

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 747**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)

C07H 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2005 PCT/GB2005/004448**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.06.2006 WO06067366**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2005 E 05814407 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 1843792**

54 Título: **Estabilización de precursores de radiofármacos**

30 Prioridad:

22.12.2004 GB 0428020

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

01.06.2017

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE AS (50.0%)
Nycoveien 2 PO Box 4220 Nydalen
0401 Oslo, NO y
GE HEALTHCARE LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**WICKSTROM, LILL TORILD;
VELD, DIRK IN'T;
OSBORN, NIGEL JOHN;
GRIGG, JULIAN y
WILSON, ANTHONY**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 614 747 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Estabilización de precursores de radiofármacos

La presente invención se refiere a un método para mejorar la estabilidad de derivados de azúcar no fluorados, y en particular derivados de glucosa que se usan como precursores para la producción de derivados de azúcar radiofluorados para usar en procedimientos de imagenología in vivo, tales como tomografía por emisión de positrones (PET). La invención incluye además formulaciones de derivados de azúcar no fluorados, y cajas para aparatos de síntesis automática que comprenden las mismas.

Los derivados de azúcar no fluorados, tales como la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanosulfonil-β-D-manopiranososa (conocida normalmente como triflato de manosa) actualmente se suministran en el comercio en forma de polvos secos y es necesario almacenarlos a temperaturas inferiores a la ambiente para asegurar la estabilidad a lo largo de un periodo de tiempo razonable, la vida en anaquel del triflato de manosa en polvo seco es 6 meses a 5°C. En el contexto de un sistema de radiofluoración automático tal como TracerLab MX (Coincidence Technologies), esto significa que el triflato de manosa debe almacenarse por separado de otros reactivos y el operario debe montarlos en la caja antes de ejecutar el procedimiento de radiofluoración. Por lo tanto, existe la necesidad de un método para mejorar la estabilidad de derivados de azúcar no fluorados tales como el triflato de manosa para mejorar la vida en anaquel y preferiblemente permitir el almacenamiento a temperatura ambiente, por ejemplo, en el mismo envase que otros reactivos o como parte de una caja premontada.

Los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que almacenando un derivado de azúcar no fluorado, tal como triflato de manosa en un disolvente orgánico en lugar de en forma de un polvo seco, mejora la estabilidad. Esto va en contra de las expectativas, ya que se esperaría que normalmente la degradación ocurriera más rápidamente en solución. La presentación de un derivado de azúcar no fluorado, tal como triflato de manosa en un disolvente orgánico tiene la ventaja adicional de que, estando ya en solución, se puede evitar la disolución del derivado de azúcar no fluorado, tal como el triflato de manosa, antes de llevar a cabo la radiofluoración, lo cual puede ser particularmente ventajoso en una operación de radioquímica automática.

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un método para mejorar la estabilidad de un derivado de azúcar no fluorado, que comprende almacenar dicho derivado de azúcar no fluorado en un disolvente en un envase sellado.

El disolvente usado en el método puede ser un disolvente aprótico (como se define con más detalle más adelante) o un disolvente prótico. Los disolventes próticos adecuados incluyen alcoholes C₁₋₈, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, acetona u octanol. El disolvente usado puede estar seco, que significa que tiene un contenido de agua de 10000 ppm o menos, adecuadamente 1000 ppm o menos, más adecuadamente menos de 600 ppm, y preferiblemente menos de 100 ppm.

En un aspecto de la invención, es ventajoso que el derivado de azúcar no fluorado se almacene en el mismo disolvente que se usará posteriormente en la reacción de fluoración. Esto evita la etapa extra de separación del disolvente antes de fluoración. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para mejorar la estabilidad de un derivado de azúcar no fluorado, que comprende almacenar dicho derivado de azúcar no fluorado en un disolvente prótico en un envase sellado.

Los disolventes apróticos adecuados para este propósito incluyen acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, sulfolano y N-metilpirrolidinona. Sin embargo, se ha encontrado que el acetonitrilo es un disolvente particularmente adecuado para el almacenamiento. El disolvente aprótico usado puede estar seco, que significa que tiene un contenido de agua de 1000 ppm o menos, adecuadamente menos de 600 ppm, y preferiblemente menos de 100 ppm. En una realización alternativa de la invención, el disolvente aprótico puede tener un contenido de agua entre 1000 ppm y 50000 ppm, adecuadamente un contenido de agua de 1000 ppm a 15000 ppm, más adecuadamente de 1500 ppm a 7000 ppm o de 1800 ppm a 7000 ppm, y más adecuadamente de 1500 ppm a 7000 ppm o de 1800 ppm a 2500 ppm. El uso de un disolvente aprótico con dicho contenido de agua controlado tiene la ventaja añadida de que el derivado de azúcar no fluorado se puede presentar en solución con el contenido de agua óptimo para llevar a cabo una posterior reacción de radiofluoración, evitando así la necesidad de ajustar el contenido de agua, por ejemplo, mediante una etapa de secado o por adición de agua o disolvente adicional.

Como se usa en la presente memoria, el término "ppm", cuando se describe el contenido de agua de un disolvente dado significa µgramos de agua/gramo.

