

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-1660**
(22) Přihlášeno: **20.12.2001**
(30) Právo přednosti: **25.12.2000 JP 2000/392983**
(40) Zveřejněno: **17.12.2003**
(Věstník č. 12/2003)
(47) Uděleno: **13.12.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **07.02.2007**
(Věstník č. 6/2007)
(86) PCT číslo: **PCT/JP2001/011201**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/051412**

(11) Číslo dokumentu:

297 570

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

US 4080447; US 5401730; US 4537894.

Atsuhiko Sugidachi a kol., The in vitro pharmacological profile of CS-747, British Journal of Pharmacology, 2000, vol.209, č.7, str. 1439-1446; A.R. Saniabydi a kol., Effect of dipyridamole alone and in combination with aspirin, Cardiovascular research, 1991, vol.25, č.3, str. 177-183.

(73) Majitel patentu:

SANKYO COMPANY, LIMITED, Tokyo, JP
UBE INDUSTRIES, LTD., Ube-shi, JP

(72) Původce:

Asai Fumitoshi, Tokyo, JP
Sugidachi Atsuhiko, Tokyo, JP
Ogawa Taketoshi, Tokyo, JP
Inoue Teruhiko, Ube-shi, JP

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000

(54) Název vynálezu:

Farmaceutický přípravek obsahující 2-acetoxypyridinový derivát a aspirin, které spolu působí v synergickém účinku, kit jej obsahující a použití

(57) Anotace:

Farmaceutické přípravky obsahující 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a aspirin jako aktivní složky, které spolu působí v synergickém účinku. Tyto farmaceutické přípravky mají vynikající inhibiční aktivitu vůči agregaci krevních destiček a trombogenu a jsou užitečné k prevenci nebo léčbě nemocí, které jsou způsobeny trombem nebo embolem.

CZ 297570 B6

Farmaceutický přípravek obsahující 2-acetoxypyridinový derivát a aspirin, které spolu působí v synergickém účinku, kit jej obsahující a použití

5 Oblast techniky

Předložený vynález se týká farmaceutických přípravků obsahujících 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a aspirin, jako aktivní složky [zejména farmaceutických přípravků pro prevenci nebo léčení (zvláště pak pro léčení) nemocí, které jsou způsobeny sraženou krví v cévě – krevní zátokou či trombem – nebo embolem]; dále se týká použití 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a aspirinu pro přípravu farmaceutických přípravků pro prevenci nebo léčení (zejména pro léčení) nemocí, které jsou způsobeny trombem nebo embolem; a způsobů prevence nebo léčení (zvláště pak způsobů léčení) nemocí, způsobených trombem nebo embolem, a sice podáváním účinného množství 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a aspirinu teplokrevným živočichům (zejména lidem).

20

Dosavadní stav techniky

2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin byl popsán v Japanese Patent Application Publication No. Hei 6-41139; tato látka má silnou inhibiční aktivitu vůči agregaci krevních destiček. Kromě toho je velmi dobře známo, že aspirin účinně působí při inhibici vůči agregaci krevních destiček, ačkoliv je jeho aktivita nízká. Nicméně však nejsou známy farmaceutické přípravky, které obsahují obě tyto sloučeniny.

30 Podstata vynálezu

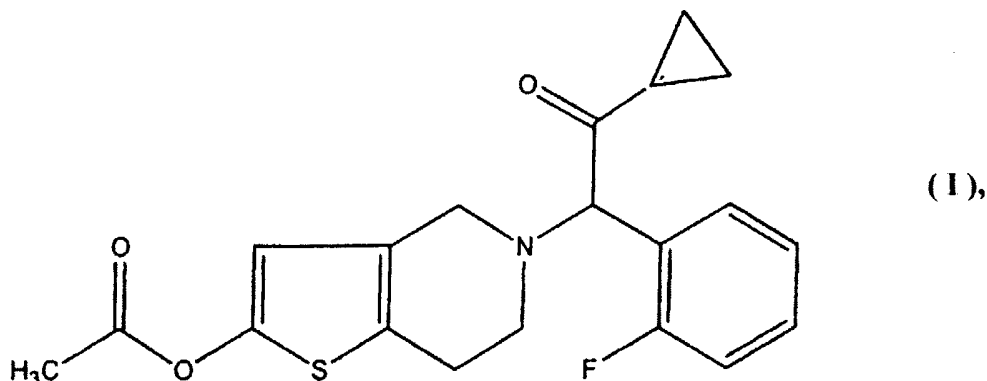
Byla studována terapeutická činidla s nízkou toxicitou, která uplatňují svou inhibiční aktivitu vůči agregaci krevních destiček, a bylo objeveno, že výše popsané problémy lze vyřešit za použití farmaceutických přípravků obsahujících 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a aspirin, přičemž účinné složku spolu působí v synergickém účinku.

