

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 583**

51 Int. Cl.:

A61K 51/12 (2006.01)
B01J 19/00 (2006.01)
B29C 65/74 (2006.01)
B29K 101/12 (2006.01)
B29L 23/00 (2006.01)
B65B 5/04 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2015 PCT/EP2015/056919**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15144935**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2015 E 15712660 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 3122709**

54 Título: **Termosello**

30 Prioridad:

28.03.2014 GB 201405591

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2019

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Amersham Place Little Chalfont
Buckinghamshire HP7 9NA , GB**

72 Inventor/es:

**MOSDZIANOWSKI, CHRISTOPH;
DUMONT, PHILIPPE y
KUCI, SALI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 708 583 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

Termosello

Campo técnico de la invención

5 La presente invención está relacionada con sustancias radiofarmacéuticas y más particularmente con trazadores de tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés *positron-emission tomography*). Específicamente la presente invención concierne a la síntesis automatizada de trazadores PET.

Descripción de la técnica relacionada

10 La síntesis de trazador PET por definición incluye manejar material radioactivo y como tal se tienen que adoptar etapas para minimizar la exposición del operario a este material. Los trazadores PET se producen ahora rutinariamente mediante radiosintetizadores automatizados, es decir, sistemas automatizados compactos que realizan las etapas de síntesis química requeridas para convertir radioisótopos producidos externamente en un trazador PET deseado. Los radiosintetizadores automatizados ubicados en un recinto blindado (es decir, una celda caliente hecha de plomo) facilitan la reducción de exposición de operario al reducir significativamente el número de etapas manuales requeridas mientras al mismo tiempo aseguran producciones reproducibles de radiosíntesis.

15 Los sintetizadores automatizados usados comúnmente se basan en el uso de un consumible de un solo uso que forma una interfaz con el sintetizador y que tiene un camino de fluido desechable dentro del que tiene lugar la química. Este consumible puede comprender una colección de piezas que requiere un conjunto de usuario antes o en el momento de formar la interfaz con el sintetizador, o puede ser una unidad autónoma que un usuario puede poner en interfaz directamente con el sintetizador sin ensamblaje previo. A estos consumibles se le hace referencia comúnmente como
20 "kits", "casetes" o "cartuchos" y típicamente incluyen entubación, válvulas, jeringas, viales, cartuchos y filtros desechables conectados juntos para transmisión de fluidos cuando están en el sitio sobre el sintetizador.

25 Una vez completado el proceso radioquímico automatizado, el producto radioetiquetado resultante se trasfiere por medio de entubación a un vial de recogida de producto o un dispositivo llamado de dispensación usado para fraccionar el volumen de solución en múltiples dosis. La línea de salida de producto se puede extender si se requiere por medio de un tubo de extensión que pasa saliendo de la celda caliente en la que está instalado el sintetizador automatizado y a una celda caliente vecina donde se recoge la solución de trazador PET para procesamiento aguas abajo. La figura 1 muestra el sintetizador conocido FASTlab™ con la flecha indicando la línea de salida de producto. Entre esta línea de salida y el vial de recogida de producto se puede instalar una línea de extensión y se conecta a través de conectores tipo tornillo tales como conectores Luer.

30 Una vez finalizada la síntesis de trazador PET se prepara el sintetizador automatizado para la siguiente producción eliminando el casete usado y montando un nuevo casete. Sin embargo, como el casete usado está contaminado con residuos de compuestos radioactivos, es necesario esperar hasta que la radioactividad ha decaído a un nivel seguro para retirada manual, o, si se desea su retirada pronto tras el uso, el casete tiene que ser retirado de un modo automatizado y ser descartado en un recipiente de basura blindado lo más rápidamente posible para reducir la
35 exposición a radiación del operario.

40 El documento US 7235216 se refiere a un mecanismo por el que un kit usado se expulsa automáticamente y luego se deja caer a un receptáculo preparado a fin de instalar un casete fresco antes de esperar que decaiga la radioactividad. También, el documento WO 2013/012813 menciona la expulsión automática de un casete a un recipiente de basura blindado. Por lo tanto se conocen sistemas que comprenden medios para desconectar y liberar el casete del sintetizador sin nada o limitada intervención de operario.

45 Los presentes inventores reconocen algunos problemas con las configuraciones conocidas. En primer lugar, esa desconexión del casete de la línea de extensión que lleva al vial de recogida de producto sigue siendo una etapa manual que conlleva exposición a radiación del operario. También, que una vez se desconecta la línea existe riesgo de contaminación de la celda caliente y el operario con material radioactivo líquido todavía contenido en la línea de salida. Además, donde hay una conexión Luer lock de la línea de salida a una línea de extensión que lleva al vial de recogida de producto en una celda caliente vecina, esto también puede ser un problema porque la desconexión de esta línea requiere operación manual delante de una celda caliente abierta mientras todavía hay radiación presente de la ejecución anterior.

