



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3218332 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07B 59/00 (2006.01)
B01D 15/18 (2006.01)
B01D 15/32 (2006.01)
B01D 15/36 (2006.01)
C07H 5/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.12.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.09.04
(86)	European Application Nr.	15794180.8
(86)	European Filing Date	2015.11.12
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.20
(30)	Priority	2014.11.12, GB, 201420093
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	GE Healthcare Limited, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, Storbritannia
(72)	Inventor	FRANCI, Xavier, GE Healthcare10 Rue Marie CurieRue Marie Curie 78, B-04431 Loncin, Belgia LIGNON, Steve, GE Healthcare10 Rue Marie CurieRue Marie Curie 78, B-04431 Loncin, Belgia LANGE, Audrey, Marie, GE Healthcare10 Rue Marie CurieRue Marie Curie 78, B- 04431 Loncin, Belgia VERBRUGGE, Nicolas, GE Healthcare10 Rue Marie CurieRue Marie Curie 78, B- 04431 Loncin, Belgia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	PET TRACER PURIFICATION SYSTEM
(56)	References Cited:	WO-A2-2011/044406

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. System (1) for rensing av to påfølgende batcher av en reaksjonsblanding omfattende en ^{18}F -merket forbindelse, hvor systemet omfatter:
- 5 (i) en omvendtfase fastfaseekstraksjons (SPE)-kolonne (2) som har en første ende (2a) og en andre ende (2b), hvor hver av den første enden (2a) og den andre enden (2b) er selektivt i fluidforbindelse med en felles bane (3); og,
- (ii) første (4) og andre (5) normalfase SPE-kolonner, som hver har en første ende (4a, 5a) selektivt i fluidforbindelse med den felles banen (3) og en andre ende (4b, 5b) i
- 10 fluidforbindelse med en produktoppsamlingsbeholder (6, 7).
2. System (1) ifølge krav 1, hvor kjemien til omvendtfase SPE-kolonnen (2) er valgt fra oktadekyl (C18 eller tC18), oktyl (C8), cyano (CN), diol, hydrofil modifisert
- 15 styrenpolymer (HLB), polymer poly(divinylbenzen-vinylpyrrolidon) og NH_2 , og fortrinnsvis er en tC18-kolonne eller en HLB-kolonne, mest foretrukket en tC18-kolonne.
3. System (1) ifølge krav 1 eller krav 2, hvor hver av de første (4) og andre (5)
- 20 normalfase SPE-kolonnene er en alumina-SPE-kolonne.
4. System (1) ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, som er del av en engangskassett (11) for syntese av den ^{18}F -merkede forbindelsen.
- 25 5. System (1) ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, hvor den ^{18}F -merkede forbindelsen er valgt fra [^{18}F]fluorodeoksyglukose ([^{18}F]FDG), [^{18}F]Fluormisonidazol ([^{18}F]FMISO), [^{18}F]fluortymidin ([^{18}F]FLT), [^{18}F]Fluorazomycinarabinofuranosid ([^{18}F]FAZA), [^{18}F]Fluoretylkolin ([^{18}F]FECH), [^{18}F]fluorsyklobutan-1-karboksytsyre ([^{18}F]FACBC), [^{18}F]-flumanezil ([^{18}F]FMZ), [^{18}F]-tyrosin, [^{18}F]-altanaserin, 4- [^{18}F]-
- 30 fluoro-3-jodbensylguanidin ([^{18}F]-FIBG), *meta*-[^{18}F]fluorbensylguanidin ([^{18}F]-*m*FBG) og [^{18}F]-5-fluoruracil, og fortrinnsvis er valgt fra [^{18}F]FDG, [^{18}F]FMISO, [^{18}F]FLT og [^{18}F]FACBC.
6. Engangskassett (11) for fremstilling av to påfølgende batcher av en [^{18}F]-merket
- 35 forbindelse, hvor kassetten omfatter:
- (a) en omvendtfase SPE-kolonne (12) som har en første ende (12a) og en andre ende (12b), hvor hver av den første enden (12a) og den andre enden (12b) er selektivt i

fluidforbindelse med en felles bane (13), og midler (12c) for rens av SPE-kolonnen; og,

(b) første (14) og andre (15) normalfase SPE-kolonner, som hver har en første ende (14a, 15a) selektivt i fluidforbindelse med den felles banen (13) og en andre ende (14b, 15b) i fluidforbindelse med en produktoppsamlingsbeholder (16, 17).

(c) to anionbytter SPE-kolonner (18, 19);

(d) et reaksjonskar (20a) og midler (20b) for rens av reaksjonskaret;

(e) en beholder (21) som inneholder tilstrekkelig med eluent for de to påfølgende batchene;

(f) en beholder (22) som inneholder tilstrekkelig forløperforbindelse for de to påfølgende batchene;

(g) reagensbeholdere (23, 24, 25, 26) som hver inneholder et bestemt reagens i tilstrekkelig mengde for de to påfølgende batchene;

(h) en SPE-kolonne (27a) for avbeskyttelse og midler (27b) for rens av SPE-kolonnen og hvor:

den ¹⁸F-merkede forbindelsen er ifølge krav 1 eller krav 5

omvendtfase SPE-kolonnen (12) er ifølge krav 1 eller krav 2; og,

de første (14) og andre (15) normalfase SPE-kolonnene er ifølge enten krav 1 eller krav 3.

