

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

288 515

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1993 - 506**
(22) Přihlášeno: **25.09.1991**
(30) Právo přednosti:
26.09.1990 GB 1990/9020930
(40) Zveřejněno: **16.02.1994**
(Věstník č. 2/1994)
(47) Uděleno: **09.05.2001**
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/GB91/01650**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 92/04901**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/513

A 61 P 35/00

(73) Majitel patentu:

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED,
Greenford, GB;

(72) Původce vynálezu:

Spector Thomas, Durham, NC, US;
Porter David John Timothy, Raleigh, NC, US;
Rahim Saad George, Beckenham, GB;

(74) Zástupce:

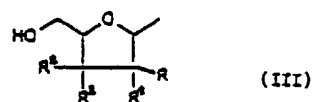
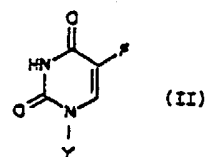
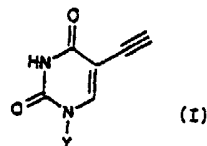
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
11000;

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutická kombinace nebo kit obsahující
inaktivátory uracilreduktázy**

(57) Anotace:

Farmaceutická kombinace nebo kit, která obsahuje jako oddělené nebo smíšené složky 5-ethinyluracil vzorce I nebo jeho prodrogu vzorce III, která se konvertuje in vivo na 5-ethinyluracil, spolu s 5-fluoruracilem vzorce II nebo jeho prodrogou vzorce III, která se konvertuje in vivo na 5-fluoruracil, pro současné, oddělené nebo postupné podávání, vhodná k použití v chemoterapii rakoviny. Ve vzorci III použité symboly R, R¹, R² a R³ jsou stejné nebo rozdílné a každý z nich znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu, nebo merkaptoskupinu.



Farmaceutická kombinace nebo kit obsahující inaktivátory uracilreduktázyOblast techniky

5

Tento vynález se týká farmaceutické kombinace nebo kitu. Taková kombinace je založena na určitých enzymových inaktivátorech, které jsou vhodné v medicíně, zvláště v chemoterapii rakoviny, především v kombinaci s antimetabolickými antineoplastickými přípravky, jako je 5-fluoruracil (5-FU).

10

Dosavadní stav techniky

5-Fluoruracil se používá v chemoterapii rakoviny od roku 1957. Sensitivní nádory zahrnují rakovinu prsu, gastrointestinální zhoubné nádory, rakovinu hlavy a rakovinu krku. 5-Fluoruracil se také používá jako radiační senzitizer. 5-Fluoruracil je rychle metabolizován v játrech (poloviční doba existence je zhruba mezi 8 a 20 minutami) enzymem dihydropyrimidin-dehydrogenázou (uracilreduktázou). V Cancer Research 46, 1094 /1986/ je uvedeno, že 5-(2-bromvinyl)-2'-deoxyuridin (BVU) je inhibitorem dihydrothymidinehydrogenázy, která jak retarduje metabolismus 5-fluoruracilu, tak zvyšuje jeho protinádorový účinek. Popisuje se, že 5-(2-bromvinyl)-2'-deoxyuridin, který se metabolizuje in vivo na 5-(2-bromvinyl)uracil, ovlivňuje protinádorový účinek 5-fluoruracilu a 5-deoxy-5-fluoruridinu nebo prodrogy, ze které vzniká 5-fluoruracil (Biochemical Pharmacology 38, 2885 /1989).

25 Naneštětí 5-(2-bromvinyl)uracil je látka toxická pro člověka.

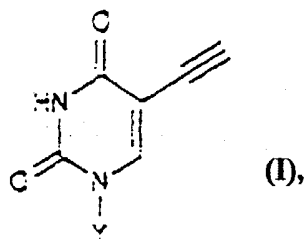
Nyní bylo nalezeno, že skupina 5-substituovaných uracilových derivátů působí jako inaktivátory uracilreduktázy. Tyto sloučeniny zvyšují úroveň 5-fluoruracilu v plazmě a jeho poloviční dobu existence a tím zvyšují aktivitu 5-fluoruracilu. Tyto sloučeniny také snižují normálně se vyskytující odchylky v úrovni 5-fluoruracilu v plazmě mezi pacienty.

30

Podstata vynálezu

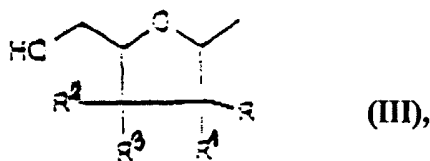
35 Farmaceutická kombinace nebo kit, která obsahuje jako oddělené nebo smíšené složky

a) ze skupiny: 5-ethynyluracil, prekurzor 5-ethynyluracilu vzorce



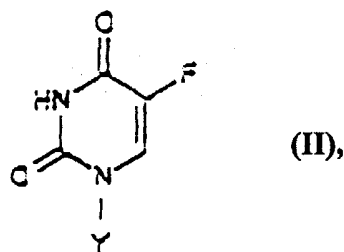
40

kde Y znamená:



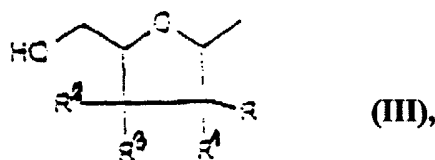
kde R , R^1 , R^2 , R^3 jsou stejné nebo rozdílné a každý z nich znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu nebo merkaptoskupinu, spolu se složkou

- 5 b) ze skupiny: 5-fluoruracil, prekursor 5-fluoruracilu, 5-fluoro-2-deoxycitidin, prekursor 5-fluoruracilu vzorce



kde Y znamená:

10



15

kde R , R^1 , R^2 a R^3 jsou stejné nebo rozdílné a každý z nich znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu nebo merkaptoskupinu, pro současné, oddělené nebo postupné podávání.

20

5-Fluoruracil nebo prekursor (prodrogy), ze kterých tato sloučenina vzniká a uvedený 5-ethinyluracil se mohou používat v kombinaci podle tohoto vynálezu, podáváním složek kombinace vhodnému pacientovi buď současně, například v jednotném farmaceutickém prostředku, nebo výhodněji odděleně nebo postupně v dostatečném časovém období, ve kterém se dosahuje požadovaného terapeutického účinku kombinace. Výhodně se nejprve podává 5-ethinyluracil a 5-fluoruracil nebo prodroga, ze které 5-fluoruracil vzniká, se podává poté, s výhodou za dobu od 15 minut do 4 dnů, obvykle během 1 až 15 hodin, zvláště po 1 až 2 hodinách.

25

5-Fluoruracil nebo prodroga, ze které tato sloučenina vzniká a 5-ethinyluracil se mohou podávat k terapeutickému účelu libovolnou vhodnou cestou včetně orálního, rektálního, nasálního, lokálního (včetně bukalního a sublinguálního), vaginálního a parenterálního (včetně subkutánního, intramuskulárního, intravenózního a intradermálního) podání. Je třeba uznat, že výhodná cesta podání se bude měnit podle stavu a věku příjemce, povahy infekce a jiných klinických hledisek.

