

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
12. August 2010 (12.08.2010)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2010/088901 A1**

- (51) **Internationale Patentklassifikation:**  
*B01D 15/32* (2006.01) *C07B 59/00* (2006.01)
- (21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/DE2010/050005
- (22) **Internationales Anmeldedatum:**  
5. Februar 2010 (05.02.2010)
- (25) **Einreichungssprache:** Deutsch
- (26) **Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) **Angaben zur Priorität:**  
10 2009 009 344.3  
5. Februar 2009 (05.02.2009) DE
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):** FORSCHUNGSZENTRUM DRESDEN - ROSSENDORF E.V. [DE/DE]; Bautzner Landstraße 400, 01328 Dresden (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US):** FÜCHTNER, Frank [DE/DE]; Neugersdorferstr. 22a, 01324 Dresden (DE).

MÄDING, Peter [DE/DE]; Voglerstr. 19, 01277 Dresden (DE). ZESSIN, Jörg [DE/DE]; Achtbeeteweg 49b, 01189 Dresden (DE). PREUSCHKE, Stephan [DE/DE]; Wittenbergerstr. 34a, 01309 Dresden (DE).

- (81) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** METHOD AND ASSEMBLY FOR PURIFYING THE REACTION MIXTURE IN MANUFACTURING RADIO-PHARMACEUTICALS

(54) **Bezeichnung :** VERFAHREN UND ANORDNUNG ZUR REINIGUNG DES REAKTIONSGEMISCHES BEI DER HERSTELLUNG VON RADIOPHARMAKA

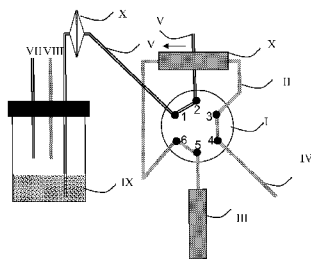
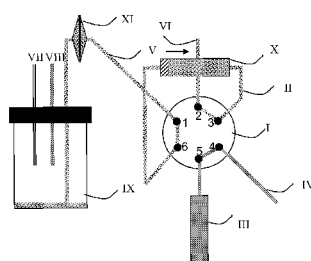


Abb. 2a



- AA Reaktionsgemisch
- BB Eluent
- CC Hilfs gas
- DD Spülflüssigkeit
- EE Zielprodukt
- FF Flussrichtung

FIG. 2a:  
AA Reaction mixture  
BB Eluant  
CC Auxiliary gas  
DD Rinsing fluid  
EE Target product  
FF Direction of flow

Abb. 2b

(57) **Abstract:** The application describes a method for purifying the reaction mixture in manufacturing radiolabeled compounds, in particular <sup>18</sup>F-labeled compounds, in particular radiopharmaceuticals, by semi-preparative or preparative liquid chromatography, wherein the reaction mixture first passes a pre-purification column filled with RP material, thereby separating matrix constituents (in particular byproducts and/or solvents) of the reaction mixture, wherein the actual chromatographic purification of the target product is subsequently conducted on a separating column, wherein a RP-HPLC column is preferably used as the separating column.

(57) **Zusammenfassung:** Die Anmeldung beschreibt ein Verfahren zur Reinigung des Reaktionsgemisches bei der Herstellung von radioaktiv markierten Verbindungen, insbesondere von <sup>18</sup>F-markierten Verbindungen, insbesondere Radiopharmaka, mittels semipräparativer oder präparativer Flüssigkeitschromatographie, wobei das Reaktionsgemisch zunächst eine Vorreinigungssäule, gefüllt mit RP-Material, passiert, wodurch Matrixbestandteile (insbesondere Nebenprodukte und/oder Lösungsmittel) des Reaktionsgemisches abgetrennt werden, wobei anschließend die eigentliche chromatographische Reinigung des Zielproduktes auf einer Trennsäule erfolgt, wobei als Trennsäule bevorzugt eine RP-HPLC-Säule verwendet wird.

WO 2010/088901 A1



DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,  
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI,  
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)*

- *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*
- *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)*

## **Verfahren und Anordnung zur Reinigung des Reaktionsgemisches bei der Herstellung von Radiopharmaka**

Die Erfindung betrifft die Herstellung von Radiopharmaka, insbesondere in Verfahren und eine Anordnung zur Reinigung des Reaktionsgemisches bei der Herstellung von Radiopharmaka.

Radiopharmaka, insbesondere  $^{18}\text{F}$ -markierte Radiopharmaka, wie z. B. 6- $^{18}\text{F}$ fluoro-L3,4-Dihydroxyphenylalanin ( $^{18}\text{F}$ FDOPA), 3-O-methyl-6- $^{18}\text{F}$ fluoro-L-Dihydroxyphenylalanin ( $^{18}\text{F}$ OMFD) und  $^{18}\text{F}$ FMeMcN ((+)-trans-1,2,3,5,6,10b-Hexahydro-6-[4-( $^{18}\text{F}$ fluoromethylthio)-phenyl]-pyrrolo-[2,1-a]isochinolin), werden bei nuklearmedizinischen Untersuchungen mit der Positronen Emissions Tomographie (PET) vornehmlich zur Bewertung der präsynaptischen dopaminergen Funktion zur Tumordiagnostik und zur Bewertung der Serotonintransporterfunktion im Hirn eingesetzt.

Diese Produkte werden durch die Reaktion einer geeigneten Vorläufersubstanz (Präkursor) durch elektrophile Substitution mit  $^{18}\text{F}$ F<sub>2</sub> in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. Freon 11 oder Chloroform) hergestellt. Das  $^{18}\text{F}$ F<sub>2</sub>-Gas ist mit ca. 100  $\mu\text{Mol}$  nicht-radioaktivem F<sub>2</sub> geträgert. Der Hauptbestandteil des F<sub>2</sub>-Gases ist somit nicht-radioaktives  $^{19}\text{F}$ . Nach dem eigentlichen Fluorierungsschritt des Präkursors findet in einem zweiten Prozessschritt die Abspaltung der Schutzgruppen vom markierten Präkursormolekül statt. Bedingt durch den Charakter der Reaktion mit  $^{18/19}\text{F}$ F<sub>2</sub> kann die maximale Aktivitätsausbeute an dem markierten Produkt theoretisch nur 50% betragen. Als Nebenprodukt entsteht bei der Reaktion eine erhebliche Menge an Fluorid ( $^{18}\text{F}$ Fluorid und  $^{19}\text{F}$ Fluorid). In einem dritten Reaktionsschritt wird das Reaktionsgemisch gereinigt und das Endprodukt isoliert. Bei der Reinigung des Reaktionsgemisches wird die semipäparative HPLC verwendet. Gegenstand der Erfindung ist die Verbesserung dieses Reinigungsschrittes.

Nach dem Stand der Technik erfolgt diese Reinigung mit Hilfe der Umkehrphasen-Chromatographie (reversed-phase chromatography, RP-Chromatographie) unter Verwendung einer HPLC-Säule, die mit RP- Trennmateriale auf der Basis von Kieselgel (silica gel) gefüllt ist [1, 2]. Problematisch bei dieser Art der HPLC- Reinigung ist die Abtrennung des  $^{18}\text{F}$ Fluorids vom Zielprodukt. Der Peak des Zielproduktes eluiert auf dem „Tailing“ des  $^{18}\text{F}$ Fluorid-Peaks und ist somit mit  $^{18}\text{F}$ Fluorid und  $^{19}\text{F}$ Fluorid verunreinigt [3]. Dies wird durch die freien OH-Gruppen des Kieselgelmateriale und deren Anionenaustauscheigenschaft verursacht.

Es sind bereits Verfahren zur Verbesserung der Reinigung des Reaktionsgemisches bei der Herstellung von 6- $^{18}\text{F}$ fluoro-L-DOPA [1] und 3-*O*-methyl-6- $^{18}\text{F}$ fluoro-L-DOPA [2] bekannt. Dabei werden an Stelle der bislang benutzten HPLC-Säulen, welche mit RP-Trennmateriale auf der Basis von Kieselgel gefüllt sind, HPLC-Säulen mit RP-Trennmateriale auf der Basis von Polymeren verwendet. Da das Polymermaterial keine Anionenaustauscheigenschaften besitzt, wird kein „Tailing“ des  $^{18}\text{F}$ Fluorid-Peaks beobachtet und die Reinheit des Endproduktes kann verbessert werden. Nachteilig an dieser Methode ist, dass zum Einen die Trennleistung der HPLC-Säulen auf Polymerbasis geringer ist als bei HPLC-Säulen auf der Basis von Kieselgel und zum Anderen bei der Herstellung von  $^{18}\text{F}$ FDOPA längere Trennsäulen (2 Trennsäulen mit einer Gesamtlänge von 500 mm) zum Einsatz kommen müssen, um ausreichende Retention und ausreichende Trennwirksamkeit zu erreichen. Der Einsatz von zwei Säulen verursacht höhere Kosten. Im Ergebnis der reduzierten Trennwirksamkeit der HPLC-Säulen auf Polymerbasis kommt es bei der Reinigung von  $^{18}\text{F}$ OMFD zu unzureichender Reinheit. Auch im Falle der Herstellung von  $^{18}\text{F}$ FDOPA kann es zu unzureichender Reinheit kommen, wenn zum Einen der Anteil des  $^{18}\text{F}$ Fluorids im Reaktionsgemisch sehr hoch ist (im Falle niedriger Reaktionsausbeuten beim Fluorierungsschritt), kann der  $^{18}\text{F}$ Fluorid-Anteil in der  $^{18}\text{F}$ FDOPA-Fraktion über 5% anwachsen und liegt damit außerhalb von üblichen Spezifikationen für die radiochemische Reinheit bei der Radiopharmakaherstellung und zum Anderen ist die Trennung vom DOPA und  $^{18}\text{F}$ FDOPA unzureichend.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass beide Verfahren zur HPLC-Reinigung auf der Basis von Kieselgel-Trägermaterial und Polymerträgermaterial Nachteile bei der Reinheit des zu reinigenden Endproduktes aufweisen, da nur eine unzureichende Reinheit des Endproduktes erzielt wird.

Das Radiopharmakon  $^{18}\text{F}$ FMeMcN ((+)-trans-1,2,3,5,6,10b-Hexahydro-6-[4-( $^{18}\text{F}$ fluoromethylthio)-phenyl]-pyrrolo-[2,1-a]isochinolin) wird bei nuklearmedizinischen Untersuchungen mit PET vornehmlich zur Bewertung der Serotonintransporterfunktion im Hirn verwendet.

Die Herstellung von  $^{18}\text{F}$ FMeMcN basiert auf der  $^{18}\text{F}$ Fluormethylierung eines geeigneten Thiolates, das als Intermediat aus einem entsprechenden Thioester-Präkursor durch Umsetzung mit einer Base freigesetzt wird. Zunächst wird in Anwesenheit des Phasentransferkatalysators Kryptofix<sup>®</sup> 222 und Kaliumkarbonat das nicht mit Träger versetzte  $^{18}\text{F}$ Fluorid in einer nukleophilen Substitution mit Dibrommethan zum flüchtigen  $^{18}\text{F}$ Fluormethylbromid

umgesetzt. Das [ $^{18}\text{F}$ ]Fluormethylbromid wird nach gaschromatographischer Reinigung in die entsprechende Lösung des Thiolat in Dimethylformamid (DMF) eingeleitet, um das gewünschte [ $^{18}\text{F}$ ]FMeMcN zu bilden. Mittels semipräparativer RP-Chromatographie unter Verwendung einer HPLC-Säule, die mit RP-Trennmateriale auf der Basis von Kieselgel (silica gel) gefüllt ist, wird das Produkt unter Verwendung von Acetonitril und wässriger Ammoniumformiat-Lösung abgetrennt. Nach starker Verdünnung der Produktfraktion mit Wasser erfolgt eine Festphasenextraktion an einer RP-18-Kartusche, um die unerwünschte Bestandteile (Acetonitril, Ammoniumformiat und das Lösungsmittel der Fluorierungsreaktion DMF) abzutrennen. Nach Waschen der Kartusche mit Wasser wird das Produkt mit einer kleinen Menge Ethanol (1 ml) eluiert und danach in eine injektionsfähige Form gebracht [5].

Es hat sich gezeigt, dass sich während der Festphasenextraktion durch den zeitweise hohen Wassergehalt die Stabilität von [ $^{18}\text{F}$ ]FMeMcN verringert und damit auch die Reinheit des Endproduktes in Bezug auf Zersetzungsprodukte von [ $^{18}\text{F}$ ]FMeMcN. Verwendet man Ethanol (60%)/wässrige  $\text{NH}_4\text{OAc}$ -Lösung als Elutionsmittel für die HPLC-Reinigung, ist keine Festphasenextraktion zur Abtrennung des Lösungsmittels des Eluenten erforderlich und man erhält direkt aus dem Eluat der HPLC-Reinigung eine stabile Wirkstofflösung, die durch Verdünnen und Sterilfiltration in eine injektionsfähige Form überführt werden kann. Allerdings findet man nach diesem Reinigungsverfahren größere Mengen des verwendeten Reaktionslösungsmittels DMF in der Wirkstofflösung. Hier besteht die Gefahr einer Grenzwertüberschreitung durch den Lösungsmittelrest.

Die radiopharmazeutischen Anforderungen an die Reinheit des Produkts sind sehr hoch. Radioaktive Nebenprodukte (radiochemische Verunreinigungen, wie z. B. [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid) sind zu vermeiden, da sie zu einer unerwünschten Hintergrundstrahlung und damit zu einem verringerten Kontrast im Tomogramm und zu unnötiger Strahlenbelastung des Patienten führen. Damit wird eine zuverlässige diagnostische Aussage der nuklearmedizinischen Untersuchung erschwert. Des Weiteren sind auch chemische Verunreinigungen in der Produktlösung zu vermeiden um unerwünschte Wirkungen des Radiopharmakons auszuschließen.

Aufgabe der Erfindung ist es somit ein vereinfachtes und verbessertes Verfahren und eine Anordnung zur Reinigung des Reaktionsgemisches bei der Herstellung von Radiopharmaka, insbesondere  $^{18}\text{F}$ -markierte Radiopharmaka, wie z. B. [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA und [ $^{18}\text{F}$ ]OMFD sowie [ $^{18}\text{F}$ ]FMeMcN, anzugeben.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch die in den Patentansprüchen aufgeführten Merkmale gelöst.

Nach der eigentlichen Synthese der markierten Zielverbindung (Produkt) muss diese Zielverbindung aus dem Reaktionsgemisch mit Reaktionsnebenprodukten und Lösungsmittel mit hoher Reinheit isoliert werden. Für diese Abtrennung wird häufig die Flüssigkeitschromatographie (LC) eingesetzt. Nach dem Stand von Wissenschaft und Technik wird das Reaktionsgemisch direkt mit Hilfe eines Injektionsventiles und einer Injektionsschleife auf die HPLC-Säule injiziert. Die Zielverbindung wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt.

Erfindungsgemäß gelöst wird die Aufgabe durch ein Verfahren zur Reinigung des Reaktionsgemisches bei der Herstellung von radioaktiven, insbesondere  $^{18}\text{F}$ -markierten Verbindungen, insbesondere von Radiopharmaka mittels präparativer oder semipräparative Flüssigkeitschromatographie, insbesondere präparativer oder semipräparativer HPLC (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie - engl. high performance liquid chromatography), wobei eine Kombination von LC-Säulen mit zum Teil unterschiedlicher Selektivität verwendet wird.

Zur Reinigung des Reaktionsgemisches wird eine Vorsäule als Vorreinigungssäule, gefüllt mit RP-Material (Reversed Phase Material), zur Abtrennung des bei der Reaktion verwendeten Lösungsmittels (Matrix) bzw. unerwünschter Nebenprodukte verwendet, während die eigentliche chromatographische Trennung des Reaktionsgemisches auf einer HPLC-Säule (nachfolgend „Trennsäule“), bevorzugt einer RP-HPLC-Säule, durchgeführt wird. Durch Vorreinigungssäule werden Matrixbestandteile (insbesondere Nebenprodukte und/oder Lösungsmittel) des Reaktionsgemisches abgetrennt. Die Matrixbestandteile passieren die Vorreinigungssäule ohne an diese zu binden und werden direkt abgeführt (z. B. in einen Abfallbehälter). Durch einen Waschschrift werden das Totvolumen und damit die restlichen Matrixbestandteile nahezu quantitativ von der Vorreinigungssäule entfernt. Vorteilhaft werden somit die Matrixbestandteile bereits durch die Vorreinigungssäule nahezu quantitativ aus dem chromatographischen System entfernt und gelangen erst gar nicht auf die Trennsäule.

Die Trennsäule ist bevorzugt gefüllt mit einem RP-Material auf Basis von Kieselgel (auch Silikagel genannt), vernetzten synthetischen organischen Polymeren (z. B. Polyvinylalkohol,

Polystyrol, Copolymere von Styrol und Divinylbenzol oder Polymethacrylate), Aluminiumoxid, Titandioxid, Zirkondioxid, porösem Kohlenstoff oder deren chemischen Modifizierungen. Die Vorreinigungssäule kann je nach Anwendungsfall ebenfalls mit einem der genannten Materialien befüllt werden, wobei die Materialien für Trennsäule und Vorreinigungssäule gleich oder unterschiedlich sein können.

