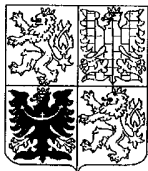


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 15.05.1990

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 15.05.1989

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1989/352065

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 13.06.2001
(Věstník č. 6/2001)

(21) Číslo dokumentu:

1996 - 2347

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 473/30

A 61 K 31/52

A 61 P 31/12

(71) Přihlašovatel:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, New York,
NY, US;

(72) Původce:

Kaplan Murray Artur, Syracuse, NY, US;
Perrone Robert Kevin, Liverpool, NY, US;
Bogardus Joseph Ballard, Syracuse, NY, US;

(74) Zástupce:

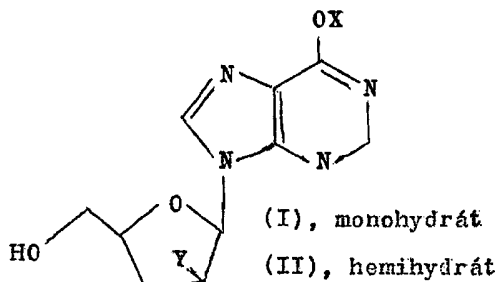
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Ve vodě vysoce rozpustné soli, stabilní a
krystalické 2', 3'-dideoxyinosinu a 2', 3'-dideoxy-
2'-fluorinosinu, způsob její přípravy a
farmaceutické přípravky s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Ve vodě vysoce rozpustné, stabilní, krystalické soli 2', 3'-dideoxyinosinu obecného vzorce I a jeho 2'-fluorderivátu vzorce II, kde X znamená kation sodíku, draslíku nebo vápníku, a Y znamená v případě sloučeniny vzorce I vodík a v případě sloučeniny vzorce II fluor. Tyto soli lze získat tak, že se odpovídající volná látka smísí v inertním vodném systému s odpovídající bází a vzniklá sůl se ponechá vykristalovat. Získané soli je možno použít jako protivirové látky. Týká se to rovněž farmaceutických prostředků, které tyto soli obsahují.



-1-

Č. j.	1996-2347
Došlo	08. VII. 96
PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	UŘAD
Přil.	

71SR

Ve vodě vysoce rozpustné soli, stabilní a krystalické 2',3'-dideoxyinosinu a 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosinu, *preparát je příprava* a farmaceutické přípravky s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká ve vodě vysoce rozpustných, stabilních a krystalických solí 2',3'-dideoxyinosinu a 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosinu s antivirovým účinkem, včetně účinků proti antiretrovirům. Zřejmě se týká sodných solí.

Dosavadní stav techniky

Infekční virová onemocnění jsou vážným zdravotním problémem. Pokrok v léčbě infekčních virových onemocnění vyžaduje především vývoj selektivních antivirových prostředků, které nemají poškozovat normální buněčné linie. V současné době jsou prováděny pokusy s řadou protivirových látek, které patrně mají určitou selektivitu. Jde o analoga nukleosidů, lépe strukturní analoga přírodně se vyskytujících nukleosidů. Strukturní modifikací purinové nebo pyrimidinové báze a/nebo sacharidické složky je možno získat synteticky modifikovaný derivát, který po včlenění do virové nukleové kyseliny přeruší v průběhu její tvorby další stupně syntézy této virové nukleové kyseliny.

Účinnost těchto antivirových látek závisí na selektivní přeměně enzymu viru, avšak nikoli enzymu hostitele na odpovídající nukleotidová analoga, která jsou potom převáděna na trifosfáty s následným včleněním do virové nukleové kyseliny. Značným problémem je v tomto případě vznik určitých virových kmenů, jejichž enzymy pouze v malé míře vyvolávají fosforylaci nukleosidových analog. Aby bylo možno tento problém obejít, bude patrně možno použít intaktní nukleotidová analoga jako antivirové látky pro včlenění do nukleových kyselin viru.

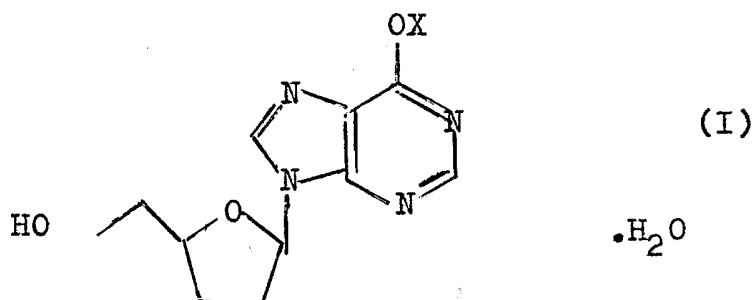
PCI patentová přihláška W087/01284 (Mitsuya a Broder) popisuje použití 2',3'-dideoxyinosinu k léčbě AIDS.

Erik de Clercq popisuje v Potential Drugs for the Treatment of AIDS, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 23, doplněk A, str.35-46, 1989) použití dideoxynukleosidových analog k inhibování infekčnosti a cytopathického účinku viru lidské imunodeficiency HIV.

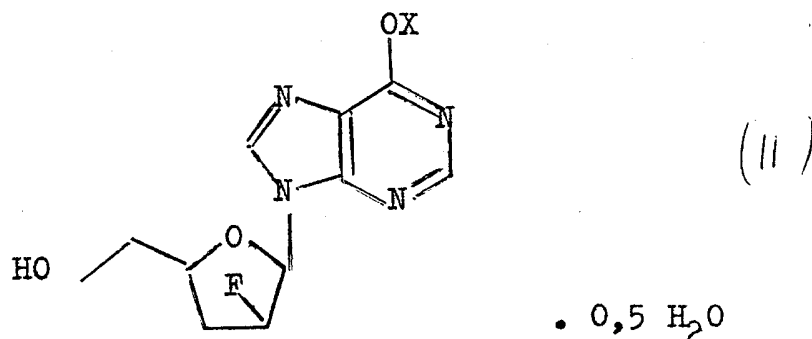
V evropském patentovém spise 287 313 je popsán 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosin, tedy "F-ddI" a jeho účinnost proti HIV.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou ve vodě rozpustné, stabilní a krystalické soli 2',3'-dideoxyinosinu, také "DDI" vzorce I



a 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosinu, také "F-DDI" vzorce II



kde X znamená kation, například sodný, draselný či vápenatý.

Do rozsahu tohoto vynálezu patří také farmaceutické přípravky, které obsahují jako účinnou složku protivirově účinné množství těchto solí spolu s pevným, kapalným nebo plynným, z fyziologického hlediska neškodným nosičem.

Tyto prostředky je možno užít k léčbě teplokrevných jedinců, například i člověka.

Vynález bude dále popsán podrobněji v souvislosti s přiloženými výkresy:

Na výkresu č.1 je IČ-spektrum sodné soli 2',3'-dideoxyinosinu,

na výkresu č.2 je průběh termální analýzy TGA sodné soli 2',3'-dideoxyinosinu,

na výkresu č.3 je průběh termální analýzy DSC sodné soli 2',3'-dideoxyinosinu,

na výkresu č.4 je NMR spektrum sodné soli 2',3'-dideoxyinosinu,

na výkresu č.5 je IČ-spektrum sodné soli 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosinu,

na výkresu č.6 je NMR-spektrum sodné soli 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosinu

na výkresu č.7 je průběh termální analýzy DSC sodné soli 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosinu

na výkresu č.8 je průběh termální analýzy TGA sodné soli 2'-3'-dideoxy-2'-fluorinosinu.

