



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G21F 9/08 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2016112554, 17.10.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.10.2014

Дата регистрации:
30.11.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
18.10.2013 GB 1318450.2

(43) Дата публикации заявки: 23.11.2017 Бюл. № 33

(45) Опубликовано: 30.11.2018 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 18.05.2016

(86) Заявка РСТ:
EP 2014/072302 (17.10.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/055806 (23.04.2015)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):

**ФРАНСИ Ксавьер (ВЕ),
ЛИНЬОН Стив (ВЕ),
ЛАНЖ Одре (ВЕ)**

(73) Патентообладатель(и):

ДжиИ Хелткер Лимитед (GB)

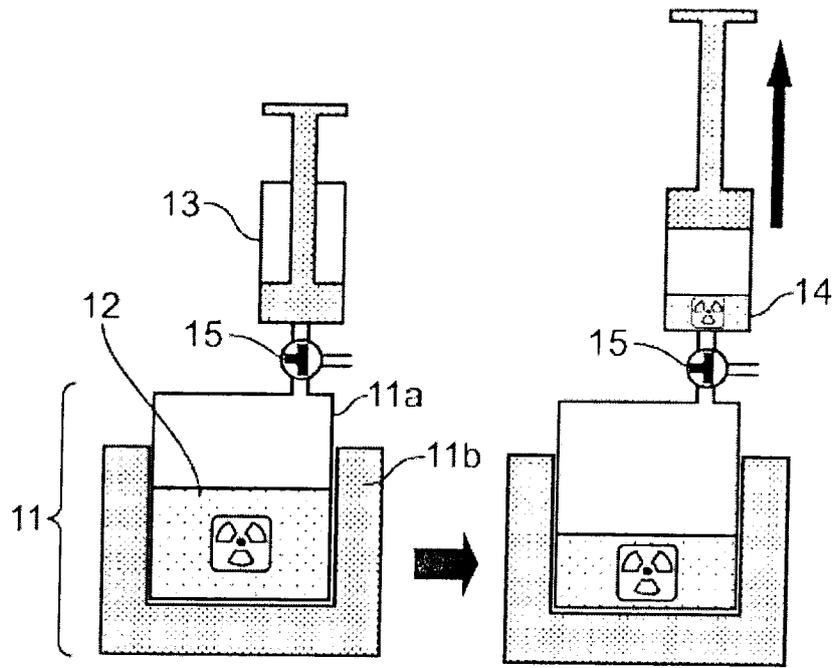
(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: JP H0552995 A, 02.03.1993. WO 2013079578 A1, 06.06.2013. US 3292151 A1, 13.12.1966. WO 2008101305 A1, 28.08.2008. RU 2477538 C1, 10.03.2013.

(54) **Замкнутая испарительная система**

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к системе для испарения радиоактивной текучей среды. Система для испарения радиоактивной текучей среды, где указанная система включает горячую зону фиксированного объема, которая включает контейнер фиксированного объема и средства нагревания; увеличиваемый объем; трехходовой клапан, который в первом положении соединяет соединением для текучих сред указанный контейнер фиксированного объема и указанный увеличиваемый объем и который во втором

положении соединяет соединением для текучих сред указанный увеличиваемый объем и емкость для отходов. Имеются также способ синтеза меченного радиоактивным изотопом соединения и кассета для синтеза радиофармацевтического препарата. Группа изобретений позволяет достичь более высоких выходов, поскольку радиоактивные летучие вещества представляют собой меченые промежуточные соединения. 3 н. и 12 з.п. ф-лы, 6 ил., 1 пр.



Фиг. 2А



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G21F 9/08 (2006.01)

(21)(22) Application: **2016112554, 17.10.2014**

(24) Effective date for property rights:
17.10.2014

Registration date:
30.11.2018

Priority:

(30) Convention priority:
18.10.2013 GB 1318450.2

(43) Application published: **23.11.2017 Bull. № 33**

(45) Date of publication: **30.11.2018 Bull. № 34**

(85) Commencement of national phase: **18.05.2016**

(86) PCT application:
EP 2014/072302 (17.10.2014)

(87) PCT publication:
WO 2015/055806 (23.04.2015)

Mail address:
191036, Sankt-Peterburg, a/ya 24, "NEVINPAT"

(72) Inventor(s):

**FRANCI Xavier (BE),
LIGNON Steve (BE),
LANGE Audrey (BE)**

(73) Proprietor(s):

GE HEALTHCARE LIMITED (GB)

(54) **CLOSED EVAPORATION SYSTEM**

(57) Abstract:

FIELD: nuclear physics and equipment.

SUBSTANCE: group of inventions relates to a system for evaporating a radioactive fluid. System for evaporating a radioactive fluid, where the system includes a fixed volume hot zone which comprises a fixed volume container and a heating means; an expandable volume; a three-way valve which in a first position fluidly connects said fixed volume container and said expandable volume and which in a second