Die erfindungsgemäße Kombination aus Vorreinigungssäule und Trennsäule wird durch eine Säulenschalttechnik realisiert, wobei an Stelle der üblicherweise am Injektionsventil montierten Dosierschleife (s. Abb.1) eine Vorreinigungssäule (s. Abb. 2 und 3) zum Einsatz kommt.

Bevorzugt wird eine online Reinigung und Konzentration des Produktes aus dem Reaktionsgemisches mit Hilfe einer Säulenschalttechnik unter Verwendung eines herkömmlichen HPLC-Injektionsventils als Probenaufgabesystem realisiert. Dabei wird jedoch eine HPLC-Vorreinigungssäule, gefüllt mit RP-Material, anstelle der normalerweise verwendeten Dosierschleife an einem 2-Positions-6-Wege-HPLC-Injektionsventil montiert.

Diese Technik erlaubt die Anwendung des Verfahrens durch die einfache Modifikation einer bestehenden Anlage, ohne weitere zusätzliche Hardwarekomponenten. Diese Vorreinigung ist leicht zu automatisieren und lässt sich vorteilhaft fernbedient durchführen.

Der wesentliche Vorteil bei der Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt in der Erreichbarkeit einer höheren Reinheit des Endproduktes durch das neue Verfahren zur HPLC-Reinigung des Reaktionsgemisches.

Außerdem treten weitere nachstehend aufgeführte Vorteile auf:

1. Bei der Herstellung von [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA ist es nicht mehr erforderlich mit zwei HPLC-Säulen von je 250 mm Länge zu arbeiten, da die Retention und die Trennwirkung einer RP-HPLC-Säulen auf der Basis von Kieselgel mit einer Länge von 250 mm ausreichende Trennergebnisse liefert.
2. Mit der Säulenschalttechnik mit Rückelution wird eine Aufkonzentrierung der Substanzen auf der Vorreinigungssäule erreicht und das Injektionsvolumen auf die Trennsäule wird reduziert, wodurch die Trennung auf der Trennsäule verbessert wird.

3. Das Verfahren kann ohne zusätzlichen gerätetechnischen Aufwand realisiert werden, indem man die Vorsäule, die normalerweise als Schutzsäule dem Schutz der Trennsäule dient und direkt vor dieser in Reihe geschaltet ist (s. Abb. 11) als Vorreinigungssäule am Injektionsventil montiert (s. Abb. 2 und Abb. 3).
4. Eine zusätzliche Pumpe und Dosiervorrichtung, wie sie für die Anwendung in der analytischen HPLC beschrieben wird (s. Abb. 4 Anreicherungsmethode zur Anreicherung des Zielproduktes & Matrixabtrennung –& Abb. 5 – Stripping Methode zur Abtrennung von Matrixkomponenten) sind nicht erforderlich.

Im Folgenden wird das erfindungsgemäße Verfahren anhand zweier Anwendungsmöglichkeiten,

- a.) zur Abtrennung von störenden Nebenprodukten und
- b.) zur Abtrennung des (bei der Herstellung verwendeten) Lösungsmittels

erläutert.

Die erste Anwendungsmöglichkeit zur Abtrennung von störenden Nebenprodukten kann vorteilhaft insbesondere zur Reinigung von Produkten, die durch elektrophile Substitution hergestellt werden, eingesetzt werden. Bei diesen Prozessen ist das Präkursormolekül mit Schutzgruppen versehen, die nach der elektrophilen Substitution abgetrennt werden. Dies betrifft insbesondere die Herstellung von  $^{18}\text{F}$ -markierten Radiopharmaka 6- $^{18}\text{F}$ fluoro-L-DOPA ( $^{18}\text{F}$ FDOPA) und 3-O-methyl-6- $^{18}\text{F}$ fluoro-L-DOPA ( $^{18}\text{F}$ OMFD) oder anderen Produktion, die durch Fluorierung mit  $\text{F}_2$ -Gas (insbesondere  $^{18}\text{F}$  $\text{F}_2$ ), gewonnen werden.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden hier vorteilhaft insbesondere die radiochemische Verunreinigung  $^{18}\text{F}$ Fluorid abgetrennt.

Die zweite Anwendungsmöglichkeit zur Abtrennung eines unerwünschten Lösungsmittels, insbesondere aprotischen organischen Lösungsmitteln kann beispielsweise bei der Herstellung des  $^{18}\text{F}$ -markierten Radiopharmakons  $^{18}\text{F}$ FMeMcN durch nukleophilen Fluorierung vom verwendeten Lösungsmittel Dimethylformamid eingesetzt werden.

Das RP-Material der HPLC-Vorreinigungssäule wird für die Abtrennung von unerwünschten Nebenprodukten (erste Anwendungsmöglichkeit), die insbesondere bei der Herstellung von  $^{18}\text{F}$ FDOPA und  $^{18}\text{F}$ OMFD auftreten, verwendet. Vorzugsweise ist das RP-Material der



HPLC-Vorreinigungssäule auf Polymerbasis hergestellt, bevorzugt werden hydrophobe synthetische organische Polymere, wie z. B. Copolymere von Styrol und Divinylbenzol, Polystyrol oder Polymethacrylate.

Der Erfindung liegt insoweit der Gedanke zu Grunde, durch die Kombination der unterschiedlichen Selektivität von HPLC-Säulen auf Polymerbasis von HPLC-Säulen auf Basis von Kieselgel mit der hohen Trennwirkung die Reinheit der Produkte verbessert werden kann.

Alternativ wird das RP-Material der HPLC-Vorreinigungssäule für die Abtrennung eines organischen Lösungsmittels (zweite Anwendungsmöglichkeit), welches insbesondere bei der Herstellung von [<sup>18</sup>F]FMeMcN anfällt, verwendet. Hier ist das RP-Material der HPLC-Vorreinigungssäule bevorzugt aus Kieselgel. Wenn es keine chemischen bzw. chromatographische Gründe für die Verwendung von Säulen unterschiedlicher Selektivität gibt, ist immer RP-Material auf der Basis von Kieselgel das Material der Wahl, da mit diesem Trägermaterial Trennungen mit höherer Effizienz erreicht werden können. Bei Kieselgel ist die Oberfläche mit Alkylketten modifiziert, damit es hydrophobe Eigenschaften erhält – bei Polymermaterial ist die Oberfläche ohne Modifizierung hydrophob.

Als Trägermaterial für die HPLC-Vorreinigungssäule kommt je nach Applikation RP-Material auf der Basis von Kieselgel oder Polymeren zum Einsatz. Dabei sind die Kenngrößen (Partikelform, Porengröße, Oberfläche, Stabilität) für das Trägermaterial mit normalen kommerziellen Materialien, die für die präparative/semipräparative Trennungen verwendet werden, vergleichbar.

Im Unterschied zur Trennsäule muss man die Partikelgröße des Trägermaterials für die HPLC-Vorreinigungssäule so wählen, dass der Transport der Flüssigkeiten (Reaktionsgemisch, Spülflüssigkeit) durch die Säule mit Hilfe eines Gasüberdruckes (z.B. 1 – 4 bar) realisiert werden kann. Dies bedeutet, dass Trägermaterialien mit größeren Partikelgrößen als für die Trennsäule zum Einsatz kommen, wo üblicherweise eine Pumpe für den Transport der Flüssigkeit (Eluent) verwendet wird. Dazu kann man Trägermaterial auf Polymerbasis mit Partikelgröße von z.B. ca. 12 µm bei einer Säulendimension von 50 mm Länge und 8 mm Innendurchmesser verwenden. Bei der Verwendung von Trägermaterial auf der Basis von Kieselgel kann Trägermaterial mit einem Partikeldurchmesser von ca. 30 µm bei einer Säulendimension von 60 mm Länge und 8 mm Innendurchmesser verwendet werden. Solche HPLC-Vorreinigungssäulen sind im Handel als Vor- oder Schutzsäulen verfügbar.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Anordnung enthaltend

- i. ein Probenaufgabesystem mit einer Vorreinigungssäule, gefüllt mit RP-Material, und
- ii. eine RP-HPLC-Säule auf Basis von Kieselgel als Trennsäule

zur Reinigung des Reaktionsgemisches bei der Herstellung von radioaktiv markierten Verbindungen, insbesondere Radiopharmaka. Das Probenaufgabesystem enthält bevorzugt ein HPLC-Injektionsventil wobei die Vorreinigungssäule anstelle einer Dosierschleife an einem 2-Positions-6-Wege-HPLC-Injektionsventil montiert ist.

Die erfindungsgemäße Anordnung der einzelnen Komponenten ist in den Abbildungen 2 und 3 schematisch dargestellt.

Bei der online Reinigung des Reaktionsgemisches geht man bevorzugt wie folgt vor:

Variante A: Rückelution (auch beispielhaft erläutert durch Abb. 2):

Die Vorreinigungssäule **X** wird am HPLC Injektionsventil **I**, bevorzugt an den Anschlüssen **3** und **6**, mit Hilfe eine Kapillarleitung angeschlossen. Das Reaktionsgemisch wird aus einem Reservoir (z.B. direkt aus dem Reaktionsgefäß **IX**) durch Beaufschlagen mit Druck des Hilfsgases **VII** durch die Vorreinigungssäule **X** gedrückt. Dabei befindet sich das Injektionsventil **I** in der Stellung „Load“. Ein Filter **XI** dient der Abtrennung von Feststoffen und Gasblasen aus dem Reaktionsgemisch. Das Zielprodukt wird in der Vorreinigungssäule **X** sorbiert, während die verdrängte Flüssigkeit über einen Überlauf, bevorzugt am Anschluss **2**, zum Abfall **VI** gelangt.

Danach wird die Vorreinigungssäule **X** mit Waschlösung eluiert, um unerwünschte Bestandteile des Reaktionsgemisches (vorrangig [<sup>18</sup>F]Fluorid und Lösungsmittel) von der Vorreinigungssäule **X** zu spülen. Das Volumen der Spülflüssigkeit ist so bemessen, dass die Matrixbestandteile (Nebenprodukte, Lösungsmittel) von der Säule eluiert werden aber die Zielsubstanz auf der Säule retardiert (zurückgehalten) wird.

Danach wird das Injektionsventil **I** in die „Inject“-Position gebracht. Dabei wird die Vorreinigungssäule **X** in Reihe mit der Trennsäule **III** geschaltet. Die Vorreinigungssäule **X** ist so an dem Injektionsventil angeschlossen, dass der Eluentenstrom, der durch die HPLC-Pumpe **IV** gefördert wird, die Vorreinigungssäule **X** im Vergleich zur Proben- und Waschlösung in

umgekehrter Richtung durchströmt. Damit werden die auf der Vorreinigungssäule **X** verbliebenen Bestandteile des Reaktionsgemisches zurück eluiert. Durch diese Rückelution findet eine Konzentrierung der Zielsubstanz statt und sie wird quasi gleichzeitig von der Vorreinigungssäule **X** auf die Trennsäule **III** als Bolus injiziert.

Anschließend findet eine normale Auftrennung der auf der Vorreinigungssäule **X** retardierten Bestandteile des Reaktionsgemisches auf der Trennsäule **III** statt, wobei die Matrixbestandteile schon abgetrennt sind.

#### Variante B: Vorelution (auch beispielhaft erläutert durch Abb. 3)

Einen vergleichbaren Effekt kann man erreichen, wenn man im Unterschied zur Variante 1 die Anschlüsse, an die das Reaktionsgefäß **IX** und der Abfallbehälter **VI**, angeschlossen sind (bevorzugt die Anschlüsse 1 und 2), am Injektionsventil vertauscht, d. h. die Vorreinigungssäule **X** ist in dieser Variante so an dem Injektionsventil angeschlossen, dass der Eluentenstrom, der durch die HPLC-Pumpe **IV** gefördert wird, die Vorreinigungssäule **X** im Vergleich zur Proben- und Waschlösung in derselben Richtung durchströmt.

Auch in dieser Variante wird das Reaktionsgemisch aus einem Reservoir (z.B. direkt aus dem Reaktionsgefäß **IX**) durch Beaufschlagen mit Druck des Hilfsgases **VII** durch die Vorreinigungssäule **X** gedrückt. Dabei befindet sich das Injektionsventil **I** in der Stellung „Load“. Ein Filter **XI** dient der Abtrennung von Feststoffen und Gasblasen aus dem Reaktionsgemisch. Das Zielprodukt wird in der Vorreinigungssäule **X** sorbiert, während die verdrängte Flüssigkeit über einen Überlauf, bevorzugt am Anschluss **2**, zum Abfall **VI** gelangt. Danach wird die Vorreinigungssäule **X** mit Waschlösung eluiert, um unerwünschte Bestandteile des Reaktionsgemisches (vorrangig [<sup>18</sup>F]Fluorid und Lösungsmittel) von der Vorreinigungssäule **X** zu spülen. Das Volumen der Spülflüssigkeit ist so bemessen, dass die Matrixbestandteile (Nebenprodukte, Lösungsmittel) von der Säule eluiert werden aber die Zielsubstanz auf der Säule retardiert (zurückgehalten) wird.

Danach wird das Injektionsventil **I** in die „Inject“-Position gebracht. Dabei wird die Vorreinigungssäule **X** in Reihe mit der Trennsäule **III** geschaltet.


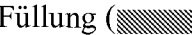

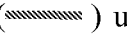


In dieser Variante durchströmt der Eluent jedoch nachdem man das Injektionsventil in die Position „Inject“ gestellt hat die Vorreinigungssäule **X** in der derselben Richtung wie die

Proben- und Waschlösung. Damit werden die in der Vorreinigungssäule X verbliebenen Bestandteile des Reaktionsgemisches in die gleiche Richtung weiter eluiert und Bestandteile werden in der Reihenfolge wie sie von der Vorreinigungssäule eluiert werden auf Trennsäule überführt. Anschließend findet die weitere Auftrennung der Bestandteile des Reaktionsgemisches statt, wobei die Matrixbestandteile abgetrennt sind.

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Abbildungen und Ausführungsbeispiele und Vergleichsbeispiele näher erläutert ohne auf diese beschränkt zu sein.

Dabei werden folgende Bezugszeichen verwendet:

- I HPLC Injektionsventil
- II Injektionsschleife
- III HPLC Säule
- IV von HPLC Pumpe
- V von Reaktionsgefäß
- VI zum Abfall
- VII Eingang Hilfsgas
- VIII Eingang Spülflüssigkeit
- IX Reaktionsgefäß
- X Vorreinigungssäule
- XI Filter
- XII Schutzsäule

Das Reaktionsgemisch wird gepunktelt dargestellt (  ). Der Eluent wird durch eine Füllung (  ), das Hilfsgas durch ungefüllte Bereiche (  ), die Spülflüssigkeit durch eine Schraffur links oben nach rechts unten (  ) und die Flussrichtung durch Pfeile (  ) dargestellt. Das Zielprodukt wird durch eine Schraffur von links unten nach rechts oben (  ) dargestellt.

**Abb. 1** zeigt eine am Injektionsventil montierte Dosierschleife (Vergleichsbeispiel), welche nach dem Stand der Technik üblicherweise zum Auftragen einer Probe auf eine semipräparative HPLC Säule verwendet wird.

**Abb. 1a** zeigt das Injektionsventil in Ausgangsposition (Injektposition).

**Abb. 1b** zeigt das Injektionsventil in Beladeposition zum partiellen Befüllen der Injektionsschleife mit der Probe (Reaktionsgemisch).

**Abb. 1c** zeigt das Injektionsventil in Beladeposition zum partiellen Befüllen der Injektionsschleife mit Spülflüssigkeit.

**Abb. 1d** zeigt das Injektionsventil in Injektionsposition zum Auftrag der Probe (Reaktionsgemisch) & Spülflüssigkeit auf die HPLC Säule.

**Abb. 1e** zeigt das Injektionsventil in Injektionsposition nach der Reinigung des Reaktionsgemisches ist das System bereit für nächste Trennung.

**Abb. 2** zeigt schematisch eine erfindungsgemäße Anordnung zur Online Vorreinigung einer Probe (Reaktionsgemisch) unter Verwendung eines HPLC Injektionsventils mit Vorreinigungssäule - *Variante A – mit Rückelution*.

**Abb. 2a** zeigt das Injektionsventil in Ausgangsposition (Injektposition).

**Abb. 2b** zeigt das Injektionsventil in Beladeposition beim Dosieren der Probe (Reaktionsgemisch) auf die Vorreinigungssäule.

