

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

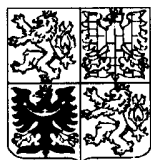
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2499-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17. 02. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.02.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/9602027**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 11. 98**
(Věstník č. 11/98)

(86) PCT číslo: **PCT/FR97/00296**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/29753**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/62

(71) Přihlášovatel:

SANOFI, Paris, FR;

(72) Původce:

Bernat André, Cugnaux, FR;

Herbert Jean-Marc, Tournefeuille, FR;

Savi Pierre, Muret, FR;

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutická směs obsahující spojení
aktivních látek a použití této směsi pro
přípravu léčiva**

(57) Anotace:

Farmaceutická směs obsahující spojení aktivních látek, ve kterém aktivní látky jsou clopidogrel a aspirin přítomné ve volném stavu nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli. Farmaceutická směs dále obsahuje alespoň jeden farmaceutický excipient. Farmaceutická směs je uzpůsobena k podávání parentální cestou nebo orální cestou. Clopidogrel a aspirin jsou přítomny v molárním poměru aspirin/clopidogrel rovném 2,5 až 11,5, přednostně 5 až 9. Vynález se dále týká užití farmaceutické směsi definované výše pro přípravu léčiva určeného k léčení choroby indukované agregací krevních destiček.

CZ 2499-98 A3

FARMACEUTICKÁ SMĚS OBSAHUJÍCÍ SPOJENÍ AKTIVNÍCH LÁTEK *a*
POUŽITÍ TÉTO SMĚSI PRO PŘÍPRAVU LÉČIVA ~~A ZPŮSOB LÉČENÍ~~
~~CHOROBY INDUKOVANÉ AGREGACÍ KREVNÍCH DESTIČEK~~

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutické směsi obsahující spojení aktivních látek, ve kterém aktivní látky jsou clopidogrel a aspirin. Vynález se dále týká užití uvedené farmaceutické směsi pro přípravu léčiva. Vynález se dále týká způsobu léčeni podáváním uvedeného léčiva.

Dosavadní stav techniky

Během posledního desetiletí byl velký zájem o studium úlohy krevních destiček ve vývoji nemocí spojených s atherosklerózou (infarktem myokardu, angor, mozkovou mrtvicí, nemocemi periferních cév...). Dobré vysvětlení úlohy krevních destiček při trombóze cév umožnilo vyvinout řadu léčiv, která potlačují funkci krevních destiček a objev podstatné úlohy ADP v thrombotickém procesu vedlo k vývoji ticlopidinu, silného antitrombotického činidla. Tento derivát thien (3, 2-clopyridinu je popsán ve francouzském patentovém spise FR 73 03503. Ticlopidin potlačuje selektivně agregaci krevních destiček indukovanou ADP, jakož i jinými agonisty, zprostředkovanou ADP. (Féliste a spol., Thromb. Res., 1987, 48, 403-415).

V klinických multicentrických studiích dvojité slepoty se ticlopidin ukázal jako značně účinnější než aspirin nebo než placebo při prevenci mozkové mrtvice u pacientů s vysokým rizikem vaskulárních příhod (Gent a spol., Lancet, 1989, 8649, 1215-1220, Hass a spol., N. Engl. J. Med., 1989, 321, 501-507). Stejně se ukázal významným a účinnějším než placebo u pacientů s vysokým rizikem centrálních i periferních vaskulárních příhod (Janzon a spol., Scand. J. Int. Med., 1990, 227, 301-308).

Ačkoliv je v současnosti známo, že aspirin i ticlopidin

působí dvěma různými akčními mechanismy, četné studie srovnávají účinnost těchto dvou léčiv a teprve v nedávné době některé studie ukázaly, že ticlopidin podávaný společně s aspirinem by mohl být velmi zajímavý v případě silné trombózy jako náhrada současných postupů léčení málo účinných u pacientů, kterým byly implantovány kovové endovaskulární protézy (Van Belle a kol. Cor. Art. Dis., 1995, 6, 341-345).