Por lo tanto hay margen para un sistema adicional mejorado.

Compendio de la invención

55 La presente invención está relacionada con sistemas y métodos para facilitar la sustitución entre ejecuciones de un kit o casete de dispositivo de radiosíntesis automatizada ubicado en una celda caliente. El método y el aparato de la invención permiten la desconexión automatizada de la línea de salida sellando la entubación herméticamente por medio de calor y cortando la entubación donde está sellada de tal manera que no haya riesgo de contaminación ambiental con material radioactivo. La invención permite la desconexión de la línea de salida o línea de extensión sin

intervención manual antes de abrir el recinto blindado, y en consecuencia también permite expulsión completa automatizada a un recipiente blindado sin intervención manual. De ese modo se reduce, si no se elimina, la exposición a radiación del operario durante la retirada del kit. También se reduce el potencial de contaminación radioactiva dentro de la celda caliente.

- 5 El método y el aparato de la presente invención facilitan ejecuciones consecutivas al minimizar la exposición a radiación del operario durante la retirada de casete tras una primera ejecución cuando todavía hay una cantidad significativa de radioactividad residual dentro de la celda. Esta radiación procede del casete usado pero también de otras fuentes dentro de la celda, tales como el sintetizador, la línea de entrada de isótopo PET y líneas de basura.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

10 En un aspecto, la presente invención proporciona un método que comprende:

- (i) proporcionar un kit que se puede encajar en un dispositivo de radiosíntesis automatizada a fin de sintetizar un trazador de tomografía por emisión de positrones (PET) y una o más secciones de entubación de termoplástico;
- (ii) encajar dicho kit y dicha una o más secciones de entubación de termoplástico en el dispositivo de radiosíntesis automatizada;
- 15 (iii) introducir isótopo PET en dicho kit para llevar a cabo un proceso radioquímico para formar un producto radioetiquetado;
- (iv) transferir dicho producto radioetiquetado desde dicho kit a un dispositivo de recogida de producto y/o un dispositivo de procesamiento de producto; y
- (v) termosellar y cortar dicha una o más secciones de entubación de termoplástico.

20 El término "kit" como se emplea en esta memoria pretende referirse a una colección de materiales y reactivos adecuados para uso con un dispositivo de radiosíntesis automatizada para fabricar un trazador PET. Un kit típico incluirá todos los materiales y reactivos no radioactivos requeridos para completar la radiosíntesis, cada uno contenido en su propio vial, con el isótopo PET introducido en una etapa posterior. En una realización el kit comprenderá un compuesto precursor y cualesquiera otros reactantes y reactivos requeridos para la radiosíntesis, cada uno contenido en un vial u otro recipiente adecuado. En una realización el propio kit no incluirá reactivos, en cuyo caso se conectan manualmente en la preparación del proceso. Otros componentes pueden incluir viales que contienen solventes en los que se puede realizar adecuadamente etiquetado, desprotección, neutralización y purificación, un envase de reacción, cartuchos de extracción de fase sólida adecuados por ejemplo para posetiquetado, desprotección o purificación. Se puede proporcionar entubación de termoplástico para conectar juntos para transmisión de fluidos los componentes del kit como parte integral del kit o como alternativa por separado al kit para ensamblaje antes de usar. El kit se puede proporcionar como piezas separadas que se ensamblan y conectan justo antes o en el momento de encajar al dispositivo de radiosíntesis automatizada. Como alternativa, el kit se puede proporcionar como única unidad o "casete" (también se le hace referencia como "cartucho") ensamblados con anterioridad que pueden formar una interfaz directamente con el dispositivo de radiosíntesis automatizada, por ejemplo los usados con la plataforma FASTlab™. Se prefiere que dicho kit de la invención sea un casete.

35 El término "compuesto precursor" se refiere a una derivada no radioactiva de un trazador PET, diseñado de modo que ocurre específicamente en el lugar una reacción química con una forma química conveniente de un isótopo PET, que se puede realizar en el mínimo número de etapas (idealmente un única etapa), y sin necesidad de purificación significativa (idealmente sin purificación adicional), para dar el trazador PET deseado. Dichos compuestos precursores son sintéticos y se pueden obtener convenientemente en buena pureza química. En algunos casos un compuesto precursor comprende uno o más grupos protectores que pretenden impedir la reacción del isótopo PET en el lugar incorrecto en la molécula. Con el término "grupo protector" se entiende un grupo que inhibe o suprime reacciones químicas no deseables, pero que se diseña para ser suficientemente reactivo como para poderse escindir del grupo funcional en cuestión para obtener el producto deseado en condiciones suficientemente suaves de modo que no se modifique el resto de la molécula. Los expertos en la técnica conocen bien grupos protectores y se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodor W. Greene y Peter G. M. Wuts, (Tercera Edición, John Wiley & Sons, 1999).