Předložený vynález poskytuje farmaceutické přípravky obsahující 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a aspirin jako aktivní složky, které spolu působí v synergickém účinku [zejména farmaceutických přípravků pro prevenci nebo léčení (zvláště pak pro léčení) nemocí, které jsou způsobeny trombem nebo embolem]; použití 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a aspirinu pro přípravu farmaceutických přípravků [zvláště pro prevenci nebo léčení (zejména pro léčení) nemocí, které jsou způsobeny trombem nebo embolem]; a způsoby prevence nebo léčení (zvláště pak způsoby léčení) nemocí, způsobených trombem nebo embolem, a sice podáváním účinného množství 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a aspirinu teplokrevným živočichům (zejména lidem), současně nebo postupně.

50

2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin a jeho farmaceuticky přijatelné soli, což je jedna z aktivních složek podle tohoto vynálezu, je známá sloučenina. Například byla již tato sloučenina popsána v japonské zveřejněné patentové přihlášce č. Hei 6-41 139 a v japonské zveřejněné patentové přihlášce č. 2 002-145 883 (priorita:

japonská patentová přihláška č. 2 002-205 396 a japonské patentová přihláška č.. 2 002-266 780). Níže je uveden jeho chemický vzorec I:



5

Farmaceuticky přijatelné soli 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu mohou být například soli hydrohalogenkyselin, jako je hydrofluorid, hydrochlorid, hydrobromid nebo hydrojodid; dusičnan; chloristan; síran; fosforečnan; C₁ až C₄ alkansulfonáty popřípadě substituované halogeny jako je methansulfonát, trifluormethansulfonát, ethansulfonát, C₆ až C₁₀ arylsulfonáty popřípadě substituované C₁ až C₄ alkylovými skupinami jako je benzensulfonát nebo p-toluensulfonát; soli C₁ až C₆ alifatických kyselin jako je acetát, malát, fumarát, sukcinát, citrát, oxalát nebo maleinan; soli aminokyselin jako je sůl glycinu (sůl kyseliny 2-aminoethanové), sůl lysinu (sůl kyseliny 2,5-di-aminohexanové), sůl argininu (sůl kyseliny 2-amino-5-guanidinopentanové), sůl ornitinu (sůl kyseliny 2, 5-diaminopentanové), sůl kyseliny glutamové nebo sůl kyseliny aspartové; mezi výhodné sloučeniny patří hydrohalogenáty nebo soli C₁ až C₆ alifatických kyselin; a mezi nejvýhodnější sloučeniny patří hydrochlorid nebo maleinan.

20 Pokud je jedna z aktivních složek podle tohoto vynálezu, 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, potom je-li podroben stání tak, že je vystaven působení otevřené atmosféry, může se stát hydratovaným absorbováním vody nebo adsorbováním vody. Takto hydratované sloučeniny jsou zahrnuty do předloženého vynálezu.

25 Dále, je-li jedna z aktivních složek podle tohoto vynálezu, 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbo-
nyl-2-nuorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotmeno[3,2-c]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná
sůl, může absorbovat některé druhy organických rozpouštědel a může být v některých případech
ve formě solvátů, potom jsou tyto solváty rovněž zahrnuty do tohoto vynálezu.

30 Kromě toho, pokud má 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin asymetrický uhlíkový atom, potom existují optické izomery na bázi tohoto asymetrického uhlíkového atomu. Tyto optické izomery jsou taktéž zahrnuty do tohoto vynálezu.