Jak to zde již bylo uvedeno, týká se vynález zejména kationtových solí uvedených látek, přijatelných z farmaceutického hlediska, například solí sodných, lithných, draselných, vápenatých a hořečnatých, ale soli mohou obsahovat také kationty kovů žíravých zemin, amoniové nebo kvarterní amoniové. Výhodnou solí je zejména sůl sodná.

Soli s kovy lze připravit tak, že se na organický derivát působí hydroxidem alkalického kovu, méně rozpustná sůl se z roztoku sama vysráží, rozpustnější sůl v roztoku zůstane.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mají požadovaný protivirový účinek. Tak jsou účinné například proti virům Herpes simplex I,

Herpes simplex II, proti cytomegaloviru, viru pásového oparu, viru chřipky, vakcinia viru, viru dětské obrny, zarděnek, planých neštovic, kravských neštovic, viru Epstein-Barr, viru spalniček, proti virům, způsobujícím onemocnění dýchacích cest u lidí, proti papillomaviru a viru Sinbis; byla vyjmenována pouze část virů, proti nimž jsou uvedené soli účinné, mimoto jsou tyto soli účinné i proti retrovirům, například proti viru lidské imunodeficiency, tj. HIV.

Jak to již bylo svrchu uvedeno, jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu vhodnou účinnou složkou farmaceutických přípravků v lékařství i veterině, a to pro léčbu i profylaxi onemocnění, způsobených retroviry. Příklady indikací v lékařství mohou být pro retroviry tyto případy:

- 1) léčba nebo profylaxe infekce retrovirů u lidí,
- 2) Léčba nebo profylaxe onemocnění, způsobených HIV, který byl dříve označován také jako HTLV III/LAV nebo AIDS, dále stadia, spojená s infekcí tímto virem, jako jsou ARC, tj. komplex, spojený s AIDS a také LAS, tj. syndrom lymfatické adenopatie a také nedostatečnost činnosti imunologického systému a encefalopatie, způsobené těmito retroviry,
- 3) léčba nebo profylaxe infekcí HTLV I nebo HTLV II,
- 4) léčba nebo profylaxe v případě nosičů AIDS, kdy je choroba již přenosná,
- 5) léčba a profylaxe onemocnění, způsobených virem hepatitidy B.

Příkladem indikací použití uvedených solí ve veterině mohou být následující případy:

- 1) Maedivisna u ovcí a koz,
- 2) virus progresivní pneumonie PPV u ovcí a koz,
- 3) virus zánětu kloubů a encefalitidy u ovcí a koz,
- 4) virus Zwoegerziekte u ovcí,
- 5) virus infekční anemie u koní,
- 6) infekce virem leukemie u koček.

Pro použití proti virovým onemocněním je možno sloučeniny podle tohoto vynálezu zpracovat do formy farmaceutických přípravků. Ty pak mohou obsahovat jednu nebo více sloučenin podle tohoto vynálezu a kromě toho nosiče, vhodné z farmaceutického hlediska. Typické nosiče a způsoby výroby přípravků jsou uvedeny v publikaci A.R.Gennaro, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17.vydání, vydavatel Mack Publishing Co., 1985.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se teplokrevným jedincům, tedy například lidem, podávají systemicky, jde o perorální, rektální nebo parenterální podávání, jako jsou nitrosvalová, nitrožilní a podkožní aplikace nebo podávání nosní sliznicí. Obvykle v případě perorálního podávání je nutno podat vyšší množství sloučeniny k dosažení téhož účinku ve srovnání s účinkem při parenterálním podání. V souladu s klinickou praxí je vhodné podávat předmětné sloučeniny v množství, které vyvolá požadovaný protivirový účinek, aniž by přitom došlo k nežádoucím vedlejším účinkům.

K léčebným účelům i profylaxi se sloučeniny podle tohoto vynálezu podávají ve formě farmaceutického přípravku s obsahem vlastní účinné složky a nosiče, jak to již zde bylo výše uvedeno. Tyto farmaceutické přípravky obsahují menší nebo větší množství, například 100 až 0,5% alespoň jedné sloučeniny podle tohoto vynálezu v kombinaci s farmaceutickým nosičem, tím může být jedna látka nebo větší počet látek, mohou to být pevná, polotuhá nebo kapalná ředidla, plniva a pomocné látky, pocho-pitelně netoxické, inertní a z farmaceutického hlediska přijatelné.

Farmaceutický přípravek má s výhodou formu jednotlivých dávek, to znamená fyzikálně oddělených jednotek, z nichž každá obsahuje předem stanovené množství účinné látky, které odpovídá zlomku nebo násobku dávky vypočítané pro vyvolání požadovaného léčebného účinku. Prostředek může obsahovat také další účinné složky.

S výhodou obsahují farmaceutické přípravky 50 mg až 2 g účinné složky v jednotlivé dávce. Mohou to být tablety, i takové, které jsou určeny k rozpuštění pod jazykem, kapsle, prášky, granule, suspenze ve vodě nebo v oleji, sirupy, elixíry a vodné roztoky. Výhodnou lékovou formou pro perorální podávání jsou tablety a kapsle, které mohou obsahovat obvyklé pomocné látky, například pojiva, jako sirupy, akaciovou gumu, želatinu, sorbitol, tragant nebo polyvinylpyrrolidon, dále plniva, jako je laktosa, cukr, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo glycin, dále kluzné látky, jako je hořečnatá sůl kyseliny stearové, mastek, polyethylenglykol nebo oxid křemičitý, dále činidla, napomáhající rozpadu, jako je škrob, dále anorganické či organické pufrы a smáčedla, jako je sodná sůl kyseliny laurylsírové.

Roztoky nebo suspenze v běžném nosném prostředí je možno použít pro parenterální podávání. Jsou to například vodné roztoky pro nitrožilní injekce nebo suspenze v oleji pro nitrosvalové injekce. Přípravky s požadovanou číroostí a stálostí pro parenterální použití je možno získat tak, že se rozpustí 0,1 až 35% hmotnostních účinné složky ve vodě nebo v nosném prostředí, které obsahuje vícesytný alifatický alkohol, jako je glycerol, propylenglykol a polyethylenglykol nebo směsi těchto látek. Polyethylenglykoly jsou směsi netěkavých, obvykle kapalných polyethylenglykolů, rozpustných ve vodě i v organických kapalinách, s molekulovou hmotností 200 až 1500.

Sloučeniny podléhají hydrolyze v kyselém prostředí. Pro optimální biologickou dostupnost mají být tablety, kapsle a granule pro perorální podávání opatřeny enterosolventním povlakem nebo mají obsahovat silný pufr proti působení žaludeční šťávy nebo je možno využít obou těchto opatření.

Soli sloučenin podle tohoto vynálezu jsou stálé, krystalické a mají vysokou rozpustnost ve vodě, vyšší než 300 mg/ml, takže jsou ideální pro přípravu injekčních roztoků pro parenterální použití s nízkým objemem. Vysoká alkalita, tj. pH 9,5

až 11 těchto solí zajišťuje jejich vlastní puřovací schopnost proti působení žaludeční kyseliny. Je tedy možno při zpracování na perorální formy užít menší množství pufru.

Soli podle tohoto vynálezu jsou reversibilně "imobilizovány" v enolové formě a je tedy možno je považovat za meziprodukty pro syntézu různých potenciálně biologicky účinných derivátů jako enolesterů a enoletherů. Tyto esterové a etherové skupiny mohou rovněž mít úlohu ochranných skupin a tak umožňovat syntetickou práci na jiných částech nebo funkčních skupinách molekuly.

