar Inyección de flutemetamol [<sup>18</sup>F]. El cartucho 116 de C30 se eluye adicionalmente con agua (aproximadamente 9,3 ml) para limpiar cualquier etanol restante y este pasa directamente al vial de recogida de producto. Una de las jeringas de FASTlab™ a continuación mueve arriba y abajo el contenido del vial de recogida de producto para homogeneizar el producto farmacológico.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de purificación que comprende las siguientes etapas:
- 5 (a) hacer pasar una mezcla de reacción de producto en bruto diluido que comprende flutemetamol a través de un cartucho de SPE de fase inversa;
- (b) lavar dicho primer cartucho de SPE de fase inversa con una mezcla de agua/acetonitrilo, tetrahidrofurano(THF)/agua, metanol(MeOH)/agua o isopropanol/agua;
- (c) lavar dicho primer cartucho de SPE de fase inversa con agua una vez que se ha completado la etapa (b);
- 10 (d) eluir dicho primer cartucho de SPE de fase inversa con acetonitrilo o tetrahidrofurano;
- (e) hacer pasar directamente la mezcla de dicha etapa (d) de elución a través de un cartucho de SPE de fase normal para dar una disolución de acetonitrilo o tetrahidrofurano que comprende flutemetamol purificado;
- 15 (f) diluir dicha disolución de acetonitrilo o tetrahidrofurano que comprende flutemetamol purificado con agua para formar una disolución diluida de agua/acetonitrilo o agua/tetrahidrofurano que comprende flutemetamol purificado, en el que dicha disolución de agua/acetonitrilo o de agua/tetrahidrofurano contiene alrededor de 40-70% (v/v) de agua;
- (g) hacer pasar la disolución diluida de agua/acetonitrilo o dicha disolución diluida de agua/tetrahidrofurano que comprende flutemetamol purificado de la etapa (f) a través de un segundo cartucho de SPE de fase inversa y atrapar el flutemetamol en dicho cartucho, segundo cartucho de SPE de fase inversa;
- 20 (h) lavar dicho segundo cartucho de SPE de fase inversa con agua; y
- (i) eluir el flutemetamol purificado atrapado del segundo cartucho de SPE de fase inversa con un disolvente orgánico inyectable.
2. El procedimiento de purificación según la reivindicación 1, en el que dicho primer cartucho de SPE de fase inversa de la etapa (b) se lava con una mezcla de agua/acetonitrilo.
- 25 3. El procedimiento de purificación según la reivindicación 1, en el que dicha mezcla de agua/acetonitrilo de la etapa (f) contiene por lo menos 50% (v/v) de agua.
4. El procedimiento de purificación según la reivindicación 1, en el que dicho flutemetamol purificado atrapado de la etapa (i) se eluye con etanol.
- 30 5. El procedimiento de purificación de la reivindicación 1, en el que:
- (i) dicho cartucho de SPE de fase inversa de la etapa (b) se lava con una mezcla de agua/acetonitrilo;
- (ii) dicha mezcla de agua/acetonitrilo de la etapa (f) contiene por lo menos 50% (v/v) de agua;
- (iii) dicho flutemetamol purificado atrapado de la etapa (i) se eluye con etanol.
- 35 6. El procedimiento de purificación según la reivindicación 5, en el que dicho procedimiento está automatizado.
7. El procedimiento de purificación según la reivindicación 1, en el que dicho primer cartucho de SPE de fase inversa y dicho segundo cartucho de SPE de fase inversa son cada uno un cartucho de SPE de C30.
8. El procedimiento de purificación según la reivindicación 7, en el que:
- 40 (i) dicho primer cartucho de SPE de fase inversa de la etapa (b) se lava con una mezcla de agua/acetonitrilo;
- (ii) dicha mezcla de agua/acetonitrilo de la etapa (f) contiene por lo menos 50% (v/v) de agua;
- (iii) dicho flutemetamol purificado atrapado de la etapa (i) se eluye con etanol.
9. El procedimiento de purificación según la reivindicación 8, en el que dicho procedimiento está automatizado.
- 45