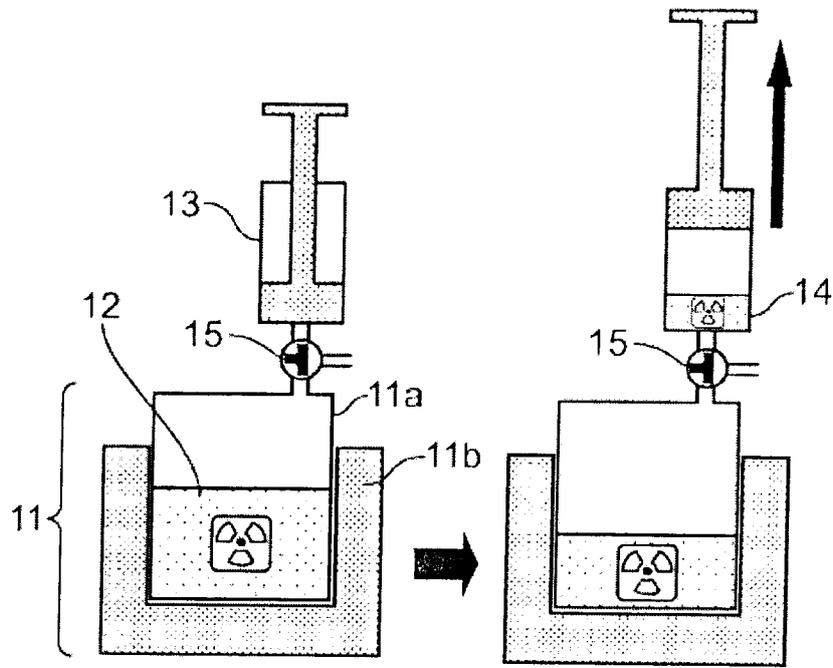
position fluidly connects said expandable volume and a waste container. Also provided is a method for the synthesis of a radiolabeled compound and a cartridge for the synthesis of a radiopharmaceutical drug.

EFFECT: group of inventions allows to achieve higher yields since radioactive volatile substances are labeled intermediate compounds.

15 cl, 6 dwg, 1 ex

RU 2 673 797 C2

RU 2 673 797 C2



Фиг. 2А

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области техники соединений, меченых радиоактивными изотопами, и, в частности, к их получению. Более конкретно, настоящее изобретение относится к системам и способам испарения радиоактивной текучей среды.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Способы испарения или сушки обычно включают применение испарительной камеры, нагретой до определенной температуры и находящейся при пониженном давлении, которая соединена с вакуумным насосом. Для ускорения испарения растворителя через камеру может быть подан слабый поток инертного газа, например, поток азота. Такие способы хорошо известны специалистам в данной области техники.

На Фиг. 1 представлена система для воплощения известного способа испарения. Система включает средства 1 нагревания контейнера для радиоактивной текучей среды 2 (как показано на изображении А), в котором производят испарение или сушку (как показано на изображении В) радиоактивной текучей среды 2 посредством нагревания в комбинации с приложением вакуума. Такая система чрезвычайно эффективна при условии отсутствия вероятности того, что газообразный радиоактивный материал может улетучиваться из испаряемого раствора. Газообразный радиоактивный материал перемещают с помощью вакуумного насоса в горячую камеру или вытяжную трубу горячей камеры, и измеряют утечку газообразных радиоактивных веществ, которая должна соответствовать установленным пороговым значениям. С каждым годом эти пороговые значения становятся все ниже. Таким образом, имеется необходимость создания испарительной системы, в которой утечка газообразных радиоактивных веществ является максимально низкой.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к системе для испарения радиоактивной текучей среды, к способу синтеза меченого радиоактивным изотопом соединения, включающему применение такой системы, и к кассете для синтеза меченого радиоактивным изотопом соединения, включающей эту систему. Настоящее изобретение имеет преимущества по сравнению с известными способами испарения радиоактивной текучей среды, поскольку позволяет резко снизить количество радиоактивных газообразных химических веществ, высвобождаемых в камере для работы с радиоактивными веществами. Предлагаемый способ является менее жестким и более защищенными по сравнению с известным способом, а также позволяет использовать способы радиосинтеза, которые могут быть неприемлемыми по соображениям безопасности, связанными с высвобождением летучих радиоактивных газов во время испарения. Кроме того, способ обеспечивает достижение более высоких выходов, поскольку радиоактивные летучие вещества представляют собой меченые промежуточные соединения.

ПОДРОБНОЕ РАСКРЫТИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВОПЛОЩЕНИЙ

Один из аспектов настоящего изобретения относится к системе для испарения радиоактивной текучей среды, где указанная система включает:

- (i) горячую зону фиксированного объема, которая включает контейнер фиксированного объема и средства нагревания;
- (ii) увеличиваемый объем;
- (iv) трехходовой клапан, который в первом положении соединяет соединением для текучих сред указанный контейнер фиксированного объема и указанный увеличиваемый объем и который во втором положении соединяет соединением для текучих сред указанный увеличиваемый объем с емкостью для отходов.

"Горячая зона фиксированного объема" по существу представляет собой

испарительную камеру, имеющую фиксированный объем, нагреваемую с помощью одного из хорошо известных подходящих средств, например, оболочки из проводящего материала. Эта горячая зона фиксированного объема соединена с "увеличиваемым объемом", который представляет собой камеру конденсации, которая имеет изменяемый
5 объем, например, со шприцем, который находится в более холодной, не нагреваемой области.

"Трехходовой клапан" представляет собой любой клапан, который позволяет выбирать между (i) коммуникацией горячей зоны фиксированного объема и увеличиваемого объема с помощью соединения для текучих сред и (ii) коммуникацией
10 увеличиваемого объема и емкости для отходов с помощью соединения для текучих сред. Примером подходящего клапана является Т-образный шаровой клапан.

Все элементы системы согласно изобретению должны быть изготовлены из материалов, устойчивых к воздействию радиоактивного излучения, и по меньшей мере
15 должны быть устойчивы в присутствии конкретного радиоактивного изотопа, используемого в системе.