Spojení ticlopidinu a aspirinu je nárokováno ve francouzském patentovém spise FR 75 12084 pro jeho využití jako činidla proti agregaci krevních destiček majícího hemodynamický účinek značně kvalitativně a kvantitativně vyšší než je účinek samotného ticlopidinu. Tyto výsledky byly uvedeny ve známost pomocí farmakologických studií, které pojednávaly o inhibičních vlastnostech agregace krevních destiček ovlivňujících míru agregace krevních destiček indukované ADP nebo kolagenem. Výsledky, které byly dosaženy, předpovídají terapeutický význam spojení ticlopidinu a aspirinu v některých typech po sobě následujících silných trombóz, zejména u některých chirurgických zásahů, nestačí však pro odvození indikace v sekundární prevenci vaskulárních příhod v atherimatické nemoci nebo ještě v endarterectomii nebo ukládání kovových endovaskulárních protéz.

Ostatně je známo, že z jiných spojení látek proti agregaci krevních destiček jako jsou například spojení aspirinu a dipyrademolu tvořily předmět klinických studií proti samotnému dipyrademolu nebo samotnému aspirinu ve studii o prevenci vaskulárních cerebrálních příhod nebo okluzi vaskulárního bočníku u pacientů. Závěr těchto studií byl, že spojení aspirinu a dipyridemolu nemá žádný dobrý významnější a důležitější účinek než onen pozorovaný se samotným dipyridamolem nebo se samotným aspirinem v sekundární prevenci atherothrombotické cerebrální ischemie nebo proti thrombóze (Acta. Neurol. Scand., 1987, 76(6), 413-421, Thrombosis, 1994, Alert no912, Thrombose, 1993, Alert no9, Thrombose, 1993, Alert no2).

Uložení kovové endovaskulární protézy na úrovni koro-

nárních cév a karotidních cév může být v současnosti chápáno jako významný terapeutický pokrok v prevenci a léčení centrálních i periferních vaskulárních příhod. Nicméně tyto protézy mají silný pro-trombozní účinek, který je způsoben jejich kovovým charakterem a který je v současnosti třeba primárně potlačit pomocí antithrombotických látek a látek proti agregaci krevních destiček.

Jiný derivát thienopyridinu, clopidogrel popsany ve spise EP 099 802 se rovněž projevil jako mocný činitel proti tromboze působící akčním účinkem mechanismu stejným jako ticlopidin (Savi a spol., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 269, 772-777, Herbert a spol., Cardiovasc. Drug Rev., 1993, 11, 180-198).

Jeho použití bylo účinné proti patologickým stavům jako jsou potíže kardiovaskulárního systému a cerebrovaskulárního systému jako potíže tromboembolické spojené s aterosklerózou nebo s diabetes jako je nestabilní angina, mozková mrtvice, restenóza po angioplastii, endartorectomie nebo uložení kovových endovaskulárních protéz, s retrombózou po trombolýze, s infarktem, s demencí ischemického původu, s nemocemi periferních cév, s hemodialyzou s aurikulárními fibrilacemi nebo ještě po užívání vaskulárních protéz, přemostění koronárních cév aorty nebo proti stabilní nebo nestabilní angor.

Clopidogrel je podle použitých agregačních činidel pro zvířata a pro člověka asi 10krát až 50krát účinnější než ticlopidin. Kromě toho na rozdíl od ticlopidinu má clopidogrel antiagregační aktivitu téměř okamžitou, objevující se do 25 minut po podání, zatímco ticlopidin potřebuje k aktivaci prodloužené podání alespoň tři dny při velmi vysokých dávkách. Dále, na rozdíl od ticlopidinu může být clopidogrel podáván intravenózní cestou a dává touto cestou antiagregační účinky zcela ekvivalentní účinkům získaným orální cestou (Herbert a spol., Cardiovasc. Drug Rev., 1993, 11, 180-198). To není případ ticlopidinu, který může být podáván pouze

orální cestou.

Překvapujícím a neočekávaným způsobem spojení clopidogrelu a aspirinu podle předloženého vynálezu ukázalo synergickou aktivitu dvou aktivních látek. Tento účinek se vyskytuje proti agregaci krevních destiček u králíka s kolagenem, samotným činidlem agregace, které může být použito pro svou závislost spojenou prostřednictvím ADP a metabolismu kyseliny arašidové.

Kromě toho byl podobný synergický účinek pozorován při formaci thrombu arteriálního původu indukovaného implantací thrombogenního povrchu (hedvábné vlákno) implantovaného do katetru spojujícího karotidní tepnu a jugulární cévu králíka.

