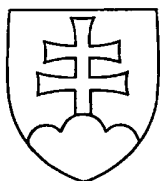


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287972

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2012.01):

A61K 31/00

A61P 7/00

- (21) Číslo prihlášky: **754-2003**
(22) Dátum podania prihlášky: **20. 12. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **2000-392983**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **25. 12. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **JP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 12. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2003**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **9. 7. 2012**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/JP01/11201**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/051412**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(73) Majiteľ: **DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED, Tokyo, JP;**
UBE INDUSTRIES, LTD, Yamaguchi, JP;

(72) Pôvodca: **Asai Fumitoshi, Shinagawa-ku, Tokyo, JP;**
Sugidachi Atsuhiko, Shinagawa-ku, Tokyo, JP;
Ogawa Taketoshi, Shinagawa-ku, Tokyo, JP;
Inoue Teruhiko, Ube-shi, Yamaguchi, JP;

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Farmaceutický prostriedok obsahujúci 2-acetoxypyridínový derivát a aspirín, kit obsahujúci tieto zložky a jeho použitie**

(57) Anotácia:
Opísané farmaceutické prostriedky obsahujúce 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno-[3,2-c]pyridín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a aspirín ako aktívne zložky majú inhibičnú aktivitu proti agregácii krvných doštičiek a trombogénov a sú vhodné na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené tromбом alebo embolom.

SK 287972 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a aspirín ako aktívne zložky [najmä farmaceutických prostriedkov na prevenciu alebo liečbu (a to predovšetkým liečbu) chorôb, ktoré sú spôsobené zrazenou krvou v cieve – krvnou zátkou či trombom – alebo embolom]; ďalej sa týka použitia 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli a aspirínu na prípravu farmaceutických prostriedkov na prevenciu alebo liečbu (najmä liečbu) chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom; a spôsobov prevencie alebo liečby (najmä spôsobov liečby) chorôb spôsobených trombom alebo embolom, a to podávaním účinného množstva 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli a aspirínu teplokrvným živočíchom, predovšetkým ľuďom.

Doterajší stav techniky

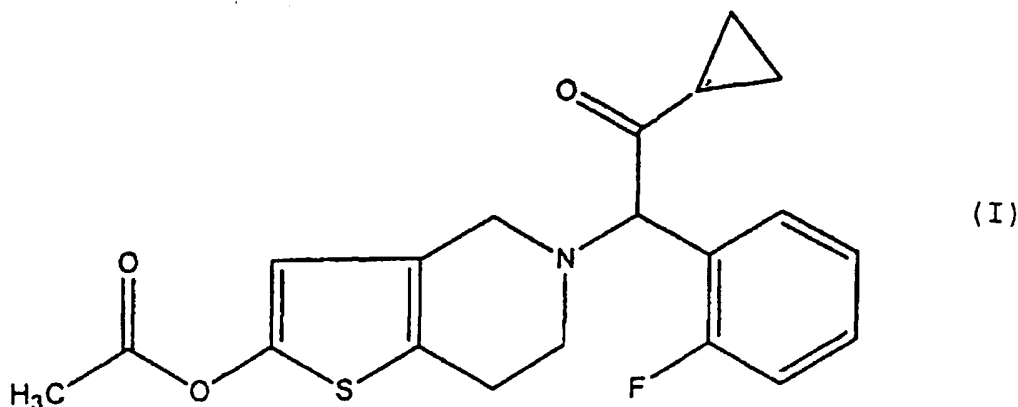
2-Acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridín bol opísaný v japonskej patentovej prihláške č. Hei 6-41139; táto látka má silnú inhibičnú aktivitu proti agregácii krvných doštičiek. Okrem toho je známe, že aspirín účinne pôsobí pri inhibícii proti agregácii krvných doštičiek, i keď jeho aktivita je nízka. Ale nie sú známe farmaceutické prostriedky, ktoré obsahujú obidve tieto zlúčeniny.