35 Další aktivní složka, aspirin, je velmi dobře známá sloučenina, a to jako analgetické antipyretikum.

40 Farmaceutické přípravky podle tohoto vynálezu (zejména farmaceutické přípravky pro prevenci nebo léčení nemocí, které jsou způsobeny sraženou krví v cévě – krevní zátkou či trombem – nebo embolem), které obsahují 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a aspirin, jako aktivní složky mají vynikající inhibiční aktivitu vůči agregaci krevních destiček a trombogenů s krátkou počáteční latencí (skrytostí, bezpříznakovým obdobím nemoci) a nízkou toxicitou. Proto jsou tedy tyto farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu užitečné jako činidla pro pre-

venci nebo léčení (zvláště jako terapeutická činidla) nemocí, které jsou způsobeny trombem nebo embolem, například nemocí, indikované agregací krevních destiček, včetně stabilní nebo nestabilní anginy pectoris atd.; dále to jsou kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární onemocnění, například tromboembolie, spojená s aterosklerózou nebo s cukrovkou, dále lze uvést nestabilní anginu pectoris, cerebrální ischemický infarkt nebo restenózu způsobenou angioplasty, endarterektomií nebo stent terapií; nebo tromboembolie způsobená tromboembolizací jako je rekurentní embolie po degradaci původního trombu, embolie, ischemií indukovaná demence, periferní arteriopatie, tromboembolizace spojená s hemodialýzou nebo sinová fibrilace, nebo tromboembolizace ve vaskulární protěze, nebo bypass mezi aortou a koronární artérií. Dále pak jsou terapeutická činidla podle tohoto vynálezu podávána teplokrevným živočichům (zejména lidem).

Podle předloženého vynálezu je výsledkem použití kombinace 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a aspirinu mnohem větší účinnost než je tomu, použije-li se každá z uvedených složek samotná. Dále k tomu, aby se získal požadovaný účinek, nesmí dojít k tomu, aby úroveň plazmy těchto činidel byla ve stejné době udržována na určité úrovni a na úrovni vyšší. Lze předpokládat, že tato dvě činidla se dostanou k receptorům, kde působí *in vivo*, a zde na receptorech dochází k jejich úplatnému v podobě požadovaných změn, kdy se projevují již jejich účinky. Dokonce i když je úroveň plazmy jedné složky uvedeného farmaceutického přípravku příliš nízká k tomu, aby došlo k projevení požadovaných účinků, přesto s prodlužující se dobou podávám tohoto činidla již začíná postupně docházet k žádaným změnám na receptorech. Účinky z hlediska preventivního, nebo terapeutického působení daného činidla jsou očekávány jako inhibování trombogeneze nebo embolizace.

Proto tedy, pokud se podává druhá složka uvedeného farmaceutického přípravku později, potom se očekává, že terapeutický účinek této později podávané sloučeniny se přidá k terapeutickým účinkům dříve podávané složky. Nicméně však je z klinického hlediska vhodné, jsou-li obě složky podávány ve stejnou dobu. Tedy 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a aspirin jsou podávány současně jako kombinovaný lék. V případě, že nelze obě činidla spolu smíchat technicky, může být každá složka podávána odděleně. Nadto pak, jak již bylo dříve uvedeno, každá tato složka poskytuje významné účinky jako samotná forma, tedy každá složka může být podávána postupně ve vhodných intervalech. Je třeba akceptovat takové maximální intervaly mezi podáváním každé z uvedených dvou složek, aby byly získány významné účinky, jak bylo potvrzeno klinickými zkouškami nebo studiemi u živočichů.

Způsob podávání 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a aspirinu, jež jsou použity podle tohoto vynálezu, je obecně způsob perorální. Nicméně však mohou být použity též jiné způsoby, například intravenózní podávání. Tedy tyto dvě uvedené složky mohou být připraveny případně jako oddělené formulace, nebo mohou být smíchány fyzicky do formy jedné formulace pro podávání. Tyto jednotlivé formulace ze smíchaných složek jsou například prášky, granule, tablety, kapsle atd., a mohou být připraveny obvyklými technickými způsoby tak, jak je zde dále uvedeno.