Podstata vynálezu

Vynález tudíž vytváří farmaceutickou směs obsahující spojení aktivních látek, ve kterém aktivní látky jsou clopidogrel a aspirin, obě složky jsou přítomné ve volném stavu nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli.

Podle výhodného provedení předloženého vynálezu farmaceutická směs obsahuje spojení aktivních látek definované výše ve spojení s alespoň jedním farmaceutickým excipientem.

Podle dalšího výhodného provedení předloženého vynálezu je farmaceutická směs ve formě způsobilé k podávání parenterální cestou nebo orální cestou.

Podle dalšího výhodného provedení předloženého vynálezu clopidogrel a aspirin jsou přítomny v molárním poměru aspirin/clopidogrel rovném 2,5 až 11,5, přednostně 5 až 9.

Podle dalšího výhodného provedení předloženého vynálezu je určena pro léčení choroby indukované agregací krevních destiček, zahrnující stabilní nebo nestabilní angor, potíže kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního systému jako thromboembolii, spojené s aterosklerózou a diabetes jako nestabilní anginy, mozkové mrtvice, restenázy po anginoplastii, endartorectomie nebo uložení kovových endovaskulárních protéz, nebo potíže thromboembolické spojené s rethrombózou po throm-

bolyze, s infarktem, s demencí ischemického původu, s nemocemi periferních cév, s hemodialyzou, s aurikulárními fibrilacemi nebo ještě po používání vaskulárních protéz přemostění koronárních cév aorty.

Vynález dále vytváří užití směsi definované výše pro přípravu léčiva určeného k léčení choroby indukované agregací krevních destiček zahrnující stabilní nebo nestabilní angor, potíže kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního systému jako thromboembolií spojené s aterosklerózou a diabetes jako nestabilní anginy, mozkové mrtvice, restenázy po anginoplastii, endartorectomie nebo uložení kovových endovaskulárních protéz, nebo potíže thromboembolické spojené s rethrombózou po trombolýze, s infarktem, s demencí ischemického původu, s nemocemi periferních cév, s hemodialyzou, s aurikulárními fibrilacemi nebo ještě po používání vaskulárních protéz přemostění koronárních cév aorty, kteréžto léčení zahrnuje podávání pacientovi denně 1 až 500 mg clopidogrelu a denně 1 až 500 mg aspirinu, přičemž dávky jsou vyjádřeny jako ekvivalentní množství clopidogrelu a aspirinu ve volné formě.

Podle výhodného provedení předloženého vynálezu léčení zahrnuje podávání parenterální cestou a/nebo orální cestou 50 až 200 mg clopidogrelu denně a 100 až 500 mg aspirinu denně.

Podle dalšího výhodného provedení předloženého vynálezu léčení zahrnuje podávání parterální cestou a/nebo orální cestou 65 až 100 mg, přednostně 65 až 85 mg clopidogrelu denně a 200 až 400 mg, přednostně 315 až 330 mg aspirinu denně.

Vynález dále vytváří způsob léčení choroby indukované agregací krevních destiček zahrnující podávání účinného množství clopidogrelu a současné podávání účinného množství aspirinu, přičemž clopidogrel a aspirin se podávají ve volném stavu nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli.

Podle výhodného provedení předloženého vynálezu je způsob určen pro léčení stabilní nebo nestabilní angor, potíží kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního systému nebo potíží

po používání vaskulárních protéz nebo přemostění koronárních cév aorty.

Podle dalšího výhodného provedení předloženého vynálezu je způsob určen pro léčení thromboembolických potíží spojených s aterosklerózou při diabetes, potíží thromboembolických spojených s rethrombózou po trombolýze, s infarktem, s demencí ischemického původu, s nemocemi periferních cév, s hemodialyzou, s aurikulárními fibrilacemi.

Podle dalšího výhodného provedení předloženého vynálezu je způsob určen pro léčení potíží thromboembolických spojených s atherosklerózou a s diabetes zvolených mezi nestabilní anginou, mozkovou mrtvicí, restenózou po anginoplastii, endarterectomií a po uložení kovových endovaskulárních protéz.

Podle dalšího výhodného provedení předloženého vynálezu způsob zahrnuje podávání člověku 1 až 500 mg denně clopidogrelu a 1 až 500 mg denně aspirinu, přičemž dávky jsou vyjádřeny jako ekvivalentní množství clopidogrelu a aspirinu ve volné formě.