Pokud jde o biologickou účinnost uvedených látek, mají tyto sloučeniny protivirový účinek, zvláště vhodný pro jejich použití k léčbě virových infekcí. Zejména jde o virová onemocnění a infekce savců včetně retrovirových infekcí.

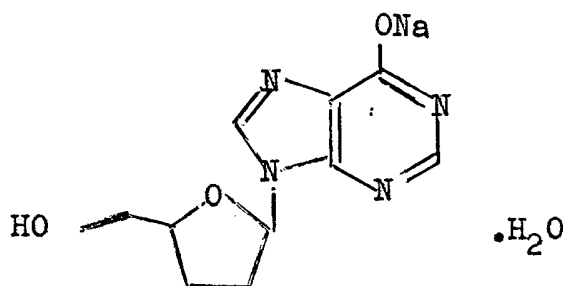
Účinná dávka se pohybuje v rozmezí 0,1-5 mg, s výhodou 1 až 4 mg/kg hmotnosti těla. Pro klinické účely lze sloučeniny podle tohoto vynálezu podávat obdobným způsobem, jako srovnávací látku zidovudin (AZT). Pro klinické účely je třeba dávkování pečlivě upravit pro každý jednotlivý případ a dávky se budou měnit v závislosti na obvyklých faktorech, jako jsou věk, hmotnost a celkový stav nemocného, způsob podávání a povaha i závažnost léčeného onemocnění. Dávka se bude obvykle pohybovat při perorálním podávání v rozmezí 150 mg až 5 g, s výhodou 50 až 1500 mg sloučeniny podle tohoto vynálezu jednou až třikrát denně. V některých případech bude patrně možno dosáhnout dostatečného léčebného účinku i při podání dávek nižších, jindy však může být nutno i podat dávku vyšší ve srovnání s uvedenými.

Sloučeniny, které tvoří podstatu tohoto vynálezu, budou popsány i s jejich přípravou v následujících příkladech a ty jsou uvedeny pouze pro osvětlení vynálezu, nemají však sloužit jakkoli k jeho omezení.

Příklady

Příklad 1

Způsob výroby monohydrátu sodné soli 2',3'-dideoxyinosinu (DDI)



mol.hmotnost DDI = 236,14

mol.hmotnost NaOH = 40

1 g DDI/236,14 = NaOH/40 = 169 mg NaOH/40,

a to znamená, že 4,3 ml 1N roztoku hydroxidu sodného je ekvivalentní 1 g DDI v molárním poměru 1 : 1.

1. 1 g DDI se vnese do 4,5l ml 1 H vodného roztoku hydroxidu sodného (1,05 mol.ekvivalentu) a směs se míchá za teploty 10 až 25°C 5 minut. Získaný roztok má pH 9,5 až 11.

*dále v textu
č. oddělit*

2. V případě potřeby je možno roztok vyčeřit průchodem filtrem s velikostí otvorů 0,2 až 0,45 mikrometru, například Gelman HT-Tuffryn. Oba tyto stupně jsou skončeny za 1,5 hodin.

3. Roztok sodné soli DDI se během 10 až 15 minut přidá do 50 až 75 ml energicky míchaného isopropylalkoholu nebo acetonu, vyloučí se tím krystalky a reakční směs se dále ještě energicky míchá v uzavřené nádobě 2 hodiny.

4. Krystalky se odsají a je vhodné podíl na filtru příliš nevysušit, pak se uhladí tak, aby neměl ani trhliny ani šterbiny. Ale současně nemá procházet tímto podílem velké množství vzduchu.

5. Podíl na filtru se promyje použitím třech podílů po 15 ml isopropylalkoholu nebo acetonu, pak ještě třemi podíly po 20 ml acetonu, opět nemá procházet pevným podílem příliš mnoho vzduchu. Následuje opět uhlazení, aby povrch byl bez trhlin.

6. Krystalky se suší 24 hodin za vysokého vakua při teplotě 24 až 35°C. Výtěžek: 1,0 g až 1,1 g.

7. V případě potřeby je možno jinak velmi výhodný isopropylalkohol nahradit acetonem, postup přidávání lze také obrátit a rozpouštědlo přidávat k míchanému roztoku DDI v půl-hodinových intervalech.

Místo hydroxidu sodného lze použít hydroxid draselný a/nebo jinou silnou anorganickou či organickou bázi, získá se tím vždy odpovídající sůl.

Chemické a fyzikální vlastnosti Na-DDI.H₂O

1. Rozpustnost ve vodě nad 300 mg/ml při pH 9,5-11,
2. stálost vodného roztoku: 1 týden při 50°C, ztráta 5%
1 týden při 70°C, ztráta 10%
3. stálost v pevném stavu: 5 týdnů při 70°C, ztráta 0
4. elementární analýza
pro C₁₀H₁₁N₄O₃Na.H₂O, tedy C₁₀H₁₃N₄O₄Na
vypočteno: 43,5 % C, 4,7 % H, 20,3 % N, Na (popel) 8,3
H₂O KF pro monohydrát 6,5 %
nalezeno: 43,18 % C, 4,6 % H, 20,16 % N, Na (popel)
8,26
H₂O KF pro monohydrát: 6,57%
mol.hmotnost 276,26
5. IČ-spektrum, viz obr.1
6. TGA viz obr.2
7. DSC viz obr.3
8. Difrakce rtg.záření - film:

Difrakční čáry

DDI		Na-DDI H ₂ O	
d	I/I ₀	D	I/I ₀
14,57	100	8,75	60
8,39	80	7,82	80
7,46	20	6,21	30
6,60	10	5,81	20
6,00	20	5,28	10
5,5	20	5,00	10
5,14	20	4,65	40
4,79	30	4,22	50
4,46	30	3,89	100
3,54	90	3,49	20
3,21	40	3,25	20
3,04	40	3,09	10
		2,92	50
		2,77	10
		2,61	20

9. NMR-spektrum, viz obr.4

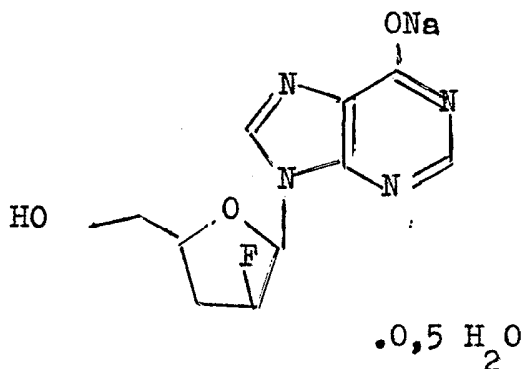
V následující tabulce jsou uvedeny výsledky, získané vysokotlakovou kapalinovou chromatografií:

T a b u l k a I

sloupec: IBM fenyl, 5 μ m, 4,5 x 150 nm
mobilní fáze 98% 0,015 M roztoku dihydrofosfocyanu amonného
ve vodě Milli-Q, pH 7,1 se upraví amoniakem,
2 % acetonitrilu
rychlost průtoku 0,1 mg/ml ve vodě
doba retence DDI 10 min, hypoxanthin 3 min

Příklad 2

Způsob výroby hemihydrátu sodné soli 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosinu F-DDI :



Mol.hmotnost F-DDI = 254,24

mol.hmotnost NaOH = 40

436 mg F-DDI/254,24 = X/40 = 68,6 mg NaOH/40

to znamená že 1,72 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného je ekvivalentní 436 mg F-ddI za mol.poměru 1 : 1.