Принцип настоящего изобретения состоит в том, что испаряемый раствор нагревают до температуры выше температуры его кипения для достижения фазового равновесия газ-жидкость. Изменяемый объем соединен с системой, и при увеличении этого объема равновесие смещается в сторону газовой фазы. Поскольку изменяемый объем находится
20 в холодной области, в нем конденсируются пары. Трехходовой клапан позволяет транспортировать получаемые в изменяемом объеме сконденсированные пары в емкость для отходов и затем вновь образует соединение с испарительной камерой. Эта операция может быть повторена несколько раз до достижения требуемой степени осушения.

Предполагается, что систему согласно изобретению применяют внутри горячей
25 камеры, поскольку в ней производят операции с радиоактивными веществами. По сравнению с известными способами, в горячую камеру и/или через вытяжную трубу горячей камеры выделяется пониженное количество летучих радиоактивных веществ.

На Фиг. 2 представлен пример системы согласно настоящему изобретению и способа ее применения. Объем радиоактивной текучей среды 12 содержится в горячей зоне 11
30 фиксированного объема, которая включает контейнер 11а фиксированного объема и средства 11b нагрева. Контейнер 11а фиксированного объема соединен соединением для текучих сред с увеличиваемым объемом, который показан на Фиг. 2 как шприц 13, через трехходовой клапан 15.

Нагревание радиоактивной текучей среды 12 в контейнере 11а фиксированного
35 объема до температуры выше температуры ее кипения приводит к ее испарению и перемещению в шприц 13, если клапан 15 находится в первом положении. Поршень шприца 13 вытесняется под действием радиоактивной текучей среды, испаренной из контейнера 11а фиксированного объема. Когда парообразная радиоактивная текучая среда попадает в шприц 13, то из-за понижения температуры она конденсируется,
40 образуя в шприце объем радиоактивной текучей среды 14. После заполнения шприца 13, радиоактивная текучая среда 14 может быть направлена в емкость для отходов перемещением клапана 15 во второе положение и продвижением поршня шприца 13 так, как показано на Фиг. 2В. После опустошения шприца 13 способ может быть повторен для дальнейшего испарения радиоактивной текучей среды 12 из горячей зоны
45 фиксированного объема.

В одном из воплощений системы согласно изобретению контейнер фиксированного объема системы согласно изобретению представляет собой реакционную емкость, т.е. емкость, в которой проводят реакцию введения радиоактивной метки.

В одном из воплощений системы согласно изобретению увеличиваемый объем системы согласно изобретению представляет собой шприц.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу синтеза меченого радиоактивным изотопом соединения, где указанный способ включает:

- 5 (i) введение радиоактивной метки в защищенное соединение-предшественник с образованием защищенного соединения, меченого радиоактивным изотопом;
- (ii) удаление защиты с защищенного соединения, меченого радиоактивным изотопом, полученного в этапе (i) введения радиоактивной метки, в результате чего получают указанное меченое радиоактивным изотопом соединение, причем указанное удаление
- 10 защиты выполняют с помощью гидролизующей среды; и
- (iii) испарение гидролизующей среды после выполнения этапа (ii) удаления защиты, причем указанное испарение выполняют с помощью системы, рассмотренной выше.

Термин "меченое радиоактивным изотопом соединение" относится к соединению, которое включает радиоактивный атом.

- 15 Термин "введение радиоактивной метки" относится к радиохимическому способу, посредством которого радиоактивный атом вводят в нерадиоактивное соединение, получая соединение, меченое радиоактивным изотопом.

- Термин "соединение-предшественник" относится к нерадиоактивному соединению, нерадиоактивному производному меченого радиоактивным изотопом соединения,
- 20 имеющему такую структуру, что химическая реакция с подходящей химической формой обнаруживаемой метки протекает сайт-специфично; может быть выполнена с минимальным количеством этапов (в идеале за один этап); при этом полученное вещество не требует существенной очистки (в идеале не требует дальнейшей очистки), и такая реакция приводит к образованию целевого визуализирующего средства,
 - 25 подходящего для использования *in vivo*. Такие соединения-предшественники являются синтетическими веществами, которые могут подходящим образом получены с высокой химической чистотой.

- Термин "защищенный" относится к тем случаям, в которых одна или более защитных групп введены в химическое соединение для того, чтобы химическая реакция протекала
- 30 по определенному реакционному центру этого соединения. Под термином "защитная группа" понимают группу, которая ингибирует или подавляет нежелательные химические реакции, но которую выбирают таким образом, чтобы она была достаточно реакционноспособной для отщепления от защищаемой функциональной группы и образования требуемого продукта в условиях, достаточно мягких, чтобы не затрагивать
 - 35 остальную часть молекулы. Защитные группы хорошо известны специалистам в данной области техники и рассмотрены Theodorora W. Greene и Peter G. M. Wuts в публикации "Protective Groups in Organic Synthesis (Защитные группы в органическом синтезе)" (4-е изд., John Wiley & Sons, 2007).

- 40 Термин "защищенное меченое радиоактивным изотопом соединение" относится к меченому радиоактивным изотопом соединению, содержащему защитные группы.

- Термин "удаление защиты" относится к способу удаления любых защитных групп с защищенного химического соединения. Удаление защиты обычно выполняют способами, хорошо известными специалистам (описанными в публикации Greene и Wuts, см. выше), например, гидролизом в кислотном или щелочном растворе. "Гидролизующая
- 45 среда" представляет собой раствор, подходящий для удаления защиты, и обычно представляет собой кислотный или щелочной раствор.

Для проведения указанного этапа испарения равным образом применимы рассмотренные выше воплощения системы согласно изобретению, имеющие

соответствующие одинаковые названия.