7. Engangskassett (11) ifølge krav 6, hvor hvert av midlene (12c, 20b, 27b) for rens omfatter en kilde for sterilt vann og/eller en kilde for et organisk løsningsmiddel som er selektivt i fluidforbindelse med henholdsvis omvendtfase SPE-kolonnen (12), reaksjonsbeholderen (20a) og SPE-kolonnen (27a) for avbeskyttelse.

8. Engangskassett (11) ifølge krav 6 eller krav 7, hvor eluenten omfatter et kationisk motion løst i en organisk-vandig løsning hvor det kationiske motionet fortrinnsvis er valgt fra rubidium, cesium, kalium kompleksert med en kryptand og et tetraalkylammoniumsalt, og mest foretrukket er kalium kompleksert med en kryptand hvor kryptanden fortrinnsvis er 4,7,13,16,21,24-Heksaoksa-1,10-diazabisyclo[8,8,8]heksakosan (Kryptofix TM 222).

9. Engangskassett (11) ifølge hvilket som helst av kravene 6-8, hvor reagensbeholderne (23, 24, 25, 26) omfatter en beholder som inneholder etanol, en beholder som inneholder acetonitril, en beholder som inneholder et avbeskyttelsesmiddel, fortrinnsvis valgt fra HCl, NaOH og H₃PO₄, og en beholder

inneholdende buffer, fortrinnsvis en svak syre som fortrinnsvis er valgt fra sitrat, fosfat, acetat og askorbat.

10. Engangskassett (11) ifølge hvilket som helst av kravene 6-9, hvor SPE-kolonnen
5 for avbeskyttelse (27a) er en omvendtfase SPE-kolonne, fortrinnsvis en tC18-kolonne og mest foretrukket en environmental tC18-kolonne.

11. Fremgangsmåte for rensing av en første batch og en andre batch av en
reaksjonsblanding omfattende en ^{18}F -merket forbindelse, hvor fremgangsmåten
10 omfatter:

- (I) å føre den første batchen av reaksjonsblandingen gjennom en omvendtfase SPE-kolonne (2);
- (II) å eluere omvendtfase SPE-kolonnen (2) for å oppnå en delvis rensset første batch av reaksjonsblandingen;
- 15 (III) å føre den delvis rensede første batchen av reaksjonsblandingen gjennom en første normalfase SPE-kolonne (4);
- (IV) å eluere den første normalfase-SPE-kolonnen (4) for å oppnå en rensset første batch av reaksjonsblandingen;
- (V) å føre den rensede første batchen av reaksjonsblandingen over i en
20 produktoppsamlingsbeholder;
- (VI) å rense omvendtfase SPE-kolonnen (2); og,
- (VII) å føre den andre batchen av reaksjonsblandingen gjennom den rensede omvendtfase SPE-kolonnen (2);
- (VIII) å eluere omvendtfase SPE-kolonnen (2) for å oppnå en delvis rensset andre
25 batch av reaksjonsblandingen;
- (IX) å føre den delvis rensede andre batchen av reaksjonsblandingen gjennom en andre normalfase SPE-kolonne (5);
- (X) å eluere den andre normalfase-SPE-kolonnen (5) for å oppnå en rensset andre batch av reaksjonsblandingen;
- 30 (XI) å føre den rensede andre batchen av reaksjonsblandingen over i en produktoppsamlingsbeholder og hvor:
- den ^{18}F -merkede forbindelsen er ifølge krav 1 eller krav 5
- omvendtfase SPE-kolonnen (12) er ifølge krav 1 eller krav 2; og,
- 35 de første (4) og andre (5) normalfase SPE-kolonnene er ifølge enten krav 1 eller krav 3.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor trinn (I)-(XI) utføres i rekkefølge.

5 13. Fremgangsmåte ifølge enten krav 11 eller 12, der for trinn (V) og (XI) nevnte føring i hvert tilfelle er direkte fra normalfase SPE-kolonnen til produktoppsamlingsbeholderen.

10 14. Fremgangsmåte for produksjon av en første batch og en andre batch av en ^{18}F -merket forbindelse, hvor fremgangsmåten omfatter:
(A) å merke en første alikvot av en forløperforbindelse med ^{18}F -fluorid;
(B) eventuelt å avbeskytte det ^{18}F -merkede produktet fra trinn (A) på en omvendtfase SPE-kolonne;
(C) å utføre trinn I-VI ifølge krav 33 på reaksjonsblandingen omfattende en ^{18}F -
15 merket forbindelse oppnådd fra trinn (A) og (B);
(D) å rense omvendtfase SPE-kolonnen(e);
(E) å merke en andre alikvot av en forløperforbindelse med ^{18}F -fluorid;
(F) eventuelt å avbeskytte det ^{18}F -merkede produkt fra trinn (D) på en omvendtfase SPE-kolonne;
20 (G) å utføre trinn VII-XI ifølge krav 33 på reaksjonsblandingen omfattende en ^{18}F -merket forbindelse oppnådd fra trinn (E) og (F)
og hvor den [^{18}F -merkede forbindelse er ifølge krav 1 eller krav 5.

25 15. Ikke-forbigående lagringsmedium omfattende datamaskinlesbar programkode, hvor utførelse av den datamaskinlesbare programkoden får en prosessor til å utføre trinnene i fremgangsmåten ifølge krav 11 eller krav 14.