40 El término "radiosíntesis automatizada" se refiere a una radiosíntesis que se realiza sin intervención humana, es decir, un proceso que es impulsado y controlado por al menos una máquina y que se completa sin necesidad de interferencia manual. Se usan programas de software para dirigir las etapas realizadas en un kit. Hay varios ejemplos disponibles comercialmente de dispositivos de radiosíntesis automatizada, incluidos Tracerlab MX™ y FASTlab™ (GE Healthcare), FDGPlus Synthesizer (Bioscan) y Synthera® (IBA).

55 Un "trazador PET" es un compuesto químico biológicamente activo en donde al menos un átomo del mismo es un isótopo PET. Tras la administración a un sujeto, se pueden detectar externamente emisiones radioactivas desde el isótopo PET a fin de proporcionar una imagen de procesos bioquímicos en dicho sujeto.

Un "isótopo PET" es un átomo que emite positrones y que es adecuado para uso en obtención de imágenes por PET. Ejemplos de isótopos PET incluyen los no metales emisores de positrones ^{18}F , ^{11}C , ^{76}Br y ^{124}I así como los metales emisores de positrones $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{86}Y , ^{66}Ga , ^{68}Ga , ^{60}Cu , ^{64}Cu y ^{89}Zr . Isótopos pET Preferidos incluyen ^{18}F , ^{11}C y ^{68}Ga .

5 El término "producto radioetiquetado" se refiere a la mezcla de reacción resultante obtenida tras la reacción del compuesto precursor y el isótopo PET. Esta mezcla de reacción comprende el trazador PET deseado, o una versión protegida del mismo donde se usa un compuesto precursor protegido. También puede haber impurezas presentes que es necesario retirar o al menos retirar sustancialmente en una o más etapas de purificación antes de obtener el trazador PET final.

10 Un "dispositivo de recogida de producto" generalmente se refiere simplemente a un vial en el que se recoge el producto radioetiquetado, ya sea directamente o tras etapas de purificación y/u otro procesamiento. En una realización dicho dispositivo de recogida de producto es un vial de recogida de producto.

15 Un "dispositivo de procesamiento de producto" se refiere a cualquier dispositivo usado para evaluar o procesar el producto radioetiquetado a fin de dar como resultado el trazador PET final. Ejemplos no limitativos de dispositivos de procesamiento de producto por lo tanto incluyen dispositivos de cromatografía, dispositivos de dispensación y dispositivos de control de calidad.

20 Una "línea de salida de producto" se refiere a un conducto, típicamente una longitud de entubación que conecta para transmisión de fluidos una lumbrera de salida en el kit al dispositivo de recogida de producto y/o el dispositivo de procesamiento de producto. En una realización la línea de salida de producto se forma completamente de entubación de termoplástico. En otra realización dicha línea de salida de producto se forma solo parcialmente de entubación de termoplástico, p. ej. la línea de salida se conecta a un pedazo de entubación hecho de material termoplástico mientras el resto de la línea de salida se hace de otro material. La conexión de la línea de salida a la entubación de termoplástico se puede lograr. p. ej. a través de conectores Luer.

El término "entubación de termoplástico" se refiere a entubación hecha de un polímero que se vuelve flexible o moldeable por encima de una temperatura específica, y vuelve a un estado sólido al enfriarse.

25 El término "termosellado" se refiere a aplicar calor, y opcionalmente también presión, en una posición definida a lo largo de la entubación de termoplástico a fin de sellar el pasadizo de la entubación de modo que ya no pueda pasar fluido a través del área sellada. Cortar la entubación dentro del área sellada debe dar como resultado dos extremos herméticamente sellados de modo que no haya riesgo de contaminación ambiental con material radioactivo. El termosellado se usa para muchas aplicaciones, incluidos conectores termosellados, adhesivos activados
30 térmicamente, medios de película, lumbreras de plástico o sellado de lámina.

El término "cortar" se refiere a cualquier proceso que divida limpiamente la entubación de termoplástico en el área sellada en la etapa de termosellado.

35 Debido a la naturaleza radioactiva de los procesos, cada uno de dicho dispositivo de radiosíntesis, dispositivo de recogida de producto y dispositivo de procesamiento de producto está contenido dentro de un recinto blindado tal como una celda caliente. El blindaje se asegura comúnmente por el uso de plomo o en algunos casos materiales tales como hormigón o tungsteno.

40 El dispositivo de radiosíntesis automatizada puede ser contenido dentro de un primer recinto blindado con los otros dispositivos, es decir, el dispositivo de recogida de producto y cualquier dispositivo de procesamiento de productos contenidos dentro de un segundo recinto blindado. Particularmente para este tipo de preparación, aunque se puede necesitar también con otros, puede ser necesario que la línea de salida de producto se extienda por medio de una línea de extensión. La línea de extensión se conecta por medio de conectores tipo tornillo, por ejemplo conectores Luer. La entubación hecha de material termoplástico puede ser la línea de salida de producto, la línea de extensión o un pedazo adicional de entubación conectado entremedio, aguas arriba o aguas abajo de estas dos líneas y se puede ubicar en cualquier lugar entre la lumbrera de salida del casete y el dispositivo de recogida de producto.