В одном из воплощений способа согласно изобретению указанное меченое радиоактивным изотопом соединение представляет собой радиофармацевтический препарат. Термин "радиофармацевтический препарат" относится к меченому радиоактивным изотопом соединению, подходящему для применения в диагностике или терапевтической практике. Специалистам в данной области техники хорошо знакомо множество радиофармацевтических препаратов. Особенно интересными в контексте настоящего изобретения являются радиофармацевтические препараты, которые представляют собой диагностические радиофармацевтические препараты.

Дополнительные сведения имеются в публикации "Handbook of radiopharmaceuticals: radiochemistry and applications (Руководство по радиофармацевтическим препаратам: радиохимия и применение)" (Wiley 2003; под ред. Welch и Redvanly).

В одном из воплощений способа согласно изобретению указанное меченое радиоактивным изотопом соединение представляет собой диагностический радиофармацевтический препарат, который является либо индикатором для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), либо индикатором для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Существует множество хорошо известных индикаторов для ОФЭКТ и ПЭТ, причем по меньшей мере один из способов их получения включает этап испарения и, таким образом, может быть усовершенствован путем осуществления настоящего изобретения. Дополнительные сведения имеются в публикации "Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT (Молекулярная Диагностика: Радиофармацевтические препараты для ПЭТ и ОФЭКТ)" (Springer-Verlag 2009; под ред. Vallabhajosula).

Особенный интерес привлекают индикаторы для ПЭТ, в частности, меченые ^{11}C или ^{18}F . Множество индикаторов для ПЭТ хорошо известны в данной области техники, и дополнительные сведения по этой теме имеются в Главе 6 публикации "Basic Sciences of Molecular Medicine (Основные сведения по молекулярной медицине)" (Springer-Verlag 2011; под ред. Khalil) и в Главе 8 публикации "Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry and Regulations (Основы ПЭТ диагностики: Физика, химия и нормативы)" (Springer 2010; под ред. Saha).

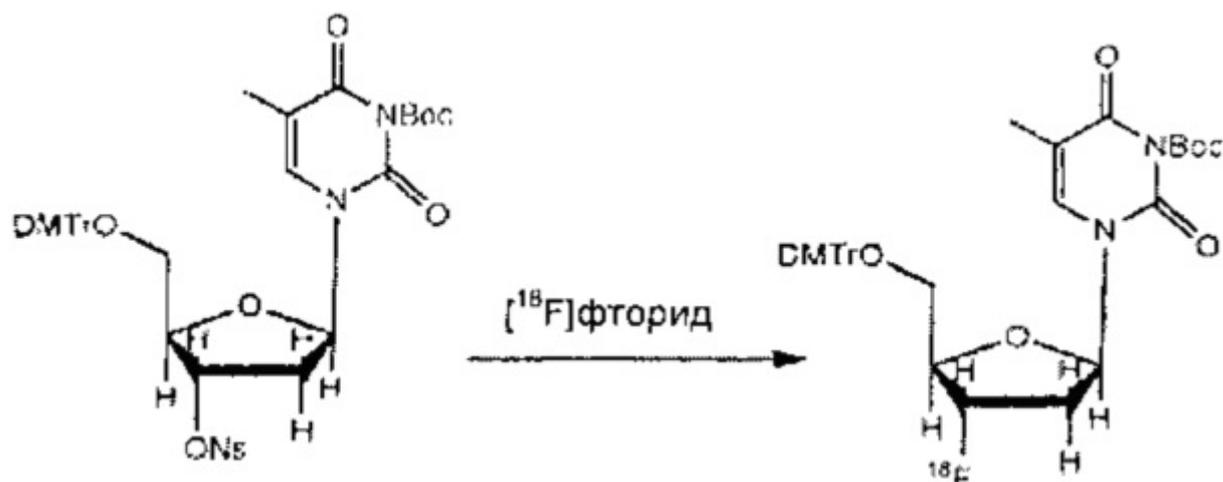
В одном из воплощений способа согласно настоящему изобретению меченое радиоактивным изотопом соединение представляет собой меченый ^{18}F индикатор для ПЭТ. Неограничивающие примеры таких меченых ^{18}F индикаторов для ПЭТ включают ^{18}F фтордезоксиглюкозу (сокращенно ^{18}F FDG от англ. ^{18}F fluorodeoxyglucose), ^{18}F фтортимидин (сокращенно ^{18}F FLT от англ. ^{18}F fluorothymidine), анти-амино-3- ^{18}F фторциклобутил-1-карбоновую кислоту (сокращенно ^{18}F FACBC от англ. anti-amino-3- ^{18}F fluorocyclobutyl-1-carboxylic acid), ^{18}F фтормизонидазол (сокращенно ^{18}F FMISO от англ. ^{18}F fluoromisonidazole), ^{18}F фтор-L-DOPA (сокращенно ^{18}F DOPA от англ. ^{18}F fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine), O-(-2- ^{18}F фторэтил)-L-тирозин (сокращенно ^{18}F FET от англ. O-(-2- ^{18}F fluoroethyl)-L-tyrosine), 16 α - ^{18}F фтор-17-эстрадиол (сокращенно ^{18}F FES от англ. 16 α - ^{18}F fluoro-17-estradiol) и ^{18}F -1-(5-фтор-5-деокси- α -арабинофуранозил)-2-нитроимидазол (сокращенно ^{18}F -FAZA от англ. ^{18}F -1-(5-fluoro-5-deoxy- α -arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole). Особенности интерес вызывают ^{18}F FDG,

[¹⁸F]FLT, [¹⁸F]FACBC и [¹⁸F]FMISO.