**Abb. 2c** zeigt das Injektionsventil am Ende der Dosierung der Probe (Reaktionsgemisch) auf die Vorreinigungssäule.

**Abb. 2d** zeigt das Injektionsventil in Beladeposition nach dem Einfüllen der Spülflüssigkeit in das Reaktionsgefäß.

**Abb. 2e** zeigt das Injektionsventil in Beladeposition beim Dosieren der Spülflüssigkeit auf die Vorreinigungssäule.

**Abb. 2f** zeigt das Injektionsventil in Beladeposition am Ende der Dosierung der Spülflüssigkeit auf die Vorreinigungssäule.

**Abb. 2g** zeigt das Injektionsventil in Injektposition zum Dosieren der Probe & Spülflüssigkeit auf die HPLC Säule (Trennsäule).

**Abb. 2h** zeigt das Injektionsventil in Injektposition bei der Reinigung der Probe auf der HPLC Säule (Trennsäule).

**Abb. 3** zeigt schematisch eine erfindungsgemäße Anordnung zur Online Vorreinigung einer Probe (Reaktionsgemisch) unter Verwendung eines HPLC Injektionsventils mit Vorreinigungssäule - *Variante B – mit Vorelution*.

**Abb. 3a** zeigt das Injektionsventil in Ausgangsposition (Injektposition).

**Abb. 3b** zeigt das Injektionsventil in Beladeposition beim Dosieren der Probe (Reaktionsgemisch) auf die Vorreinigungssäule.

**Abb. 3c** zeigt das Injektionsventil am Ende der Dosierung der Probe (Reaktionsgemisch) auf die Vorreinigungssäule.

**Abb. 3d** zeigt das Injektionsventil in Beladeposition nach dem Einfüllen der Spülflüssigkeit in das Reaktionsgefäß.

**Abb. 3e** zeigt das Injektionsventil in Beladeposition beim Dosieren der Spülflüssigkeit auf die Vorreinigungssäule.

**Abb. 3f** zeigt das Injektionsventil in Beladeposition am Ende der Dosierung der Spülflüssigkeit auf die Vorreinigungssäule.

**Abb. 3g** zeigt das Injektionsventil in Injektposition zum Dosieren der Probe & Spülflüssigkeit auf die HPLC Säule (Trennsäule).

**Abb. 3h** zeigt das Injektionsventil in Injektposition bei der Reinigung der Probe auf der HPLC Säule (Trennsäule).

**Abb. 4** zeigt zum Vergleich eine aus dem Stand der Technik bekannte Anordnung zur Anreicherung des Zielproduktes und Matrixabtrennung für analytische Zwecke.

**Abb. 5** zeigt zum Vergleich eine Aus dem Stand der Technik bekannte Anordnung zum Stripping (Abtrennung von Matrixkomponenten) für analytische Zwecke.

**Abb. 6** zeigt schematisch eine kommerzielle Anlage zur Herstellung von [<sup>18</sup>F]FDOPA, in welcher die HPLC-Aufreinigung erfindungsgemäß modifiziert wurde. Dabei wurde die Injektionsschleife durch eine Vorreinigungssäule zur online Festphasenextraktion ersetzt.

Die Chromatogramme in den **Abb. 7** bis **Abb. 10** werden nachfolgend in den Ausführungsbeispielen erläutert. Auf der X-Achse wird jeweils die Zeit in Minuten angegeben. Auf der Y-Achse werden entweder die Werte des Gamma-Detektors (cps counts per second - Zählschritte pro Sekunde) oder die Werte des UV-Detektors (mAU = milli-absorbance-units – Milli-Absorbtionseinheiten) aufgetragen.

**Abb. 11** zeigt zusätzlich zu der Anordnung aus Abb. 1 eine nach dem Stand der Technik in Reihe vor die Trennsäule montierte Vor- bzw. Schutzsäule.

### Ausführungsbeispiel 1: online Vorreinigung des Reaktionsgemisches bei der Herstellung von [<sup>18</sup>F]FDOPA

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Vorreinigung eines Reaktionsgemisches bei der Herstellung von [<sup>18</sup>F]FDOPA in der HPLC-Anlage gemäß Abb. 6 erläutert.

Die Herstellung von [<sup>18</sup>F]FDOPA wird wie im Stand der Technik [3] beschrieben durchgeführt.

Das so erhaltene und zu reinigende Reaktionsgemisch enthält folgende Komponenten:

- [<sup>18</sup>F]FDOPA als gewünschtes Produkt,
- DOPA, [<sup>18</sup>F] / [<sup>19</sup>F] Teilhydrolysate des fluorierten Präkursors,
- Verunreinigung von [<sup>18</sup>F]Fluorid und [<sup>19</sup>F]Fluorid,
- Lösungsmittel und Säure.

Zur online Reinigung des Reaktionsgemisches geht man erfindungsgemäß wie folgt vor:

- I. Das Reaktionsgemisch wird aus einem Reservoir (z.B. direkt aus dem Reaktor) durch Beaufschlagen mit Druck durch die Vorreinigungssäule gedrückt. Dabei befindet sich das Injektionsventil in der Stellung „Load“. Ein Filter dient der Abtrennung von Feststoffen und von Gasblasen aus dem Reaktionsgemisch. Das Zielprodukt wird in der Säule sorbiert, während die verdrängte Flüssigkeit über einen Überlauf zum „WASTE“ gelangt. Danach wird die Vorreinigungssäule mit Waschlösung aus den Vorratsgefäßen 3 & 4 eluiert, um Matrixbestandteile des Reaktionsgemisches (vorrangig [<sup>18</sup>F]Fluorid) von der Vorreinigungssäule zu spülen. Das Volumen der Waschlösung mit 4 ml ist so bemessen, dass die Matrixbestandteile von der Säule eluiert werden aber die Zielsubstanz [<sup>18</sup>F]FDOPA auf der Säule retardiert (zurückgehalten) wird.
- II. Danach wird das Injektionsventil in die „Inject“-Position gebracht. Dabei wird die Vorreinigungssäule in Reihe mit der Trennsäule geschaltet. Die Vorreinigungssäule ist so an dem Injektionsventil angeschlossen, dass der Eluentenstrom, der durch die HPLC-Pumpe gefördert wird, die Vorreinigungssäule im Vergleich zur Proben- und Waschlösung in umgekehrter Richtung durchströmt. Damit werden die auf der Vorreinigungssäule verbliebenen Bestandteile des Reaktionsgemisches zurück eluiert. Dadurch diese Rückelution findet eine Konzentrierung der Bestandteile statt und alle Bestandteile werden quasi gleichzeitig von der Vorreinigungssäule auf die Trennsäule injiziert. Anschließend findet eine normale Auftrennung der Bestandteile des Reaktionsgemisches auf der Trennsäule statt, wobei die Matrixbestandteile schon abgetrennt sind.

- III. Einen vergleichbaren Effekt kann man erreichen, wenn man die Anschlüsse 1 und 2 am Injektionsventil vertauscht. In diesem Fall durchströmt der Eluent nachdem man das Injektionsventil in die Position „Inject“ gestellt hat die Vorreinigungssäule in der gleichen Richtung wie die Proben- und Waschlösung. Damit werden die in der Vorreinigungssäule verbliebenen Bestandteile des Reaktionsgemisches weiter eluiert und Bestandteile werden in der Reihenfolge wie sie von der Dosierschleife eluiert werden auf Trennsäule injiziert. Anschließend findet eine normale Auftrennung der Bestandteile des Reaktionsgemisches statt, wobei die Matrixbestandteile schon abgetrennt sind.

Bei dem beschriebenen Verfahren kommen zwei Säulen mit unterschiedlicher Selektivität zum Einsatz:

Vorreinigungssäule: RSpark DE-LG guard column, Größe - 8.0 x 50 mm, Partikelgröße – 12 µm, Showa Denko Europe GmbH

Trennsäule: NUCLEOSIL® 100-7 C<sub>18</sub>, Größe – 16 x 250 mm, Partikelgröße 7 µm, Porengröße 100 Å, MACHERY-NAGEL.

Es wird eine Vorreinigungssäule mit RP-Trägermaterial auf Polymerbasis und eine Trennsäule mit RP-Trägermaterial auf der Basis von Kieselgel verwendet. Somit ist es möglich, auf der Vorreinigungssäule den wesentlichen Bestandteil der Matrix mit [<sup>18</sup>F]Fluorid als störende Komponente fast vollständig abzutrennen, während auf der eigentlichen Trennsäule die verbleibenden Komponenten des Reaktionsgemisches mit hoher Effizienz getrennt werden können. Durch die hohe Trenneffizienz der RP-Kieselgelsäule ist die Trennung von anderen Bestandteilen der Reaktionslösung (DOPA, Teilhydrolysate) besser, als im Vergleich zur Trennsäule auf Polymerbasis [3]. Damit erhält man ein Zielprodukt mit höherer radiochemischer und chemischer Reinheit für die pharmazeutische Anwendung.

Der Anteil der radiochemischen Hauptverunreinigung [<sup>18</sup>F]Fluorid im Endprodukt [<sup>18</sup>F]FDOPA wird im Vergleich zur Reinigung unter Verwendung einer Kieselgelsäule mit Injektionsschleife mit 5 - 10% und bei der Reinigung mit Hilfe einer Polymersäule mit Injektionsschleife mit einem Anteil von 2,6% (n=90) auf 1,0% (n=25) [<sup>18</sup>F]Fluorid bei der erfindungsgemäßen Verwendung einer Kieselgelsäule als Trennsäule und einer Vorreinigungssäule auf Polymerbasis reduziert.



Dieser Effekt lässt sich an Hand des Chromatogramms des Gamma Detektors in **Abb. 7** veranschaulichen. Es zeigt die semipräparativen Reinigung des Reaktionsgemisches der [ $^{18}\text{F}$ ]OMFD Herstellung unter Verwendung einer Kieselgelsäule mit Injektionsschleife (Stand der Technik). [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA ist ein Nebenprodukt der [ $^{18}\text{F}$ ]OMFD Herstellung und eluiert im Chromatogramm zwischen 9,5 und 10 Minuten. Aus dem Chromatogramm des Gamma Detektors ist deutlich zu erkennen, dass der [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA-Peak auf dem Tailing des [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid-Peaks eluiert, welcher kurz nach dem Totvolumen mit einem Peakmaximum bei 6 Minuten eluiert.

Aus dem Gamm-Chromatogramm in **Abb. 8** ist zu erkennen, dass nach der Abtrennung des [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid unter Verwendung der Vorreinigungssäule der [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid-Peak und damit das Tailing stark reduziert ist. Damit kann der [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid-Gehalt in der Zielproduktfraktion des [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA um den Faktor 5 – 10 durch den Austausch der Injektionsschleife gegen die Vorreinigungssäule bei Verwendung einer Kieselgelsäule als Trennsäule reduziert werden kann. Generell steigt die radiochemische Reinheit von 95,5% auf 98,6% beim Wechsel von Polymersäule (n=90) auf eine Kieselgelsäule (n=25) als Trennsäule. Die chemische Reinheit von FDOPA steigt von 98,0% auf 99,0% beim Wechsel von einer Polymersäule (n=90) auf eine Kieselgelsäule (n=25) als Trennsäule.

#### Ausführungsbeispiel 2: online Vorreinigung des Reaktionsgemisches bei der Herstellung von [ $^{18}\text{F}$ ]OMFD

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Vorreinigung eines Reaktionsgemisches in der HPLC-Anlage bei der Herstellung von [ $^{18}\text{F}$ ]OMFD gemäß Abb. 6 erläutert.

Die Herstellung von [ $^{18}\text{F}$ ]OMFD wird wie im Stand der Technik [4] beschrieben durchgeführt.

Das so erhaltene und zu reinigende Reaktionsgemisch enthält folgende Komponenten:

- 6-[ $^{18}\text{F}$ ]OMFD als gewünschtes Produkt,
- ein Isomeregemisch von 2, 5 und 6-[ $^{18}\text{F}$ ]OMFD,
- OMD, [ $^{18}\text{F}$ ] / [ $^{19}\text{F}$ ] Teilhydrolysate des fluorierten Präkursors,
- Verunreinigung von [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid und [ $^{19}\text{F}$ ]Fluorid,
- Lösungsmittel und Säure.

Auch bei der Reinigung des Reaktionsgemisches bei der Herstellung von [ $^{18}\text{F}$ ]OMFD kommt eine Vorreinigungssäule und eine HPLC-Trennsäule unterschiedlicher Selektivität zu Einsatz.

Vorreinigungssäule: RSpark DE-LG guard column, Größe - 8.0 x 50 mm, Partikelgröße – 12  $\mu\text{m}$ , Showa Denko Europe GmbH

Trennsäule: NUCLEOSIL<sup>®</sup> 100-7 C<sub>18</sub>, Größe – 16 x 250 mm, Partikelgröße 7  $\mu\text{m}$ , Porengröße 100 Å, MACHERY-NAGEL

Die Auswahl der verschiedenen Typen von HPLC-Säulen wird jedoch durch andere Voraussetzungen determiniert.

Eine Reinigung des Reaktionsgemisches unter Verwendung einer RP-Trennsäule auf Polymerbasis ist nicht möglich, da deren Trennwirkung nicht ausreichend ist, um aus dem Isomerenmisch von 2, 5 und 6-[ $^{18}\text{F}$ ]OMFD das 6-[ $^{18}\text{F}$ ]OMFD mit ausreichender Reinheit abzutrennen. Alle drei Substanzen würden bei der Verwendung einer HPLC-Trennsäule auf Polymerbasis als ein Peak eluieren. Unter diesen Bedingungen kann nur die Kombination einer Vorreinigungssäule auf Polymerbasis zur Abtrennung der radiochemischen Hauptverunreinigung [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid in Kombination mit einer RP-HPLC-Trennsäule auf Kieselgelbasis zur effektiven Auftrennung des Isomerenmisches eine hohe radiochemische und chemische Reinheit erreichen.

Die Anteil der radiochemischen Hauptverunreinigung [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid im Endprodukt [ $^{18}\text{F}$ ]OMFD kann im Vergleich zur Reinigung unter Verwendung einer Kieselgelsäule mit Dosierschleife mit von 4,6% [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid (n=41) auf 0,3% (n=13) [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid bei Verwendung einer Kieselgelsäule als Trennsäule und einer Vorreinigungssäule auf Polymerbasis reduziert werden.

Die radiochemische Reinheit von [ $^{18}\text{F}$ ]OMFD erhöht sich damit von 93,6% auf 97,3% beim Wechsel von der RP-Kieselgeltrennsäule mit Dosierschleife (n=41) auf eine RP-Kieselgeltrennsäule mit Vorreinigungssäule (n=13). Die chemische Reinheit von OMFD ist mit 99,4% (RP-Kieselgeltrennsäule mit Dosierschleife) und 99,1% (RP-Kieselgeltrennsäule mit Vorreinigungssäule) vergleichbar.

**Abb. 7** zeigt das Chromatogramm der semipräparativen Reinigung des Reaktionsgemisches der [ $^{18}\text{F}$ ]OMFD Herstellung unter Verwendung einer Kieselgelsäule mit Injektionsschleife (Stand der Technik). Der [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid-Peak bildet in Abb. 7 ein starkes Tailing aus, so dass der [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid-Gehalt selbst in der Zielproduktfraktion des [ $^{18}\text{F}$ ]OMFD im %-Bereich liegt.

**Abb. 8** zeigt das Chromatogramm der gleichen Reinigung bei erfindungsgemäßer Verwendung einer Vorreinigungssäule auf Polymerbasis. Die Zielsubstanz [ $^{18}\text{F}$ ]OMFD eluiert im Chromatogramm des Gamma Detektors zwischen 18 und 19 Minuten in einer Fraktion von ca. 7 ml, während der Peak der [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid-Verunreinigung kurz nach dem Totvolumen mit einem Peakmaximum bei 6 Minuten eluiert. Aus dem Gamm-Chromatogramm in Abb. 8 ist zu erkennen, dass nach der Abtrennung des [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid unter Verwendung der Vorreinigungssäule der [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid-Peak stark reduziert ist wodurch der [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid-Gehalt in der Zielproduktfraktion des [ $^{18}\text{F}$ ]OMFD ca. um den Faktor 15 reduziert werden kann.

#### Ausführungsbeispiel 3: Abrennung von polaren Verunreinigungen bei der Herstellung von [ $^{18}\text{F}$ ]FMeMcN

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Vorreinigung eines Reaktionsgemisches in der HPLC-Anlage bei der Herstellung von [ $^{18}\text{F}$ ]FMeMcN gemäß Abb. 6 erläutert.

Die Herstellung von [ $^{18}\text{F}$ ]FMeMcN wird wie im Stand der Technik [5] beschrieben durchgeführt.

Das so erhaltene und zu reinigende Reaktionsgemisch enthält unter anderem folgende Komponenten:

- [ $^{18}\text{F}$ ]FMeMcN als gewünschtes Produkt,
- Thiolat des Päkursors
- Verunreinigung mit [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid und [ $^{19}\text{F}$ ]Fluorid,
- Lösungsmittel der Fluorierungsreaktion DMF

Bei der Reinigung des Reaktionsgemisches bei der Herstellung von [ $^{18}\text{F}$ ]FMeMcN kommt eine Vorreinigungssäule mit dem Ziel zum Einsatz, das störende Lösungsmittel Dimethylformamid (DMF) abzutrennen. Dieses Ziel wird erfindungsgemäß erreicht, in dem man sowohl für die Vorreinigungssäule als auch für die HPLC-Trennsäule RP-Trägermaterial auf der Basis von Kieselgel verwendet.