30

35

Až dosud se nepodával 5-fluoruracil orálně, protože se rozkládal uracilreduktázou v gastrointestinálním traktu. Nyní však bylo nalezeno, že pokud se 5-ethinyluracil nebo prodroga, která se konvertuje na tuto sloučeninu neboli látka, ze které tato sloučenina vzniká (jak je zde vymezeno výše) podává před orálním podáním 5-fluoruracilu (nebo látky ze které vzniká), dosahuje se vysoké a trvalé úrovně 5-fluoruracilu v plazmě, která ukazuje, že tato sloučenina se nerozkládá. Tato skutečnost tvoří další výhodu přítomného vynálezu. Výhodně se 5-fluoruracil podává během 15 minut až 4 dnů, obvykle 1 až 15 hodin, zvláště 1 až 2 hodin po podání 5-ethinyluracilu.

40

Obvykle se u pacientů projevuje vysoký stupeň proměnných koncentrací 5-fluoruracilu v plazmě, což je výsledkem podané dávky 5-fluoruracilu, a což může být příčinou poměrně rychlé

eliminace 5-fluoruracilu, která se liší u jednotlivých pacientů. Přitom mohou nastat také denní změny u jednotlivých pacientů. Bylo zjištěno, že použití 5-ethinyluracilu podle tohoto vynálezu zřetelně snižuje tuto proměnnost, projevující se v případě jednotlivých pacientů (viz pokus 3).

- 5 Kombinace podle tohoto vynálezu obsahuje 1 až 200 mg 5-ethinyluracilu nebo jeho prodrogy, ze které vzniká, a 5 až 3000 mg 5-fluoruracilu nebo jeho prodrogy, ze které vzniká.

Obvykle vhodná dávka 5-fluoruracilu nebo prodrogy, ze které vzniká, je 0,1 až 1000 mg na kilogram tělesné hmotnosti příjemce za den, s výhodou 0,1 až 200 mg na kilogram tělesné hmotnosti za den. Jestliže se podává samotný 5-fluoruracil, dávka je výhodně 0,1 až 50 mg na kilogram tělesné hmotnosti za den, ale prodrogy, ze kterých 5-fluoruracil vzniká, se mohou podávat ve vyšších dávkách. Dávka 5-fluoruracilu nebo prodrogy, ze které vzniká, může být podávána ve formě dávkové jednotky, která například obsahuje 5 až 3000 mg, s výhodou 20 až 1000 mg, účinné látky na jednotku dávkové formy.

- 15 Na základě pokusů s 5-fluoruracilem je navrženo, aby dávka byla podávána k dosažení nejvyšší koncentrace účinné látky v plazmě, přibližně 0,01 až přibližně 1,5 µg/ml.

5-Ethinyluracil se může podávat v dávce 0,01 až 50 mg na kilogram tělesné hmotnosti příjemce za den, zvláště 0,01 až 10 mg/kg. Dávka je obvykle 0,01 až 0,4 mg na kilogram tělesné hmotnosti za den v závislosti na použitém derivátu. Při jiném výhodném systému podávání se podává 0,5 až 10 mg/kg jednou týdně.

- 25 Požadovaná dávka se výhodně předkládá v jediné, dvou nebo větším počtu dílčích dávek, které se podávají ve vhodných intervalech během dne. Tyto dílčí dávky se mohou podávat ve formách dávkových jednotek, které například obsahují 1 až 200 mg, s výhodou 2 až 100 mg, zvláště výhodně 2 až 50 mg 5-ethinyluracilu.

Podle tohoto vynálezu v kombinaci je hmotnostní poměr 5-ethinyluracilu nebo jeho prodrogy, ze které vzniká, k 5-fluoruracilu nebo k jeho prodroze, ze které vzniká, 1:0,01 až 1:100. Tím se dosahuje vhodného poměru k podstatnému snížení hladiny uracilreduktázy u pacienta. Poměr, vztažený na příslušné hmotnosti, 5-ethinyluracilu a 5-fluoruracilu je s výhodou 1:0,1 až 1:50 a zvláště 1:1 až 1:10.

- 35 5-Fluoruracil nebo prodroga, ze které tato sloučenina vzniká a 5-ethinyluracil se výhodně podávají ve farmaceutickém prostředku a to buď v jediném farmaceutickém prostředku obsahujícím obě složky nebo v separátních podáních, v nichž každé obsahuje jednu ze složek kombinace. 5-Ethinyluracil bude potenciovat 5-fluoruracil, takže se bude používat nižších dávek 5-fluoruracilu.

40 Tento vynález jako další znak zahrnuje farmaceutický prostředek, který obsahuje 5-ethinyluracil vymezený zde výše, popřípadě v kombinaci s 5-fluoruracilem nebo s prodrogou, ze které vzniká, dohromady s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou nebo látkou pomocnou.

- 45 Každá nosná látka musí být „farmaceuticky přijatelná“ v tom smyslu, že je snášitelná s ostatními složkami prostředku a nepoškozuje pacienta. Farmaceutické prostředky zahrnují prostředky uzpůsobené k perorálnímu, rektálnímu, nasálnímu, lokálnímu (včetně bukalního a sublinguálního), vaginálnímu a parenterálnímu (včetně subkutánního, intramuskulárního, intravenózního a intradermálního), podání. Prostředky mohou být obvykle přítomny ve formě dávkové jednotky a mohou se vyrábět libovolným způsobem dobře známým v oblasti farmacie. Takové způsoby zahrnují stupeň, ve kterém se uvádí do styku účinná látka s látkou nosnou, kterou tvoří jedna nebo větší počet vedlejších složek. Obvykle se prostředky vyrábějí rovnoměrným a důkladným uvedením účinné látky do styku s kapalnými nosnými látkami nebo jemně rozmělněnými pevnými nosnými látkami nebo oběma takovými typy látek a potom, pokud je zapotřebí, se získaný produkt tvaruje.

Prostředky podle tohoto vynálezu upravené pro perorální podání, se mohou předkládat v oddělených jednotkách, jako jsou kapsle, kašety nebo tablety, z nichž každá obsahuje předem stanovené množství účinné látky ve formě prášku nebo granulí, jako roztok nebo suspenze ve vodné nebo nevodné kapalině, nebo jako kapalná emulze typu olej ve vodě nebo voda v oleji. Účinná látka se může také předkládat jako sousto, lektvar nebo pasta. Orální podání představuje výhodnou cestu.

Tablety se mohou zhotovovat stlačováním nebo tvarováním, popřípadě s jednou nebo větším počtem vedlejších látek. Lisované tablety se mohou vyrábět ve vhodném stroji lisováním účinné látky ve volně tekoucí formě, jako prášku nebo granulí, popřípadě smísené s pojivem (například povidonem, želatinou nebo hydroxypropylmethylcelulózou), mazadlem inertním ředidlem ochrannou látkou, látkou napomáhající rozpadu (například natriumglykolátem škrobu, zesíťovaným povidonem, zesíťovanou natriumkarboxymethylcelulózou), povrchově aktivní látkou nebo dispergačním činidlem. Tvarované tablety se mohou zhotovovat na vhodném zařízení tvarováním směsi práškových sloučenin zvlhčených inertním kapalným ředidlem. Tablety mohou být popřípadě potaženy nebo opatřeny zářezem a mohou se vyrábět tak, že se dosáhne řízeného uvolňování účinné látky během použití, například zavedením hydroxypropylmethylcelulózy v proměnném množství, k dosažení požadovaného průřezu uvolňování.