Adecuadamente, el derivado de azúcar no fluorado está presente en el disolvente, adecuadamente un disolvente aprótico en una concentración adecuada para llevar a cabo una reacción de radiofluoración posterior, por ejemplo, de 0,1 mg/ml a 50 mg/ml, más adecuadamente de 5 mg/ml a 25 mg/ml, incluso más adecuadamente de 10 mg/ml a 18 mg/ml. En una realización particular, el derivado de azúcar no fluorado está presente en el disolvente, adecuadamente un disolvente aprótico en una concentración de 15 mg/ml. En una realización adicional, el derivado de azúcar no fluorado está presente en el disolvente, adecuadamente un disolvente aprótico en una concentración de 17,5 a 21,5 mg/ml.

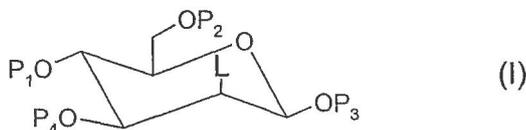
Los envases sellados adecuados son aquellos que no interactúan con el disolvente o con el derivado de azúcar no fluorado, opcionalmente permiten el mantenimiento de la integridad estéril, más opcionalmente un gas inerte en el espacio de cabeza (p. ej., nitrógeno o argón), mientras que también permiten opcionalmente la adición y extracción de soluciones mediante jeringa. Dichos envases incluyen frascos, ampollas y viales herméticos a líquidos o herméticos a gases, proporcionándose el sellado mediante un cierre hermético a líquidos o hermético a gases tales como una tapa, tapón o septo. Un envase de este tipo preferido es un vial sellado con septo, en donde el cierre hermético a gases se pliega con un precinto superior (típicamente de aluminio). Dichos envases tienen la ventaja adicional de que el cierre puede aguantar el vacío si se desea, por ejemplo, cambiar el gas del espacio de cabeza o desgasificar las soluciones y puede aguantar una sobrepresión, por ejemplo, para ayudar a retirar la solución del envase.

Usando los métodos descritos en la presente memoria, el derivado de azúcar no fluorado se puede almacenar durante periodos prolongados de 2 días o más, por ejemplo hasta 18 meses, adecuadamente hasta 6 meses, más adecuadamente durante hasta 8 semanas, a temperatura ambiente o inferior, por ejemplo de -10°C a 35°C , adecuadamente de 10°C a 35°C . Como se ha mencionado antes, el almacenamiento a temperatura ambiente es particularmente conveniente.

Alternativamente, se proporciona una formulación de un derivado de azúcar no fluorado que comprende dicho derivado de azúcar no fluorado, y un disolvente en un envase sellado como se ha descrito en lo que antecede. El disolvente presente en la formulación puede ser un disolvente aprótico o un disolvente prótico como se ha descrito antes.

Alternativamente, se proporciona una formulación de un derivado de azúcar no fluorado que comprende dicho derivado de azúcar no fluorado y un disolvente aprótico en un envase sellado como se ha descrito en lo que antecede.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "derivado de azúcar no fluorado" se refiere a un azúcar polisacárido, oligosacárido, disacárido o monosacárido en el que uno de los grupos OH se sustituye por un grupo lábil y los otros grupos OH del azúcar están cada uno opcionalmente protegidos con un grupo protector adecuado. Dichos derivados de azúcar no fluorados son adecuadamente derivados de monosacáridos tales como glucosa, fructosa, ribosa, arabinosa, manosa o galactosa, lo más adecuadamente derivados de glucosa. Los derivados de azúcar no fluorados particulares usados en la invención son los de fórmula (I):



en donde L es un grupo lábil y P₁ a P₄ son cada uno un grupo protector acilo. Los grupos protectores adecuados que pueden estar presentes en los derivados de azúcar no fluorados usados en la invención son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en "Protecting Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, publicado por John Wiley & Sons Inc. El grupo protector particular elegido dependerá del procedimiento previsto para preparar el producto fluorado pero, por ejemplo, los grupos hidroxilo se pueden proteger por conversión a ésteres de alquilo o aromáticos, por ejemplo, por reacción con un cloruro de alcanoilo tal como cloruro de acetilo. Alternativamente, los grupos hidroxilo se pueden convertir en éteres, por ejemplo éteres de alquilo o bencilo. Los grupos protectores P₁ a P₄ son cada uno un grupo acilo.

Los grupos lábiles adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen arilsulfonatos tales como toluenosulfonato, halogenoalquilsulfonatos y alquilsulfonatos tales como metanosulfonato. Sin embargo, se prefiere en particular que el grupo lábil sea un grupo trifluorometanosulfonato (triflato).

Un derivado de azúcar no fluorado particularmente preferido es la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanosulfonil-β-D-manopiranososa, normalmente denominado "triflato de manosa". El triflato de manosa es un derivado de azúcar no fluorado disponible en el comercio que se usa como un precursor para la síntesis de 2-[¹⁸F]fluoro-D-glucosa ([¹⁸F]FDG) a través del intermedio protegido 2-fluoro-1,3,4,6-tetra-O-acetil- D-glucosa (tetraacetilfluorodesoxiglucosa o pFDG).