Vorreinigungssäule: UltraSep ES RP-18, Größe - 8 x 60 mm, Partikelgröße 30  $\mu\text{m}$ , Separation Service Berlin

Trennsäule: NUCLEOSIL<sup>®</sup> 100-7 C<sub>18</sub>, Größe – 16 x 250 mm, Partikelgröße 7  $\mu\text{m}$ , Porengröße 100 Å, MACHERY-NAGEL

Der Gehalt des Lösungsmittels DMF als chemische Verunreinigung im Endprodukt [ $^{18}\text{F}$ ]FMeMcN wird durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Anordnung mit einer Vorreinigungssäule im Vergleich zur Reinigung unter Verwendung einer Kieselgelsäule mit einer Injektionsschleife von 1,4 mg/ml (n=5) auf <0,001 mg/ml (n=4) DMF reduziert.

**Abb. 9** zeigt das Chromatogramm der semipräparativen Reinigung des Reaktionsgemisches der [ $^{18}\text{F}$ ]FMeMcN Herstellung unter Verwendung einer Kieselgelsäule mit Injektionsschleife (Stand der Technik). Aus dem UV-Chromatogramm der Abb. 9 ist zu erkennen dass der Peak des Lösungsmittels mit dem Todvolumen der Säule zwischen ca. 5 und 8 Minuten eluiert. Der Lösungsmittelpeak in Abb. 9 bildet ein Tailing aus, so dass die Konzentration des DMF selbst in der Zielproduktfraktion des [ $^{18}\text{F}$ ]FMeMcN noch im mg/ml Bereich liegt.

**Abb. 10** zeigt das Chromatogramm der Reinigung des gleichen Reaktionsgemisches bei erfindungsgemäßer Verwendung einer Vorreinigungssäule. Die Zielsubstanz [ $^{18}\text{F}$ ]FMeMcN eluiert im Chromatogramm des Gamm Detektors zwischen 17,5 und 18,5 Minuten in einer Fraktion von ca. 3 ml. Im UV-Chromatogramm der Abb. 10 ist der Peak des Lösungsmittels durch die Verwendung der Vorreinigungssäule stark reduziert. Damit kann die Konzentration des DMF in der Zielproduktfraktion des [ $^{18}\text{F}$ ]FMeMcN um einen Faktor größer 1.400 reduziert werden. Ein Einfluss der Vorreinigungssäule auf das Signal des Gamma Detektors, der die radioaktiven Komponenten im Eluat detektiert, ist nicht zu beobachten.

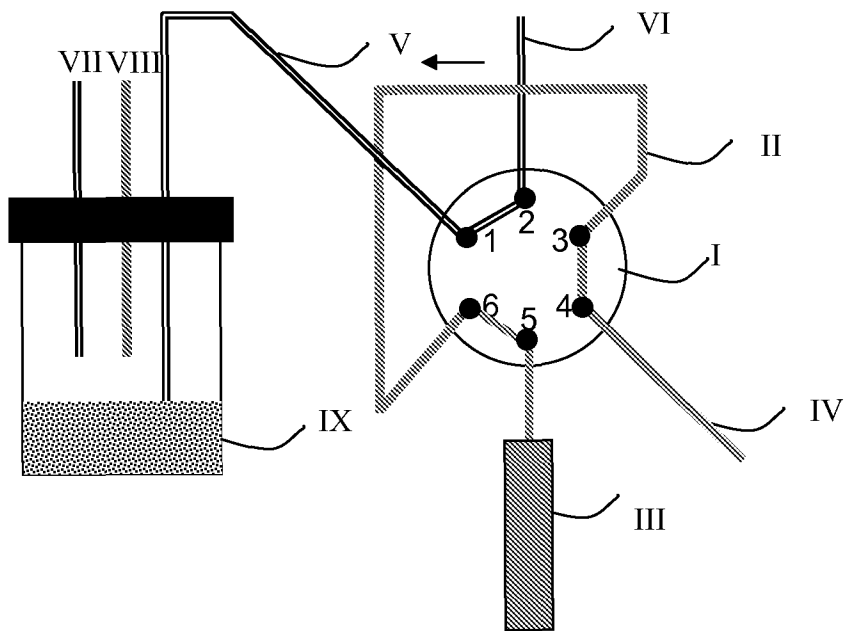
Folgende Nicht-Patentliteratur wird in der Erfindungsbeschreibung zitiert:

- [1] Regioselective radiodestannylation with [ $^{18}\text{F}$ ]F<sub>2</sub> and [ $^{18}\text{F}$ ]CH<sub>3</sub>COOF: a high yield synthesis of 6-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluoro-L-dopa,  
M. Namavari, A. Bishop, N. Satyamurthy, G. Bida, J.R. Barrio,  
Appl. Radiat. Isot. 43 (1992) 989–996.
- [2] Fully automated synthesis module for the high yield one-pot preparation of 6-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-L-DOPA  
E.F.J. de Vries, G. Luurtsema, M. Brüssermann, P.H. Elsinga, W. Vaalburg,  
Appl. Radiat. Isot. 51 (1999) 389–394.
- [3] Aspects of 6-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-L-DOPA preparation: precursor synthesis, preparative HPLC purification and determination of radiochemical purity  
F. Füchtner, P. Angelberger, H. Kvaternik, F. Hammerschmidt, B. Peric Simovc,  
J. Steinbach  
Nuclear Medicine and Biology 29 (2002) 477–481
- [4] Efficient synthesis of the  $^{18}\text{F}$ -labelled 3-O-methyl-6-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-L-DOPA  
F. Füchtner, J. Steinbach  
Applied Radiation and Isotopes 58 (2003) 575–578
- [5] Synthesis of S-( [ $^{18}\text{F}$ ]fluoromethyl)-(+)-McN5652 as a potential PET radioligand for the serotonin transporter  
Zessin J, Eskola O, Brust P, Bergman J, Steinbach J, Lehikoinen P, Solin O, Johannsen B.  
Nucl Med Biol 28 (2001) 857-863.

**Patentansprüche**






1. Verfahren zur Reinigung des Reaktionsgemisches bei der Herstellung von radioaktiv markierten Verbindungen, insbesondere von  $^{18}\text{F}$ -markierten Verbindungen, insbesondere Radiopharmaka, mittels semipräparativer oder präparativer Flüssigkeitschromatographie, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Reaktionsgemisch zunächst eine Vorreinigungssäule, gefüllt mit RP-Material, passiert, wodurch Matrixbestandteile (insbesondere Nebenprodukte und/oder Lösungsmittel) des Reaktionsgemisches abgetrennt werden, wobei anschließend die eigentliche chromatographische Reinigung des Zielproduktes auf einer Trennsäule erfolgt, wobei als Trennsäule bevorzugt eine RP-HPLC-Säule verwendet wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Trennsäule mit chromatographischen Trägermaterial auf der Basis von Kieselgel, Polymeren, Aluminiumoxid, Titandioxid, Zirkondioxid, porösem Kohlenstoff oder deren chemischen Modifizierungen gefüllt ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorreinigungssäule mit RP-Material auf Polymerbasis gefüllt ist.
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorreinigungssäule mit RP-Material auf Basis von Kieselgel gefüllt ist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorreinigungssäule mit RP-Trägermaterial gefüllt ist, dessen Partikelgröße es ermöglicht das Reaktionsgemisch und die Spüllösung ohne zusätzliche Dosierpumpe durch die Vorreinigungssäule zu transportieren.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorreinigungssäule nach dem vollständigen Auftrag des Reaktionsgemisches und der damit verbundenen Konzentration des Zielproduktes zusätzlich mit einer Waschlösung gespült wird, wodurch restlichen Matrixbestandteile von der Vorreinigungssäule weitestgehend entfernt werden, und anschließend das so vorgereinigte Zielprodukt zur chromatographischen Reinigung auf die Trennsäule gegeben wird.

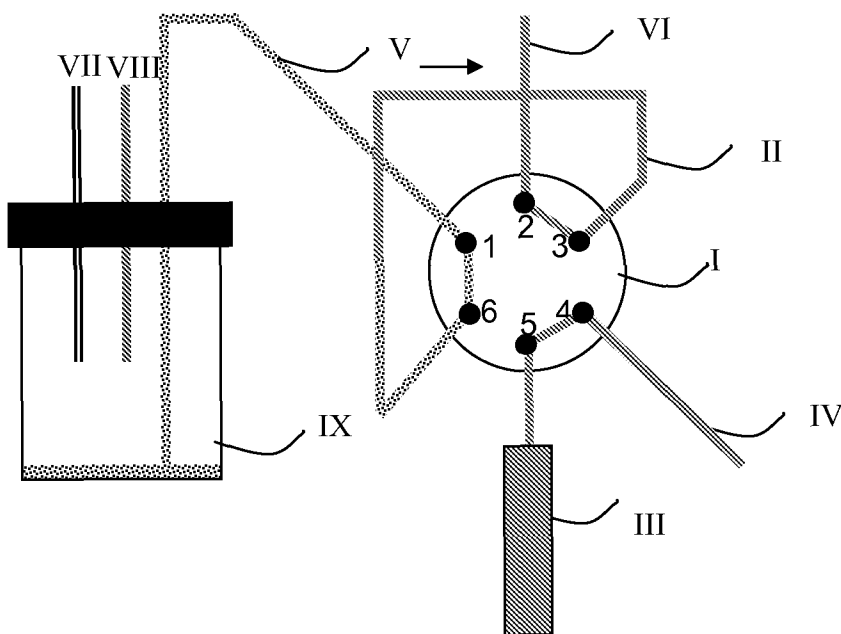
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine online Reinigung und Konzentration des Produktes aus dem Reaktionsgemisches mit Hilfe einer Säulenschalttechnik unter Verwendung eines herkömmlichen HPLC-Injektionsventils als Probenaufgabesystem realisiert wird, wobei die Vorreinigungssäule anstelle einer Dosierschleife an einem 2-Positions-6-Wege-HPLC-Injektionsventil montiert ist.
8. Verwendung einer Anordnung enthaltend
  - i. ein Probenaufgabesystem mit einer Vorreinigungssäule, gefüllt mit RP-Material mit geeigneter Partikelgröße, und
  - ii. eine RP-HPLC-Säule auf Basis von Kieselgel als Trennsäulezur Reinigung des Reaktionsgemisches bei der Herstellung von radioaktivmarkierten Verbindungen, insbesondere von  $^{18}\text{F}$ -markierten Verbindungen, insbesondere Radiopharmaka.
9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorreinigungssäule mit RP-Material auf Polymerbasis gefüllt ist.
10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorreinigungssäule mit RP-Material auf Kieselgel gefüllt ist.
11. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Probenaufgabesystem ein HPLC-Injektionsventil enthält, wobei die Vorreinigungssäule anstelle einer Dosierschleife an einem 2-Positions-6-Wege-HPLC-Injektionsventil montiert ist.



Stand der Technik

Abb. 1a

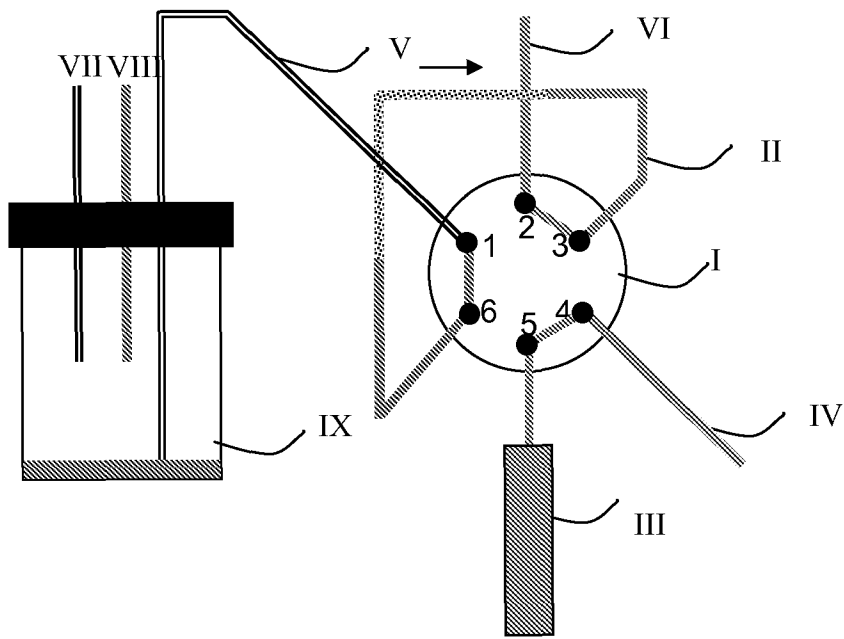
-  Reaktionsgemisch
-  Eluent
-  Hilfsgas
-  Spülflüssigkeit
-  Flussrichtung



Stand der Technik






Abb. 1b

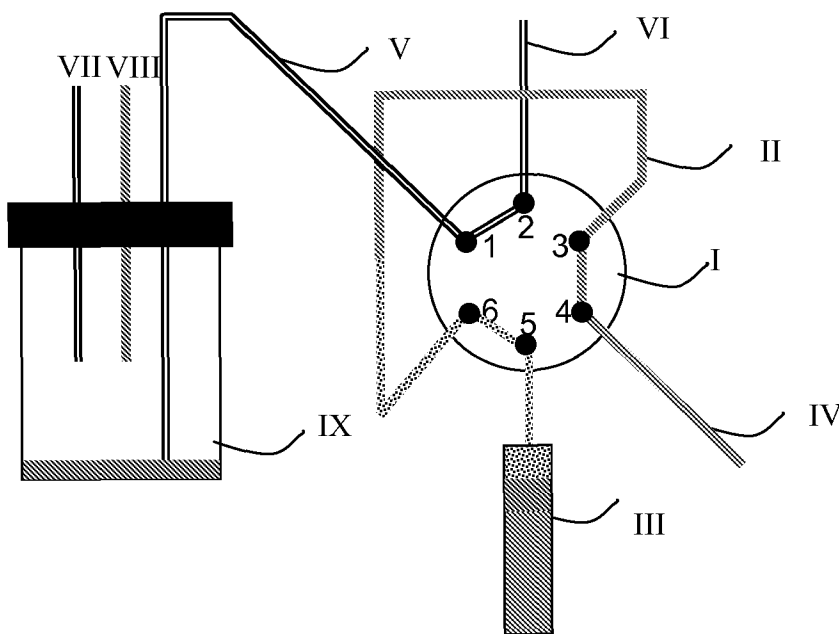




Stand der Technik

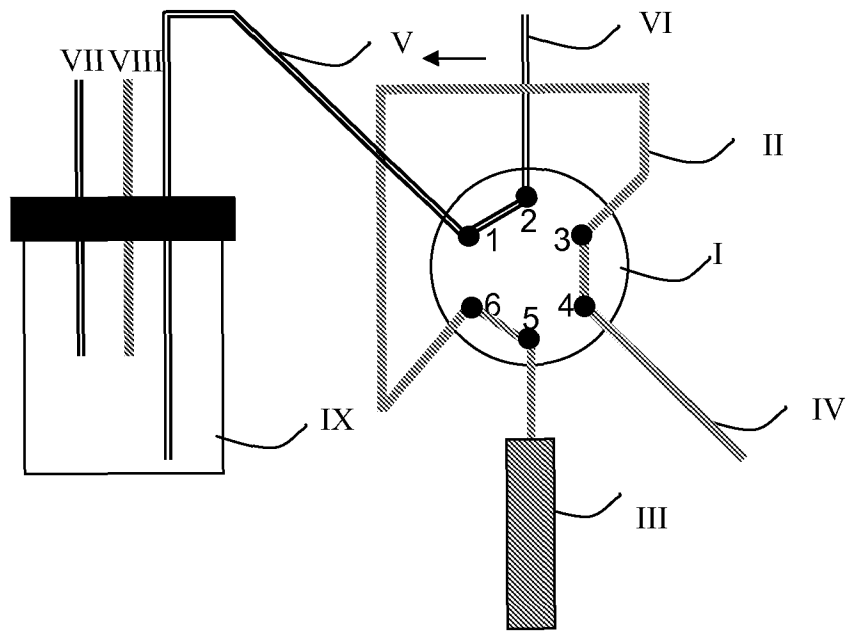
Abb. 1c

-  Reaktionsgemisch
-  Eluent
-  Hilfsgas
-  Spülflüssigkeit
-  Flussrichtung



Stand der Technik

Abb. 1d



Stand der Technik

Abb. 1e

- ..... Reaktionsgemisch
- //// Eluent
- == Hilfsgas
- ==== Spülflüssigkeit
- ← Flussrichtung