Для демонстрации полезного эффекта настоящего изобретения, изобретение было применено для синтеза [¹⁸F]FLT. Поскольку способ согласно изобретению не связан с радиохимией какого-либо конкретного индикатора, указанный полезный эффект также можно ожидать при применении способа согласно изобретению к любому способу радиосинтеза, включающему этап испарения.

[¹⁸F]FLT может быть получен из защищенного соединения-предшественника, такого как 5'-O-(4',4'-диметокситритил)тимидин ("тритил" означает радикал трифенилметил) по реакции нуклеофильного замещения ¹⁸F (с инверсией стереохимического строения) по положению 3', как показано на Схеме 1:

Схема 1



В Схеме 1 DMTr представляет собой диметокситритил, Ns представляет собой нозил (4-нитробензолсульфонил), и Boc представляет собой трет-бутилоксикарбонил. Метку ¹⁸F вводят в защищенное соединение-предшественник, применяя [¹⁸F]фторид, который замещает отщепляемую нозильную группу. Пример такого способа рассмотрен Grierson и Shields (2000 Nuc. Med. Biol. 27(2): 143-56). После проведения радиофторирования защитные группы могут быть удалены гидролизом, например, в гидролизующей среде, включающей ацетонитрил/воду/H₃PO₄. После проведения гидролиза гидролизующую среду испаряют. Испарение в условиях классического способа приводит к выделению летучих радиоактивных веществ, которые в конечном итоге оказываются в горячей камере. В экспериментах, проводимых авторами настоящего изобретения, было показано, что в классических условиях в балансе активности наблюдалось снижение активности, составляющее от 10 до 15%, в то время как в замкнутой испарительной системе снижение активности составляло менее 5%. Авторы настоящего изобретения полагают, что этот эффект не зависит от типа индикатора, и, следовательно, аналогичный полезный эффект будет достигнут при синтезе любого радиоактивного соединения в аналогичных условиях и, в частности, упомянутых выше меченых ¹⁸F индикаторов для ПЭТ.

В одном из воплощений способ согласно изобретению автоматизирован. В частности, в настоящее время меченые ¹⁸F индикаторы для ПЭТ часто синтезируют автоматизированным образом с помощью автоматизированного устройства для радиосинтеза. Термин "автоматизированное устройство для синтеза" означает автоматизированный модуль, основанный на принципе единичных операций, рассмотренный Satyamurthy с соавт. (1999 Clin. Positr. Imag. 2(5): 233-253). Термин

"единичные операции" означает, что сложные способы разбивают на серии простых операций или реакций, которые могут быть проведены с использованием множества различных материалов. Такие автоматизированные устройства для синтеза предпочтительно применяют для осуществления способа согласно настоящему изобретению, в частности, если необходимо получить радиофармацевтическую композицию. Автоматизированные устройства для синтеза коммерчески доступны, и их поставляют различные компании, например: GE Healthcare (Chalfont St Giles, UK); STI Inc (Knoxville, США); Ion Beam Applications S.A. (Chemin du Cyclotron 3, B-1348 Louvain-La-Neuve, Бельгия); Raytest (Германия) и Bioscan (США).

10 В коммерческом автоматизированном устройстве для синтеза имеются подходящие контейнеры для жидких радиоактивных отходов, получаемых при синтезе радиофармацевтического препарата. Обычно автоматизированные устройства для синтеза не снабжены защитой от проникающего излучения, поскольку они рассчитаны на использование в подходящим образом сконструированной камере для работы с радиоактивными веществами (также называемой "горячей камерой"). Камера для работы с радиоактивными веществами обеспечивает оператору подходящую защиту от потенциальной дозы проникающего излучения, а также снабжена вентиляцией для удаления химических и/или радиоактивных паров. Применение настоящего изобретения позволяет снизить количество радиоактивных удаляемых паров. Радиосинтез в автоматизированном устройстве для синтеза предпочтительно проводят с использованием кассеты. Термин "кассета" означает съемную и заменяемую на аналогичную деталь устройства, устанавливаемую в автоматизированном устройстве для синтеза таким образом, что механическое перемещение движущихся деталей устройства для синтеза контролирует работу кассеты снаружи кассеты, т.е. извне устройства. Подходящие кассеты включают линейную группу клапанов, каждый из которых соединен с отверстием, через которое могут быть поданы реагенты или к которому могут быть присоединены флаконы, присоединяемые либо с помощью прокалывания иглой мембраны, которая служит флакону крышкой, либо с помощью газонепроницаемых стыковых соединений. Каждый клапан имеет соединение типа шип-паз, которое взаимодействует с соответствующим перемещаемым рычагом автоматизированного устройства для синтеза. Таким образом, вращение рычага извне регулирует открытие или закрытие клапана в положении, когда кассета присоединена к автоматизированному устройству для синтеза. Конструкция дополнительных движущихся деталей автоматизированного устройства для синтеза позволяет плотно прикреплять их к концам поршня шприца и, таким образом, увеличивать или уменьшать объем цилиндра шприца. Кассета отличается эксплуатационной гибкостью и обычно имеет несколько положений, через которые могут быть поданы реагенты, и несколько разъемов, подходящих для присоединения шприцевых флаконов с реагентами или хроматографических картриджей (например, для твердофазной экстракции ТФЭ/SPE).

40 Кассета всегда включает реакционную емкость. Объем таких реакционных емкостей составляет предпочтительно от 0,5 до 10 мл, более предпочтительно от 0,5 до 5 мл и наиболее предпочтительно от 0,5 до 4 мл, и их конструкция позволяет присоединять к ним 3 или более отверстий кассеты для подачи реагентов или растворителей из различных отверстий кассеты. Предпочтительно кассета имеет от 15 до 40 клапанов в виде линейной группы, наиболее предпочтительно от 20 до 30, и особенно предпочтительно 25. Все клапаны кассеты предпочтительно идентичны и наиболее предпочтительно представляют собой трехходовые клапаны. Кассеты имеют конструкции, подходящие для получения радиофармацевтического препарата, то есть

их изготавливают из материалов фармацевтической степени чистоты и, кроме того, устойчивых к радиолитизу.