1. 426 mg F-ddI se přidá do 1,8 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného, vznikne tím roztok, obsahující 256 mg/ml NaFddI; v průběhu 2 minut se pH ustálí na hodnotě 9,9.

2. Přidají se 2 ml isopropylalkoholu, roztok zůstane čistý

3. Dále se pomalu přidává isopropylalkohol, roztok se začne zakalovat, až po přidání 15 ml isopropylalkoholu vznikne hustá sraženina jehličkovitých krystalů a směs se nechá potom ještě 10 minut stát.

4. Po přidání 15 ml acetonu se směs nechá stát znovu 15 minut.

5. Krystalky se odsají, promyjí použitím 15 ml acetonu a 20 ml etheru s následujícím sušením ve vakuu, a to 2 hodiny při teplotě 50°C za přítomnosti oxidu fosforečného a 24 hodin za teploty 24°C. Výtěžek: 430 mg produktu.

Z této látky se 21 mg snadno rozpustí v 0,05 ml vody, roztok pak obsahuje na 1 ml 400 mg produktu, hodnota pH roztoku : 10,0.

Elementární analýza pro $C_{10}H_{10}N_4HO_3Na$

vypočteno: 42,0 % C, 3,9 % H, 19,6 % N, 6,6 % F, 8,0 % Na

H_2O KF pro hemihydrát 3,23 %

nalezeno: 41,19 % C, 3,73 % H, 18,8 % N, 6,13 % F, 8,11 % Na

H_2O FK pro hemihydrát 3,23 %

Difrakce rtg-paprsků

d	I/I ₀
16,20	50
9,40	50
6,91	50
5,81	50
5,40	100

NMR spektrum, viz obr. 5

TGA viz obr 8

DSC viz obr. 7

IČ-spektrum viz obr.6

Je zřejmé, že vynález byl vysvětlen svými výhodnými provedeními, ale je zřejmé, že jsou možné četné změny a modifikace, které rovněž spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

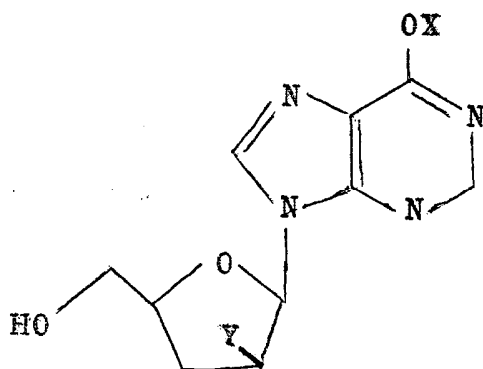

JUDr. Petr KALENSKÝ
advokát.

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELAR
VŠETEČKA A PARTNERI
Hájkova 2
120 00 Praha 2

~~TISK~~

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Ve vodě vysoce rozpustné, stabilní, krystalické sole 2', 3'- dideoxyinosinu obecného vzorce I a jeho fluoroderivátu obecného vzorce II



(I), monohydrát

(II), hemihydrát

kde

X znamená kation sodíku, draslíku nebo vápníku, a

Y znamená v případě sloučeniny vzorce I vodík a v případě sloučeniny vzorce II fluor,

příčemž jejich rozpustnost ve vodě je vyšší než 300 mg/ml při pH 9,5 až 11, stálost v tuhém stavu je 5 týdnů při teplotě 70 °C a krystalická struktura vyplývá z tvaru IČ a NMR spekter, z hodnot termální analýzy a difrakce röntgenového záření, znázorněných graficky na výkresech č. 1 až 8, ~~na připojených stránkách I až VIII,~~

2. Ve vodě vysoce rozpustné, stabilní, krystalické sole podle nároku 1, obecného vzorce I nebo II, ~~vyznačující se tím, že~~ kde X ve ~~vzorcích I a II~~ znamená sodík.

3. Farmaceutický prostředek s antivirovým účinkem, vyznačující se tím, že obsahuje jako účinnou složku sůl podle nároku 1 v antivirově účinném množství a kromě toho nosič, vhodný z farmaceutického hlediska.

4. Způsob přípravy ve vodě vysoce rozpustných, stabilních a krystalických sloučenin obecného vzorce I a II podle nároku 1, kde X znamená kation sodíku, draslíku nebo vápníku, a Y znamená vodík nebo fluor, vyznačující se tím, že se na sloučeninu vzorce I, kde X a Y znamenají vodík, a na sloučeninu vzorce II, kde X znamená vodík a Y znamená fluor, působí příslušnou bází v inertním prostředí vodného rozpouštědla za vzniku látky s příslušným kationtem, načež se vzniklá sůl nechá z roztoku vykrystalovat.