Podle dalšího výhodného provedení předloženého vynálezu způsob zahrnuje podávání člověku parenterální cestou a/nebo orální cestou 50 až 100 mg clopidogrelu denně a 100 až 500 mg aspirinu denně, přičemž dávky jsou vyjádřeny v ekvivalentním množství clopidogrelu a aspirinu ve volné formě.

Podle dalšího výhodného provedení předloženého vynálezu způsob zahrnuje podávání člověku parterální cestou a/nebo orální cestou 65 až 100 mg, přednostně 65 až 85 mg clopidogrelu denně a 200 až 400 mg, přednostně 315 až 330 mg aspirinu denně, přičemž dávky jsou vyjádřeny v ekvivalentním množství clopidogrelu a aspirinu ve volné formě.

Spojení podle předloženého vynálezu nezvyšují hemoragické nebezpečí odhadnuté na prodloužení doby krvácení a jsou ostatně málo toxické. Jejich toxicita je kompatibilní s jejich použitím jako léčiv pro léčení potíží a nemocí thrombotického původu uvedených výše.

Příklady provedení vynálezu

Spojení podle předloženého vynálezu mohou být formulovány ve farmaceutických směsích podávaných savcům včetně člověka, pro léčení nemocí uvedených výše.

Podle vynálezu mohou být clopidogrel a aspirin podávány ve formě farmaceuticky přijatelných solí.

Tyto soli jsou soli běžně užívané ve farmacii, jako acetát, benzoát, fumarát, maleát, citrát, tartarát, gentisát, methansulfonát, ethansulfonát, benzensulfonát, laurylsulfonát, dobesilát a paratoluensulfonát.

Dále jsou uvedena množství clopidogrelu a aspirinu v ekvivalentech clopidogrelu a aspirinu ve volné formě, ne ve formě solí.

Podle vhodného způsobu směsi podle předloženého vynálezu obsahují clopidogrel a aspirin v molárním poměru (aspirin/clopidogrel) 2,5 až 11,5, přednostně 5 až 9, výhodněji 7 až 8.

Spojení podle předloženého vynálezu mohou být použita v denních dávkách clopidogrelu nebo aspirinu 0,1 až 100 mg na 1 kg tělesné hmotnosti léčeného savce.

Pro lidské bytosti může být denní dávka pro každou složku rovna 1 až 500 mg podle věku pacienta nebo podle typu léčení: profylaxního nebo kurativního.

Ve farmaceutických směsích podle předloženého vynálezu jsou aktivní principy obecně formulovány v jednotkách dávkování obsahujících 0,1 až 500 mg uvedeného aktivního principu na jednotku dávkování.

Předměten předloženého vynálezu jsou tudíž farmaceutické směsi obsahující jako aktivní princip spojení clopidogrelu a aspirinu. Tyto směsi jsou přednostně vytvořeny tak, aby je bylo možno podávat orální cestou nebo parenterální cestou.

Ve farmaceutických směsích podle předloženého vynálezu pro podávání orální cestou, sublinguální cestou, podkožní cestou, intramuskulární cestou, intrevenózní cestou, transdermickou cestou, lokální nebo rektální cestou může být ak-

tivní složka podávána zvířatům i člověku v jednotných formách podávání, ve směsi s klasickými farmaceutickými nosiči. Vhodné jednotné formy podávání jsou formy orální cestou jako tablety, gely, prášky, granule a roztoky nebo orální suspenze, formy sublinguálního a ústního podávání, formy podkožního, intramuskulárního, intravenózního, intranasálního a intraokulárního podávání a formy rektálního podávání.

Když se připravuje pevná směs ve formě tablet, smíchá se základní aktivní látka s farmaceutickým pojivem jako je želatina, amidon, laktosa, stearat hořečnatý, mastek, arabská guma nebo analogické látky. Tablety mohou být povlečeny sacharózou nebo jinými vhodnými materiály, nebo mohou být zpracovány tak, aby měly prodlouženou nebo zpožděnou aktivitu nebo uvolňovaly plynulým způsobem předem určené množství aktivní látky.

Příprava v gelových pouzdrech se provede smícháním aktivní látky s rozpouštědlem a vlitím získané směsi do měkkých nebo tvrdých gelových pouzder.