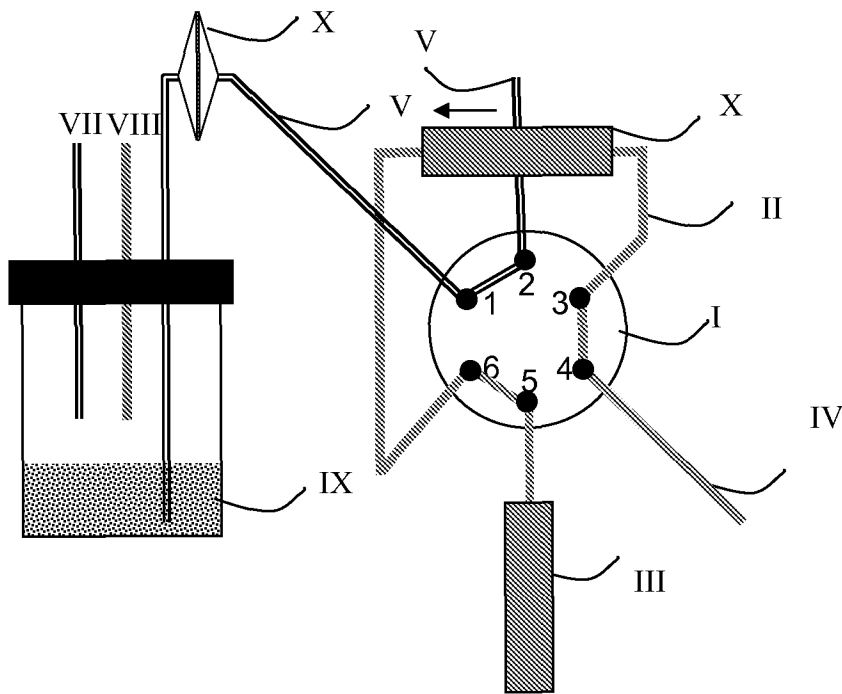








Abb. 2a

-  Reaktionsgemisch
-  Eluent
-  Hilfsgas
-  Spülflüssigkeit
-  Zielprodukt
-  Flussrichtung

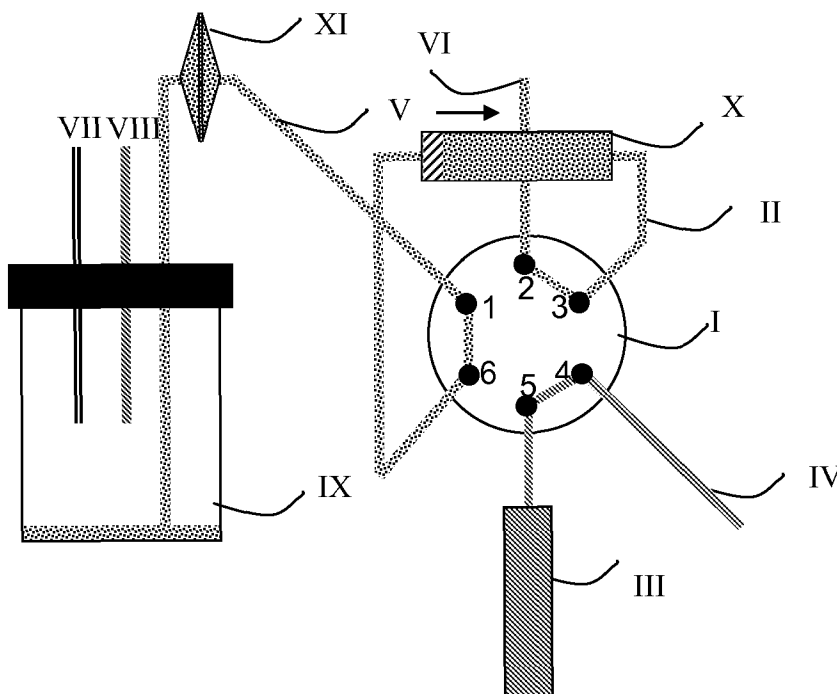
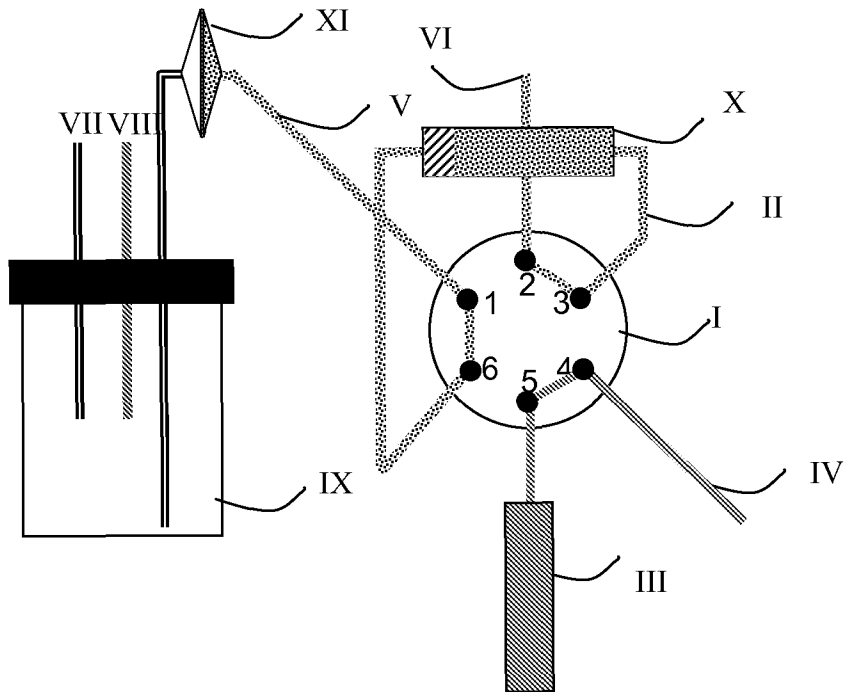






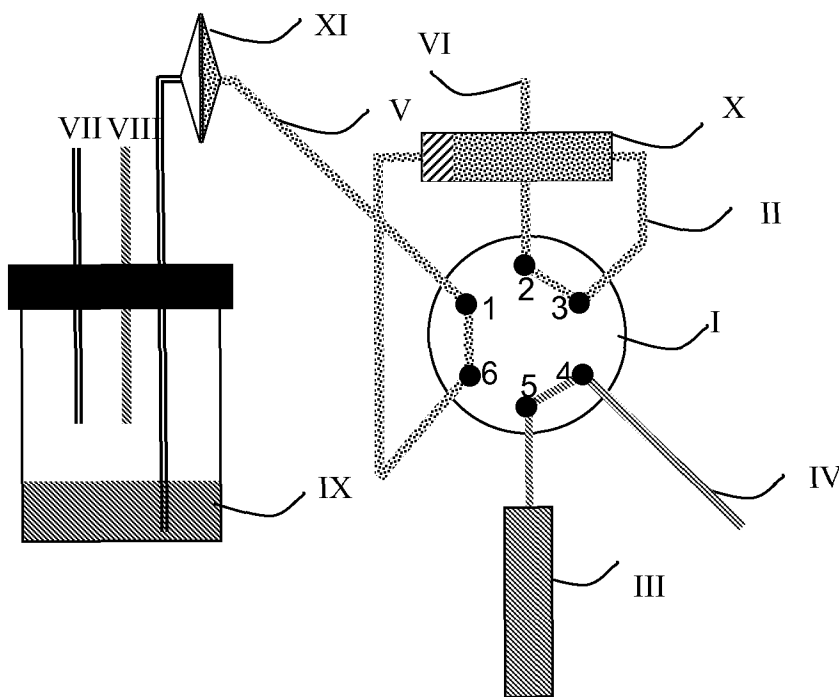


Abb. 2b



**Abb. 2c**

-  Reaktionsgemisch
-  Eluent
-  Hilfsgas
-  Spülflüssigkeit
-  Zielprodukt
-  Flussrichtung



**Abb. 2d**

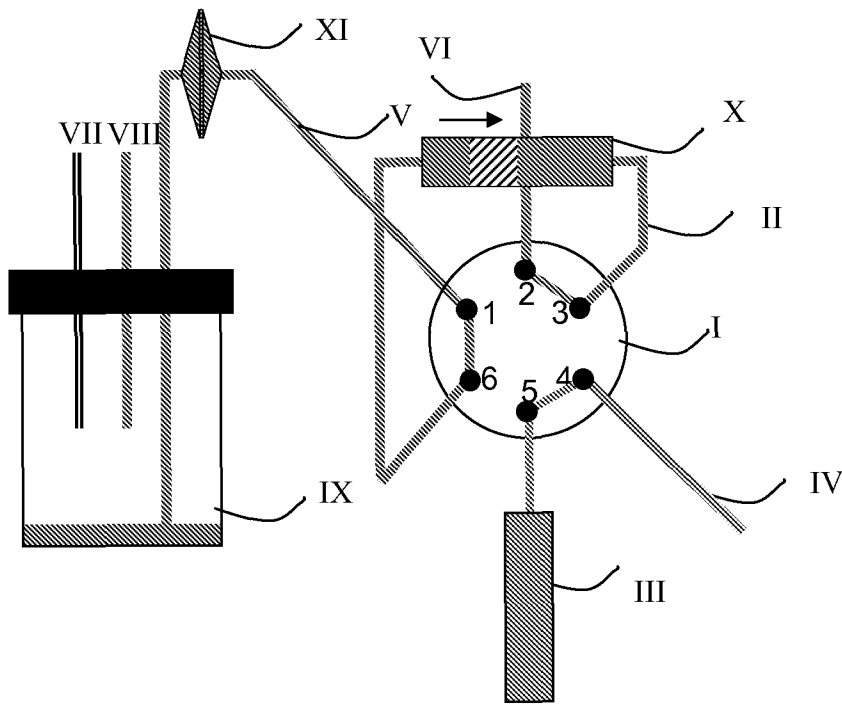
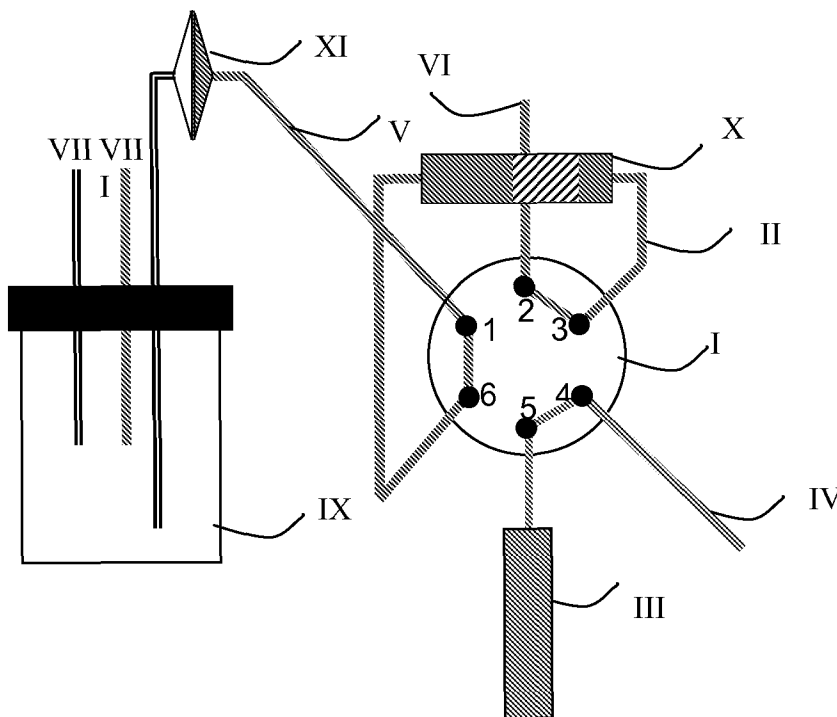


Abb. 2e









-  Reaktionsgemisch
-  Eluent
-  Hilfsgas
-  Spülflüssigkeit
-  Zielprodukt
-  Flussrichtung

Abb. 2f

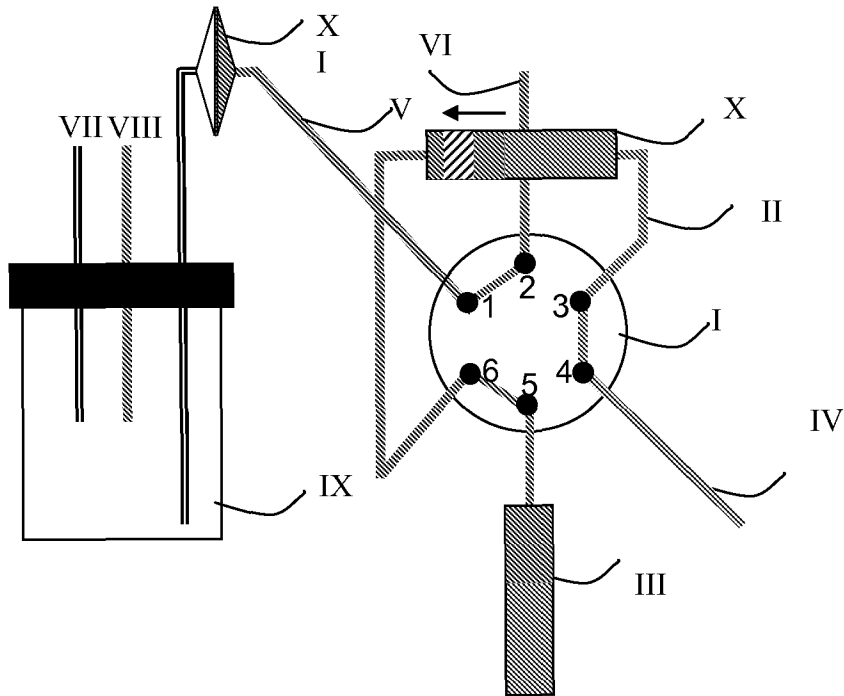
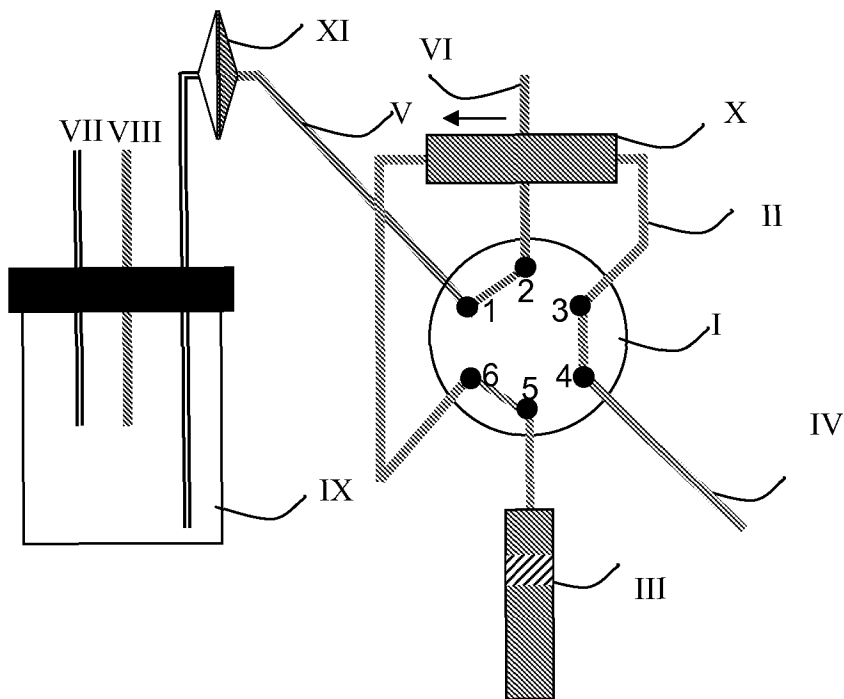


Abb. 2g









-  Reaktionsgemisch
-  Eluent
-  Hilfsgas
-  Spülflüssigkeit
-  Zielprodukt
-  Flussrichtung

Abb. 2h

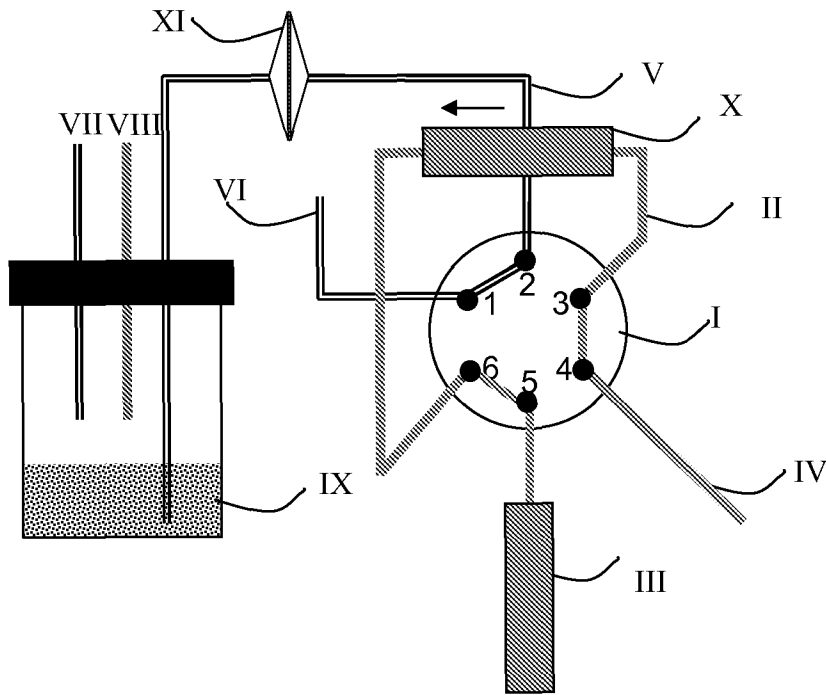








Abb. 3a

-  Reaktionsgemisch
-  Eluent
-  Hilfsgas
-  Spülflüssigkeit
-  Zielprodukt
-  Flussrichtung