Prostředky pro lokální podávání ústy zahrnují pokroutky, které obsahují účinnou látku v ochuceném základě, obvykle sacharóze a akácii nebo tragantu, pastilky obsahující účinnou látku v inertní bázi, jako je želatina a glycerin nebo sacharóza a akácie, a ústní vody zahrnující účinnou látku ve vhodné kapalně nosné látce.

Prostředky k rektálnímu podávání se mohou podávat jako čípky s vhodnou bází, kterou tvoří například kakaové máslo nebo salicylát.

Prostředky pro vaginální podávání se mohou předkládat jako pesary, tampony, krémy, želé, pasty, pěny nebo postříky. Takové prostředky kromě účinné látky obsahují nosné látky, které jsou známy v oboru jako vhodné.

Prostředky pro parenterální podávání zahrnují vodné a nevodné izotonické sterilní injekční roztoky, které mohou obsahovat antioxidační prostředky, pufry, bakteriostatika a rozpuštěné látky, které napomáhají dosažení izotonického stavu s krví příjemce, a vodné nebo nevodné sterilní suspenze, které mohou zahrnovat suspendační prostředky a zahušťovadla. Prostředky mohou být také předkládány v uzavřených zásobnících s jedinou dávkou nebo větším počtem dávek, například jako ampule nebo lahvičky a mohou se skladovat v lyofilizovaném stavu (vysušení vymrazením), kdy se vyžaduje pouze přídavek sterilní kapalně nosné látky, například vody pro injekce, bezprostředně před použitím. Extemporánní injekční roztoky a suspenze se mohou připravovat ze sterilních prášků, granulí a tablet druhů, které byly již popsány.

Kapalné prostředky zahrnující rozpuštěný 5-uracilový derivát, jsou s výhodou pufrovány na hodnotu pH od 7 do 11, většinou od 9,5 do 10,5. Výhodné jednotkové dávkové formulace jsou formulace, které obsahují účinnou látku v denní dávce nebo jednotce, denní dílčí dávce jak je uvedena výše nebo její příslušné části.

Svrchu zmíněné 5-uracilové deriváty, které se používají v kombinaci s 5-fluoruracilem nebo látkou, ze které tato sloučenina vzniká, podle tohoto vynálezu se mohou vyrábět o sobě známým způsobem. Například inaktivátory uvedené výše se mohou vyrobit způsoby, které jsou popsány v J. Heterocycl. Chem. 19(3), 463–464 (1982) pro výrobu 5-ethinyluracilu, v J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1(16), 1665–1670 (1981) pro výrobu 5-(2-bromvinyl)uracilu, 5-bromethinyluracilu a 5-(2-brom-1-chlorvinyl)uracilu, Nucleic Acid Chemistry, 2, 927–930 (1978) pro výrobu 5-kyanuracilu, Nucleic Acids Research, 1(1), 17(11), 415–416 (1977) pro výrobu 5-triflormethyluracilu a Nucleic Acids Research 3(10), 2845 (1976) pro výrobu 5-(1-chlorvinyl)uracilu.

Výše zmíněné látky, ze kterých vznikají nukleosidové deriváty, se mohou také vyrobit obvyklým způsobem, například podle způsobů popsaných v evropském patentovém spise č. 356 166 pro výrobu 3'-fluor-2',3'-dideoxy-5-alkynyluridinových sloučenin, jako je 2',3'-dideoxy-5-ethynyl-3'-fluoruridin a evropském patentovém spise č. 272 065 pro výrobu 5-alkynyluracilových arabinosidů, jako je 1-(b-D-arabinofuranosyl)-5-prop-1-ynyluracil.

Nové 5-alkynyluracikové sloučeniny se 3 až 6 atomy uhlíku v alkynylové skupině uvedené výše, které jsou výhodnými 5-uracilovými deriváty pro použití podle tohoto vynálezu, se mohou vyrobit jedním z dále popsaných způsobů a to:

- a) zpracováním 5-alkynyluracilové sloučeniny se 3 až 6 atomy uhlíku v alkynylové části k dosažení konverze této sloučeniny na požadovanou uracilovou sloučeninu nebo
- b) zpracováním uracilové sloučeniny substituované v poloze 5 vhodnou odštěpující se skupinou s alkinem obsahujícím 3 až 6 atomů uhlíků, za vzniku požadované uracilové sloučeniny.

Při výše zmíněném způsobu a) se konverze může dosáhnout enzymatickým působením, například zpracováním uridinové sloučeniny s enzymem thymidinfosforylázou, výhodně v pufrovaném prostředí při hodnotě pH od 6 do 8.

Při výše uvedeném způsobu b) se uracilová sloučenina substituovaná v poloze 5 vhodnou odštěpující se skupinou, například atomem jodu nebo atomem jodu, zpracuje s alkinem obsahujícím 3 až 6 atomů v uhlíku v přítomnosti vhodného katalyzátoru na bázi palladia, jako je bis(trifenylfosfin)palladium (II) chlorid a jodid měďný v aminu jako rozpouštědle, jakým je triethylamin.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ilustrují tento vynález.

Příklad 1

5-Propinyluracil

a) K míchanému roztoku 20 g (75 mmol) 2'-deoxy-5-propinyluridinu (evropský patentový spis č. 272 065) v 1250 ml vodného fosfátového pufru o hodnotě pH 6,84 se přidá 10 000 jednotek čistěné thymidinfosforylázy z *Escherichia coli* (T. A. Krenitsky a kol., *Biochemistry* **20**, 3615 (1981), US patentový spis č. 4 381 344) a 10 000 jednotek alkalické fosfatázy (Sigma, typ VII-S z hovězí intestinální sliznice) a celá směs se inkubuje za teploty 37 °C po dobu 24 hodin. Výsledná bílá sraženina se odfiltruje, promyje třikrát vždy 100 ml vody, dvakrát vždy 100 ml ethanolu a dvakrát vždy 100 ml etheru a vysuší za sníženého tlaku nad oxidem fosforečným, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpise.

Teplota tání: 275 až 280 °C (rozklad),

¹H NMR analýza (DMSO-d₆) : 11,5–11,0 (široký singlet, 2H, NH), 7,61 (s, 1H, H-6), 1,95 (s, 3H, CH₃) ppm,

mikroanalýza pro C₇H₆N₂O₂:

vypočteno: 56,00 % C, 4,03 % H, 18,66 % N,

nalezeno: 55,92 % C, 4,05 % H, 18,77 % N.

b) 2,92 g (20,4 mmol) 1-arabinofuranosyl-5-propinyluracilu, 200 ml vodného fosforečnanu draselného o hodnotě pH 6,8, 4000 mezinárodních jednotek thymidinfosforylázy (T. A. Krenitsky a kol., Biochemistry 20, 3615 (1981) a US patent č. 4 381 444), 4000 mezinárodních jednotek uridinfosforylázy (T. A. Krenitsky a kol., Biochemistry 20, 3615 (1981) a US patent č. 4 381 444) a 2000 mezinárodních jednotek alkalické fosfatázy (Boehringer, Mannheim) se míchá po dobu 5 dnů za teploty 40 °C. K reakční směsi se potom přidá 8000 mezinárodních jednotek thymidinfosforylázy, 20 000 mezinárodních jednotek uridinfosforylázy, 2000 mezinárodních jednotek alkalické fosfatázy a 30 mezinárodních jednotek kyselých fosfatázy (Boehringer, Mannheim) a v inkubaci se pokračuje dalších 5 dnů. Z reakční směsi se vysráží 5-propinyluracil, který je méně rozpustný než nukleosid.