Uvedené formulace jsou připravovány obvyklými způsoby za použití mastných základů, (organických mastných základů, například cukrových derivátů jako je laktóza, sacharóza, glukóza, mannitol nebo sorbitol; škrobových derivátů jako je kukuřičný škrob, bramborový škrob, α -škrob nebo dextrin; celulóзовých derivátů jako je krystalická celulóza; arabská guma; dextran; nebo pullulan; a anorganických mastných základů, například křemičitanových derivátů jako je anhydrid lehké kyseliny křemičité, syntetický křemičitan hlinitý, křemičitan vápenatý nebo křemičitan hlinito-horečnatý; fosforečnanové deriváty jako je hydrogenfosforečnan vápenatý; uhličitany jako je uhličitán vápenatý; nebo sírany jako je síran vápenatý), maziv (například kyselina stearová; kovové deriváty stearátů jako je stearát vápenatý nebo stearát horečnatý; talek; vosky jako je včelí vosk nebo vorvaňovina; kyselina boritá; kyselina adipová; deriváty síranů jako je síran sodný; glykol; kyselina fumarová; benzoát sodný; DL-leucin; laurylové deriváty jako je

natrium-lauryl-sulfát nebo magnezium-lauryl-sulfát; křemičitanových derivátů jako je anhydrid kyseliny křemičité, nebo hydrát kyseliny křemičité; a škrobové deriváty tak jak je výše uvedeno), pojiv (například je to hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethyl celulóza, poly(vinylpyrrolidon), polyethylenglykol a podobné sloučeniny, které jsou popsány ve výše uvedených masťových
 5 základech), dezintegrátorů (například celulózových derivátů jako je nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza, karboxymethylcelulóza, kalcium-karboxymethylcelulóza, vnitřně zesíťovaná karboxymethylcelulóza, chemicky modifikované deriváty škrob/celulóza jako je karboxymethylškrob, natrium-karboxymethylškrob; zesíťovaný polyvinylpyrrolidon; nebo deriváty škrobu tak, jak jsou výše popsány), emulgátorů (například koloidní hlinka či kaolin jako je bentonit nebo
 10 veegum; hydroxidy kovů jako je hydroxid horečnatý nebo hydroxid hlinitý; aniontové povrchové aktivní látky jako je například natrium-laurylsulfát nebo stearát vápenatý; kationtové povrchové aktivní látky jako je například benzalkonium chlorid; nebo neiontové povrchové aktivní látky jako je například polyoxyethylenalkyl-ether, polyoxyethylensorbitanester mastných kyselin nebo sacharózový ester mastných kyselin), stabilizátorů (například parahydroxybenzoáty jako je
 15 methylparaben nebo propylparaben; alkoholy jako je chlorbutanol, benzylalkohol nebo fenyl-ethylalkohol; benzalkonium chloridy, fenolové deriváty jako je fenol nebo krezol; thimerosal; kyselina dehydrooctová; nebo kyselina sorbová), látek korigujících smyslově nepříjemné vlastnosti léku (například sladidla, činidla působící trpkou či kyselou chutí a aromatické látky, jež se všechny obvykle používají), a ředidel.

20 Dávka a poměr dávky 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a aspirinu, může kolísat ve velice širokém rozmezí na základě několika faktorů, jako je aktivita každé sloučeniny, a dále pak symptomy, věk a tělesná hmotnost konkrétního pacienta.

25 Obecně lze uvést, že dolní hranice pro perorální dávku (mg dávky léku/časový úsek) je 0,1 mg (s výhodou 1 mg) za časový úsek, zatímco horní hranice je 1000 mg (s výhodou 500 mg) a časový úsek. Dolní a horní hranice pro intravenózní podávání je 0,01 mg (s výhodou 0,1 mg), případně 500 mg (s výhodou 250 mg). Tyto dávky jsou podávány dospělým a to jednou až sedmkrát denně
 30 podle symptomů pacienta současně nebo postupně.