45 Idealmente, el dispositivo de radiosíntesis automatizada debe estar tan cerca como sea posible del dispositivo de recogida de producto y cualesquiera dispositivos de procesamiento de productos a fin de tener la preparación de sistema más simple, que a su vez facilita la desconexión de un kit usado dado que habrá menos entubación a contener. Por ejemplo todo el equipo puede estar contenido dentro de recintos blindados que están uno junto a otro o incluso más favorablemente dentro de uno y el mismo recinto blindado.

50 Ejemplos no limitativos de trazadores PET etiquetado con ^{18}F producidos actualmente de manera automatizada incluyen ^{18}F fluorodeoxiglucosa (^{18}F FDG), ^{18}F fluoromisonidazola, (^{18}F FMISO), ^{18}F fluorotimidina (^{18}F FLT), ^{18}F fluoruro de sodio (^{18}F NaF), ^{18}F fluorohidroximetilbutilguanina (^{18}F FHBG), ^{18}F faliprida, ^{18}F fluoroarabinofuranosil citosina (^{18}F FAC), ^{18}F fluorometilarabinofuranosiluracilo ^{18}F FMAU, ^{18}F fluoroetilrabinofuranosiluracilo (^{18}F FEAU), N-sucinimidilo 4- ^{18}F fluorobenzoato (^{18}F SFB), ^{18}F fluorocolina (^{18}F FCH), ^{18}F fluoroetilcolina (^{18}F FEC), ^{18}F fluorometilcolina (^{18}F FMC), ^{18}F fluoroetilrosina (^{18}F FET), ^{18}F fluoroestradiol (^{18}F FES), ^{18}F fluorodihroxifenilalanina (^{18}F F-DOPA), 2-(1-(6-((2- ^{18}F fluoroetil)(metil)amino)naftalen-2-yl)etiliden)malononitrilo (^{18}F FDDNP), ^{18}F fluoroazomicinarabinosida

(^{18}F FAZA), ^{18}F acetato. También se han obtenido varios trazadores PET etiquetados con ^{11}C y etiquetados con ^{68}Ga usando métodos automatizados.

5 La intención primaria de la presente invención es desconectar con seguridad y eficazmente un kit usado del aparato de síntesis automatizado antes de echarlo a un cubo de basura blindado, como por ejemplo se sugiere en los documentos US 7235216 y WO 2013/012813. Las etapas de termosellado y corte por lo tanto se realizan ventajosamente en el recinto blindado en el que se ubica el dispositivo de radiosíntesis automatizada. De esta manera, existe la menor cantidad de entubación posible a desechar junto con el kit, y tampoco habrá entubación que se tenga que mover potencialmente desde un recinto blindado a otro a fin de desechar del kit usado.

10 Otra ventaja importante es permitir una expulsión completa del casete a un recipiente de basura. Sin medios para desconectar el tubo de salida, el kit o casete usado sería expulsado a un recipiente de basura mientras el tubo de salida permanece conectado a un vial de producto o dispositivo de dispensación.

15 La presente invención también presenta la oportunidad de eliminar selectivamente otros componentes del kit. Por ejemplo, en un entorno de investigación puede ser de interés retirar selectivamente el envase de reacción para medir la producción, etc. Cuando la envase de reacción se conecta para transmisión de fluidos dentro de dicho kit por medio de una o más líneas de envase de reacción y cuando estas líneas de envase de reacción comprenden entubación de termoplástico, el método de la invención puede comprender la etapa adicional realizada ya sea antes o después de la etapa (v) de termosellar y luego cortar dicha entubación de termoplástico de dicha una o más líneas de envase de reacción. En otras realizaciones la invención también se podría usar para desconectar otras líneas, que incluyen sin limitación la entubación que conecta kit/casete a vial con agua enriquecida con ^{18}O y la entubación que conecta kit/casete a recipiente de basura (al que se drenan todos fluidos de basura del proceso).

20

La etapa de termosellado y corte del método de la invención se puede realizar:

- (a) colocando una parte de dicha entubación de termoplástico en una prensa;
- (b) activando dicha prensa para comprimir dicha parte de entubación;
- (c) calentando dicha prensa para sellar dicha parte de entubación por termosoldadura; y,
- 25 (d) cortando dicha entubación sellada dentro de la parte de la entubación sellada por la etapa (c).