Sraženina a kapalina se vysuší za sníženého tlaku, poté se 5-propinyluracil dvakrát krystaluje z horké vody a suší za teploty místnosti při sníženém tlaku. Dostane se tak 0,92 g (6,1 mmol) 5-propinyluracilu, což odpovídá 59 % teorie.

¹H NMR analýza (DMSO-d₆): 11,2 (široký singlet, 2H, 1H a 3H), 7,6 (s, 1H, 6H), 1,95 (s, 3H, CH₃) ppm,

mikroanalýza pro vypočteno: 56,00 % C, 4,03 % H, 18,66 % N,

vypočteno: 56,00 % C, 4,03 % H, 18,66 % N,

nalezeno: 55,92 % C, 4,05 % H, 18,77 % N.

UV spektrum: v 0,1-molárním roztoku kyseliny chlorovodíkové maximum při 287 a 231 nm, v 50 mmol fosforečnanu draselném, hodnota pH 7,0 maximum při 287 a 231 nm, v 0,1-molárním roztoku hydroxidu sodného maximum při 306 a 240 nm.

Hmotnostní spektrum poskytuje pík při hmotnosti molekulárního iontu 151.

Příklad 2

5-Ethynyluracil (EU)

a) 5-(Trimethylsilylethynyl)uracil

Roztok 8 g (30 mmol) 5-joduracilu v 500 ml redestilovaného triethylaminu a 10 ml suchého dimethylformamidu se odplyňuje působením dusíku zbaveného kyslíku po dobu 15 minut.

Do roztoku se potom vnese 0,5 g bis(trifenylfosfin)palladium(II) chloridu, 0,5 g jodidu měďného a 10 g (102 mmol) trimethylsilylacetylenu a poté se směs zahřívá za míchání na teplotu 50 °C po dobu 24 hodin. Ochlazená reakční směs se filtruje, filtrát odpaří dosucha a odparek se rozpustí v 500 ml dichlormethanu. Organický roztok se promyje třikrát vždy 250 ml 2% vodného roztoku dvojsodné soli kyseliny ethylendiamintetraoctové (EDTA) a třikrát vždy 200 ml vody, vysuší síranem sodným a odpaří dosucha. Odparek se trituruje ethanolem a poskytne první část připravované sloučeniny. Bylo stanoveno, že pevný podíl odfiltrovaný z reakční směsi obsahuje požadovanou sloučeninu, ale v méně čisté formě a tak se zpracuje jak je uvedeno výše v oddělené vsázce, aby se dostala druhá část požadované sloučeniny.

¹H NMR analýza (DMSO-d₆): 11,75–10,85 (široký singlet, 2H, NH), 7,75 (1H, s, H-6), 0,15 (9H, m, SiCH₃) ppm.

b) 5-Ethynyluracil

Roztok 5,3 g (24,4 mmol) 5-(trimethylsilylethynyl)uracilu v 0,2-molárním roztoku methoxidu sodného v 400 ml methanolu se míchá za teploty místnosti po dobu 3 hodin a poté neutralizuje

zředěnou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 7. Vysrážená látka se odfiltruje, promyje methanolem vysuší, aby se dostal první podíl sloučeniny pojmenované v nadpise. Filtráty a promývací kapaliny se spojí, odpaří dosucha a odparek se krystaluje z methanolu, aby se dostal druhý podíl připravované sloučeniny. Spojením obou podílů sloučeniny a další rekrystalizací z ethanolu se dostane čistá sloučenina.

Teplota tání: 260 °C (rozklad),

¹H NMR analýza (DMSO-d₆): 11,6–10,8 (široký singlet, 2H, NH), 7,8 (s, 1H, H-6), 4,03 (s, 1H, acetylenický vodík) ppm,

10 mikroanalýza pro C₆H₄N₂O₂:

vypočteno: 52,95 % C, 2,96 % H, 20,58 % N,

nalezeno: 52,04 % C, 2,92 % H, 20,3 % N.

15 Příklad 3

a) 2,4-Dimethoxy-5-jodpyrimidin

Do suché jednolitrové baňky s kulatým dnem se vnese 50 g (0,21 mol) 5-joduracilu, 300 ml
20 oxychloridu fosforečného a 6 kapek N,N-diethylanilinu. Heterogenní směs se zahřívá na teplotu 120 °C na olejové lázni pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Oxychlorid fosforečný se oddestiluje a přitom se oddestiluje určité množství produktu. Poté se reakční směs pomalu a opatrně vylije na 1 litr ledu a pevný hydrogenuhličitan sodný za udržování vnitřní teploty na
25 nebo pod -20 °C. (To je spojeno s chlazením na lázni suchého ledu v acetonu.) Když je přidávání ukončeno, reakční směs se upraví na hodnotu pH 7 přidáním pevného hydrogenuhličitanu sodného. Směs se extrahuje methylenchloridem a organické fáze se vysuší vedením přes papír jako separátor fází. Surový roztok 2,4-dichlor-5-jodpyrimidinu se hned přikape k roztoku sestávajícímu ze 400 ml methanolu a 28,8 g (0,533 mol) methoxidu sodného. Toto přidávání trvá
jednu hodinu. Reakční směs se potom míchá za teploty místnosti přes noc. Roztok se neutralizuje
30 plynným oxidem uhličitým, extrahuje methylenchloridem, vysuší bezvodým síranem sodným, filtruje a odpaří. Surová látka se adsorbuje na 100 g silikagelu a vnese na sloupec 400 g silikagelu pro velmi rychlou chromatografii. Sloupec se eluuje směsí hexanů a ethylacetátu v objemovém poměru 90:10. Příslušná frakce se spojí a odpaří na bílou tuhou látku, která je pojmenována v nadpise.

35 Výtěžek činí 26,7 g (48 % teorie).

¹H NMR analýza (200 MHz, CDCl₃): 3,97 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 8,43 (s, 1H) ppm.

40 b) 2,4-Dimethoxy-5-(b-trimethylsilyl)ethynylpyrimidin

Do suché jednolitrové baňky s kulatým dnem se pod dusíkovou atmosférou vnese 26,7 g (0,10 mol) látky ze stupně a), 150 ml suchého methylenchloridu (Aldrich) a 250 ml suchého triethylaminu (čerstvě destilovaného z pelet hydroxidu draselného). Systém se evakuuje a několikrát propláchne dusíkem přes ventil Firestone. Injekční stříkačkou se přidá 21,2 ml (0,15 mol)
45 trimethylsilylacetylenu (Aldrich) a poté 5,84 g (8,32 mmol) bis(trifenylfosfin)palladium (II) chloridu (Aldrich) a 4,76 g (25 mmol) jodidu měďnatého (Aldrich). Směs se zahřívá na teplotu 60 °C na olejové lázni po dobu 2 hodin, ochladí a filtruje přes rozsivkovou zeminu (Celite). Filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se zředí 100 ml toluenu a poté se toluen odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyjme 200 ml methylenchloridu, filtruje a filtrát se třikrát extrahuje
50 vždy 100 ml 5% vodného roztoku dihydrátu dvojsodné soli kyseliny ethylendiamintetraoctové a třikrát vždy 100 ml vody. Organická vrstva se vysuší vedením přes papír jako separátor fází a odpaří za sníženého tlaku. Produkt se čistí na prostředku Waters Prep 500 eluováním směsí hexanů a ethylacetátu v objemovém poměru 95:5. Surová látka se adsorbuje na 100 g silikagelu

a vnese na sloupec 400 g silikagelu pro velmi rychlou chromatografii. Sloupec se eluuje směsí hexanů a ethylacetátu v objemovém poměru 97,5:2,5. Příslušné frakce se spojí a odpaří.