Obecně lze uvést, že poměr dávky 2-acetoxy-5- α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, a aspirinu je v rozmezí 1 : 500 až 500 : 1 a sice jako hmotnostní poměr.

35 Dále budou uvedeny příklady provedení tohoto vynálezu, jejich účelem je blíže ilustrovat tento vynález, přičemž však žádným způsobem neomezují obsah ani rozsah tohoto vynálezu.

40 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

45 Inhibiční aktivita vůči trombogenezi

Použije se testování na zvířatech, k němž se použijí Sprague Dawley krysy stáří 7 týdnů získaných od SLC Japan; ve skupině je šest krys.

50 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin se syntetizuje podle způsobu popsaného ve Specification of Japanese Patent Application Publication No. Hei 6-41 139, zatímco aspirin je zakoupen od firmy Sigma Chemical Co. Obě tyto sloučeniny se suspenzují v 5 % (hmotnost/objem) roztoku arabské gumy a zrodí se tak, aby se získal pro podávání objem 1 ml/kg, přičemž se podává perorálně.

55

Inhibiční aktivity uvedených sloučenin vůči trombogenezi nebo trombu se vyhodnocují za použití modifikovaného arterio-venózního zkratového modelu (tj. za použití tzv. šantu pro odklonění se od směru) u krys, který byl popsán Umetsu a kol. [*Thromb. Haemost.*, 39, str. 74 až 83 (1978)].

- 5 Hadička šantu se připraví následujícím způsobem; obě strany lékařské silikonové hadičky o délce 12 cm [vnitřní průměr: 1,5 mm, vnější průměr: 2,5 mm, zakoupeno od KANEKA Medix Co., Lid.] se připojí každá k polyethylenové hadičce o délce 7 cm [vnitřní průměr: 0,5 mm, vnější průměr: 1,0 mm, zakoupeno od Natsume Seisakusho Co., Ltd.] jako konektor. Chirurgické sešití o délce 10 cm se vloží do uvedené silikonové hadičky o délce 12 cm.

- 10 Pokusná zvířata dostanou narkózu pomocí itraoperitoneální injekce s 40 mg/kg natrium-fenobarbitalu (zakoupeného od Abbot Laboratories Inc.), přičemž jednu stranu tvoří jugulární a druhou stranu krční tepna. Arteriovenózní šant se připraví kanylací šantové hadičky naplněné heparinovým roztokem [30 jednotek/kg, zakoupeno od Fuso Pharmaceutical Co., Ltd.] přičemž jednu stranu tvoří jugulární a druhou stranu krční tepna tak, jak již bylo výše uvedeno.

- 15 Testované sloučeniny jsou podávány perorálně a krev začne cirkulovat do oblasti šantu dvě hodiny po podání. Třicet minut poté, co začala cirkulace, se hadička šantu odstraní a zváží se trombus, adsorbovaný na chirurgickém sešití. Výsledky jsou ukázány v následující tabulce 1.
- 20 Výsledky, uvedené v tabulce jsou vyjádřeny jako hmotnostní průměr $\pm$ SE ($n = 6$).

Tabulka 1

Sloučeniny		Hmotnost trombu (mg)	Inhibiční rychlost (%)
Sloučenina A (mg/kg)	Aspirin (mg/kg)		
0	0	52,3 $\pm$ 1,2	—
0	10	46,6 $\pm$ 2,8	12,3 $\pm$ 4,4
0,3	0	43,5 $\pm$ 2,1	17,0 $\pm$ 4,1
0,6	0	37,5 $\pm$ 2,1	28,3 $\pm$ 4,0
0,3	10	30,5 $\pm$ 3,5	41,8 $\pm$ 6,6
0,6	10	23,2 $\pm$ 3,8	55,7 $\pm$ 7,2

Sloučenina A:

- 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin
30 Formulace 1

Tablety

Sloučenina A	10,0 mg
Aspirin	12,5 mg
Laktóza	175,5 mg
Kukuřičný škrob	50,0 mg
Stearát hořečnatý	2,0 mg
Celkem	250 mg

- 35 Prášky ve výše uvedené formulaci v tabulce se smíchají, lisují se na tabletovacím stroji a formulují se jako tablety, které mají celkem 250 mg. Tyto tablety mohou být potahovány filmem nebo cukrem, pokud je to zapotřebí.