Přípravek ve formě sirupu nebo elixíru může obsahovat aktivní látku ve spojení se sladidlem, přednostně nekalorickým, methylparaben a propylparaben jako antiseptikum, jakož i čínidlo dávající chuť a vhodné barvivo.

Prášky nebo granule dispergovatelné ve vodě mohou obsahovat aktivní látku ve směsi s dispergačním čínidlem nebo změkčovací čínidlem nebo se suspenzačními čínidly jako je polyvinylpyrolidin nebo se změkčovadly nebo chuť upravujícími látkami.

Pro rektálním podáváním se použijí čípky, které se připravují s pojivy tavitelnými při teplotě konečníku, například z kakaového másla nebo z polyethylenglykolů.

Pro parenterální, intranasální nebo intraokulární podávání se používají vodné suspenze, sterilní a ke vstříku způsobilé isotonické solné roztoky, které obsahují dispersní čínidlo a/nebo farmakologicky kompatibilní vlhčící čínidla, například propylenglykol nebo butylenglykol.

Aktivní látka může být formulována stejně ve formě mikrokapslí, popřípadě s jedním nebo několika nosiči nebo přísadami.

Aktivní látky spojení mohou být rovněž přítomny ve formě komplexů s cyklodextrinem, například alfa, beta nebo gamma cyklodextrinem, 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrinem nebo methyl- β -cyklodextrinem.

Jsou-li jsou směsi podle předloženého vynálezu podávány člověku parenterální a/nebo orální cestou, přednostně je denní dávka clopidogrelu 50 až 100 mg, denní dávka aspirinu je 100 až 500 mg.

Budiž poznamenáno, že podle předloženého vynálezu clopidogrel i aspirin mohou být oba podávány orální cestou nebo oba parenterální cestou, nebo jeden může být podáván orální cestou (přednostně aspirin) a druhý parenterální cestou (přednostně clopidogrel).

Podle jednoho výhodného způsobu provedení vynálezu denní dávka clopidogrelu podávaná člověku parenterální a/nebo orální cestou je 65 až 100 mg, lépe 65 až 85 mg, denní dávka aspirinu podávaná parenterální cestou je 200 až 400 mg, lépe 315 až 335 mg.

S výhodou je denní dávka clopidogrelu v tomto případě 75 mg a denní dávka aspirinu je 325 mg.

Spojení aktivních látek podle předloženého vynálezu mají tvořit předmět farmakologických studií. Byly provedeny pokusy týkající se agregace krevních destiček králíka kolagenem dříve popsané (Born a spol., J. Physiol., 1963, 168, 178-195). Králíci Neo-Zelenda tělesné hmotnosti 2,5 až 3 kg byli léčeni orální cestou ticlopidinem (100 mg/kg/i) po 3 dny nebo intrevenózní cestou clopidogrelem (10 mg/kg). Za jednu hodinu po posledním podání léku byl zvířatům podán intravenózní cestou aspirin (1 mg/kg).

Pět minut po podání aspirinu byla zvířata podrobena anesthesi etherem a 2 ml krve byly odebrány ze střední cévy ucha a smíchány s 0,2 ml roztoku obsahujícího 3,8 % citrátu

sodného ve vodě. Plasma bohatá na krevní destičky byla získána odstředěním krve při 500 g po 10 minut při 15 °C. Potom byl počet krevních destiček nastaven na 10^6 buněk na μl pomocí plasmy chudé na krevní destičky získané odstředěním při 13000 g po 15 minut nekoagulující krve.

Agregace krevních destiček byla měřena způsobem podle Borna (Born a spol., J., Physiol., 163., 168, 178-195 s pomocí agregometru s dvojitým kanálem (Chrono Log) při pohybu (900 ot/min) při 37 °C. Agregace krevních destiček byla indukována kolagenem (12,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

Antithrombotický účinek spojení clopidogrelu nebo ticlopidinu s aspirinem byl určen proti tvorbě thrombu na hedvábném vlákně přítomném v arterio-venickém bočníku implantovaném mezi karotidní tepnou a jugulární žílou králíka, jak je popsáno autory Unetsu a spol. (Thromb. Haemostas., 1978, 39, 74-83). Novozélandští králíci o tělesné hmotnosti 2,5 až 3,0 kg byli léčeni ticlopidinem orální cestou (100 mg/kg/den) po 3 dny nebo intravenózní cestou clopidogrelem (10 mg/kg).