Výtěžek činí 16,94 g (73 % teorie).

5

1,2 g vzorek výsledné sloučeniny se váže na 6 g silikagelu a vnese na sloupec pro velmi rychlou chromatografii o hmotnosti 50 g. Sloupec se eluuje směsí hexanů a ethylacetátu v objemovém poměru 95:5. Příslušné frakce se spojí, odpaří, dvakrát destilují vždy s 30 ml methylenchloridu a vysuší za sníženého tlaku. Dostane se 1000 g sloučeniny pojmenované v nadpise, která má

10

teplotu tání 72,5 až 73 °C.

V literatuře (J. Heterocycl. Chem. 19, 463 (1982)) je uvedena teplota tání 73 až 74 °C.

c) 5-(b-Trimethylsilyl)ethinyluracil

15

Do suché trojhrdlé baňky s kulatým dnem se pod dusíkovou atmosférou vnese 6,5 g (27,5 mmol) 2,4-dimethoxy-5-(b-trimethylsilyl)ethinylpyrimidinu, 120 ml suchého acetonitrilu (Aldrich), 12,4 g (82,7 mmol) jodidu sodného (sušeného v sušárně za teploty 80 °C při sníženém tlaku po dobu 18 hodin) a 10,5 ml (82,7 mmol) čerstvě destilovaného chlortrimethylsilanu. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin a poté odpaří za sníženého tlaku. Odparek se digeruje roztokem 40 ml methanolu a 20 ml vody. Po odfiltrování se dostane 1,48 g připravované sloučeniny, což odpovídá 26 % teorie. Sloučenina se rozpustí v chloroformu a roztok se adsorbuje na 7 g silikagelu, který se potom vnese na sloupec 35 g silikagelu pro velmi rychlou chromatografii. Eluováním směsí chloroformu a methanolu v objemovém poměru 95:5 a poté chloroformu a methanolu v objemovém poměru 90:10 a odpařením frakcí obsahujících produkovanou látku se dostane 1,23 g sloučeniny pojmenované v nadpise, jako bílé tuhé látky.

25

d) 5-Ethinyluracil

30

Roztok obsahující 3,85 g (18,4 mmol) 5-(b-trimethylsilyl)ethinyluracilu a 370 ml methanolu se zpracuje s dalším roztokem, který obsahuje 2,6 g (6,5 mmol) hydroxidu sodného a 18 ml vody. Směs se míchá za teploty místnosti po dobu 2 hodin a poté odpaří za sníženého tlaku. Odparek se suspenduje v 35 ml vody a hodnota pH se upraví na 5 za použití 0,1-normální kyseliny chlorovodíkové. Tuhá látka se rozpustí a poté se vytvoří další část sraženiny, když se dosáhne hodnoty pH 5. Látka se odfiltruje, promyje vodou a potom vysuší za sníženého tlaku. Dostane se 2,3 g 5-ethinyluracilu jako světle béžového prášku. Výtěžek odpovídá 92 % teorie.

35

Mikroanalýza pro $C_6H_4N_2O_2$:

vypočteno: 52,95 % C, 2,96 % H, 20,58 % N,

40

nalezeno: 52,79 % C, 3,02 % H, 20,44 % N.

Příklad 4

45

5-Ethinyluridin

a) 2',3',5'-Tri-O-acetyl-5-joduridin

50

Suchá baňka s kulatým dnem o objemu 250 ml se naplní 10 g (27 mmol) 5-joduridinu (Aldrich), 30 ml bezvodého pyridinu a 30 ml anhydridu kyseliny octové. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 30 minut pod dusíkovou atmosférou a poté se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Sloučenina se dvakrát destiluje vždy s 50 ml toluenu a potom se toluen odpaří za sníženého tlaku. Produkovaná sloučenina se čistí velmi rychlou chromatografií na sloupci o hmotnosti 75 g, za eluování směsí chloroformu a methanolu v objemovém poměru 90:10.

Příslušné frakce se spojí a odpařením poskytnou sloučeninu pojmenovanou v nadpise ve formě bílé pěny. Tato pěna se použije přímo v následujícím stupni.

b) 2',3',5'-Tri-O-acetyl-5-/2-(trimethylsilyl)ethinyl/uridin

5

Suchá jednolitrová baňka s kulatým dnem, opatřená zpětným chladičem, se pod dusíkovou atmosférou naplní 27 mmol látky vyrobené ve stupni a), 260 ml suchého methylenchloridu (Aldrich) a 260 ml suchého triethylaminu (čerstvě destilovaného z pelet hydroxidu sodného). Systém se evakuuje, několikrát propláchně dusíkem a uchová pod dusíkovou atmosférou. Poté se do reakční směsi přidá 11,65 ml (82 mmol) (trimethylsilyl)acetyleny (Aldrich) a 1,85 g (2,6 mmol) bis(trifenyfosfin)palladium (II) chloridu (Aldrich). Směs se zahřívá na teplotu 60 °C na olejové lázni po dobu 30 minut, ochladí a filtruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyjme 300 ml methylenchloridu, filtruje a dvakrát promyje vždy 75 ml 5% vodného roztoku dvojsodné soli kyseliny ethylendiamintetraoctové a 100 ml vody, vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří za sníženého tlaku.

15

Výsledná sloučenina se váže na 50 g silikagelu a vnese na sloupec 400 g silikagelu pro velmi rychlou chromatografii, který se eluuje chloroformem. Frakce obsahující produkovanou sloučeninu se spojí a odpaří, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpise jako světle žlutá pěna.

20

Výtěžek činí 13 g.

¹H NMR analýza (300 MHz, CDCl₃): 8,2 (široký singlet, NH, 1H), 7,77 (s, 1H, H₆), 6,11 (d, 1H, H1'), 2,22 (s, 3H, OAc), 2,13 (s, 3H, OAc), 2,11 (s, 3H, OAc), 0,22 (s, 9H, SiMe₃), ppm.

25

c) 5-Ethinyluridin

9,5 g (24 mmol) látky vyrobené ve stupni b) se rozpustí ve 200 ml methanolu a zředí roztokem, který obsahuje 0,8 g sodíku a 100 ml methanolu. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 2 hodin a poté neutralizuje za použití pryskyřice Dowex 50W-X8 (H⁺ forma). Pryskyřice se odfiltruje a promyje methanolem. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a dostane se 4,85 g béžově zbarvené tuhé látky. Sloučenina se čistí na sloupci Waters Prep 500 Reverse Phase C₁₈, který se eluuje směsí vody s methanolem v objemovém poměru 85:15. Tak se dostane 1,2 g sloučeniny pojmenované v nadpise, ve formě bílé tuhé látky. Nečisté frakce se podrobí znovu chromatografii. Získá se dalších 1,94 g připravované sloučeniny.