Průmyslová využitelnost

Farmaceutický přípravek podle tohoto vynálezu je významný pro farmaceutický průmysl.

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Farmaceutický přípravek pro léčbu nebo prevenci nemocí způsobených krevní sraženinou v cévách, zejména trombem nebo embolem, **vyznačující se tím**, že obsahuje 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a aspirin, jako aktivní složky, které spolu působí v synergickém účinku.

15

2. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že farmaceuticky přijatelná sůl je hydrochlorid nebo maleát.

20

3. Farmaceutický přípravek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že přípravek je použitý k prevenci nebo léčbě nemocí, které jsou způsobeny trombem nebo embolem u teplokrevných živočichů.

25

4. Farmaceutický přípravek podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že přípravek je použitý k prevenci nebo léčbě nemocí, které jsou způsobeny trombem nebo embolem u lidí.

30

5. Kit, **vyznačující se tím**, že obsahuje 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a aspirin, pro simultánní nebo postupné podávání.

6. Kit podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že je určen pro simultánní podávání.

7. Kit podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že je určen pro postupné podávání.

35

8. Kit podle kteréhokoliv z nároků 5 až 7, **vyznačující se tím**, že farmaceuticky přijatelná sůl je hydrochlorid nebo maleát.

40

9. Kit podle kteréhokoliv z nároků 5 až 8, **vyznačující se tím**, že je použitý k prevenci nebo léčbě nemocí, které jsou způsobeny trombem nebo embolem.

10. Kit podle kteréhokoliv z nároků 5 až 8, **vyznačující se tím**, že je použitý k prevenci nebo léčbě nemocí, které jsou způsobeny trombem nebo embolem u teplokrevných živočichů.

45

11. Kit podle kteréhokoliv z nároků 6 až 9, **vyznačující se tím**, že je použitý k prevenci nebo léčbě nemocí, které jsou způsobeny trombem nebo embolem u lidí.

50

12. Použití 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a aspirinu k přípravě farmaceutického přípravku pro prevenci nebo léčbu nemocí, které jsou způsobeny krevní sraženinou v cévách, zejména trombem nebo embolem.

- 5 13. Použití 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno-
[3,2-c]pyridinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli k přípravě léku pro prevenci nebo léčbu
nemocí, které jsou způsobeny krevní sraženinou, zejména trombem nebo embolem, přičemž
prevence nebo léčba také zahrnuje simultánní nebo postupné podávání aspirinu.
- 10 14. Použití aspirinu k přípravě léku pro prevenci nebo léčbu nemocí, které jsou způsobeny
krevní sraženinou, zejména trombem nebo embolem, přičemž prevence nebo léčba také zahrnuje
simultánní nebo postupné podávání 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluor-benzyl)-
4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.
- 15 15. Použití podle kteréhokoliv z nároků 12 až 14, přičemž farmaceuticky přijatelná sůl je hydro-
chlorid nebo maleát.
16. Použití podle kteréhokoliv z nároků 12 až 14, přičemž farmaceutický přípravek je použitý
pro prevenci nebo léčbu nemocí, které jsou způsobeny krevní sraženinou, zejména trombem nebo
embolem.
- 20 17. Použití podle kteréhokoliv z nároků 12 až 15, přičemž farmaceutický přípravek je použitý
pro prevenci nebo léčbu nemocí, které jsou způsobeny krevní sraženinou, zejména trombem nebo
embolem, u teplokrevných živočichů.
- 25 18. Použití podle kteréhokoliv z nároků 12 až 15, přičemž farmaceutický přípravek je použitý
pro prevenci nebo léčbu nemocí, které jsou způsobeny krevní sraženinou, zejména trombem nebo
embolem, u lidí.
19. Použití podle kteréhokoliv z nároků 13 až 18, přičemž podávání je simultánní.
- 30 20. Použití podle kteréhokoliv z nároků 13 až 18, přičemž podávání je postupné.

35

Konec dokumentu