Одноразовая кассета или кассета для однократного использования включает все реагенты, реакционные емкости и устройства, необходимые для получения заданного радиофармацевтического препарата. Кассета обеспечивает гибкость автоматизированного устройства для синтеза, благодаря которой в устройстве можно синтезировать множество различных радиофармацевтических препаратов при минимальном риске перекрестного загрязнения, что обеспечивается простой сменой кассет. Применение кассет также обеспечивает следующие преимущества: упрощенная настройка, снижающая риск ошибки оператора; улучшенное соответствие правилам GMP (сокращенно от англ. Good Manufacturing Practice, что означает "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств"); возможность синтеза множества индикаторов; быстрая смена серии продуктов; автоматизированная диагностическая проверка кассеты и реагентов перед серийным синтезом; автоматизированная сверка штрих-кодов химических реагентов для их соответствия выполняемому синтезу; возможность отслеживания реагентов; однократное использование, то есть отсутствие перекрестного загрязнения, защищенность от взлома и неправильного использования.

Другой аспект настоящего изобретения относится к кассете для синтеза радиофармацевтического препарата, где указанная кассета включает:

- (i) емкость, содержащую защищенное соединение-предшественник;
- (ii) средства для элюирования емкости, используемой в этапе (i), подходящим источником радиометки, и
- (iii) систему согласно изобретению, рассмотренную выше.

Термин "кассета" рассмотрен выше.

Термин "радиофармацевтический препарат" рассмотрен выше.

Термин "защищенное соединение-предшественник" рассмотрен выше.

Термин "подходящий источник радиометки" относится к радиометке, находящейся в виде, подходящем для протекания химической реакции с защищенным соединением-предшественником, которая приводит к образованию соответствующего защищенного меченым радиоактивным изотопом соединения. Например, если радиометка представляет собой ^{18}F , то одной из подходящих форм является $[^{18}\text{F}]$ фторидный ион ($^{18}\text{F}^-$), получаемый в водном растворе в соответствии с ядерной реакцией $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$, который обычно приводят в реакционноспособное состояние добавлением протоиона, т.е. катиона, и последующим удалением воды. Такая форма $^{18}\text{F}^-$ может замещать отщепляемую группу защищенного соединения-предшественника с образованием меченого ^{18}F защищенного соединения-предшественника.

Авторами настоящего изобретения было показано, что применение системы согласно настоящему изобретению на одном из этапов способа FASTlab™ получения $[^{18}\text{F}]$ FLT приводит к снижению радиоактивности до величины менее 5% от исходного значения.

На Фиг. 3 представлена кассета FASTlab™, подходящая для синтеза $[^{18}\text{F}]$ FLT. Кассета включает систему согласно изобретению для испарения радиоактивной текучей среды. На Фиг. 3А представлена горячая зона фиксированного объема, которая представляет собой СОС реакционную емкость 21, шприц 23 объемом 6 мл, трубчатое соединение 26 между реакционной емкостью 21 и шприцем 23, трехходовой клапан 25, который соединяет реакционную емкость 21 либо со шприцем 23, либо с контейнером для отходов.

На Фиг. 3В представлены те же элементы, что и на Фиг. 3А, за исключением того, что поршень шприца 23 находится в поднятом состоянии, как если бы радиоактивная текучая среда поступала в шприц из реакционной емкости 21.

Способ сушки согласно изобретению проводят в более мягких и устойчивых условиях по сравнению с известным способом. Поскольку летучие вещества конденсируются в более холодной части системы, в системе согласно изобретению резко снижено количество радиоактивных газообразных химических веществ, высвобождаемых в горячую камеру. Проблематичным может оказаться высвобождение газообразного радиоактивного материала в процессе синтеза индикатора для ПЭТ, поскольку приемлемые диапазоны радиоактивности устанавливаются все строже и строже. Испарительная система согласно изобретению позволяет осуществлять способы, которые могут быть неприемлемыми по соображения безопасности из-за высвобождения летучих радиоактивных газов во время испарения. Кроме обеспечения безопасности, изобретение позволяет повысить общий выход способов, поскольку меченые промежуточные вещества являются радиоактивными соединениями, которые летучи.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 представлен известный способ испарения или сушки.

На Фиг. 2 представлен пример воплощения системы согласно настоящему изобретению.

На Фиг. 3 представлена кассета FASTlab™ для синтеза [¹⁸F]FLT.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ

В Примере 1(i) рассмотрен синтез нерадиоактивного FLT с использованием FASTlab™ для оценки остаточного содержания ацетонитрила.

В Примере 1(ii) рассмотрен синтез [¹⁸F]FLT с использованием FASTlab™ для оценки количества полученного летучего радиоактивного материала.

Список сокращений, используемых в Примерах

FLT	фтортимидин
сек	секунды
мБар	миллибары (1 мБар=100 Па)
ч./миллион	части на миллион

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Сравнительный анализ классической испарительной системы и испарительной системы согласно настоящему изобретению

- Классическое испарение: 110°C, в течение 450 сек, - 600 мБар (установленная величина вакуумного насоса), давление N₂ - низкорасходный клапан

- Замкнутая испарительная система: 110°C, в течение 450 сек, шприц объемом 6 мл опустошают 3 раза

В обоих представленных ниже Примере 1(i) и Примере 1(ii) применяют FASTlab™ и кассету, подходящую для получения FLT.