35

Výtěžek činí 49 % teorie.

Analýza:

vypočteno: 49,25 % C, 4,47 % H, 10,44 % N,

nalezeno: 49,07 % C, 4,53 % H, 10,32 % N.

40

¹H NMR analýza (200 MHz, DMSO-d₆): 11,60 (široký singlet, NH, 1H), 8,36 (s, 1H, H₆), 5,72 (d, J = 4,3 Hz, 1H, H1'), 4,01 (s, 1H, C=C-H) ppm.

Dále uvedené příklady ilustrují farmaceutické prostředky, ve kterých je „účinnou látkou“ 5-propinyluracil, 5-ethinyluracil nebo jiný inaktivátor na bázi uracilreduktázy jak je uveden výše, nebo jeho směs s 5-fluoruracilem.

45

Příklad 5

50

Prostředky tvořené tabletami

Dále popsané prostředky 5A, 5B a 5C se vyrobí granulací složek za vlhka (s výjimkou stearátu hořečnatého) s roztokem povidonu a poté sušením granulí, přidáním stearátu hořečnatého a slisováním.

Prostředek 5A

	mg/tableta	mg/tableta
účinná látka	5	2
laktóza, B. P.	205	75
povidon, B. P.	15	10
natriumglykolát škrobu	20	10
stearát hořečnatý	5	3
celkem	250	100

5 Prostředek 5B

	mg/tableta	mg/tableta
účinná látka	5	2
laktóza, B. P.	155	–
Avicel PH 101	50	25
povidon, B. P.	15	10
natriumglykolát škrobu	20	10
stearát hořečnatý	5	3
celkem	250	50

Prostředek 5C

	mg/tableta
účinná látka	5
laktóza, B. P.	205
škrob	50
povidon, B. P.	6
stearát hořečnatý	4
celkem	270

10

Dále uvedený prostředek 5D se vyrobí přímým slisováním promíchaných složek. Použitá laktóza je typu, který je určen k přímému lisování.

Prostředek 5D

15

	mg/tableta
účinná látka	5
laktóza	155
Avicel PH 101	100
celkem	260

Dále popsany prostředek 5E je tableta s řízeným uvolňováním účinné látky a vyrábí se granulací složek za vlhka (s výjimkou stearátu hořečnatého) s roztokem povidonu, poté vysušením granulí, přidáním stearátu hořečnatého a slisováním.

20

Prostředek 5E

	mg/tableta
účinná látka	5
hydroxypropylmethylelulóza (Methocel K4M Premium)	110
laktóza, B. P.	50
povidon, B. P.	28
stearát hořečnatý	7
celkem	200

5

Příklad 6

Prostředky tvořené kapslemi

- 10 Dále uvedené prostředky 6A a 6B se vyrábějí smícháním neslisovaných složek a jejich naplněním do dvoudílných tvrdých želatinových kapslí.

Prostředek 6A

	mg/kapsle
účinná látka	10
laktóza, B. P.	250
natriumglykolát škrobu	25
stearát hořečnatý	5
celkem	290

15

Prostředek 6B

	mg/kapsle
účinná látka	5
předželatinizovaný škrob NF15	245
celkem	250

Prostředek 6C

20

	mg/kapsle
účinná látka	10
Macrogol 4000, B. P.	340
celkem	350

Macrogol 4000, B. P. se roztaví a v tavenině se disperguje účinná látka. Důkladně promíchaná látka se poté plní do dvoudílných tvrdých želatinových kapslí.

25

Příklad 7

Prostředek pro injekce

účinná látka	10 mg
sterilní pyrofosfátový pufr (pH 10) neobsahující pyrogenní látky, podle potřeby do	10 ml

30

Účinná látka se rozpustí v převážné části fosfátového pufru za teploty 35 až 40 °C, poté se doplní na stanovený objem, filtruje přes sterilní mikropórový filtr do skleněných lahvíček (typu 1) jantarového zabarvení, uzavře sterilním uzávěrem a poté neprodyšně uzavře.

5

Příklad 8

Prostředek tvořený čípky

	mg/čipek
účinná látka, 63 µm*	10
tvrdý tuk, B. P. (Witepsol H15 – Dynamit Nobel)	1790
celkem	1800

10

* účinná látka se používá jako prášek, ve kterém alespoň 90 % částic má průměr 63 µm nebo menší

Pětina Witepsolu H15 se roztaví v pánvi opatřené parním pláštěm na teplotu maximálně 45 °C. Účinná látka se prosije sítím s velikostí ok 200 µm a přidá k roztavené bázi za míchání, při použití zařízení silverson opatřeného řezací hlavou, přičemž v míchání se pokračuje, dokud se nedosáhne hladké suspenze. Směs se udržuje za teploty 45 °C, k suspenzi se přidá zbývající Witepsol H15 a vše se míchá, aby se zajistila homogenní směs. Vzniklá suspenze se vede sítím z nerezavějící oceli o velikosti ok 250 µm a za nepřetržitého míchání se nechá ochladit na teplotu okolo 40 °C. Za teploty 38 až 40 °C se 1,80 g směsi plní do vhodných forem z plastické hmoty. Čípky se nechají ochladit na teplotu místnosti.

20

Ke stanovení účinnosti 5-substituovaných uracilů podle tohoto vynálezu se provedly určité pokusy.

25

Pokus 1

Stanovení inaktivace uracilreduktázy

30

1 mikromolární uracilreduktáza (dihydropyrimidindehydrogenáza, EC 1.3.1.2) vyčištěná od hovězích jater se inkubuje se 100 mikromolárním inaktivátorem a 5 mmol dithiothreitolu (reduktant enzymu) za teploty 37 °C po dobu 30 minut v 0,05 mol Tris-HCl při hodnotě pH 8,0. Enzym a inaktivátor se stonásobně zředí ve zkušebním pufru, který obsahuje 200 mikromolární NADPH, 200 mikromolární thymín a 1 mmol dithiothreitolu v Tris-HCl při hodnotě pH 8,0. Rychlost enzymu se stanovuje spektrofotometricky. Rychlosti se upravují pro aktivitu NADPH oxidázy, která je menší než 10 % z poměru oxidace NADPH závislé na thymínu. Procento inaktivace enzymu je rovno 100 % minus zbývající procento aktivity enzymu. Enzym inkubovaný bez inhibitoru je za těchto podmínek stálý. Parentetické hodnoty jsou ve vztahu k rychlostní konstantě prvního řádu pro inaktivaci enzymu stanovenou z podobných pokusů, kde se měří dílčí aktivita jako funkce času na inkubaci 50 mikromol inaktivátoru enzymem.