La prensa aplica calor y presión a la entubación de termoplástico a fin de efectuar la termosellado. Tales dispositivos son muy conocidos en el campo de envasado, p. ej. bolsas y ampollas en la industria alimentaria y farmacéutica. Una prensa adecuada para la presente invención comprende un termosellador relativamente pequeño que puede encajar fácilmente en una celda caliente en la que se ubica el dispositivo de radiosíntesis automatizada, y potencialmente otros dispositivos de posetiquetado. La prensa típicamente comprende un elemento de calentamiento y es al menos parcialmente automatizada, p. ej. por medio de un temporizador o manejo con el pie fuera de celda caliente. El método de termosellado por contacto directo utiliza una matriz constantemente calentada o barra de sellado para aplicar calor a un camino o área de contacto específicos para sellar o soldar juntos los termoplásticos. El funcionamiento del elemento de calentamiento se puede realizar mediante la liberación de un corta ráfaga de electricidad a través de un alambre de resistencia de modo que el elemento de calentamiento va a una temperatura eficaz para soldar la entubación de termoplástico en un punto definido. La duración de la etapa de termosellado se debe seleccionar cuidadosamente. Si es demasiado corta dará como resultado un sellado débil y si es demasiado larga el material termoplástico se quemará en lugar de derretirse y también dará como resultado un sellado inferior.

30

35

La temperatura, presión y duración de aplicación dependerá del material termoplástico en cuestión. Ejemplos no limitativos de material adecuado para la entubación de termoplástico de la presente invención incluyen polipropileno (PP), polietileno (PE), poli(cloruro de vinilo) (PVC), nilón, politetrafluoretileno (PTFE) y poliéter cetona (PEEK). Se prefieren materiales de poliolefina, tales como PP y PE. La línea de salida de producto completa se podría hacer del material termoplástico pero también se concibe que pueda haber únicamente un pedazo de entubación hecho de dicho material y conectado a la línea aguas arriba y aguas abajo, p. ej. por medio de conectores estándar tales como conectores Luer.

40

45

La etapa de corte se logra usando una cuchilla suficientemente afilada como para cortar a través de la sección termosellada de la entubación de termoplástico. Adecuadamente la etapa de corte se realiza de un modo automatizado, p. ej. mediante el uso de un sistema impulsado neumáticamente o por motor. El corte del tubo sellado se podría lograr con una cuchilla o por medio de un elemento afilado calentado de la prensa.

50 Es posible una variedad de configuraciones. Las figuras 2 y 3 ilustran algunos ejemplos no limitativos.

En la figura 2 la entubación 1 a sellar se inserta en la etapa A en una prensa que comprende cuatro elementos de prensa 2a-d, cada uno tiene una superficie de prensa 3a-d, que pueden ser plana como se ilustra en la figura 2 pero igualmente pueden tener diferentes configuraciones, p. ej. ser curvados, dentellados u ondulado, siempre que las superficies funcionen para sellar la entubación 1 cuando se juntan. Los elementos de presión 2a-d se disponen como dos parejas 2a, 2b y 2c, 2d diametralmente opuestas entre sí alrededor de la entubación 1 con las superficies de

55

5 prensa planas 3a-d directamente orientadas entre sí y en paralelo. En una realización diferente se podría concebir que los elementos de prensa 2a y 2b, y de manera similar 2c y 2d, se unan juntos como único elemento en donde los respectivos espaciamentos 4a y 4b son en cambio ranuras entre los dos elementos unidos. Entre cada pareja de elementos de prensa 2a, 2b y 2c, 2d hay un espaciamento 4a, 4b suficiente para que pase una cuchilla 5 a través del mismo. Cuando las parejas de elementos de prensa 2a, 2b y 2c, 2d se juntan como en la etapa B los respectivos espaciamentos 4a, 4b se tienen que alinear para definir un pasadizo 4. En la etapa B, las parejas de superficies opuestas 3a, 3b y 3c, 3d se juntan en alineación en paralelo de modo que comprimen la entubación 1. Calentar la prensa durante la compresión actúa para sellar la entubación 1. La etapa de corte C se puede realizar mientras la entubación 1 todavía está sostenida dentro de la prensa pasando la cuchilla 5 a través del pasadizo 4 definido por los espaciamentos alineados 4a, 4b de las parejas de elementos de prensa 2a, 2b y 2c, 2d. La prensa se libera entonces en la etapa D para liberar los extremos termosellados y cortados 1a, 1b de la entubación.

10 En la figura 3 los elementos de prensa 12a y 12b se posicionan en lados opuestos de la entubación 11 como se muestra en la etapa A. Sin embargo, a diferencia de la disposición de la figura 2, los elementos de prensa 12a y 12b no tienen superficies opuestas planas sino en cambio 12a tienen un elemento afilado 13a y 12b que tiene un elemento de recepción 13b. Cuando se juntan los elementos de prensa 12a y 12b el elemento afilado 13a encaja dentro del elemento de recepción 13b para efectuar el corte de la entubación 11 como se muestra en la etapa B. Tiene lugar calentamiento ya sea antes o concurrentemente con esta etapa de corte, preferiblemente antes de modo que se realiza el corte en entubación termosellada enfriada. En la etapa C la prensa se libera para liberar los extremos termosellados y cortados 11a y 11b de la entubación.