Zvířata byla podrobena anesthesi podkožním podáním pentobarbitalu sodného (30 mg/kg). Dvě trubky z polyethylenu mající délku 12 cm, vnitřní průměr 0,6 mm, vnější průměr 0,9 mm, připojené střední částí o délce 6 cm a vnitřním průměru 0,9 mm obsahující hedvábnou nit o délce 5 cm byly uloženy mezi pravou karotidní tepnou a levou jugulární žílou. Za jednu hodinu po posledním podání ticlopidinu nebo clopidogrelu byl zvířatům podán intravenózní cestou aspirin (1 mg/kg). Střední část bočníku byla potom uložena a vytažena po 20 minutách oběhu krve v bočníku. Hmotnost thrombu přítomného na hedvábné niti byla potom určena.

Výsledky uvedené v tabulce 1 ukazují, že clopidogrel (10 mg/kg) nebo aspirin (1mg/kg) podávané intravenózní cestou v jediné dávce králíkům potlačují agregaci krevních destiček indukovanou kolagenem. Ticlopidin podávaný orální cestou (100 mg/kg/den) po 3 dny ukazuje také významný potlačovací účinek proti agregaci krevních destiček způsobené kolagenem.

Ve všech případech současně podávání clopidogrelu a aspirinu mělo za následek významný synergický účinek proti agregaci krevních destiček způsobené kolagenem. To znamená, že když byla léčiva podávána ve spojení, byl antiagregační účinek obou léčiv vždy vyšší než pouhý součet účinků obou léčiv zkoušených jednotlivě.

Srovnatelně s jednoduchým součtovým účinkem pozorovaným mezi antiagregačním účinkem ticlopidinu a aspirinu získaným a nárokovaným v patentovém spisu FR 73 03503 je tato aktivita zřejmě nová a neočekávaná.

Tímto způsobem byl antithromboidní účinek clopidogrelu zvýšen spojením s aspirinem. Za těchto podmínek a jako proti agregaci krevních destiček na kolagenu byl pozorován významný synergický účinek (Tabulka 2).

Tabulka 1

Účinek léčiv samotný nebo ve spojení proti agregaci krevních destiček králíka způsobené kolagenem.

Aktivní látky	Dávky	% potlačení
Ticlopidin	100 mg/kg/den - 3	35 $\pm$ 3%
Clopidogrel	10 mg/kg	42 $\pm$ 6%
Aspirin	1 mg/kg	21 $\pm$ 2%
Ticlopidin + Aspirin	100 + 1 mg/kg	52 $\pm$ 6%
Clopidogrel + Aspirin	10 + 1 mg/kg	90 $\pm$ 1%

Hodnoty uvedené v tabulce jsou střední hodnoty z 5 pokusů $\pm$ standardní odchylky (n = 5)

Tabulka 2

Účinek léčiv samotných nebo ve spojení proti tvorení tepenního thrombu na hedvábném vlákně uloženém v arteriovenózním bočniku králíka.

Aktivní látky	Dávky	% potlačení
Ticlopidin	100 mg/kg/den - 3	25 $\pm$ 9%
Clopidogrel	10 mg/kg	34 $\pm$ 4%
Aspirin	1 mg/kg	19 $\pm$ 5%
Ticlopidin + Aspirin	100 + 1 mg/kg	45 $\pm$ 3%
Clopidogrel + Aspirin	10 + 1 mg/kg	82 $\pm$ 1%

Hodnoty uvedené v tabulce jsou střední hodnoty z 5 pokusů $\pm$ standardní odchylky (n = 5)

JUDr. Petr KALENSKÝ
advokát

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hájkova 2
Česká republika

07.08.98
2799-98

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická směs obsahující spojení aktivních látek, ve kterém aktivní látky jsou clopidogrel a aspirin, obě složky jsou přítomné ve volném stavu nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli.

2. Farmaceutická směs obsahující spojení aktivních látek podle nároku 1 ve spojení s alespoň jedním farmaceutickým excipientem.

3. Farmaceutická směs podle alespoň jednoho z nároků 1 a 2 ve formě způsobilé k podávání parenterální cestou nebo orální cestou.

4. Farmaceutická směs podle alespoň jednoho z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že clopidogrel a aspirin jsou přítomny v molárním poměru aspirin/clopidogrel rovném 2,5 až 11,5, přednostně 5 až 9.