~~2.11.2000~~

48653

1/8

-I-

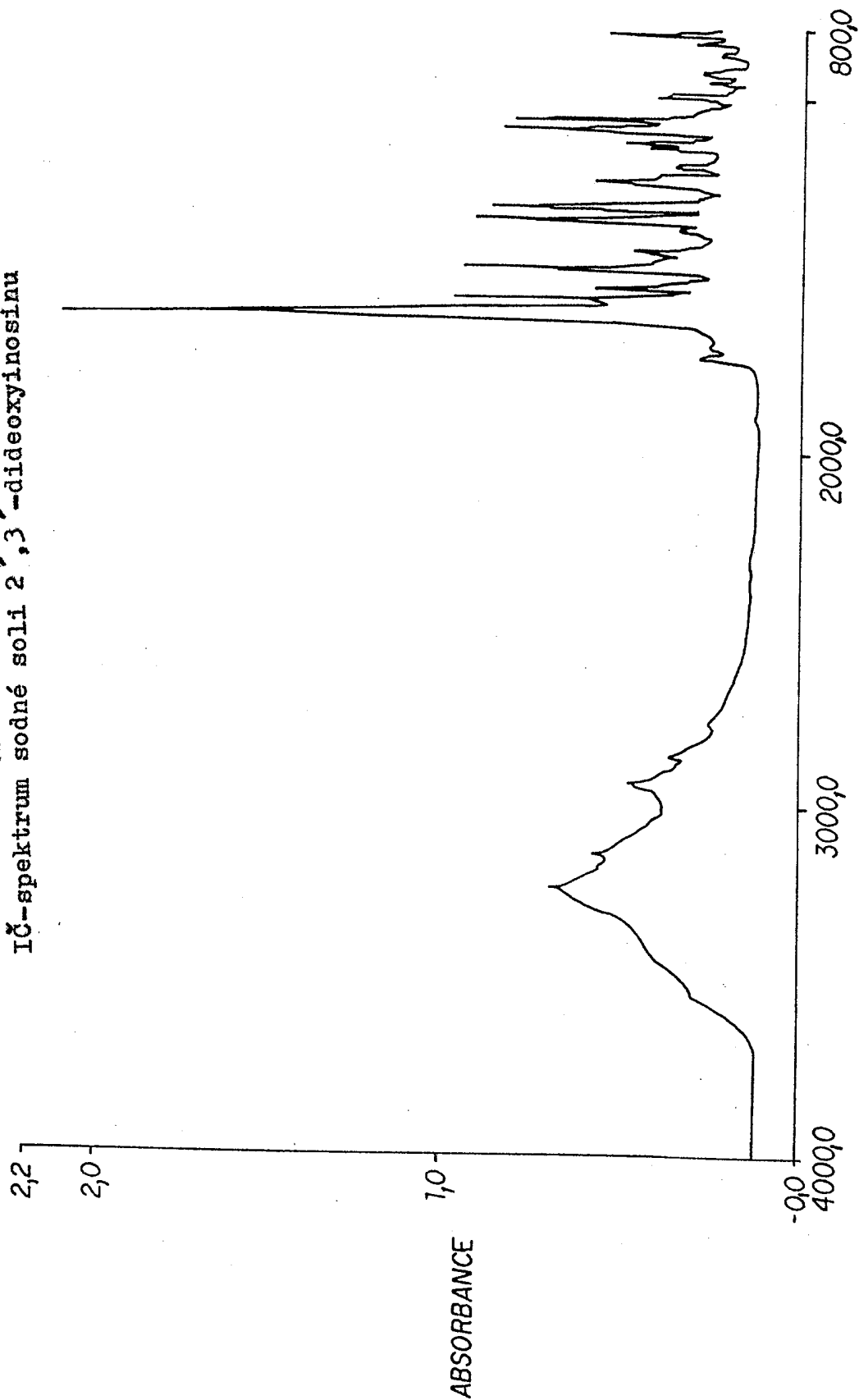
1996-2347

TISK

Var.

Výřez č.1

IČ-spektrum sodné soli 2',3'-dideoxyinosinu

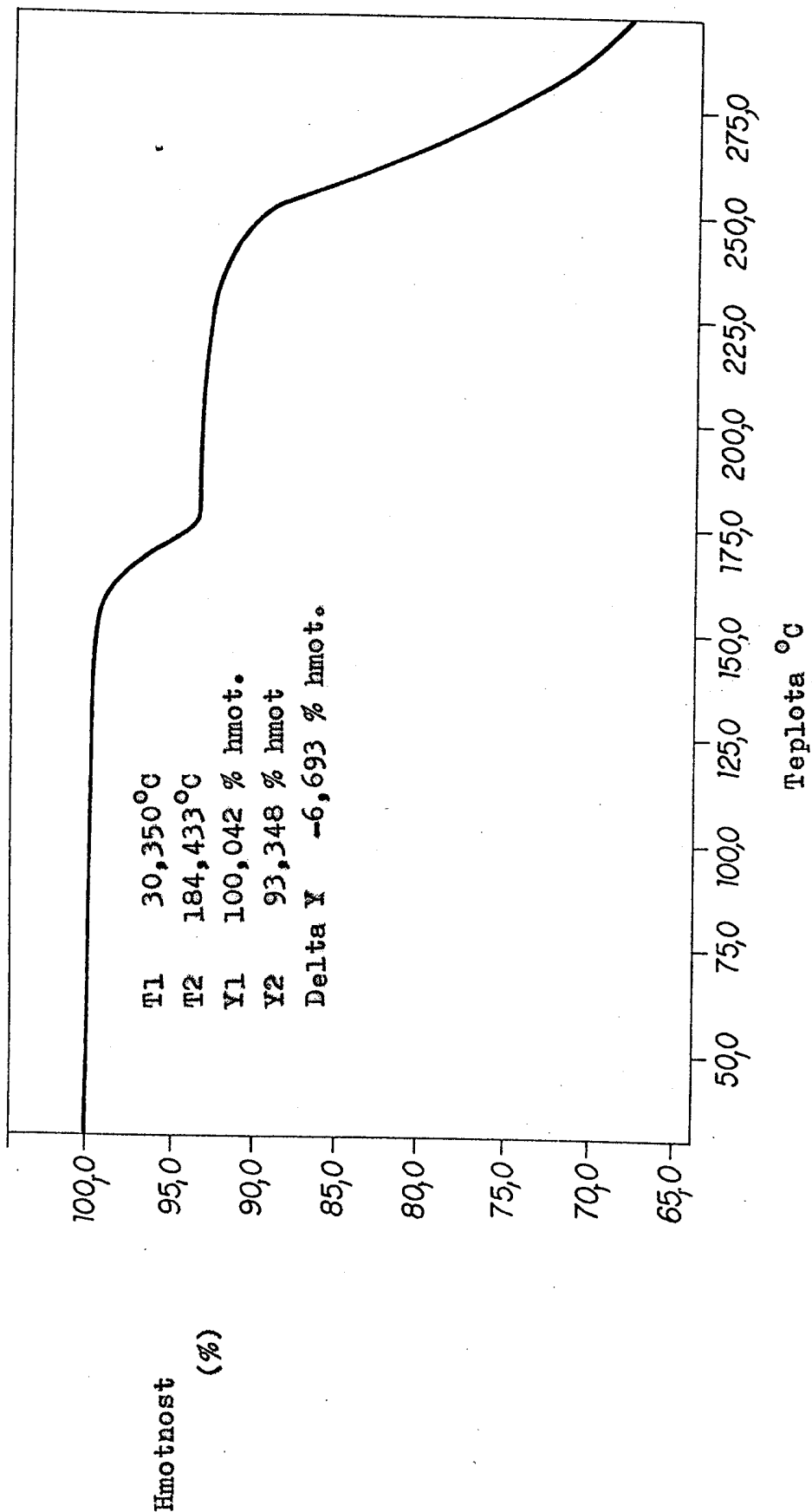


064.