40

Dále se uvádějí dosažené výsledky:

sloučenina	% inaktivace
5-ethinyluracil	100 (100)
5-kyanuracil ^a	100 (14)
5-propinyluracil	100 (8)
5-bromethinyluracil	100 (5)
5-joduracil	100 (4)

sloučenina	% inaktivace
5-hex-1-ynyluracil ^a	90
5-vinyluracil ^{a,b}	86
5-trifluormethyluracil	75
5-bromuracil	75

^a Inhibice je reverzibilní, ježto enzym zpracovaný s tímto derivátem pomalu znovu získává aktivitu pro stonásobném zředění ve zkušební směsi.

^b Tyto nukleové báze se tvoří in situ zpracováním příslušných nukleosidů se 40 jednotkami na mililitr thymidinofosforylázy za 35 mmol fosforečnanu draselného během 20 minut před přidáním uracilreduktázy. Základní nukleosidy nejsou inaktivátory.

10 Stanoví se účinnost 5-ethinyluracilu (EU) a tato účinnost je uvedena v následujících pokusech 2 až 4 a znázorněna na obrázcích.

Přehled obrázků na výkresech

15 Obr. 1 znázorňuje stoupající úroveň uracilu a thyminu za dobu 4 hodin po podání různých perorálních dávek 5-ethinyluracilu krysám.

20 Obr. 2 ukazuje, že 5-ethinyluracil zvyšuje úroveň 5-fluoruracilu v plazmě. Myši dostávají dávku 5-fluoruracilu buď perorálně (po) nebo intraperitoneálně (ip). 5-Ethinyluracil se zavádí v dávce 2 mg/kg intraperitoneálně 90 minut před podáním 5-fluoruracilu.

Pokus 2

Inaktivace uracilreduktázy in vivo

30 U myší, krys, psů a opic, kterým se aplikovalo malé množství 5-ethinyluracilu, se rychle projeví značně zvýšená úroveň uracilu a thyminu v plazmě. Maximální účinek se dosahuje při dávce okolo 0,1 mg/kg p.o. u krys, při 0,5 až 1 mg/kg s.c. u myší a přibližně 1 mg/kg intravenózně (i.v.) u psů a pravděpodobně představuje celkovou inaktivaci uracilreduktázy. Tyto dávky zvyšují uracil v plazmě myší, psů a krys z přibližně 3 μ mol na zhruba 50 až 60 μ mol. Uracil v plazmě poklesne na normální hodnotu během 24 hodin (poloviční doba existence = 10 hodin). Obr. 1 ukazuje zvýšení úrovně uracilu a thyminu v plazmě u krys za dobu 4 hodin po různých orálních 35 dávkách 5-ethinyluracilu v důsledku inaktivace uracilreduktázy. Hodnota ED₅₀ je rovna 0,01 mg/kg.

Pokus 3

Účinek na úroveň 5-fluoruracilu v plazmě

45 Myši a krysy se předem ošetří 5-ethinyluracilem a poté obdrží dávku 5-fluoruracilu, která napomáhá k vyšší úrovni 5-fluoruracilu v plazmě, než jaká je u myší, které nebyly předem ošetřeny (obr. 2). Kromě toho obvyklé změny obsahu 5-fluoruracilu v plazmě u krys po orální dávce 50 mg/kg 5-fluoruracilu se eliminují předchozím ošetřením 5-ethinyluracilem. AUC křivky závislosti koncentrace 5-fluoruracilu v plazmě na čase jsou 41, 126 a 68 (střední hodnota = 78 $\pm$ 55 %) proti 417, 446 a 426 (střední hodnota = 430 $\pm$ 3 %) pro krysy předem neošetřené a předem ošetřené 5-ethinyluracilem.

Pokus 4

Potenciace protinádorového účinku 5-fluoruracilu (5-FU) u myši působením 5-ethinyluracilu (EU)

5

V den nula se myším implantuje zhoubný nádor Colon 38. Myši (8 na skupinu) se ošetřují 5-fluoruracilem ve dnech 1 až 9 dávkami uvedenými v tabulce 2. 5-Ethinyluracil se aplikuje interperitoneálně v množství 2 mg/kg 30 minut před tím, než se podá dávka 5-fluoruracilu.

10

Tabulka 2

Procento myší zbavených zhoubného nádoru v den 17

Dávka 5-FU (mg/kg)	5-FU i.p. + EU	5-FU i.p.	5-FU p.o. + EU	5-FU p.o.
0,25	0			
0,5	25		0	
1	12,5		25	
2	37,5		37,5 ^a	
3	100			
4	100			
10		0		0
15		12,5		12,5
20		12,5		12,5
25		—		12,5
30		87,5 ^a		12,5

15

^a U těchto skupin se nepozoroval žádný zhoubný nádor, který by vedl k uhynutí.

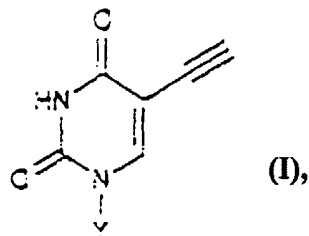
PATENTOVÉ NÁROKY

5

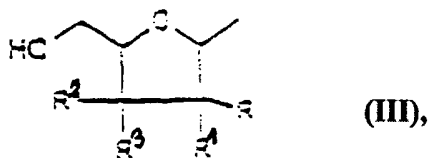
1. Farmaceutická kombinace nebo kit, vyznačující se tím, že obsahuje jako oddělené nebo smíšené složky

10

a) ze skupiny: 5-ethinyluracil, prekurzor 5-ethinyluracilu vzorce I



kde Y znamená:



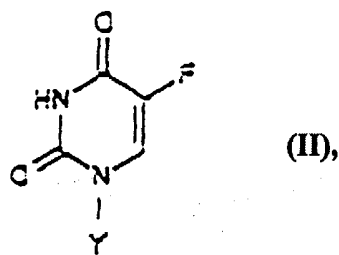
15

kde R, R¹, R² a R³ jsou stejné nebo rozdílné a každý z nich znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu nebo merkaptoskupinu

20

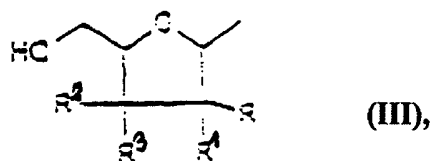
spolu se složkou

b) ze skupiny: 5-fluoruracil; prekurzor 5-fluoruracilu 5-fluoro-2-deoxycitidin; prekurzor 5-fluoruracilu vzorce



25

kde Y znamená:



30

kde R, R¹, R² a R³ jsou stejné nebo rozdílné a každý z nich znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, atom halogenu, aminoskupinu nebo merkaptoskupinu, pro současné, oddělené nebo postupné podávání.

5

2. Kombinace podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že složkou a) je 5-ethinyluracil.

10

3. Kombinace podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že složkou b) je 5-fluoruracil; 5-fluorouridin; 5-fluoro-2-deoxyuridin; 5-fluoro-2-deoxycytidin; 5'-deoxy-4',5-fluorouridin; 5'-deoxy-5-fluorouridin; 1-(2-tetrahydrofuranyl)-5-fluoruracil nebo 1-C₁₋₈-alkylkarbamoyl-5-fluoruracil.

15

4. Kombinace podle některého z nároků 1, 2 nebo 3, **vyznačující se tím**, že složkou a) je 5-ethinyluracil a složkou b) je 5-fluoruracil.