1(i) Опыты без радиоактивности для оценки остаточного содержания ацетонитрила

Способ	Остаточное содержание ацетонитрила (ч./миллион)
Замкнутая испарительная система	2109
Замкнутая испарительная система	1726
Замкнутая испарительная система	2353
Классическое испарение	67030
Классическое испарение	47015
Классическое испарение	54342
Замкнутая испарительная система	2309
Замкнутая испарительная система	2661
Классическое испарение	97326
Классическое испарение	87924
Классическое испарение	88340

Среднее	
Классическое испарение	73663
Замкнутая испарительная система	2232

Заключение: применение замкнутой испарительной системы приводит к получению меньших количеств ацетонитрила по сравнению с известным способом испарения.

1(Н) Опыты с радиоактивностью для оценки баланса активности

Способ	Баланс активности (%)
Замкнутая испарительная система	96,5%
Замкнутая испарительная система	96,37%
Замкнутая испарительная система	94,15%
Классическое испарение	89,4%

Среднее	
Классическое испарение	89,4%
Замкнутая испарительная система	95,7%

Заключение: применение замкнутой испарительной системы приводит к снижению количества летучих веществ, получаемых при сушке.

(57) Формула изобретения

1. Система для испарения радиоактивной текучей среды, где указанная система включает:

- (i) горячую зону (11) фиксированного объема, которая включает контейнер (11a) фиксированного объема и средства (11b) нагревания;
- (ii) увеличиваемый объем (13);

(iii) трехходовой клапан (15), который в первом положении соединяет соединением для текучих сред указанный контейнер (11a) фиксированного объема и указанный увеличиваемый объем (13) и который во втором положении соединяет соединением для текучих сред указанный увеличиваемый объем (13) и емкость для отходов.

5 2. Система по п. 1, в которой указанный контейнер (11a) фиксированного объема представляет собой реакционную емкость.

3. Система по п. 1, в которой указанные средства (11b) нагрева выполнены с возможностью нагрева указанной радиоактивной текучей среды до температуры выше температуры ее кипения для достижения фазового равновесия газ-жидкость
10 указанной радиоактивной текучей среды.

4. Система по любому из пп. 1-3, в которой указанный увеличиваемый объем (13) представляет собой шприц (23).

5. Способ синтеза меченого радиоактивным изотопом соединения, где указанный способ включает:

15 (i) введение радиоактивной метки в защищенное соединение-предшественник с образованием защищенного меченого радиоактивным изотопом соединения;

(ii) удаление защиты с защищенного соединения, меченого радиоактивным изотопом, полученного в этапе (i) введения радиоактивной метки, в результате чего получают
указанное меченое радиоактивным изотопом

20 соединение, причем указанное удаление защиты выполняют с помощью гидролизующей среды, и

(iii) испарение гидролизующей среды после выполнения этапа (ii) удаления защиты, причем указанное испарение выполняют с помощью системы по любому из пп. 1-4.

6. Способ по п. 5, в котором указанное меченое радиоактивным изотопом соединение
25 представляет собой радиофармацевтический препарат.

7. Способ по п. 6, в котором указанный радиофармацевтический препарат представляет собой диагностический радиофармацевтический препарат.

8. Способ по п. 7, в котором указанный диагностический радиофармацевтический препарат представляет собой индикатор для однофотонной эмиссионной томографии
30 (ОФЭКТ) или индикатор для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

9. Способ по п. 8, в котором указанный диагностический радиофармацевтический препарат представляет собой индикатор для ПЭТ.

10. Способ по п. 9, в котором указанный индикатор для ПЭТ включает соединение, меченное ^{11}C , или соединение, меченное ^{18}F .

35 11. Кассета для синтеза радиофармацевтического препарата, где указанная кассета включает:

(i) емкость, содержащую защищенное соединение-предшественник;

(ii) средства для элюирования емкости, используемой в этапе (i), подходящим источником радиометки, и

40 (iii) систему по любому из пп. 1-4.

12. Кассета по п. 11, в которой указанный радиофармацевтический препарат представляет собой диагностический радиофармацевтический препарат.

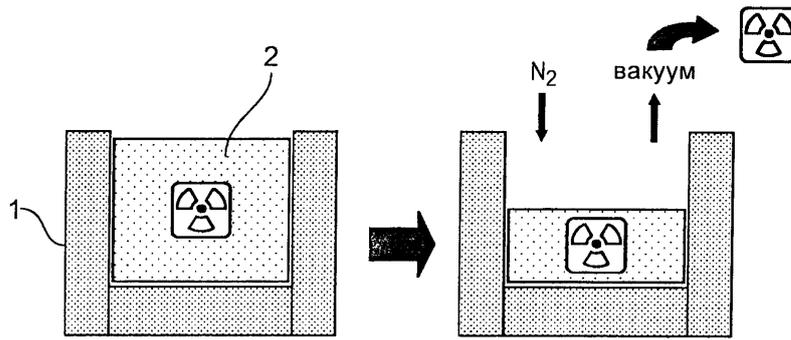
13. Кассета по п. 12, в которой указанный диагностический радиофармацевтический препарат представляет собой индикатор для ОФЭКТ или индикатор для ПЭТ.

45 14. Кассета по п. 13, в которой указанный диагностический радиофармацевтический препарат представляет собой индикатор для ПЭТ.

15. Кассета по п. 14, в которой указанный индикатор для ПЭТ включает соединение, меченное ^{11}C , или соединение, меченное ^{18}F .