Výřes 2

Thermální analiza TGA spdné soli 2',3'-dideoxyinosinu

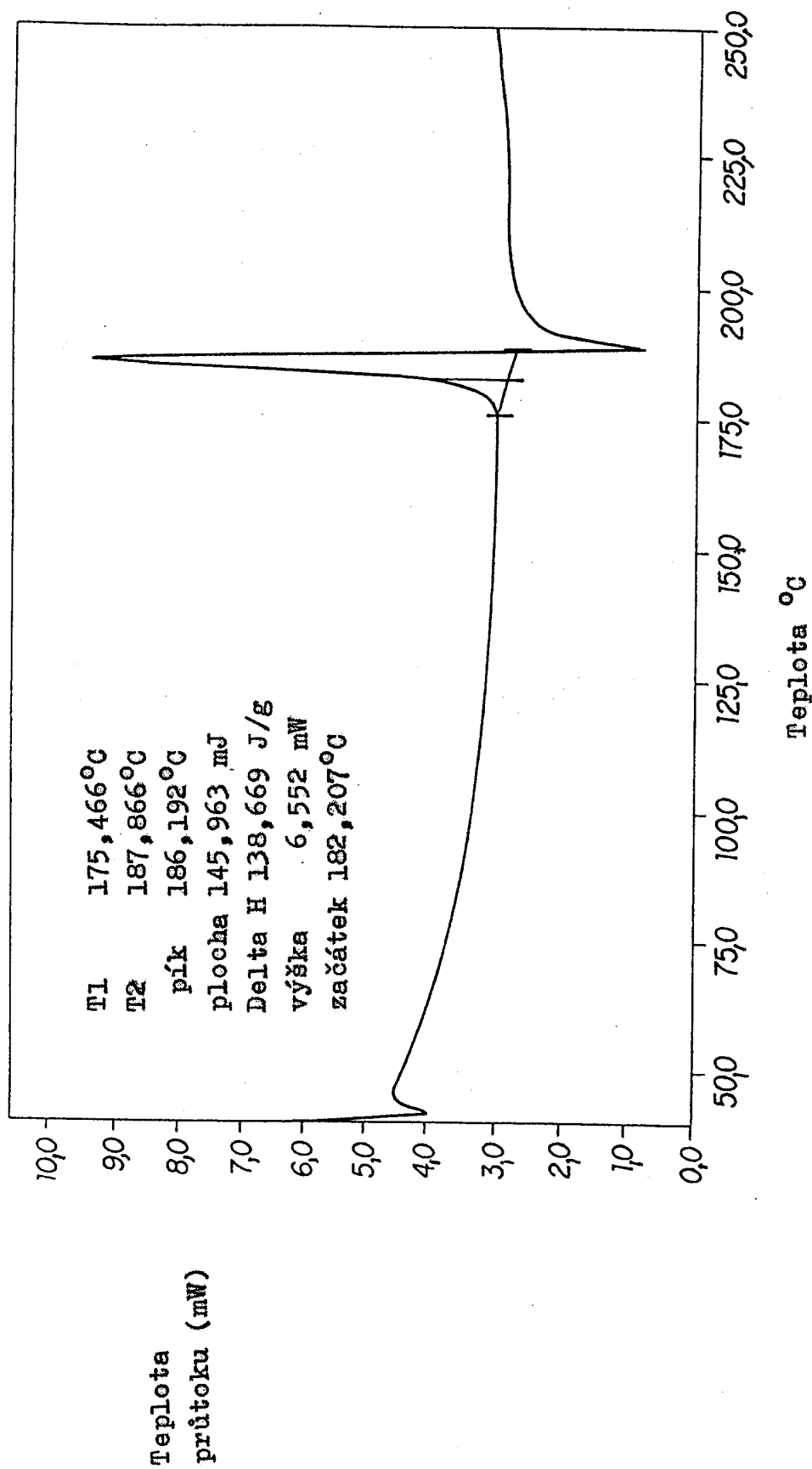
Serie 7mi thermálních analiz



[Handwritten signature]

Obr.
výkres 3

DSC pro sodnou sůl 2',3'-dideoxyinosinu
serie 7 termálních analyz



-III-

3/8

1996-2347

TISK

[Signature]

obr.
Výřez-4

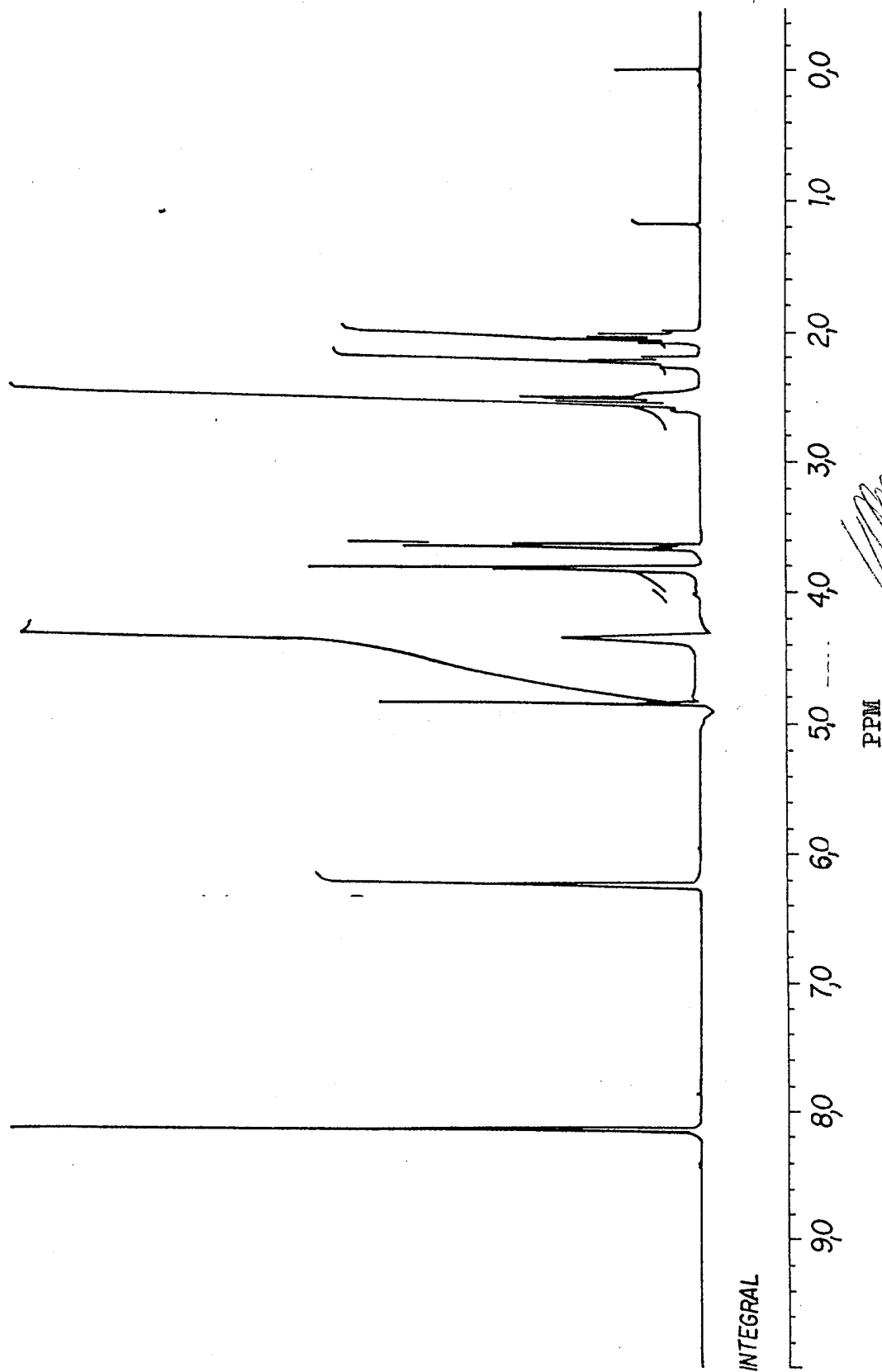
NMR-spektrum sodné soli 2',3'-dideoxyinosinu