Como será evidente para un experto en la técnica, una formulación según la invención puede contener opcionalmente ingredientes adicionales tales como tampones; solubilizantes farmacéuticamente aceptables (p. ej., ciclodextrinas o tensioactivos tales como Pluronic, Tween o fosfolípidos); estabilizantes farmacéuticamente aceptables o antioxidantes (tales como ácido ascórbico, ácido gentísico o ácido *para*-amino benzoico). Y dichos ingredientes se pueden añadir como parte de un método según la invención. Sin embargo, la presencia de dichos ingredientes se evita cuando sea posible, de modo que el derivado de azúcar radiofluorado se pueda producir en una forma tan pura como sea posible para el posterior uso en un procedimiento de imagenología in vivo. Por lo tanto, en las formulaciones y métodos descritos en la presente memoria, el derivado de azúcar no fluorado y el disolvente están presentes en un envase sellado sin otros ingredientes.

5 Los radiomarcadores, como la [¹⁸F]FDG ahora se preparan a menudo en un aparato de radiosíntesis automática usando procedimientos químicos de radiofluoración nucleófila con ¹⁸F⁻, basados en el reactivo Kryptofix™ 2.2.2. Hay varios ejemplos de dicho aparato disponibles en el comercio, que incluyen Tracerlab MX (Coincidence Technologies SA) y Tracerlab FX (Nuclear Interface GmbH). Dichos aparatos normalmente comprenden una caja, normalmente

10 Una formulación de un derivado de azúcar no fluorado como se describe en la presente memoria se puede alojar en una caja desechable o desmontable diseñada para usar con el aparato de síntesis automática. Por lo tanto, la invención proporciona además una caja para un aparato de síntesis automática que comprende una formulación de un derivado de azúcar no fluorado que comprende dicho derivado de azúcar no fluorado y un disolvente en un envase sellado, como se ha descrito en lo que antecede. Como se demuestra en la presente memoria, la mejor

15 estabilidad del derivado de azúcar no fluorado cuando se almacena como una formulación de acuerdo con la invención, significa que la caja se puede proporcionar completa con todos los reactivos necesarios para la reacción de fluoración, excepto el fluoruro radiactivo, y el casete se puede almacenar a temperatura ambiente evitando así la necesidad de refrigeración.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, en los que se usan las siguientes abreviaturas:

MT o triflato de manosa: 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanosulfonil-β-D-manopiranososa

20 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

IR: espectrometría infrarroja

UV: ultravioleta

RCP: pureza radioquímica

pFDG: 2-fluoro-1,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucosa

25 Ejemplo 1: Estabilidad del triflato de manosa en acetonitrilo seco

Con respecto a las figuras:

Figura 1: Cromatograma de HPLC-UV del triflato de manosa de ABX (material sólido) al inicio.

Figura 2: Cromatograma de HPLC-UV del triflato de manosa de ABX (disuelto en acetonitrilo) al inicio.

30 Figura 3: Cromatograma de HPLC-UV del triflato de manosa de ABX (material sólido) almacenado durante 2 semanas a 50°C.

Figura 4: Cromatograma de HPLC-UV del triflato de manosa de ABX (disuelto en acetonitrilo) almacenado durante 2 semanas a 50°C.

Materiales:

Acetonitrilo (MeCN): VWR/Merck, 4L, contenido de agua aproximadamente 600 ppm.

35 Triflato de manosa ABX: Unidades de 1 g de calidad ultrapura,

Viales: viales de vidrio de 5 ml Fiolax (13 mm), Munnerstaedter.

Tapones: West 4432/50 gris 13 mm, recubiertos con teflón.

Tapas: Helvoet Pharma

Procedimiento experimental

40 Los viales de vidrio que se van a usar se secan antes de usar en un esterilizador con calor Lytzen a 210°C durante 5 horas. Los tapones no se tratan de ninguna forma.

Se pesaron 2,0 g de triflato de manosa en un matraz Erlenmeyer y se disolvieron en 133 ml de acetonitrilo seco para dar una solución de acetonitrilo en una campana de extracción. La disolución era rápida, el sólido desaparecía en cuanto se ponía en contacto con el acetonitrilo.

45 Dispensación:

Esta solución se dispensó usando una probeta de vidrio de 10 ml en muestras en viales de aproximadamente 4,2-4,4 ml.

También se prepararon muestras de control de triflato de manosa (sin disolvente) bajo aire y bajo nitrógeno.

- 5 Las unidades cargadas y tapadas se mantuvieron almacenadas a 25°C y 50°C en cámaras térmicamente controladas durante periodos de tiempo fijados en cuyos “tiempos de extracción de muestra” se retiraba un vial del almacenamiento y se sometía al ensayo indicado a continuación.

Métodos de ensayo usados:

Métodos no radiactivos (frío) llevados a cabo:

- Aspecto/ensayo organoléptico, en todos los tiempos de extracción de muestra
- 10 Pureza por HPLC-UV, en todos los tiempos de extracción de muestra
- RMN ¹⁹F, en todos los tiempos de extracción de muestra
- Análisis del contenido de agua, en el tiempo cero.