- 5
10. El procedimiento de purificación según la reivindicación 1, en el que dicho primer cartucho de SPE de fase inversa y dicho segundo cartucho de SPE de fase inversa se pre-acondicionan cada uno con acetonitrilo y agua.
  11. El procedimiento de purificación según la reivindicación 1, en el que dicha etapa (f) de dilución se realiza hasta que dicha mezcla diluida de agua/acetonitrilo que comprende flutemetamol purificado contiene menos de 50% de acetonitrilo.
  12. El procedimiento de purificación según la reivindicación 1, en el que dicho procedimiento está automatizado.

FIG. 1

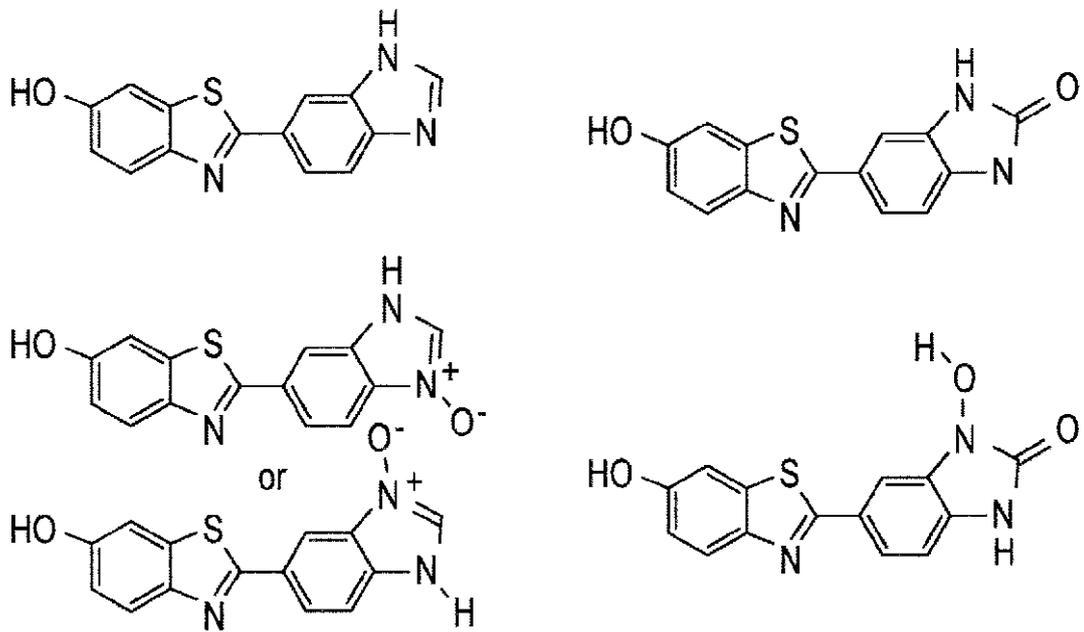
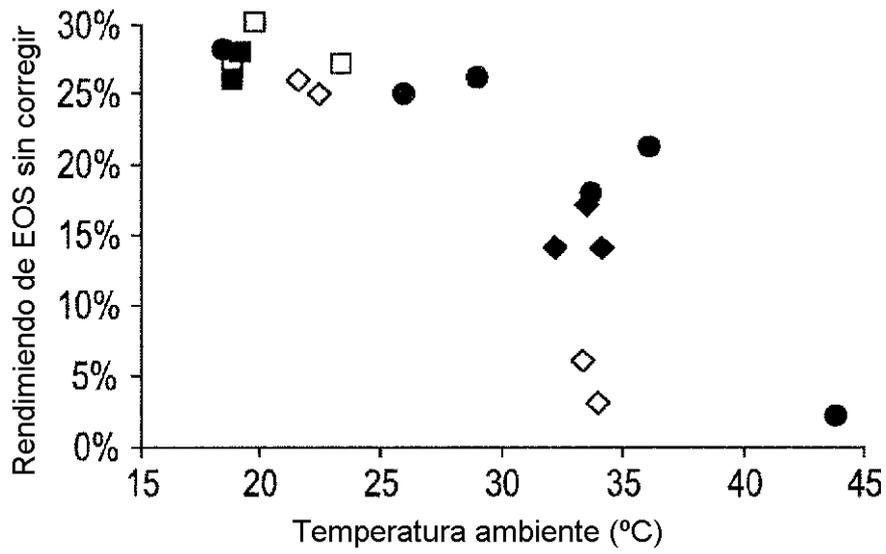