20

5. Kombinace podle některého z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr 5-ethinyluracilu nebo jeho prekursoru podle nároku 1a) k 5-fluoruracilu nebo jeho prekursoru podle nároku 1b) je v rozmezí od 1 : 0,01 až 1 : 100.

6. Kombinace podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že uvedený poměr je v rozmezí 1 : 0,1 až 1 : 50.

25

7. Kombinace podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že uvedený poměr je v rozmezí 1 : 1 až 1 : 10.

8. Kombinace podle některého z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že obsahuje 1 až 200 mg 5-ethinyluracilu nebo jeho prekursoru podle nároku 1a) a 5 až 3000 mg 5-fluoruracilu nebo jeho prekursoru podle nároku 1b).

30

9. Kombinace podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že jednotlivá dávka 5-ethinyluracilu nebo jeho prekursoru podle nároku 1a) je 2 až 100 mg.

35

10. Kombinace podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že jednotlivá dávka 5-ethinyluracilu nebo jeho prekursoru podle nároku 1a) je 2 až 50 mg.

11. Kombinace podle některého z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že je ve formě upravené pro orální podání.

40

12. Kombinace podle některého z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že 5-ethinyluracil nebo jeho prekursor podle nároku 1a) a 5-fluoruracil nebo jeho prekursor podle nároku 1b) jsou ve formě tablet, kapslí nebo tobolek.

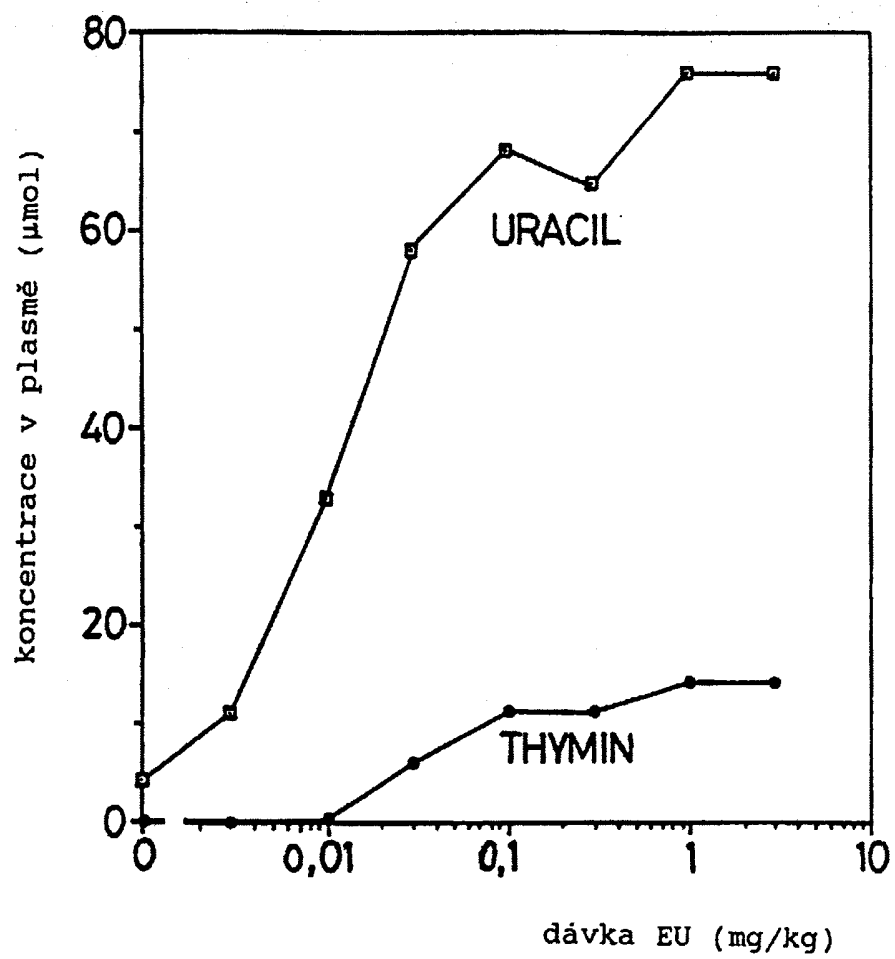
13. Kombinace podle některého z předcházejících nároků pro použití v chemoterapii rakoviny.

45

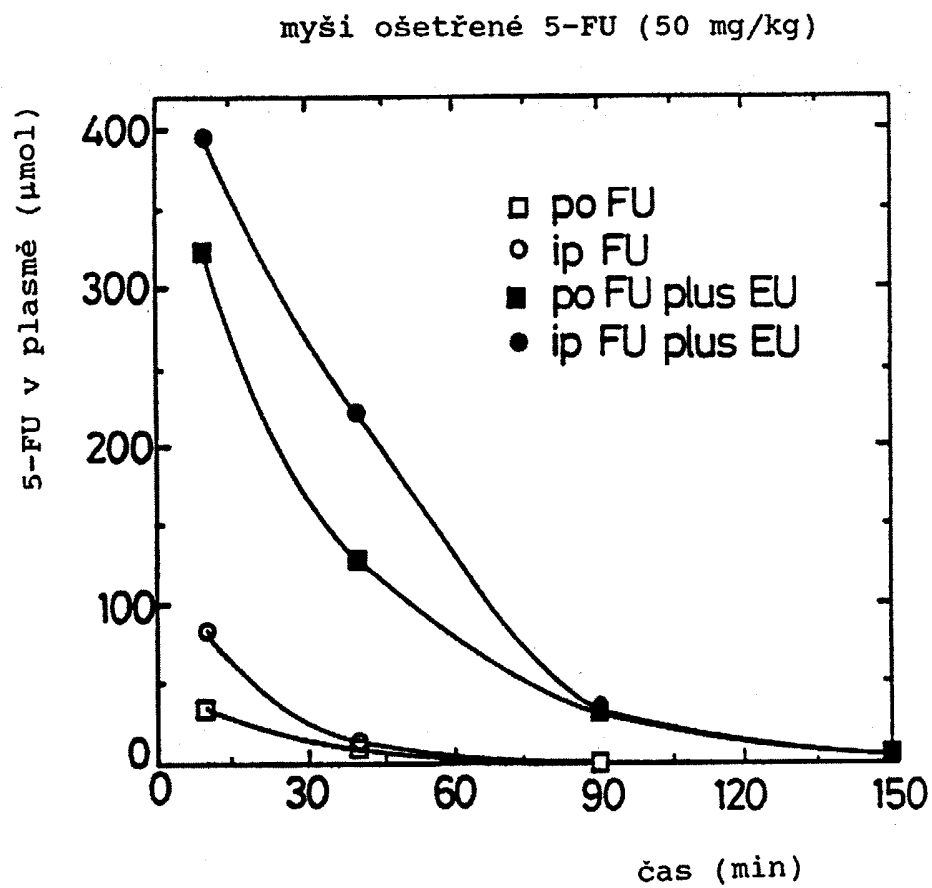
14. Kombinace podle některého z nároků 1 až 13, **vyznačující se tím**, že obsahuje 5-ethinyluracil a 5-fluoruracil v hmotnostním poměru 10 : 0,1 při jednotkové dávce 5-ethinyluracilu v rozmezí 2 až 50 mg.

50

2 výkresy



Obr. 1



Obr. 2

Konec dokumentu