- 15 Método de HPLC: columna de gel de sílice con octadecilsililo (5 µm) (Hichrom Nucleosil 100- 5C18), temperatura 25°C; volumen de inyección 20 µl; fase móvil de gradiente de agua:acetonitrilo, 1 ml/min. Detección por espectrofotómetro a 220 nm.

- 20 Métodos radiactivos (caliente) llevados a cabo: Radiomarcaje con ¹⁸F⁻ en un reactor de carbono vítreo (en todos los tiempos de extracción de muestra). Cada muestra seca de triflato de manosa (20 mg) se disolvió en acetonitrilo seco (1,6 ml). Para el triflato de manosa almacenado en acetonitrilo, se extrajo una parte alícuota (3,3 ml) y se diluyó a 4,0 ml con acetonitrilo y se usaron 1,6 ml de esta solución en el ensayo de radiomarcaje. Para las muestras tomadas después de 2 semanas de almacenamiento a 50°C, se usó una muestra de 1,6 ml de solución de triflato de manosa directamente sin dilución adicional. En todos los casos, el radiomarcaje se llevó a cabo después de secado de una solución de ¹⁸F de Kryptofix 2.2.2 (19,4 mg), carbonato potásico (41,0 mg), acetonitrilo (0,32 ml) y agua (0,04 ml) durante 4 min a 80°C antes de añadir la solución de ensayo de triflato de manosa en acetonitrilo. La reacción de marcaje se llevó a cabo a 80°C durante 4 minutos en un reactor de carbono vítreo.

- 25 Resultados:

Las señales de HPLC-UV para el experimento de control de triflato de manosa sólido y la solución en acetonitrilo de triflato de manosa se muestran en las figuras 1 y 2 respectivamente. El triflato de manosa eluye a 32,5 minutos.

- 30 Después de 2 semanas de almacenamiento a 50°C, todas las muestras de triflato de manosa almacenadas en forma de polvo seco eran negras y olían fuertemente a ácido acético. No se intentó el radiomarcaje, el IR mostraba que el material ya no era triflato de manosa. La señal de HPLC-UV se muestra en la figura 3, no se detectó triflato de manosa.

Sin embargo, después de 2 y 4 semanas de almacenamiento a 50°C, las soluciones en acetonitrilo eran todavía incoloras y parecían inalteradas. Los resultados del HPLC-UV mostraban un pico indicando que no había degradación del MT (figura 4).

- 35 Los resultados del radiomarcaje en el reactor de carbono vítreo en el tiempo cero y después de almacenamiento durante diferentes periodos a 50°C se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

Muestra	Tiempo de almacenamiento (semanas)	MT (mg)	Acetonitrilo (ml)	pFDG % RCP
Control (aire)	0	20	1,6	87
Control (aire)	0	20	1,6	86
Control (N ₂)	0	20	1,6	82
Control (N ₂)	0	20	1,6	93
MT/acetoneitrilo (15 mg/ml)	0	20	1,6	91
MT/acetoneitrilo (15 mg/ml)	0	20	1,6	92
MT/acetoneitrilo (15 mg/ml)	2	24	1,6	86
MT/acetoneitrilo (15 mg/ml)	2	24	1,6	85
MT/acetoneitrilo (15 mg/ml)	3	20	1,6	65
MT/acetoneitrilo (15 mg/ml)	3	20	1,6	90
MT/acetoneitrilo (15 mg/ml)	4	20	1,6	88
MT/acetoneitrilo (15 mg/ml)	4	20	1,6	90
MT/acetoneitrilo (15 mg/ml)	8	20	1,6	76
MT/acetoneitrilo (15 mg/ml)	8	20	1,6	95

Conclusión:

- 5 La combinación del buen marcaje y la buena estabilidad química por HPLC incluso después de 8 semanas a 50°C conduce a la conclusión de que se ha logrado una estabilización clara por disolución del MT en acetoneitrilo.

Ejemplo 2: Estabilidad del triflato de manosa en acetoneitrilo/agua

Usando un método similar al ejemplo 1, se evaluó la estabilidad del triflato de manosa en acetoneitrilo con agua a un nivel de aproximadamente 725, 1450 y 2500 ppm.

- 10 Los resultados del radiomarcaje en el reactor de carbono vítreo en el tiempo cero y después de almacenamiento durante diferentes periodos a 50°C se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Muestra	Contenido de agua de la solución de MT (ppm)	Tiempo de almacenamiento (semanas)	MT (mg)	Acetonitrilo/ agua (ml)	pFDG % RCP
MT/acetoneitrilo (15 mg/ml)	2435	0	20	1,6	90
MT/acetoneitrilo (15 mg/ml)	2435	0	20	1,6	78
MT/acetoneitrilo (15 mg/ml)	1402	0	20	1,6	93
MT/acetoneitrilo (15 mg/ml)	725	0	20	1,6	89

Muestra	Contenido de agua de la solución de MT (ppm)	Tiempo de almacenamiento (semanas)	MT (mg)	Acetonitrilo/ agua (ml)	pFDG % RCP
MT/acetonitrilo (15 mg/ml)	725	0	20	1,6	92
MT/acetonitrilo (15 mg/ml)	2499	2	20	1,6	91
MT/acetonitrilo (15 mg/ml)	2499	2	20	1,6	76
MT/acetonitrilo (15 mg/ml)	1450	2	20	1,6	94
MT/acetonitrilo (15 mg/ml)	1450	2	20	1,6	91
MT/acetonitrilo (15 mg/ml)	2524	4	20	1,6	96
MT/acetonitrilo (15 mg/ml)	2524	4	20	1,6	87
MT/acetonitrilo (15 mg/ml)	1470	4	20	1,6	87
MT/acetonitrilo (15 mg/ml)	1470	4	20	1,6	87

Ejemplo comparativo: Estabilidad del triflato de manosa en polvo seco

El triflato de manosa en polvo seco se almacenó en viales a diferentes temperaturas y durante periodos de tiempo diferentes.