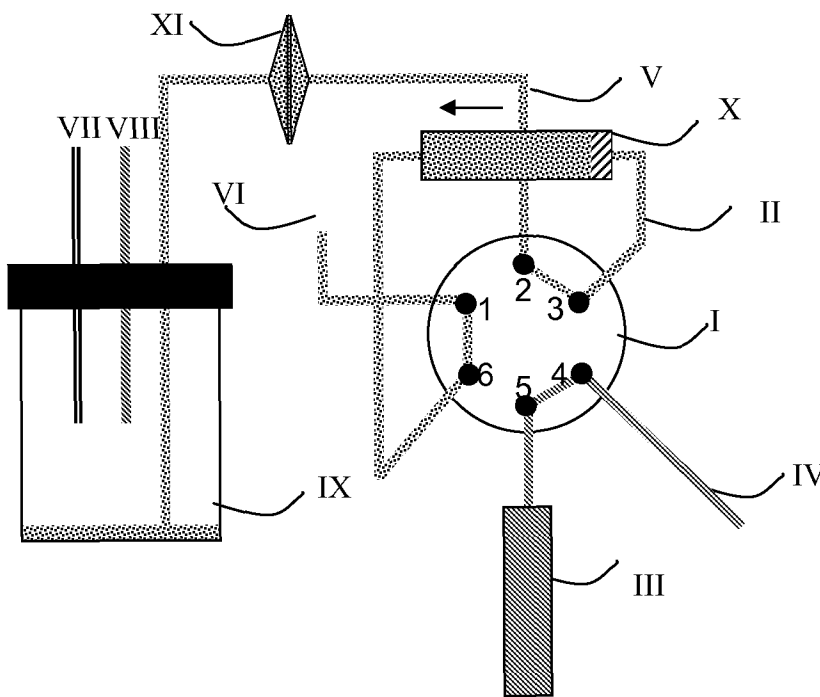


Abb. 3b

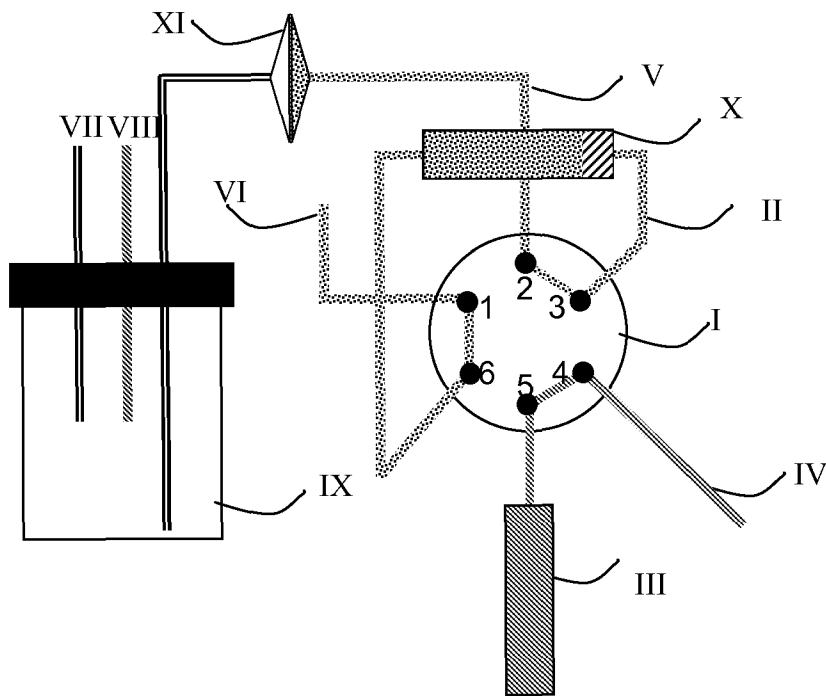








Abb. 3c

-  Reaktionsgemisch
-  Eluent
-  Hilfsgas
-  Spülflüssigkeit
-  Zielprodukt
-  Flussrichtung

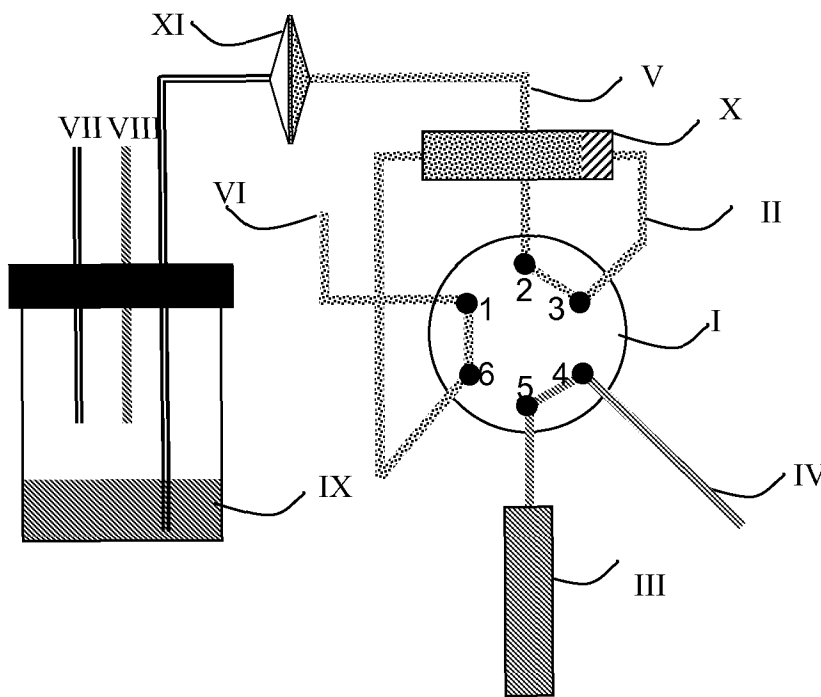


Abb. 3d



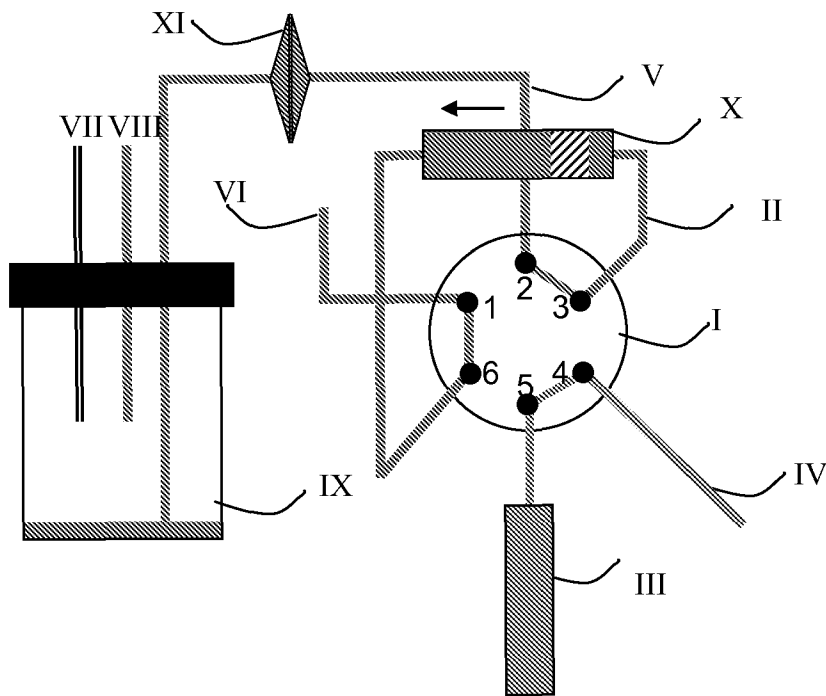
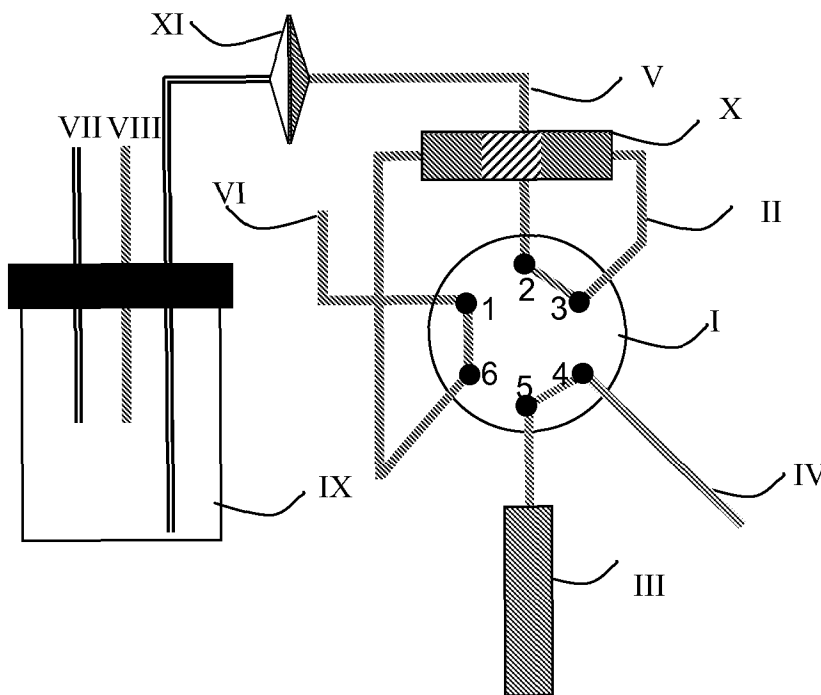


Abb. 3e



- Reaktionsgemisch
- Eluent
- Hilfsgas
- Spülflüssigkeit
- Zielprodukt
- Flussrichtung

Abb. 3f

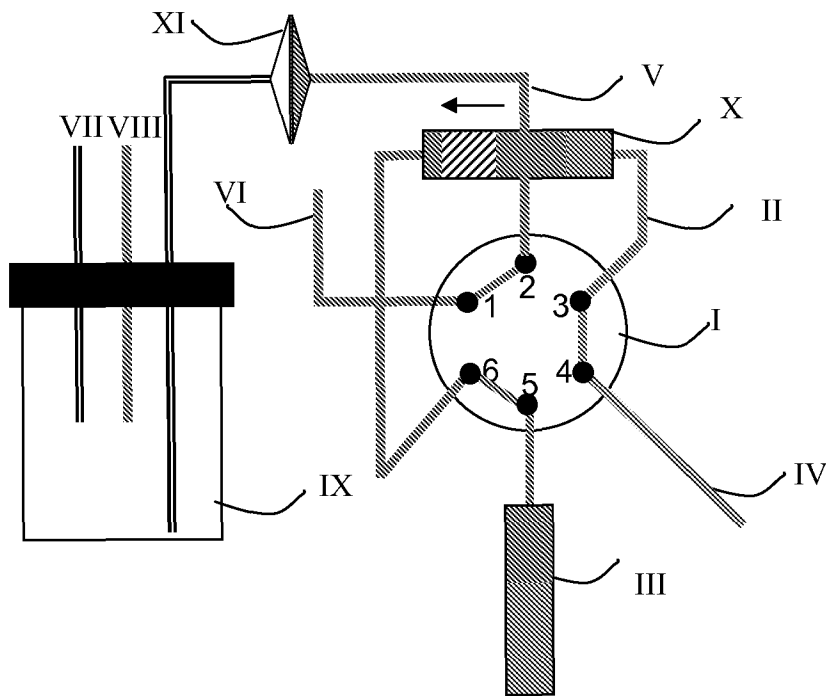








Abb. 3g

-  Reaktionsgemisch
-  Eluent
-  Hilfsgas
-  Spülflüssigkeit
-  Zielprodukt
-  Flussrichtung