15 Preferiblemente el corte se realiza únicamente una vez la parte termosellada de la entubación de termoplástico se ha enfriado a temperatura ambiente de modo que el material termoplástico está sólido de nuevo. Sin embargo, se concibe que el termosellado y corte se pueden realizar como alternativa al mismo tiempo, tal como con la configuración ilustrada en la figura 3.

20 Los elementos de termosellado y corte se podrían proporcionar como pieza adicional del dispositivo de radiosíntesis automatizada, u ofrecerse como dispositivo suplementario.

25 En el método de la invención puede haber etapas adicionales de procesamiento realizadas en el producto radioetiquetado antes de la etapa de transferencia, incluido:

- (a) retirar grupos protectores cuando estén presentes;
- (b) retirar exceso de isótopo PET;
- 30 (c) retirar una o más impurezas de dicho producto radioetiquetado.

Estas son etapas muy conocidas realizadas a fin de llegar a un producto de trazador PET óptimo.

Una vez el producto radioetiquetado ha sido sintetizado y opcionalmente procesado aún más, se pueden realizar las subsiguientes etapas de método de:

- (vi) retirar dicho kit de dicho dispositivo de radiosíntesis automatizada; y luego
- 35 (vii) desechar dicho kit en un recipiente de basura blindado.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un aparato que comprende:

- (i) un dispositivo de radiosíntesis automatizada;
- (ii) un kit que se puede encajar en un dispositivo de radiosíntesis automatizada a fin de sintetizar un trazador PET;
- 40 (iii) una o más secciones de entubación de termoplástico;
- (iv) un dispositivo de termosellado y corte ubicado proximal a dichas una o más secciones de entubación de termoplástico.

45 Cualquier rasgo del aparato de la invención que tenga el mismo nombre que cualquier rasgo del método de la invención tiene el mismo significado que el proporcionado en esta memoria para ese rasgo para el método de la invención, incluidas realizaciones preferidas.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra un ejemplo de un dispositivo de radiosíntesis automatizada disponible comercialmente que muestra la línea de salida de producto.

Las figuras 2 y 3 muestran ejemplos de disposiciones de termosellado adecuadas para uso en la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método que comprende:
 - (i) proporcionar un kit que se puede encajar en un dispositivo de radiosíntesis automatizada a fin de sintetizar un trazador de tomografía por emisión de positrones (PET) y una o más secciones de entubación de termoplástico;
 - 5 (ii) encajar dicho kit y dicha una o más secciones de entubación de termoplástico en el dispositivo de radiosíntesis automatizada;
 - (iii) introducir isótopo PET en dicho kit para llevar a cabo un proceso radioquímico para formar un producto radioetiquetado;
 - 10 (iv) transferir dicho producto radioetiquetado desde dicho kit a un dispositivo de recogida de producto y/o un dispositivo de procesamiento de producto; y
 - (v) termosellar y cortar dicha una o más secciones de entubación de termoplástico.
2. El método según la reivindicación 1 en donde dicho dispositivo de recogida de producto es un vial de recogida de producto.
3. El método según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde dicho dispositivo de procesamiento de producto es un dispositivo de cromatografía, un dispositivo de dispensación o un dispositivo de control de calidad.
- 15 4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde cada uno de dicho dispositivo de radiosíntesis, dispositivo de recogida de producto y dispositivo de procesamiento de producto está contenido dentro de un recinto blindado.
5. El método según la reivindicación 4 en donde dicho recinto blindado es una celda caliente.
- 20 6. El método según la reivindicación 4 o la reivindicación 5 en donde dicho dispositivo de radiosíntesis automatizada está contenido dentro de un primer recinto blindado y dicho dispositivo de recogida de producto y/o dicho dispositivo de procesamiento de producto están contenidos dentro de un segundo recinto blindado.
7. El método según la reivindicación 4 o la reivindicación 5 en donde dicho dispositivo de radiosíntesis automatizada y dicho dispositivo de recogida de producto y/o dicho dispositivo de procesamiento de producto están contenidos dentro del mismo recinto blindado.
- 25 8. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde dicha una o más secciones de entubación de termoplástico comprenden uno o más de:
 - (a) entubación que conecta el kit a un vial de agua enriquecida con ^{18}O ;
 - (b) entubación que conecta para transmisión de fluidos un envase de reacción dentro de dicho kit;
 - 30 (c) entubación comprendida en una línea de salida de producto;
 - (d) entubación comprendida en una línea de extensión de salida de producto; y
 - (e) entubación que conecta el kit a un recipiente de basura.
9. El método según la reivindicación 8 en donde dicha línea de salida de producto se termosella en el recinto blindado que contiene el dispositivo de radiosíntesis.
- 35 10. El método según la reivindicación 8 en donde dicho envase de reacción se conecta para transmisión de fluidos dentro de dicho kit por medio de una o más líneas de envase de reacción en donde dichas líneas de envase de reacción comprenden entubación de termoplástico.
11. El método según la reivindicación 10 que comprende la etapa adicional realizada antes o después de la etapa (v) de termosellar y luego cortar dicha entubación de termoplástico de dichas una o más líneas de envase de reacción.
- 40 12. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en donde dicho termosellado y corte se realiza:
 - (a) colocando una parte de dicha entubación de termoplástico en una prensa;
 - (b) activando dicha prensa para comprimir dicha parte de entubación;
 - (c) calentando dicha prensa para sellar dicha parte de entubación por termosoldadura; y,
 - (d) cortando dicha entubación sellada dentro de la parte de la entubación sellada por la etapa (c).

13. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 que comprende las subsiguientes etapas de:
- (vi) retirar dicho kit de dicho dispositivo de radiosíntesis automatizada; y
 - (vii) desechar dicho kit a un recipiente de basura blindado.
14. Un aparato que comprende:
- 5 (i) un dispositivo de radiosíntesis automatizada;
 - (ii) un kit que se puede encajar en un dispositivo de radiosíntesis automatizada a fin de sintetizar un trazador PET;
 - (iii) una o más secciones de entubación de termoplástico;
 - 10 (iv) un dispositivo de termosellado y corte ubicado proximal a dichas una o más secciones de entubación de termoplástico.
15. El aparato según la reivindicación 14 en donde dicha una o más secciones de entubación de termoplástico comprenden una o más de:
- (a) entubación que conecta el kit a un vial de agua enriquecida con ^{18}O ;
 - (b) entubación que conecta para transmisión de fluidos un envase de reacción dentro de dicho kit;
 - 15 (c) entubación comprendida en una línea de salida de producto; y
 - (d) entubación que conecta el kit a un recipiente de basura.

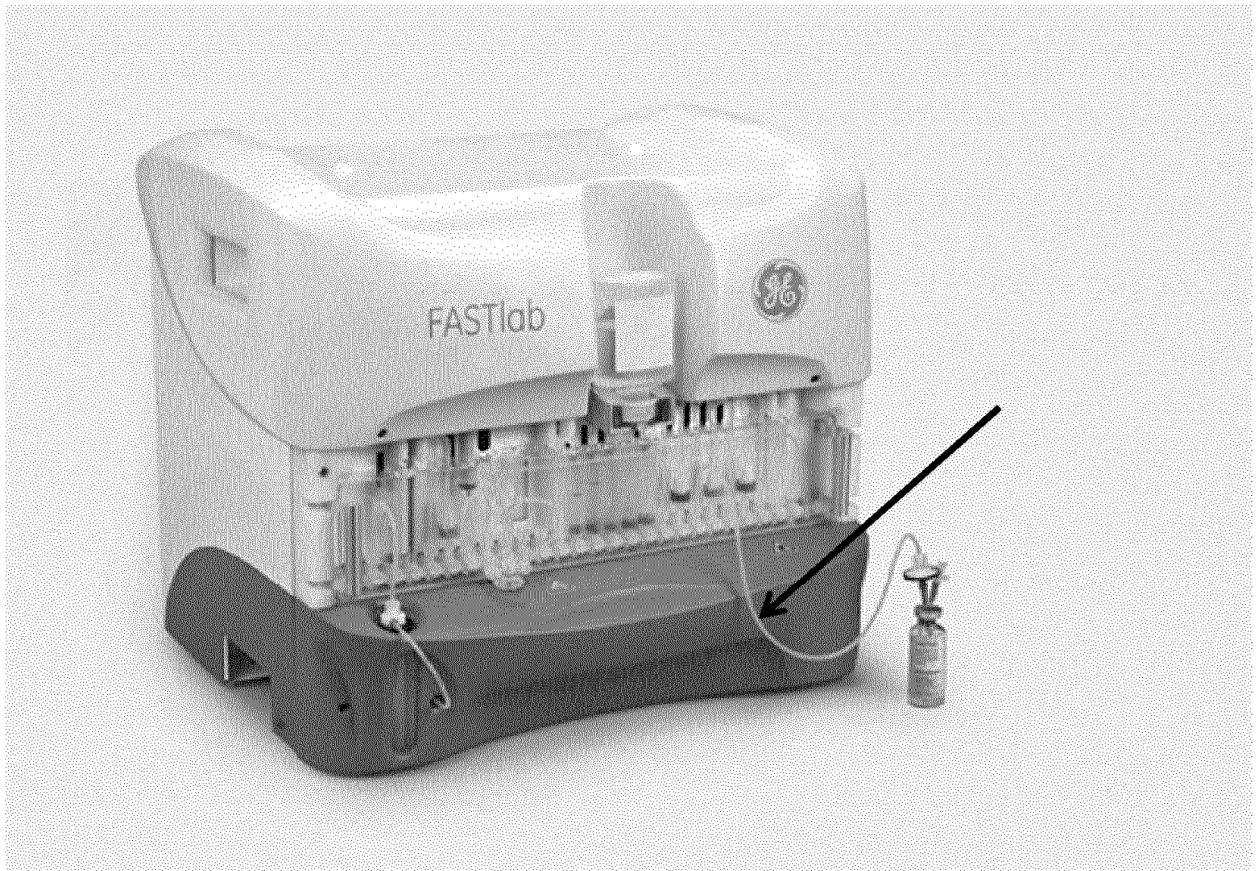


Figura 1

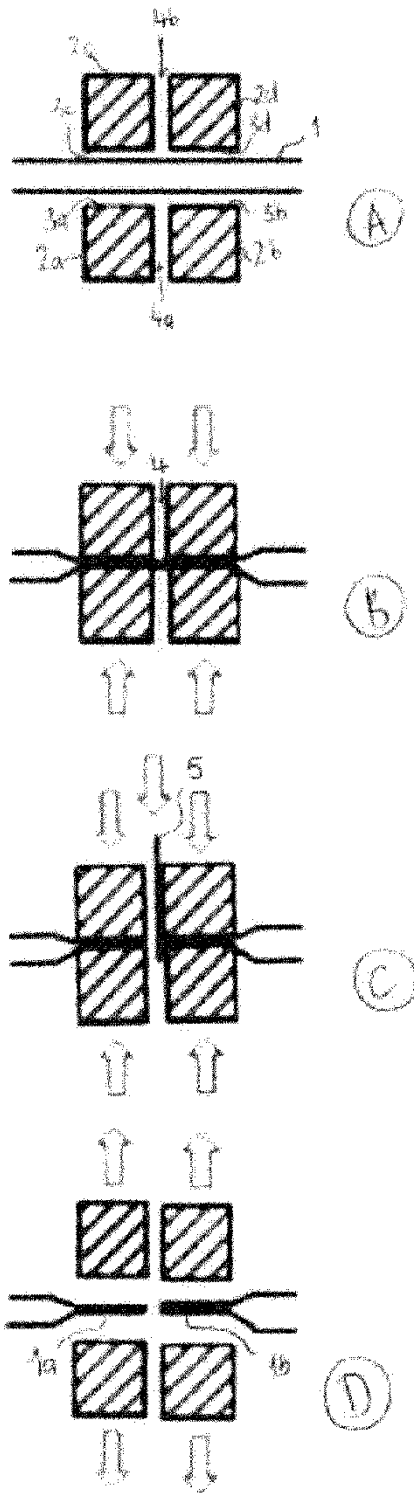


Figura 2

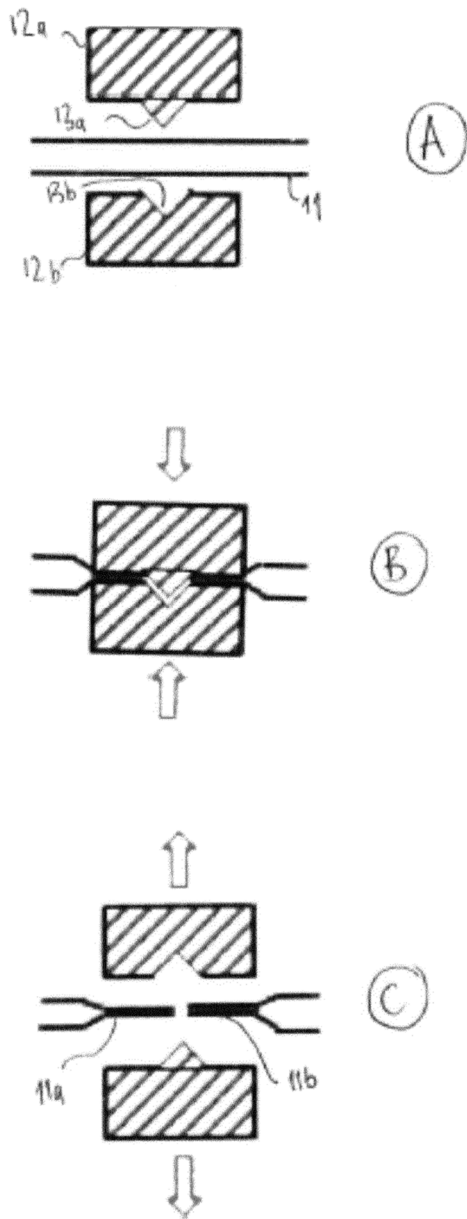


Figura 3