5 Método de radiomarcaje

Se añadió una solución de carbonato potásico (41 mg de carbonato potásico en 40 µl de agua) en un reactor de carbono vítreo y después se añadió por separado una solución de kryptofix 222 (19,4 mg en 320 µl). Después se añadió una solución de 18-fluoruro en agua (0,05 ml) y la solución se secó por calentamiento a 80°C durante 4 min con un flujo de nitrógeno seco (a 0,3 litros/min). Después se añadió una solución de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanosulfonil-β-D-manopiranososa (20 mg en 1,6 ml de acetonitrilo seco) y la reacción se calentó durante 4 min adicionales a 80°C. Después la reacción se enfrió a 50°C y se retiró una muestra para el análisis por ITLC (cromatografía en capa fina instantánea) en láminas de aluminio de TLC con gel de sílice 60 F254, eluyendo con 95% de acetonitrilo, 5% de agua. La pureza radioquímica se calculó a partir de la relación de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanosulfonil-β-D-manopiranososa respecto al total del azúcar y el fluoruro libre (los únicos dos componentes de la reacción). Los resultados del radiomarcaje se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

Condiciones y tiempo de almacenamiento	% de RCP
0 días al aire	87
0 días al aire	86
1 día a temperatura ambiente en N ₂ seco	82

ES 2 614 747 T3

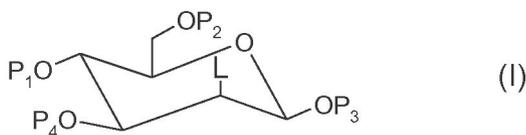
Condiciones y tiempo de almacenamiento	% de RCP
1 día a temperatura ambiente en N ₂ seco	93
127 días a 25°C al aire	1
5 días a 50°C al aire	5

Los datos apoyan la inestabilidad significativa del triflato de manosa a temperatura ambiente, que es mucho peor cuando se calienta a 50°C. El triflato de manosa se vuelve pronto negro a elevadas temperaturas y se hace cada vez más difícil de disolver en acetonitrilo.

5

REIVINDICACIONES

1.- Un método para mejorar la estabilidad de un derivado de azúcar de fórmula (I):



en donde L es un grupo lábil y P₁ a P₄ son cada uno un grupo protector acilo;

- 5 que comprende almacenar dicho derivado de azúcar en el disolvente acetonitrilo en un envase sellado.
- 2.- Un método según la reivindicación 1, en donde en el compuesto de fórmula (I), L es trifluorometanosulfonato.
- 3.- Un método según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el derivado de azúcar es la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanosulfonil-β-D-manopiranososa.
- 10 4.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el disolvente acetonitrilo tiene un contenido de agua de 1000 ppm o menos, adecuadamente menos de 600 ppm, preferiblemente menos de 100 ppm.
- 5.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el disolvente acetonitrilo tiene un contenido de agua entre 1000 ppm y 50000 ppm, adecuadamente un contenido de agua de 1000 ppm a 15000 ppm, más adecuadamente de 1500 ppm a 7000 ppm, todavía más adecuadamente de 1500 ppm a 2500 ppm.
- 15 6.- Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el envase sellado es un vial sellado con septo.
- 7.- Una formulación de un derivado de azúcar como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende dicho derivado de azúcar y disolvente acetonitrilo, en un envase sellado.
- 8.- Una formulación según la reivindicación 7, en donde el disolvente acetonitrilo tiene un contenido de agua de 1000 ppm o menos, adecuadamente menos de 600 ppm, preferiblemente menos de 100 ppm.
- 20 9.- Una formulación de un derivado de azúcar como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende dicho derivado de azúcar y disolvente acetonitrilo en un envase sellado, en donde el disolvente acetonitrilo tiene un contenido de agua entre 1000 ppm y 50000 ppm, adecuadamente un contenido de agua de 1000 ppm a 15000 ppm, más adecuadamente de 1500 ppm a 7000 ppm, todavía más adecuadamente de 1500 ppm a 2500 ppm.
- 25 10.- Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde dicho envase sellado es un vial sellado con septo.
- 11.- Una caja para un aparato de síntesis automática que comprende vías de fluido, un recipiente de reacción y puertos para recibir viales de reactivo, cartuchos de extracción en fase sólida opcionales, y además comprende una formulación de un derivado de azúcar según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10.