-IV-

418

07.1.1990

1996-2347
TISK

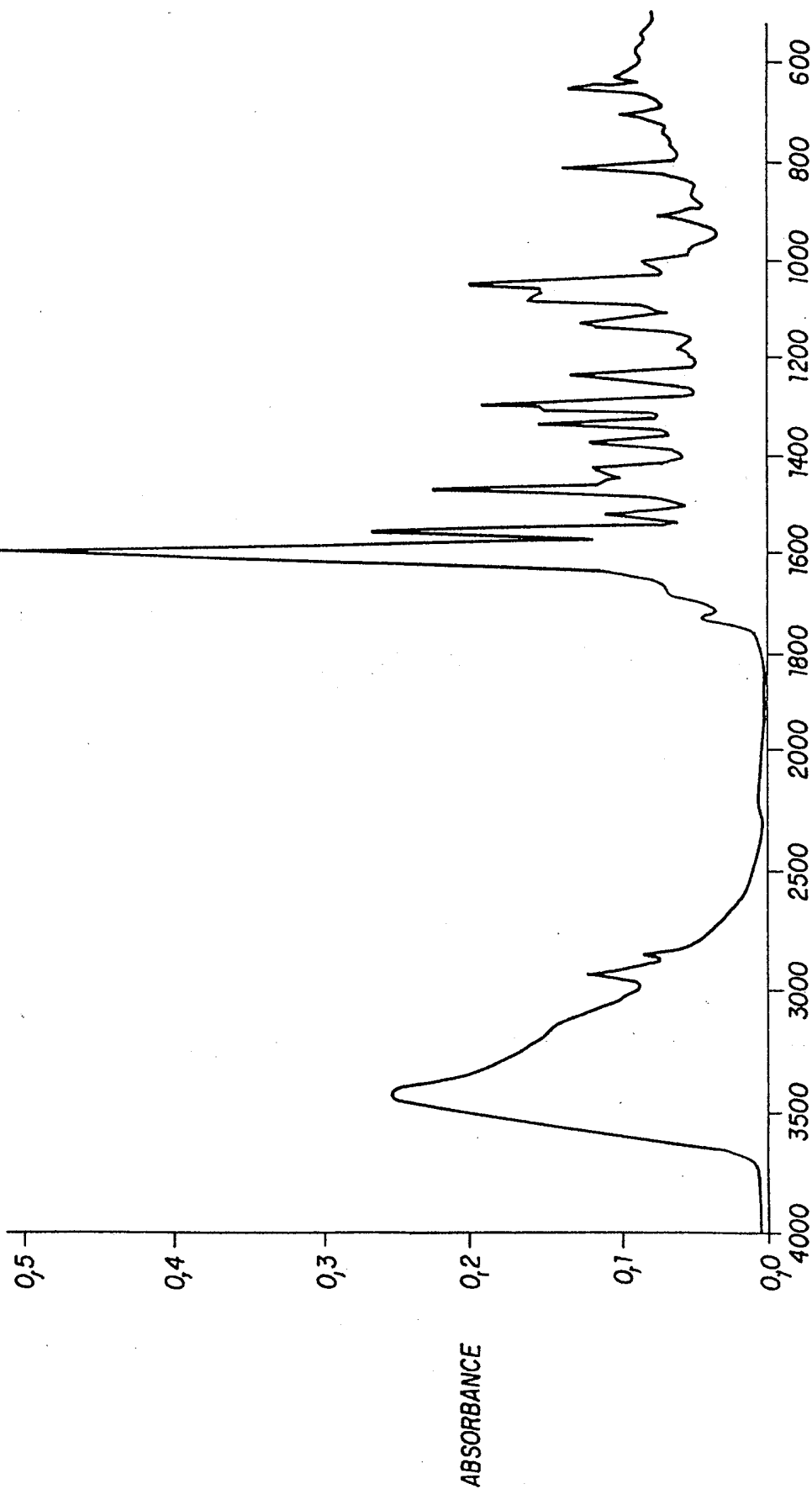


5/8

-8-

1996-2347
TISK

Dr.
Návrh 5
IČ-spektrum sodné soli 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosinu



Vlnnočet (KBr)

[Signature]

6/8

-VI-

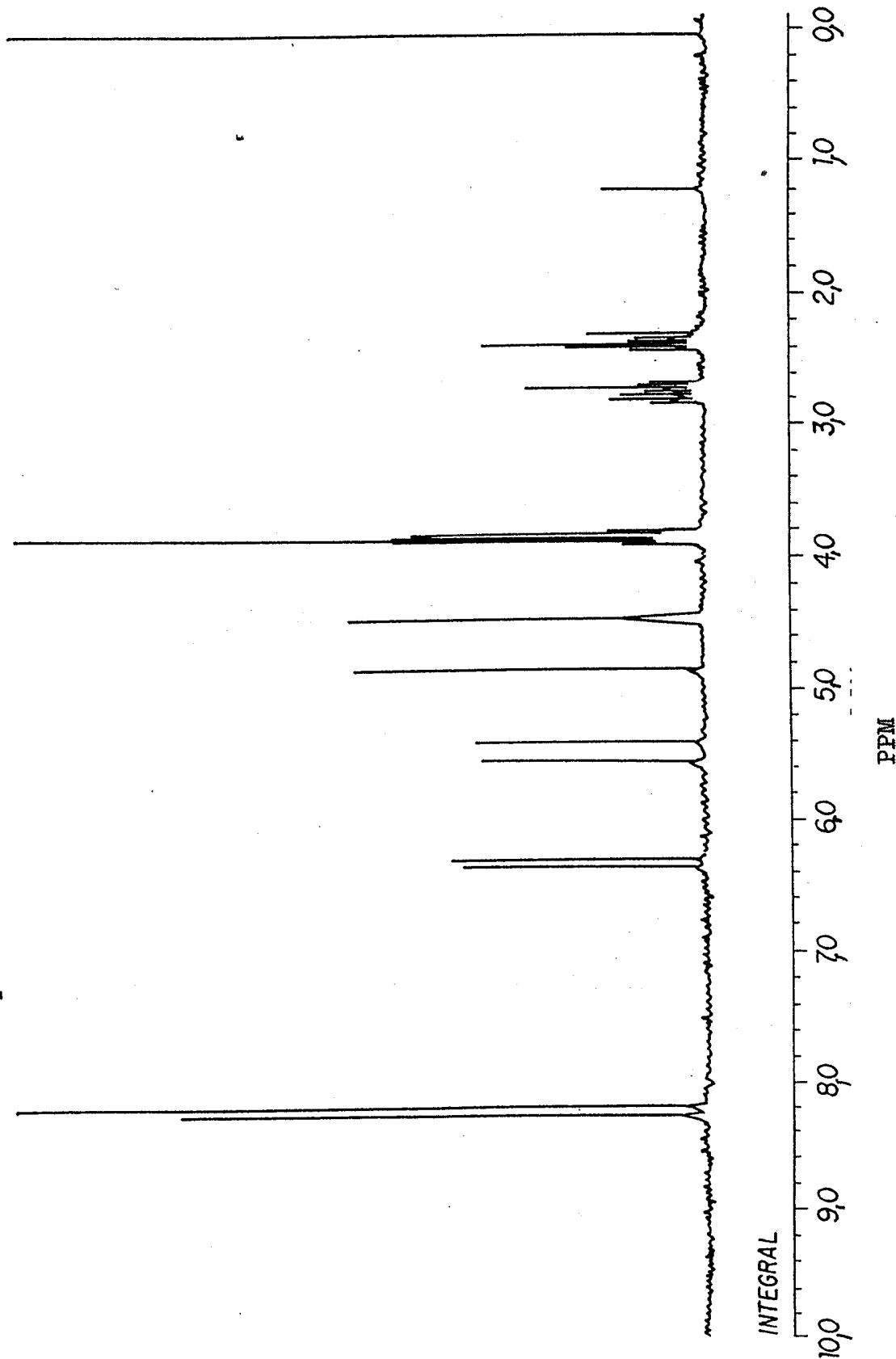
1996-2344

TISK

012.

