



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3766522 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 51/04 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
A61K 101/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.08.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.03.23
(86)	European Application Nr.	20196030.9
(86)	European Filing Date	2012.12.21
(87)	The European Application's Publication Date	2021.01.20
(30)	Priority	2011.12.21, WO, PCT/EP11/073670
(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
(62)	Divided application	EP2793954, 2012.12.21
(73)	Proprietor	GE Healthcare Limited, Pollards Wood Nightingales Lane, Chalfont St. Giles, Buckinghamshire HP8 4SP, Storbritannia
(72)	Inventor	ROMOREN, Kristine, GE Healthcare AS Nycoveien 1 P.O. Box 4220 Nydalen, 0485 Oslo, Norge RYAN, Olav, Algeta ASA P.O: Box 54 Kjelsas, 0411 Oslo, Norge
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	AUTOMATED METHOD FOR THE PREPARATION OF 18F-FLUCICLOVINE COMPOSITIONS
(56)	References Cited:	EP-A1- 2 119 458 WO-A1-03/090789 WO-A1-2012/089594 WO-A1-2014/023775 ANDERS SVADBERG ET AL: "Degradation of acetonitrile in eluent solutions for [18F]fluoride PET chemistry: impact on radiosynthesis of [18F]FACBC and [18F]FDG", JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 55, no. 3, 5 March 2012 (2012-03-05), pages 97-102, XP55079899, ISSN: 0362-4803, DOI: 10.1002/jlcr.1956

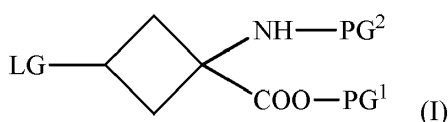
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. En automatisert fremgangsmåte for å oppnå en radiofarmasøytisk sammensetning av ^{18}F -1-amino-3-fluor-cyklobutan-1-karboksylsyre (^{18}F -FACBC) hvori sammensetningen;

(a) omfatter 50-100 mM sitratbuffer; og,
 (b) har en pH på 4,0 - 5,0;
 hvori fremgangsmåten omfatter:

(i) å reagere med en passende kilde til ^{18}F fluorid en forløperforbindelse med formel I:



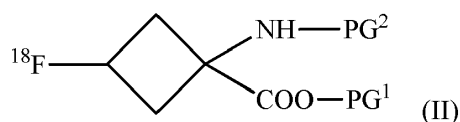
hvor:

LG er en avgangsgruppe;

PG^1 er en karboksybeskyttende gruppe; og,

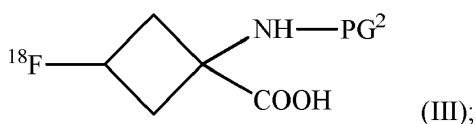
PG^2 er en aminbeskyttende gruppe;

for å oppnå en forbindelse med formel II:



hvor PG^1 og PG^2 er som definert for formel I;

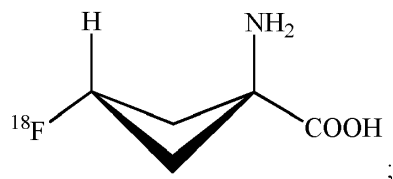
(ii) omsetning av nevnte forbindelse med formel II med en PG^1 avbeskyttelsesmiddel for å oppnå en forbindelse med formel III:



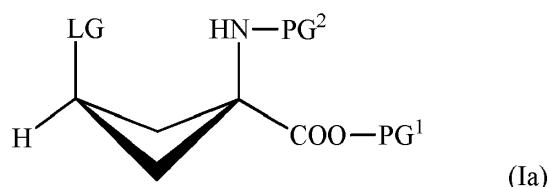
hvor PG^2 er som definert for formel I;

(iii) omsetning av nevnte forbindelse med formel III med et PG^2 -avbeskyttelsesmiddel for å oppnå et råprodukt som inneholder ^{18}F -FACBC;
 (iv) å utføre et rensetrinn som omfatter å føre nevnte råprodukt gjennom en hydrofil lipofil balansert (HLB) fast fase for å oppnå ^{18}F -FACBC, hvori nevnte råprodukt ikke føres gjennom en ioneretardasjonskolonne; og
 (v) formulere nevnte ^{18}F -FACBC med sitratbuffer for å oppnå nevnte farmasøytiske sammensetning.

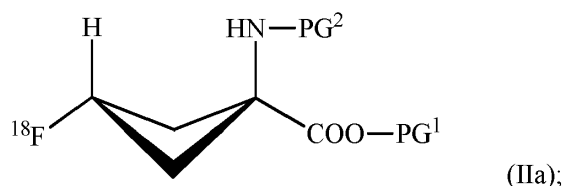
2. Fremgangsmåten som definert i krav 1, hvori nevnte ^{18}F -FACBC er trans-1-amino-3- ^{18}F -fluorcyklobutankarboksylsyre (*anti*- ^{18}F -FACBC):



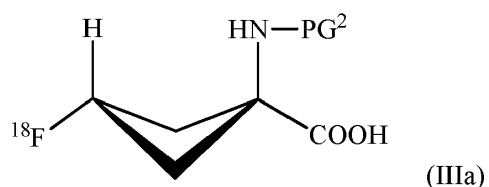
nevnte forbindelse med formel I er en forbindelse med formel Ia:



nevnte forbindelse med formel II er en forbindelse med formel IIa:



og nevnte forbindelse med formel III er en forbindelse med formel IIIa:



hvor PG^1 og PG^2 er som definert i krav 1 for formel I.

- 3.** Fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 1-2, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter 60-90 mM sitratbuffer.
- 4.** Fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 1-3, hvor den farmasøytiske sammensetningen har en pH på 4,1-4,5.
- 5.** Fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 1-4, hvor den farmasøytiske sammensetningen har en radioaktiv konsentrasjon (RAC) på minst 1000 MBq/ml.
- 6.** Fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 1-5, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter ikke mer enn 150 µg/ml 1-amino-3-hydroksyl-cyklobutan-1-karboksytsyre (hydroksyl-ACBC).
- 7.** Fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 1-6, hvor den farmasøytiske sammensetningen ikke omfatter mer enn 0,15 µg/ml 1-amino-3-fluor-cyklobutan-1-karboksytsyre (FACBC).
- 8.** Fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 1-7, hvor den farmasøytiske sammensetningen ikke omfatter mer enn 2,0 µg/ml 1-amino-3-klor-

cyklobutan-1-karboksytsyre (klor-ACBC).

9. Fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 1-8, hvori den farmasøytiske sammensetningen ikke omfatter en radiostabilisator.

10. Fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 1-9, som utføres på et automatisert synteseapparat.

11. Fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 1-10, hvori PG¹-avbeskyttelsesmiddelet er NaOH.

12. Fremgangsmåten som definert i hvilket som helst av kravene 1-11, hvori PG²-avbeskyttelsesmiddelet er HCl.