30

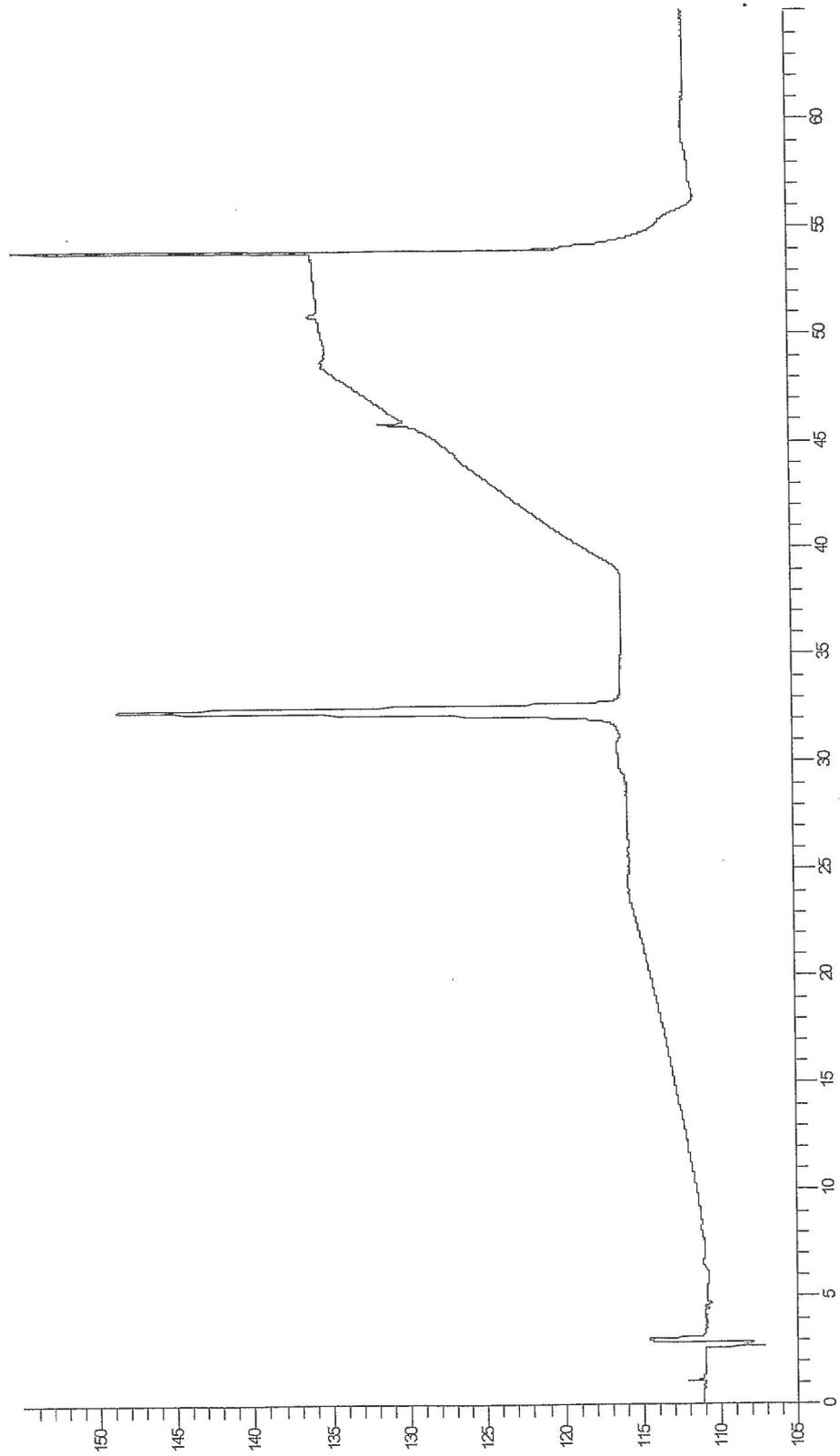


Figura 1