Výřez 6

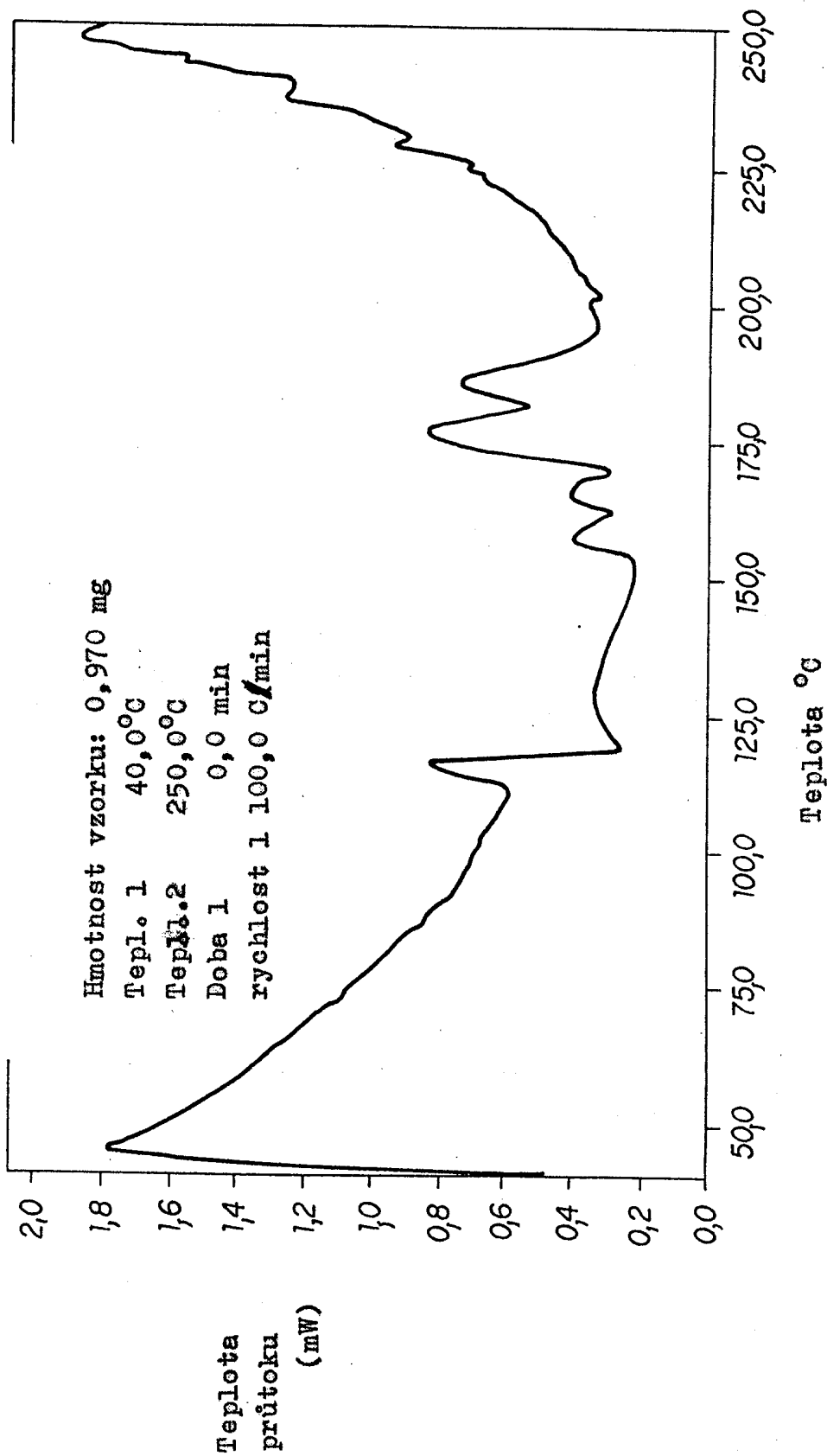
NMR-spektrum sodné soli 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosinu



[Handwritten signature]

Obn.
Výkres 7

DSC sodné soli 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosinu



[Handwritten signature]

8/8

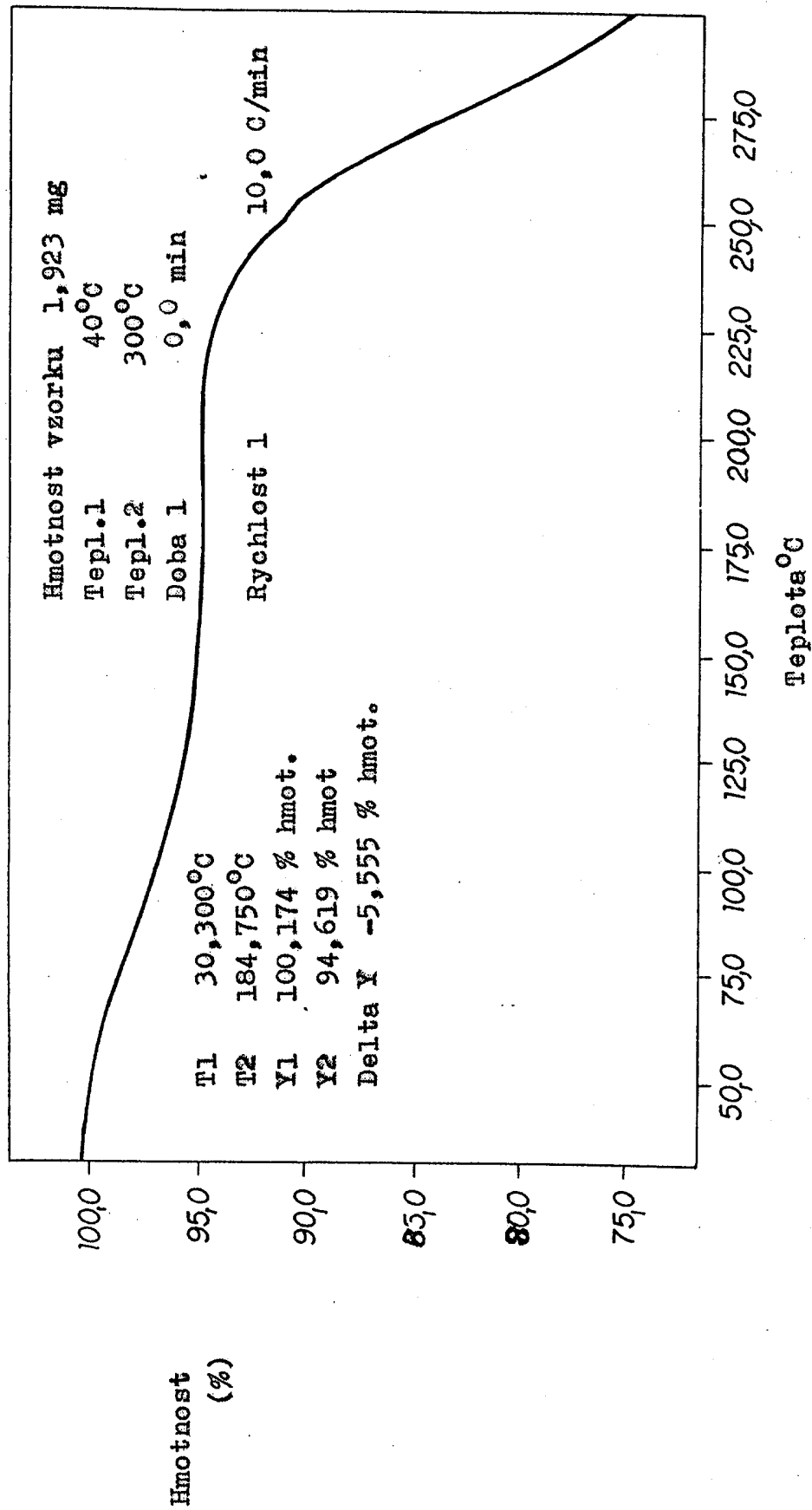
-VIII-

1995-2347

TISK

DL.
Výkres 8

TGA pro sodnou sůl 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosin



[Handwritten signature]