5. Farmaceutická směs podle alespoň jednoho z nároků 1 až 4 pro léčení choroby indukované agregací krevních destiček, zahrnující stabilní nebo nestabilní angor, potíže kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního systému jako thromboembolií, spojené s aterosklerózou a diabetes jako nestabilní anginy, mozkové mrtvice, restenázy po anginoplastii, endartorectomie nebo uložení kovových endovaskulárních protéz, nebo potíže thromboembolické spojené s rethrombózou po thrombolyze, s infarktem, s demencí ischemického původu, s nemocemi periferních cév, s hemodialyzou, s aurikulárními fibrilacemi nebo ještě po používání vaskulárních protéz přemostění koronárních cév aorty.

6. Užití směsi podle alespoň jednoho z nároků 1 až 5 pro přípravu léčiva určeného k léčení choroby indukované agregací

krevních destiček zahrnující stabilní nebo nestabilní angor, potíže kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního systému jako thromboembolií spojené s aterosklerózou a diabetes jako nestabilní anginy, mozkové mrtvice, restenázy po anginoplastii, endartorectomie nebo uložení kovových endovaskulárních protéz, nebo potíže thromboembolické spojené s rethrombózou po trombolyze, s infarktem, s demencí ischemického původu, s nemocemi periferních cév, s hemodialyzou, s aurikulárními fibrilacemi nebo ještě po používání vaskulárních protéz přemostění koronárních cév aorty, kteréžto léčení zahrnuje podávání člověku denně 1 až 500 mg clopidogrelu a 1 až 500 mg denně aspirinu, přičemž dávky jsou vyjádřeny jako ekvivalentní množství clopidogrelu a aspirinu ve volné formě.

7. Užití podle nároku 6, při kterém léčení zahrnuje podávání parenterální cestou a/nebo orální cestou 50 až 200 mg clopidogrelu denně a 100 až 500 mg aspirinu denně.

8. Užití podle nároku 6, při kterém léčení zahrnuje podávání parterální cestou a/nebo orální cestou 65 až 100 mg, přednostně 65 až 85 mg clopidogrelu denně a 200 až 400 mg, přednostně 315 až 330 mg aspirinu denně.

9. Způsob léčení choroby indukované agregací krevních destiček zahrnující podávání účinného množství clopidogrelu a současné podávání účinného množství aspirinu, přičemž clopidogrel a aspirin se podávají ve volném stavu nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli.

10. Způsob podle nároku 9 pro léčení stabilní nebo nestabilní angor, potíží kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního systému, nebo potíží po používání vaskulárních protéz nebo přemostění koronárních cév aorty.

11. Způsob podle nároku 10 pro léčení thromboembolických potíží spojených s aterosklerózou při diabetes, potíží thromboembolických spojených s rethrombózou po trombolyze, s infarktem, s demencí ischemického původu, s nemocemi periferních cév, s hemodialyzou, s aurikulárními fibrilacemi.

12. Způsob podle nároku 11 pro léčení potíží thromboembolických spojených s atherosklerózou a s diabetes zvolených mezi nestabilní anginou, mozkovou mrtvicí, restenózou po anginoplastii, endarterectomií a po uložení kovových endovaskulárních protéz.

13. Způsob podle nároku 9, zahrnující podávání člověku 1 až 500 mg denně clopidogrelu a 1 až 500 mg denně aspirinu, přičemž dávky jsou vyjádřeny jako ekvivalentní množství clopidogrelu a aspirinu ve volné formě.

14. způsob podle nároku 9, zahrnující podávání člověku parenterální cestou a/nebo orální cestou 50 až 100 mg clopidogrelu denně a 100 až 500 mg aspirinu denně, přičemž dávky jsou vyjádřeny v ekvivalentním množství clopidogrelu a aspirinu ve volné formě.

15. Způsob podle nároku 9, zahrnující podávání člověku parenterální cestou a/nebo orální cestou 65 až 100 mg, přednostně 65 až 85 mg clopidogrelu denně a 200 až 400 mg, přednostně 315 až 330 mg aspirinu denně, přičemž dávky jsou vyjádřeny v ekvivalentním množství clopidogrelu a aspirinu ve volné formě.

Zastupuje: JUDr. Petr KALENSKÝ
advokát

SPOLÉČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI

120 00 Praha 2, Hájkova 2
Česká republika