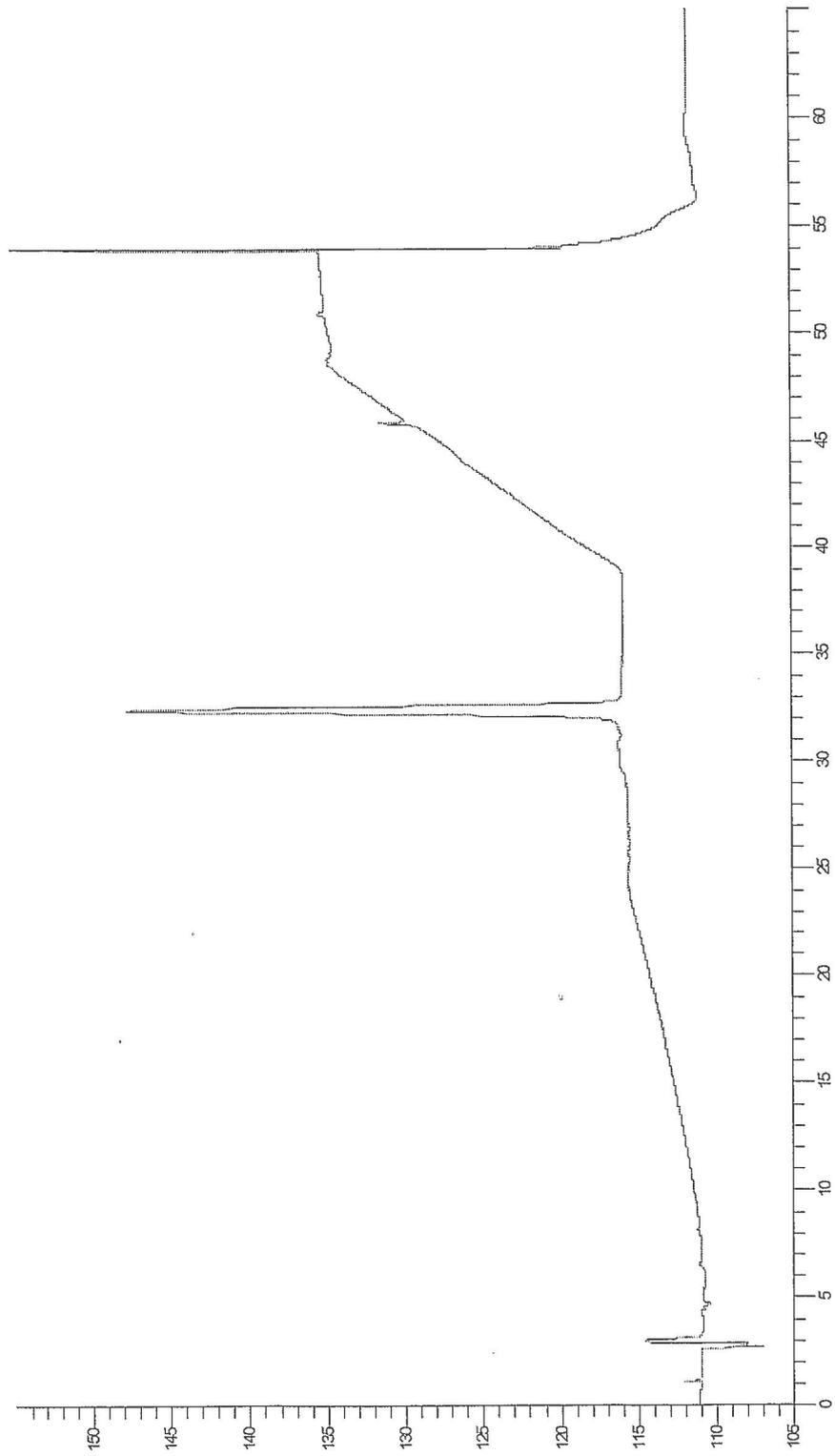


Figura 2

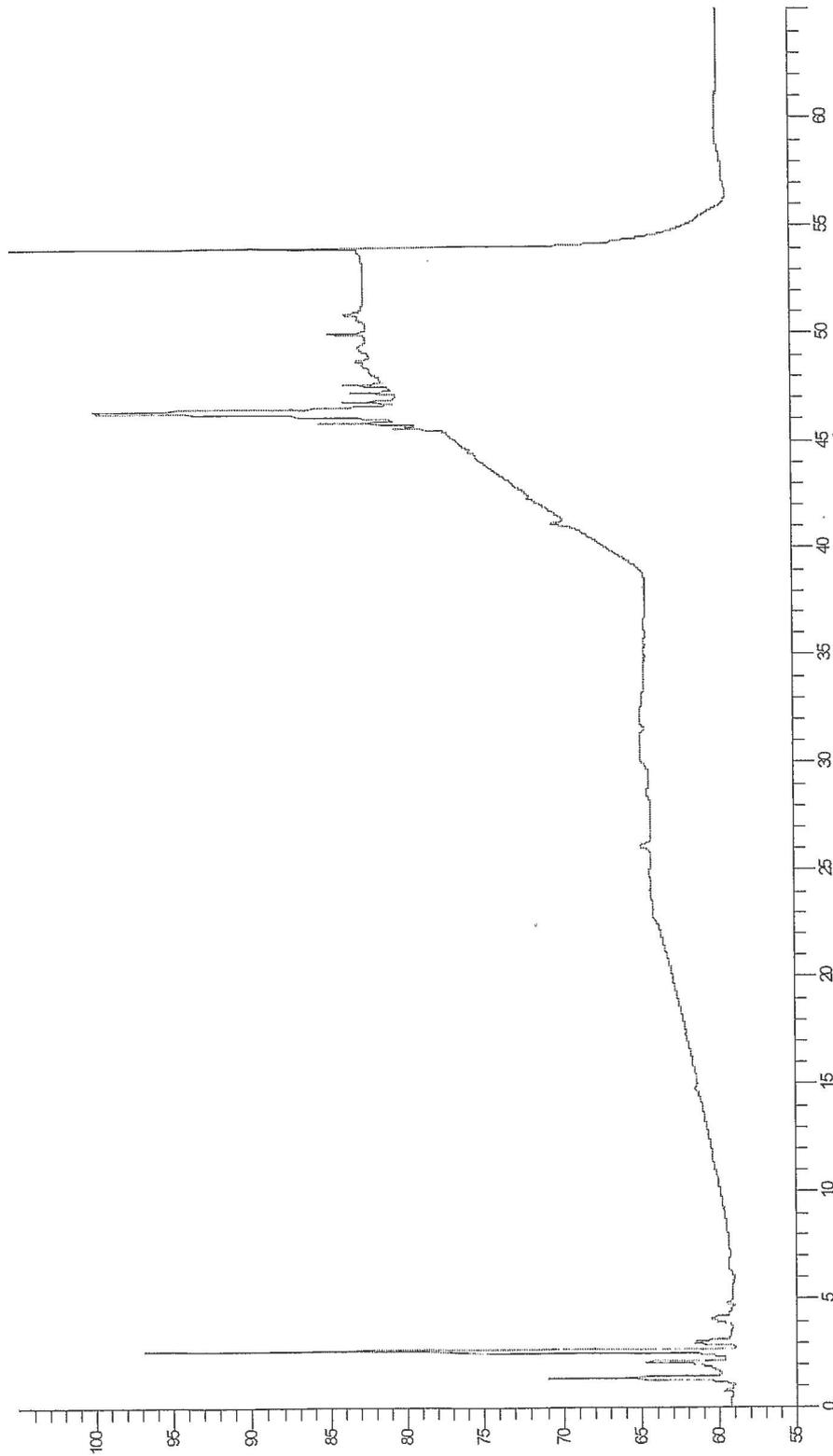