Замкнутая испарительная система

1/3

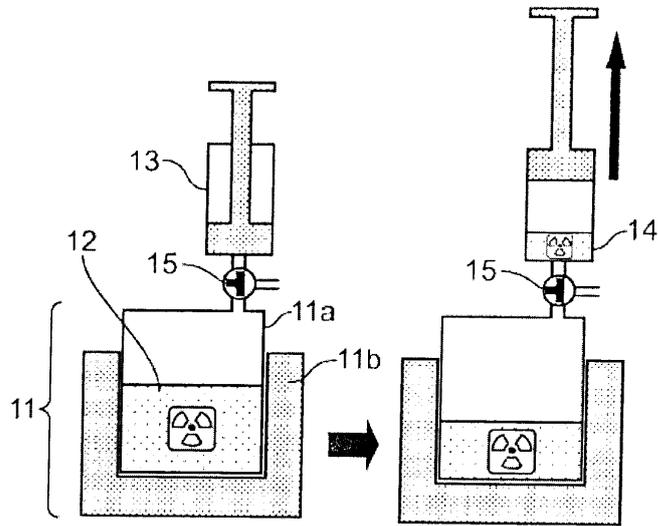


Фиг. 1А

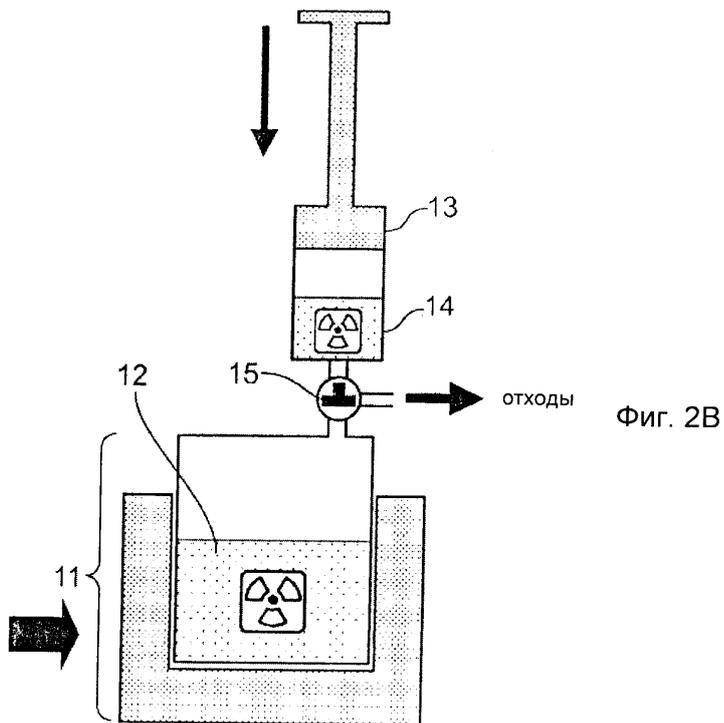
Фиг. 1В

Замкнутая испарительная система

2/3



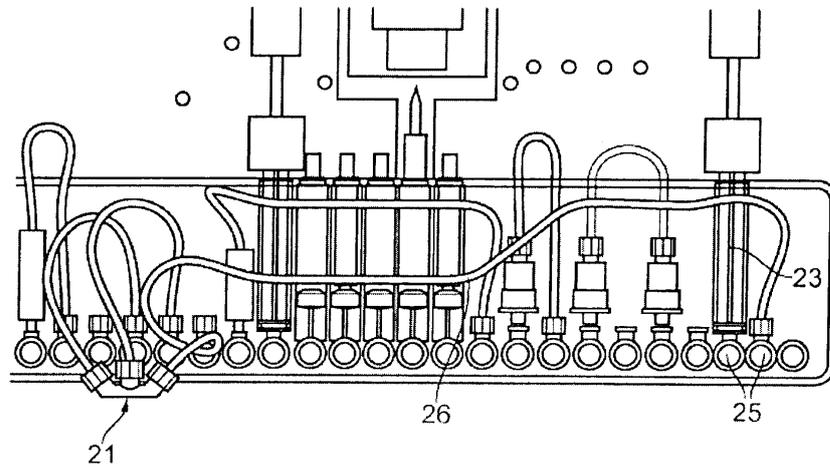
Фиг. 2А



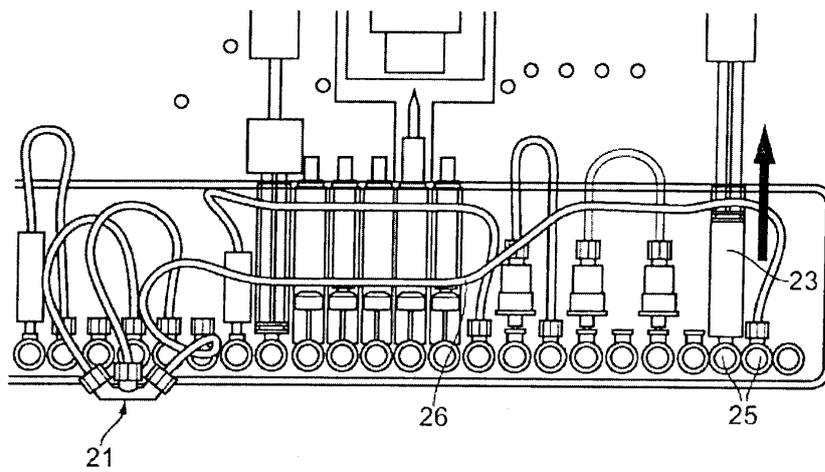
Фиг. 2В

Замкнутая испарительная система

3/3



Фиг. 3А



Фиг. 3В