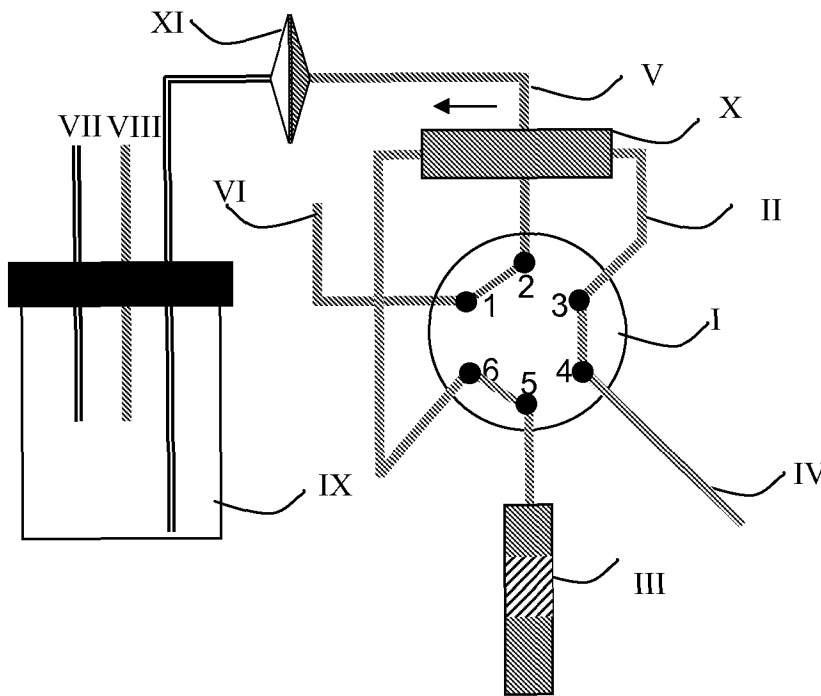
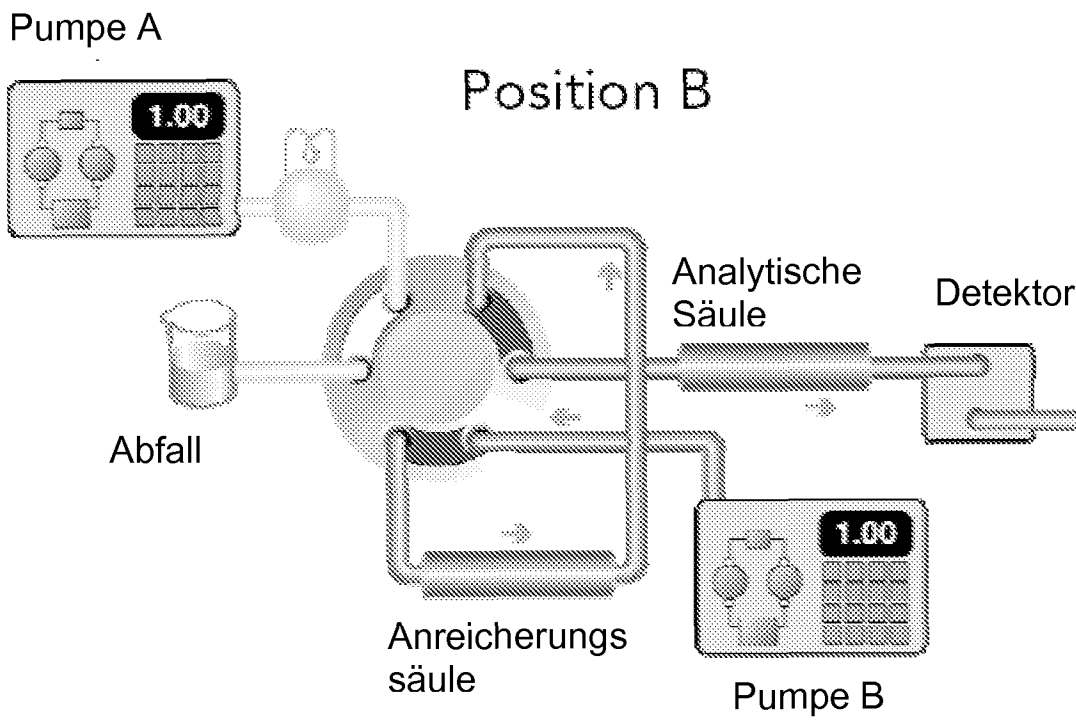
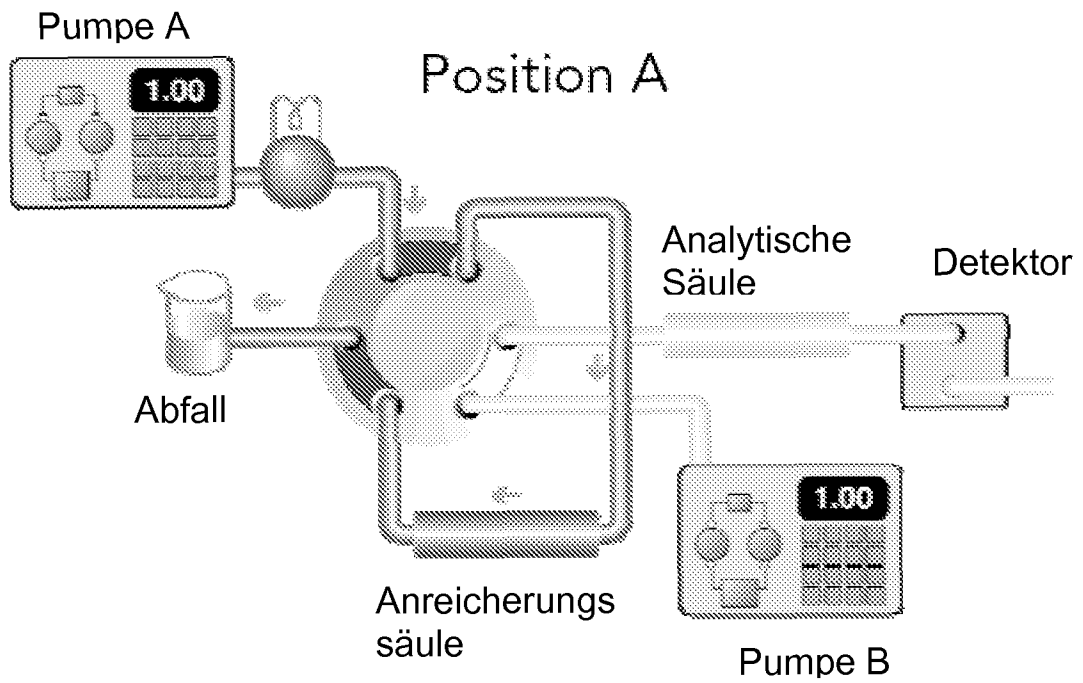
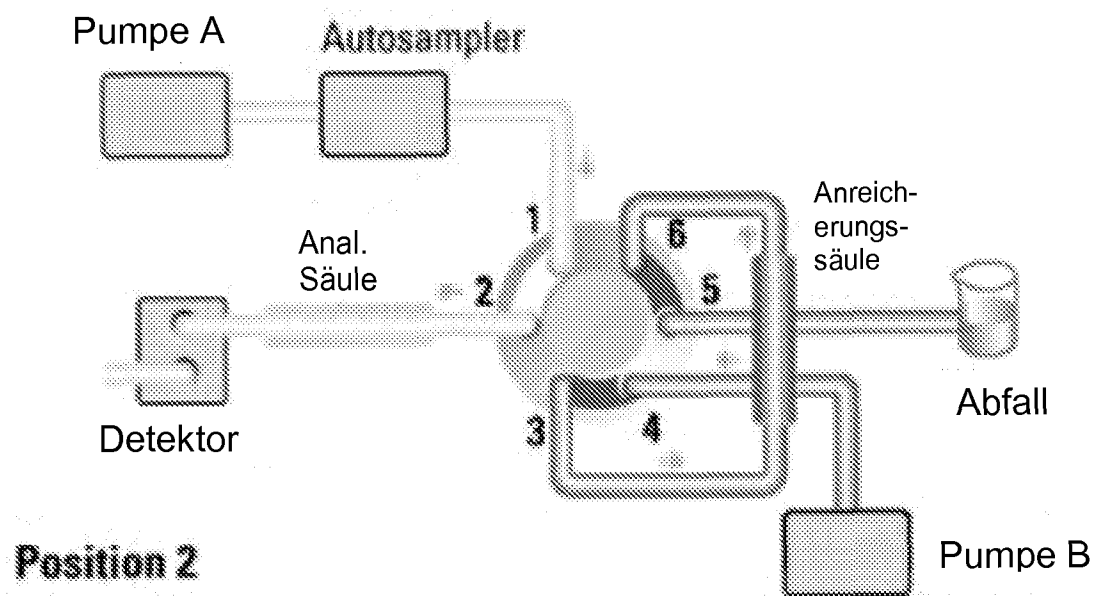
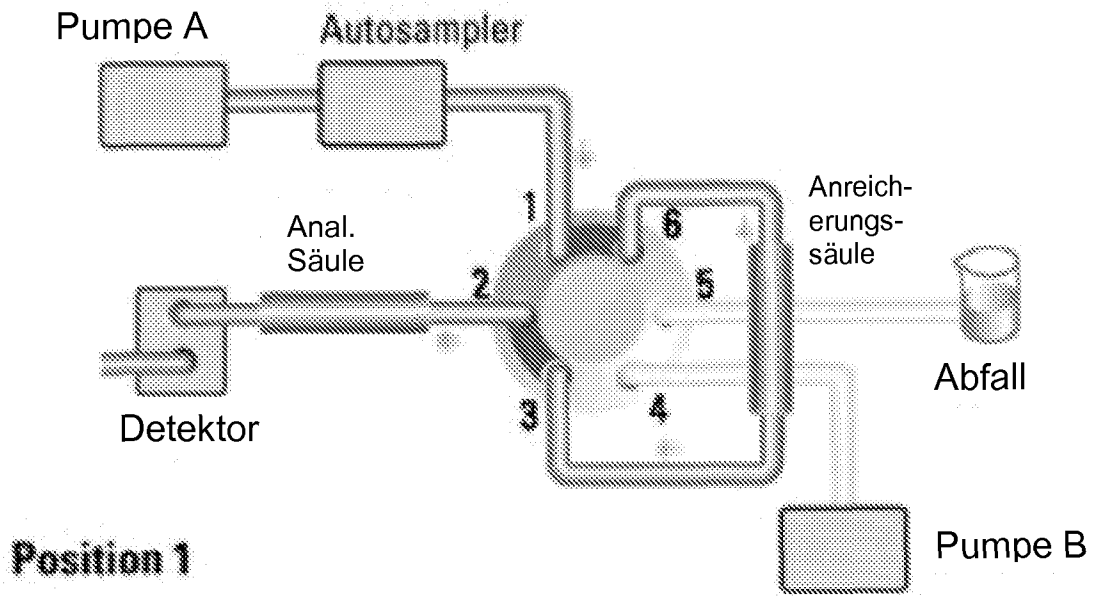


Abb. 3h



Stand der Technik

Abb. 4



Stand der Technik

Abb. 5

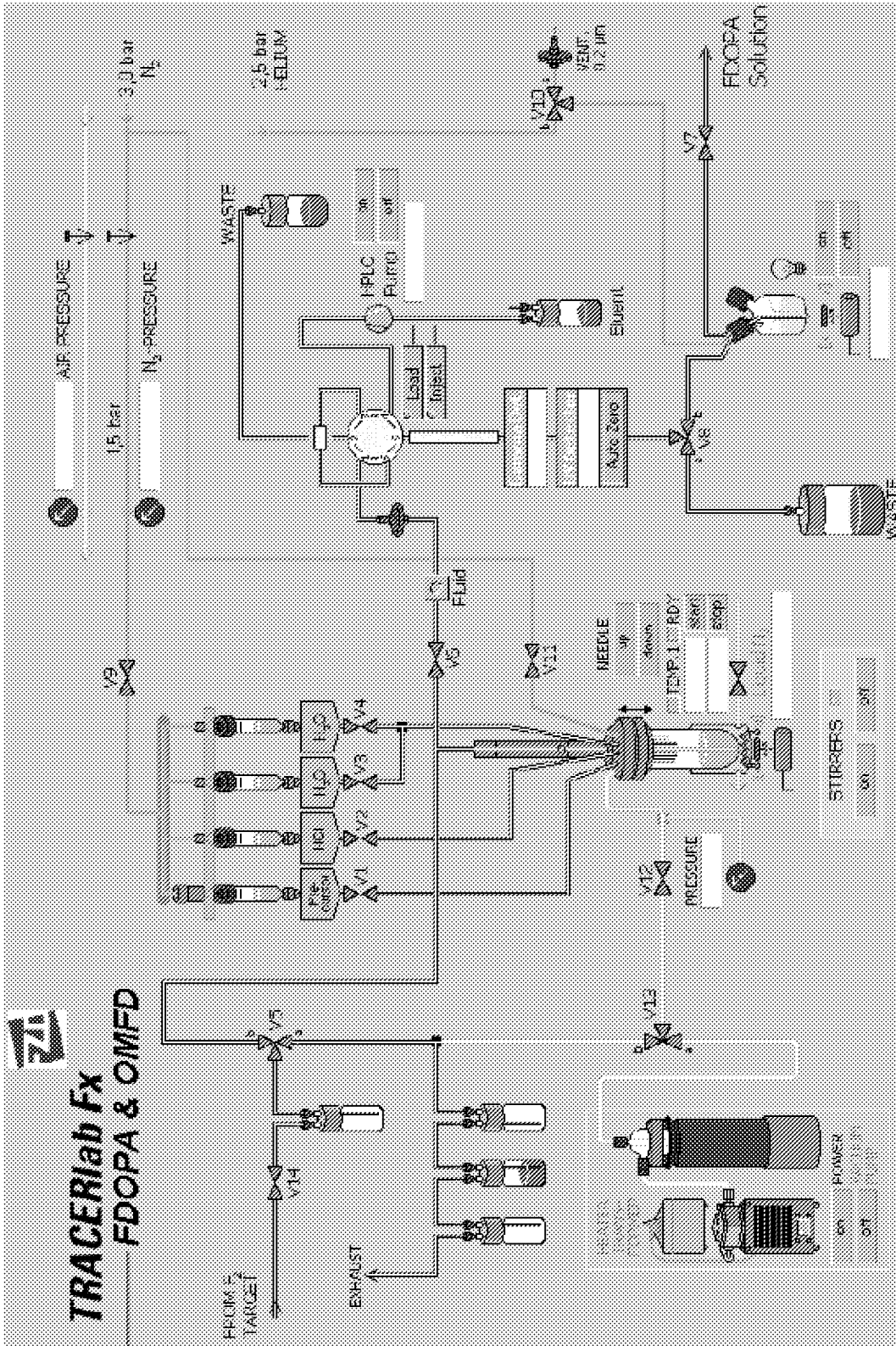
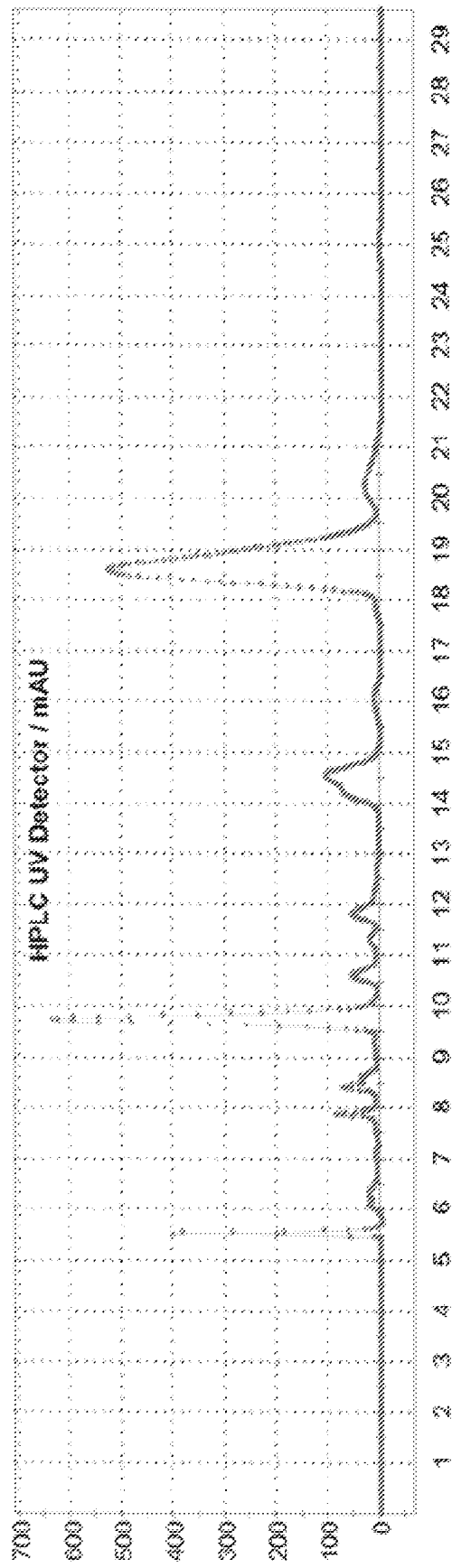
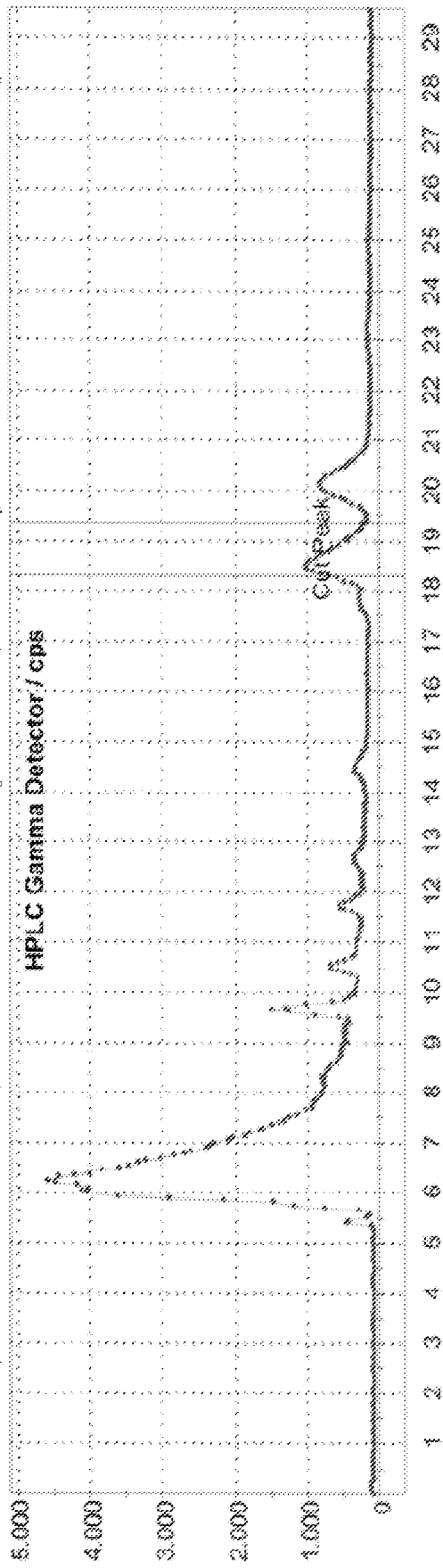