Figura 3

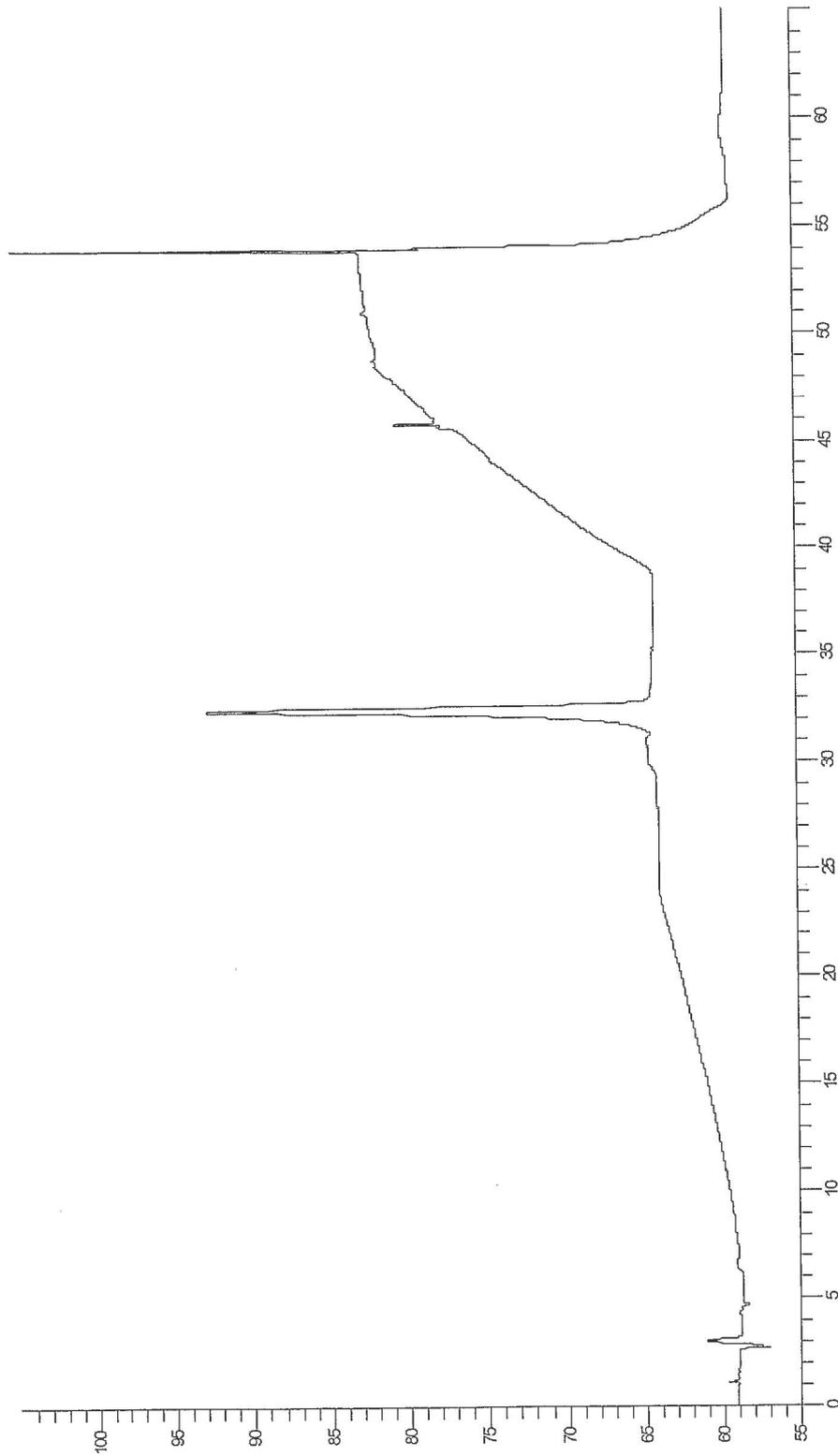


Figura 4