FIG. 2



Clave : EOS= fin de síntesis

□ 39.0% MeCN

■ 39.5% MeCN

● 40.0% MeCN

◆ 40.5% MeCN

◇ 41.0% MeCN

FIG. 3

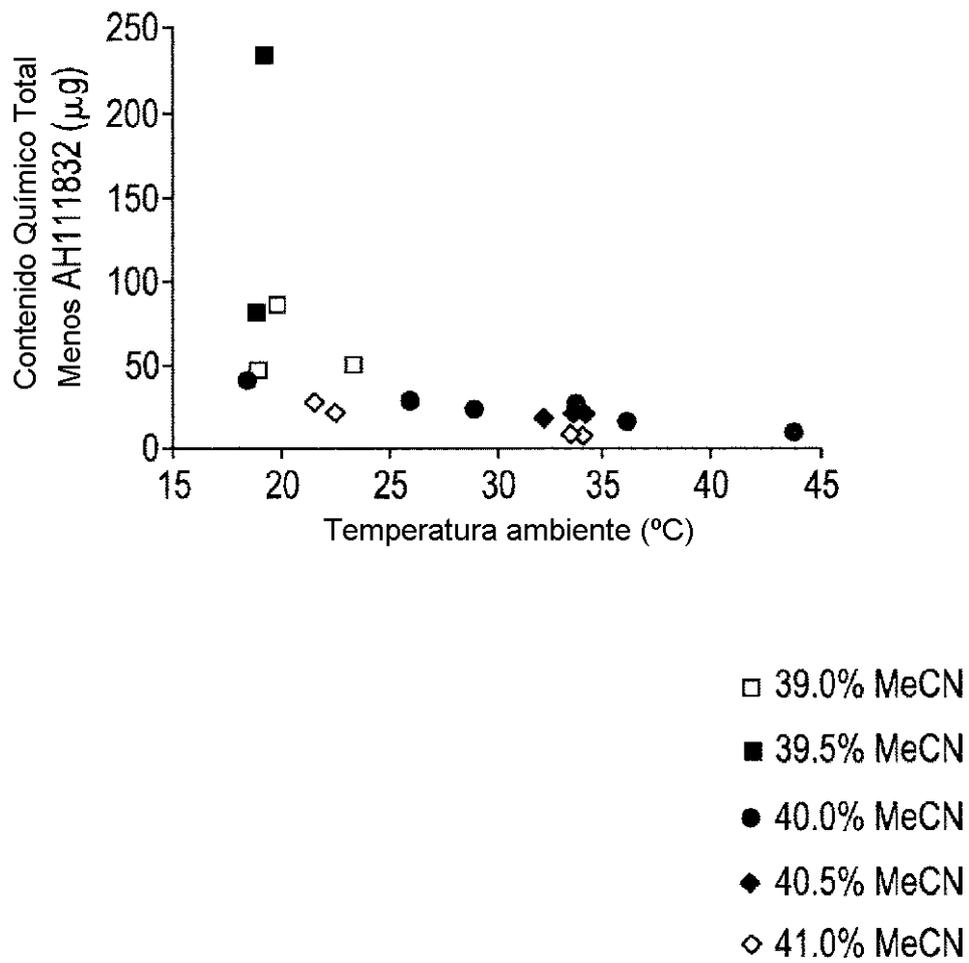


FIG. 4

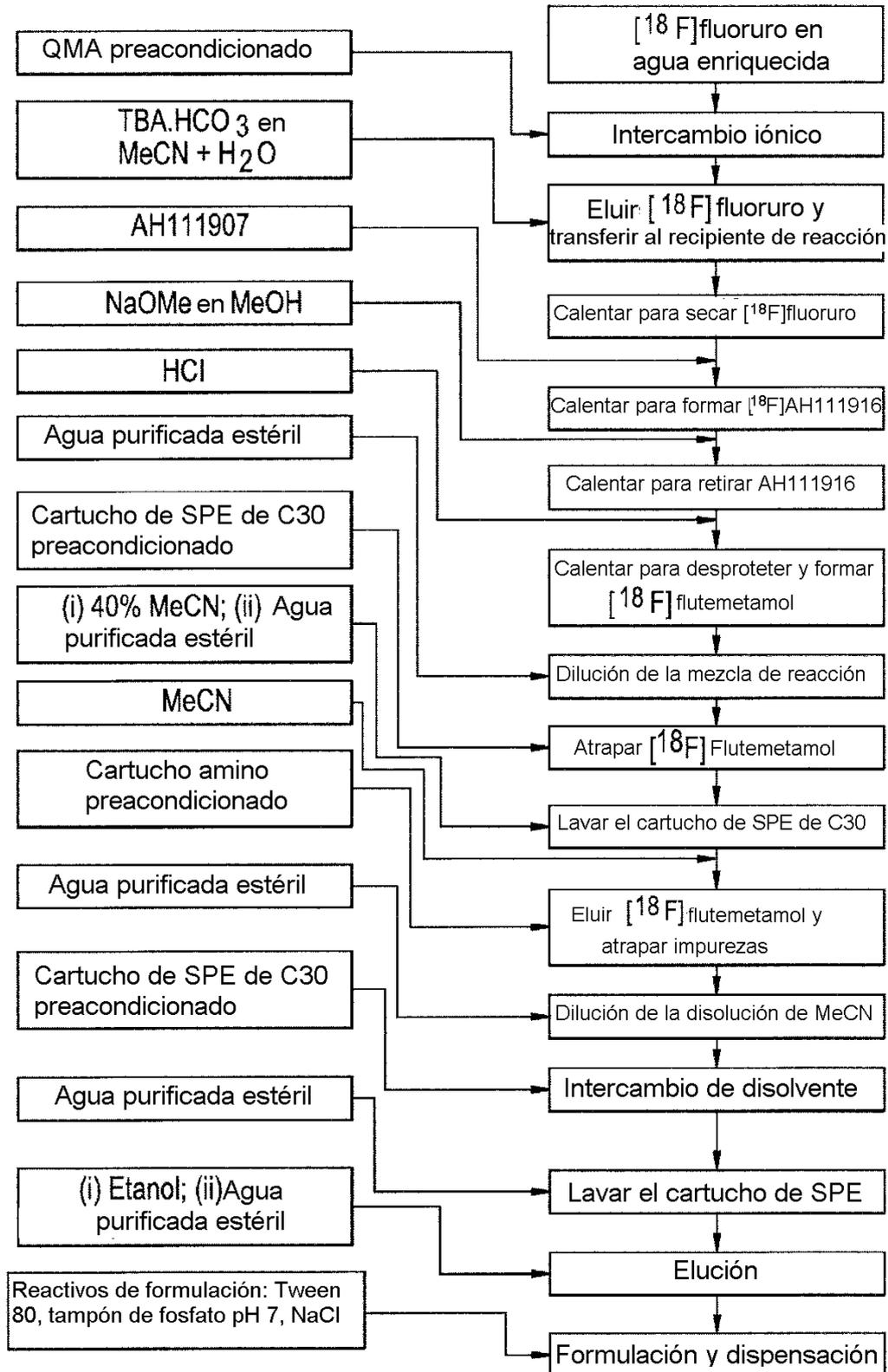


FIG. 5

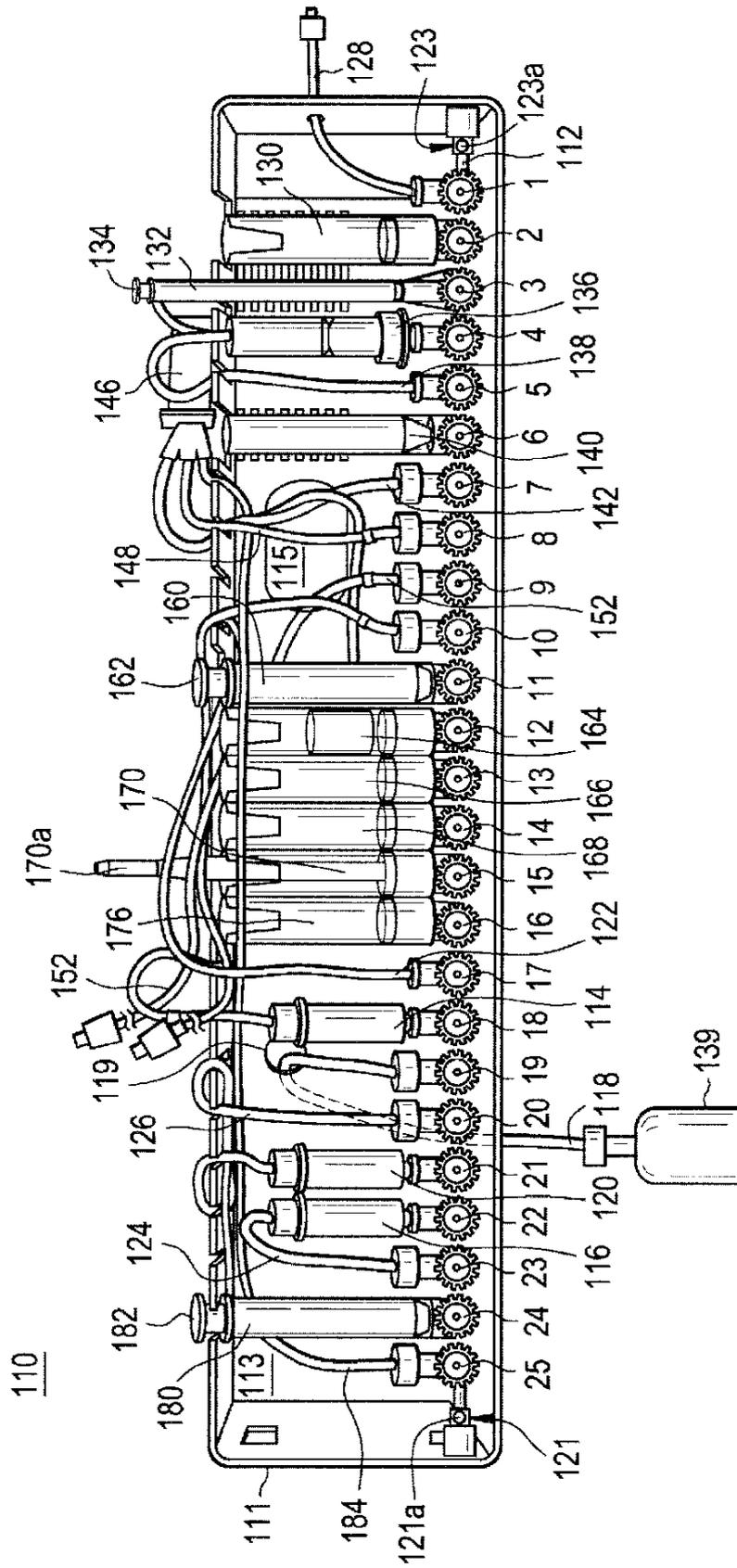




FIG. 7

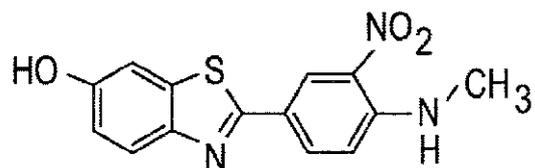
Materia prima	Función
Disolución de [ $^{18}\text{F}$ ] fluoruro en agua $\text{H}_2[^{18}\text{O}]$	Suministro entrante de [ $^{18}\text{F}$ ] fluoruro a FASTlab
Disolución de bicarbonato de tetrabutilamonio en 80% de acetonitrilo:20% de agua (v/v)	Elución de [ $^{18}\text{F}$ ] fluoruro de QMA y catalizador de transferencia de fase
Disolución de AH111907 (6-etoximetoxi-2-(4'-N-formil-N-metil) amino-3'-nitro)fenilbenzotiazol) en DMS	Intermedio final