Abb. 6



Stand der Technik

Abb. 7

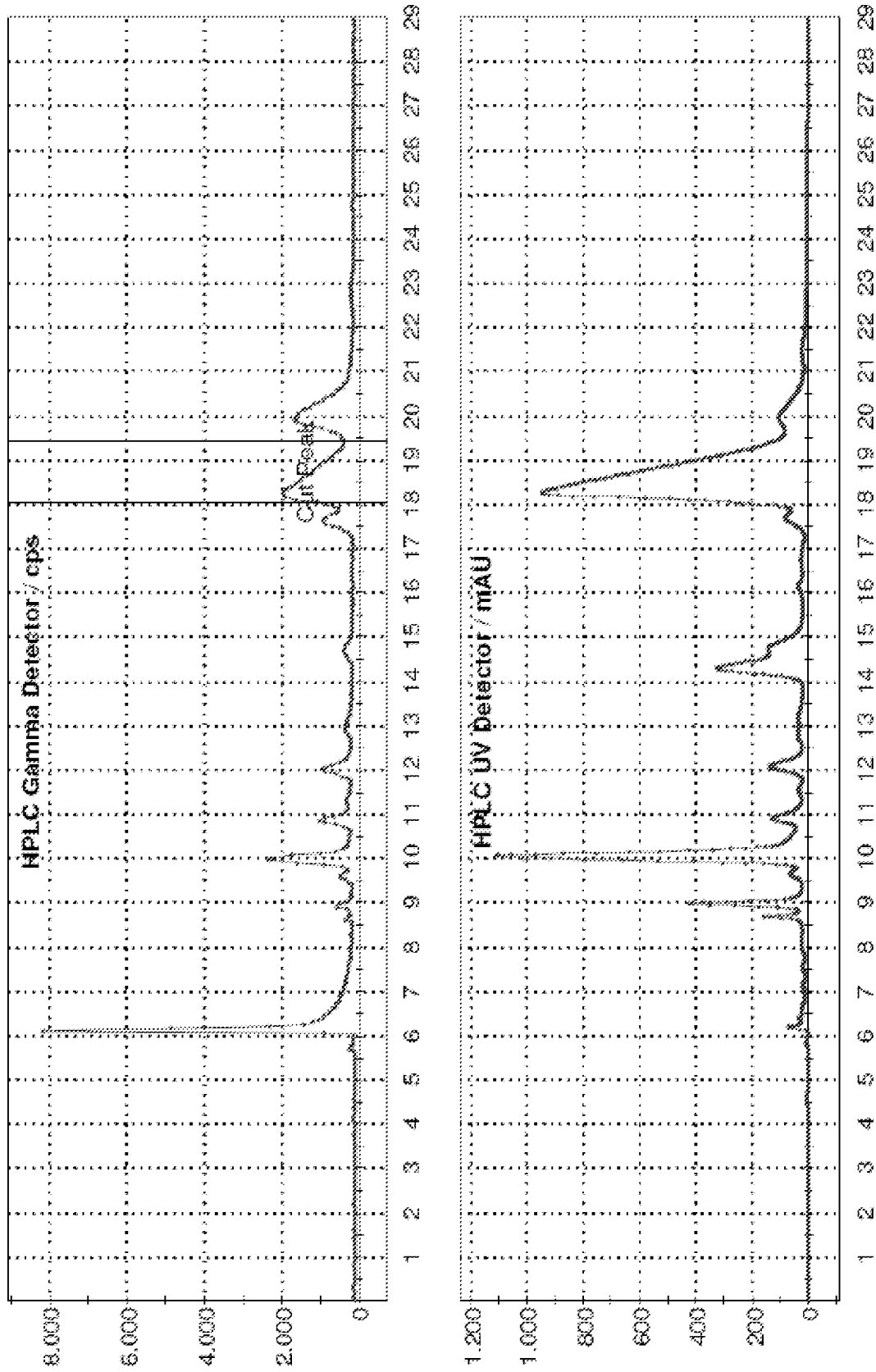
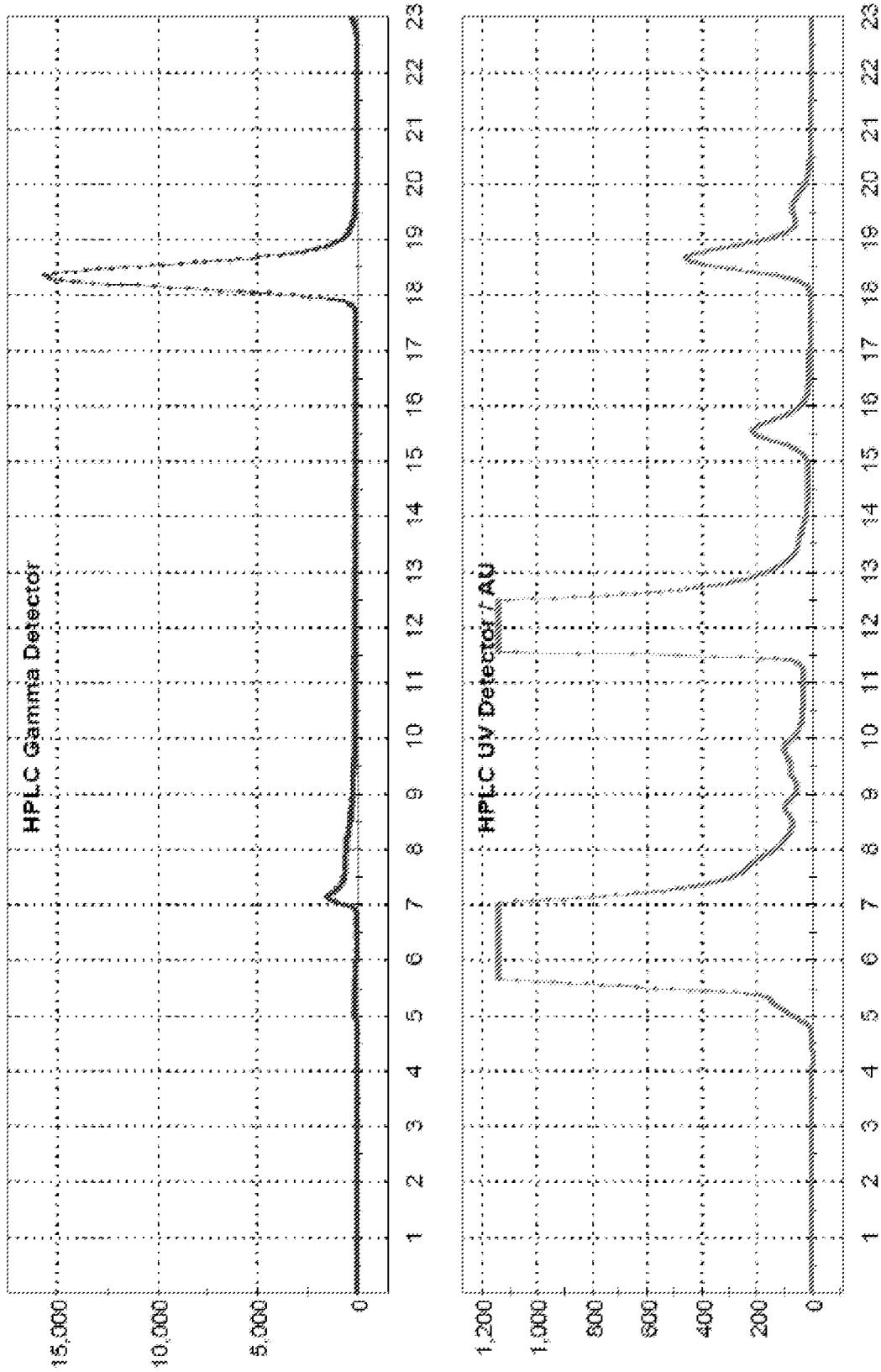


Abb. 8



Stand der Technik

Abb. 9



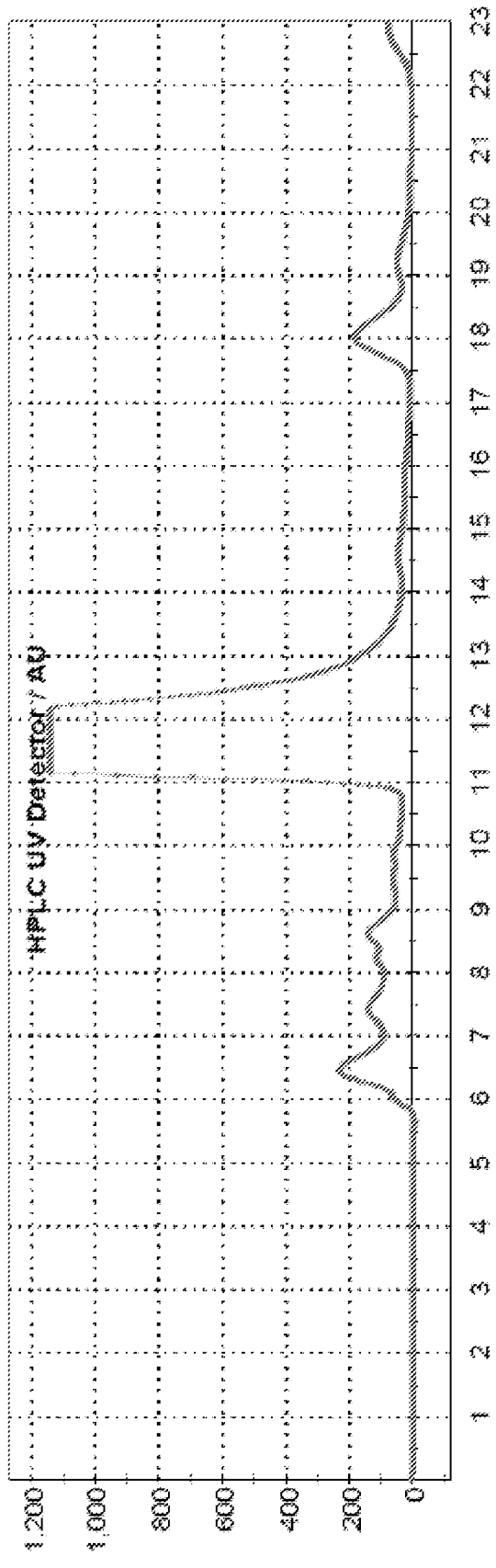
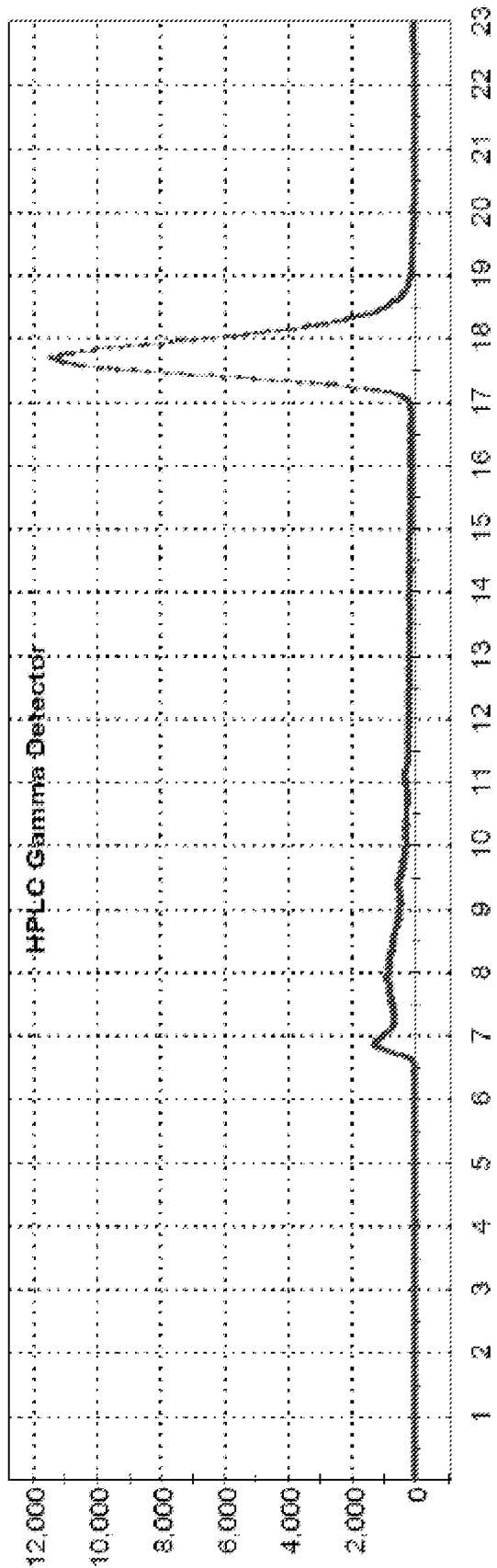
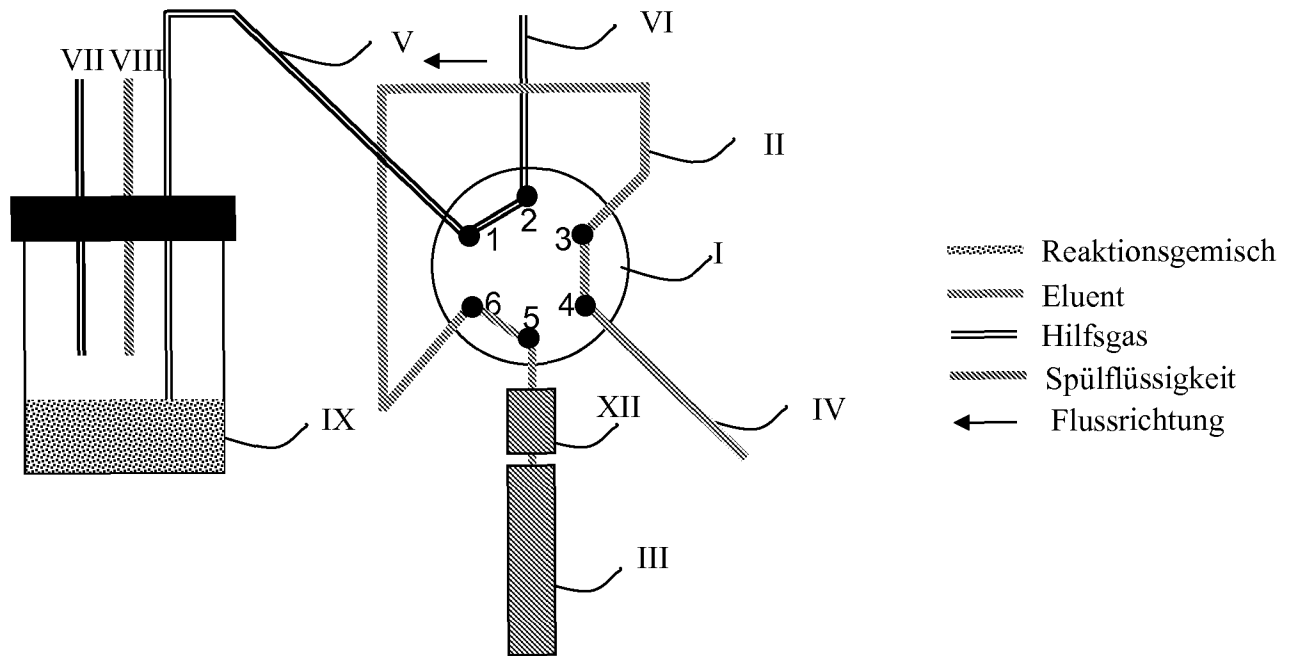


Abb. 10



Stand der Technik

Abb. 11

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/DE2010/050005

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
INV. B01D15/32 C07B59/00  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
B01D C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/133732 A1 (ADVANCED ACCELERATOR APPLIC [FR]; ABX GMBH [DE]; TADINO VINCENT [FR];) 21 December 2006 (2006-12-21) page 14, line 5 - line 17; claims 1-21; example 2  ----- -/--	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  19 July 2010	Date of mailing of the international search report  27/07/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Kleidernigg, Oliver

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/DE2010/050005

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LAMPRECHT G ET AL: "Enantioselective analysis of (R)- and (S)-atenolol in urine samples by a high-performance liquid chromatography column-switching setup" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B : BIOMEDICAL APPLICATIONS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL LNKD- DOI:10.1016/S0378-4347(00)00080-3, vol. 740, no. 2, 1 April 2000 (2000-04-01) , pages 219-226, XP004195013 ISSN: 0378-4347 Seiet 219, rechte Spalte, Zeile 5 - Seite 220, linke Spalte, Zeile 9; Seite 220, rechte Spalte, Zeilen 11-43; Figur 1; -----	1-11
A	US 2004/180449 A1 (HAMSTRA ALAN J [US] ET AL) 16 September 2004 (2004-09-16) paragraph [0045]; claims 1-15 -----	1-11

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DE2010/050005

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006133732	A1	21-12-2006	NONE
US 2004180449	A1	16-09-2004	NONE

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P0808-WO	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/DE2010/050005	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 05/02/2010	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 05/02/2009
Anmelder  FORSCHUNGSZENTRUM DRESDEN – ROSSENDORF E.V.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** beruht die internationale Recherche auf

- der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde  
 einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache \_\_\_\_\_, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

- b.  Dieser internationale Recherchenbericht wurde erstellt unter Berücksichtigung der **Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers**, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 43.6bis. (a)).
- c.  Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** siehe Feld Nr. I.

2.  **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld Nr. II).

3.  **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld Nr. III).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.  
 wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.  
 wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der **Zeichnungen**

- a. ist folgende Abbildung der **Zeichnungen** mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 4/19  
 wie vom Anmelder vorgeschlagen  
 wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.  
 wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
- b.  wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2010/050005

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. B01D15/32 C07B59/00

ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

B01D C07B

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>WO 2006/133732 A1 (ADVANCED ACCELERATOR APPLIC [FR]; ABX GMBH [DE]; TADINO VINCENT [FR];) 21. Dezember 2006 (2006-12-21) Seite 14, Zeile 5 - Zeile 17; Ansprüche 1-21; Beispiel 2</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-11

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen  Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
19. Juli 2010	27/07/2010
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Kleidernigg, Oliver

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	LAMPRECHT G ET AL: "Enantioselective analysis of (R)- and (S)-atenolol in urine samples by a high-performance liquid chromatography column-switching setup" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B : BIOMEDICAL APPLICATIONS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL LNKD- DOI:10.1016/S0378-4347(00)00080-3, Bd. 740, Nr. 2, 1. April 2000 (2000-04-01) , Seiten 219-226, XP004195013 ISSN: 0378-4347 Seiet 219, rechte Spalte, Zeile 5 - Seite 220, linke Spalte, Zeile 9; Seite 220, rechte Spalte, Zeilen 11-43; Figur 1; -----	1-11
A	US 2004/180449 A1 (HAMSTRA ALAN J [US] ET AL) 16. September 2004 (2004-09-16) Absatz [0045]; Ansprüche 1-15 -----	1-11



**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2010/050005

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006133732	A1	21-12-2006	KEINE
US 2004180449	A1	16-09-2004	KEINE