Disolución de metóxido de sodio en metanol	Conversión de precursor sin marcar
Disolución acuosa de ácido clorhídrico	Desprotección del intermedio radiomarcado
Bolsa de agua de FASTlab	Multi-propósito (que incluye dilución y lavado del casete)
Etanol	Elución de sustancia farmacológica de cartuchos de C30
Acetonitrilo/agua	Lavado de impurezas del cartucho de C30
Acetonitrilo	Acondicionamiento de cartuchos, elución de flutemetamol del cartucho de C30
Vial de recogida de producto	Formulación y solubilización de sustancia farmacológica
Carbonato ligero de QMA Waters	Recuperación de fluoruro de agua enriquecida en [ $^{18}\text{O}$ ]
Cartucho de SPE de C30	Purificación primaria de producto en bruto, intercambio de disolvente
Cartucho Varian bond elut JR-NH <sub>2</sub>	Purificación secundaria de sustancia farmacológica

FIG. 8

POSICIÓN DEL DISTRIBUIDOR	COMPONENTE DEL CASETE
	Distribuidor del casete
1	Tubería de silicona (14 cm) al recipiente de recuperación objetivo
2	Vial de eluyente de bicarbonato de tetrabutilamonio
3	jeringa de 1 ml (parte del distribuidor)
4	Cartucho QMA con tubería de silicona (14 cm) a la posición 5
5	Tubería de silicona (14 cm) al cartucho QMA a la posición 4
6	Depósito de entrada de fluoruro (parte del distribuidor)
7	Tubería de silicona (14 cm) al recipiente reactor del lado izquierdo
8	Tubería de silicona (14 cm) con marcas amarillas al recipiente reactor del puerto central
9	Tubería de silicona (42 cm) con marcas rojas al vial de 40% de MeCN:60% de agua (v/v)
10	Tubería de silicona (42 cm) con marcas azules al vial de 100% de MeCN
11	jeringa de 5 ml (parte del distribuidor)
12	Vial de AH11907 (6-etoximetoxi-2-(4'-(N-formil-N-metil)amino-3'-nitro)fenilbenzotiazol)
13	Vial de ácido clorhídrico
14	Vial de metóxido de sodio
15	Punta para la bolsa de agua
16	Vial de etanol
17	Tubería de silicona (14 cm) al cartucho de C30 a la posición 18
18	Cartucho de C30 con tubería de silicona (14 cm) a la posición 17
19	Tubería tygon (50 cm) al vial de recogida de producto
20	Tubería de silicona (14 cm) al cartucho amino en la posición 21
21	Cartucho amino con tubería de silicona (14 cm) a la posición 20
22	Cartucho de C30 con tubería tygon (8 cm) a la posición 23
23	Tubería tygon (8 cm) al cartucho de C30 en la posición 22
24	jeringa de 5 ml (parte del distribuidor)
25	Tubería de silicona (42 cm) al recipiente reactor del lado derecho



# FIG. 10



AH111832

FIG. 11