Podstata vynálezu

Boli študované terapeutické činidlá s nízkou toxicitou, ktoré uplatňujú svoju inhibičnú aktivitu proti agregácii krvných doštičiek. Bolo objavené, že opísané problémy možno vyriešiť s použitím farmaceutických prostriedkov obsahujúcich 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a aspirín.

Predložený vynález poskytuje farmaceutické prostriedky obsahujúce 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a aspirín ako aktívne zložky [najmä farmaceutické prostriedky na prevenciu alebo liečbu (a to predovšetkým liečbu) chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom]; použitie 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli a aspirínu na prípravu farmaceutických prostriedkov [najmä na prevenciu alebo liečbu (najmä liečbu) chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom]; a spôsoby prevencie alebo liečby (najmä spôsoby liečby) chorôb spôsobených trombom alebo embolom, a to podávaním účinného množstva 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli a aspirínu teplokrvným živočíchom (najmä ľuďom), súčasne alebo postupne.

2-Acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridín a jeho farmaceuticky prijateľné soli, čo je jedna z aktívnych zložiek podľa tohto vynálezu, je známa zlúčenina. Táto zlúčenina už bola napríklad opísaná v japonskej patentovej prihláške č. Hei 6-41139 a v japonskej patentovej prihláške č. 2002-145883 (priorita: japonská patentová prihláška č. 2002-205539 a japonská patentová prihláška č. 2002-266780). Neskôr je uvedený jej všeobecný vzorec (I):



Farmaceuticky prijateľnými soľami 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydro- $[3,2-c]$ pyridínu môžu byť napríklad soli hydro-halogenových kyselín, ako je hydrofluorid, hydrochlorid, hydrobromid alebo hydrojodid; dusičnan; chloristan; síran; fosforečnan; C_1 až C_4 alkánsulfonáty prípadne substituované halogénmi, ako je metánsulfonát, trifluórmétánsulfonát, etánsulfonát, C_6 až C_{10} arylsulfonáty, prípadne substituované C_1 až C_4 alkylovými skupinami, ako je benzénsulfonát alebo *p*-toluénsulfonát; soli C_1 až C_6 alifatických kyselín, ako je acetát, malát, fumarát, sukcinát, oxalát alebo maleínan; soli aminokyselín, ako je soľ glycínu (soľ kyseliny 2-amino-etánovej), soľ lyzínu (soľ kyseliny 2,5-diaminohexánovej), soľ arginínu (soľ kyseliny 2-amino-5-guanidinopentánovej), soľ ornitínu (soľ kyseliny 2,5-diaminopentánovej), soľ kyseliny glutámovej alebo soľ kyseliny aspartovej; medzi výhodné zlúčeniny patria hydrohalogenáty alebo soli C_1 až C_6 alifatických kyselín a medzi najvýhodnejšie zlúčeniny patrí hydrochlorid alebo maleínan.

Ak je jednou z aktívnych zložiek podľa tohto vynálezu 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydro- $[3,2-c]$ pyridín alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ, potom ak je vystavený pôsobeniu otvorenej atmosféry, môže sa absorbovaním vody alebo adsorbovaním vody stať hydratovaným. Takto hydratované zlúčeniny sú zahrnuté do predloženého vynálezu.

Ďalej, ak je jednou z aktívnych zložiek podľa tohto vynálezu 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydro- $[3,2-c]$ pyridín alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ, môže absorbovať niektoré druhy organických rozpúšťadiel a v niektorých prípadoch môže byť vo forme solvátov. Potom sú aj tieto solváty zahrnuté do tohto vynálezu.

Okrem toho, pokiaľ 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydro- $[3,2-c]$ pyridín obsahuje asymetrický uhlíkový atóm, potom existujú optické izoméry na báze tohto asymetrického uhlíkového atómu. Aj tieto optické izoméry sú zahrnuté do tohto vynálezu.

Ďalšia aktívna zložka, aspirín, je veľmi známou zlúčeninou, a to ako analgetické antipyretikum.

Farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu (najmä farmaceutické prostriedky na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené zrazenou krvou v cieve – krvnou zátkou či trombom – alebo embolom), ktoré obsahujú 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydro- $[3,2-c]$ pyridín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a aspirín ako aktívne zložky majú vynikajúcu inhibičnú aktivitu proti agregácii krvných doštičiek a trombogénov s krátkou počiatočnou latenciou (skrytosťou, bezpríznakovým obdobím choroby) a nízkou toxicitou. Preto sú teda tieto farmaceutické prostriedky podľa predloženého vynálezu vhodné ako činidlá na prevenciu alebo liečbu (najmä ako terapeutické činidlá) chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom, sú to napríklad ochorenia indikované agregáciou krvných doštičiek vrátane stabilnej alebo nestabilnej angíny pectoris atď.; ďalej sú to kardiovaskulárne alebo cerebrovaskulárne ochorenia, napríklad tromboembólia spojená s aterosklerózou alebo s cukrovkou, ďalej možno uviesť nestabilnú angínu pectoris, cerebrálny ischemický infarkt alebo restenózu spôsobenú angioplastmi, endarterektómiou alebo stent terapiou; ďalej je to tromboembólia spôsobená tromboembolizáciou, ako je rekurentná embólia po degradácii pôvodného trombu, embólia, ischemiou indukovaná demencia, periférna artériopatia, tromboembolizácia spojená s hemodialýzou alebo predsieňová fibrilácia, alebo tromboembolizácia vo vaskulárnej protéze, alebo bypass medzi aortou a koronárnou artériou. Terapeutické činidlá podľa tohto vynálezu sú podávané teplokrvným živočíchom, predovšetkým ľuďom.

Podľa predloženého vynálezu je výsledkom použitia kombinácie 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydro- $[3,2-c]$ pyridínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli a aspirínu oveľa vyššia účinnosť než pri samostatnom použití uvedených zložiek. Ďalej na to, aby bol získaný požadovaný účinok, nesmie dôjsť k tomu, aby úroveň plazmy týchto činidiel bola v rovnakom čase udržiavaná na určitej úrovni a na úrovni vyššej. Možno predpokladať, že tieto dve činidlá sa dostanú k receptorom, kde pôsobia *in vivo*, a tu na receptoroch dochádza k ich uplatneniu v podobe požadovaných zmien, kedy sa už prejavujú ich účinky. Dokonca aj keď je úroveň plazmy jednej zložky uvedeného farmaceutického prostriedku príliš nízka na to, aby došlo k prejavu požadovaných účinkov, napriek tomu s predĺžujúcou sa dobou podávania tohto činidla už začína postupne dochádzať k požadovaným zmenám na receptoroch. Účinky z hľadiska preventívneho alebo terapeutického pôsobenia daného činidla sú očakávané ako inhibovanie trombogenézy alebo embolizácie.

Preto teda, pokiaľ sa druhá zložka uvedeného farmaceutického prostriedku podáva neskôr, je očakávané, že terapeutický účinok tejto neskôr podávanej zlúčeniny sa pridá k terapeutickým účinkom predtým podanej zložky. Ale z klinického hľadiska je vhodné, ak sú obidve zložky podané v rovnakom čase. Teda 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydro- $[3,2-c]$ pyridín alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ a aspirín sú podávané súčasne ako kombinovaný liek. V prípade, že nie je možné obe činidlá spolu zmiešať technicky, môže byť každá zložka podaná oddelene. Okrem toho, ako už bolo uvedené, každá táto zložka poskytuje významné účinky ako samostatná forma, takže každá zložka môže byť podaná postupne, vo vhodných intervaloch. Treba akceptovať také maximálne intervaly medzi podávaním každej z uvedených dvoch zložiek, aby boli dosiahnuté také významné účinky, ako boli potvrdené klinickými skúškami alebo štúdiami na živočíchoch.

Spôsob podávania 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli a aspirínu, ktoré sú použité podľa tohto vynálezu, je obvyčajne perorálne. Ale môžu byť použité aj iné spôsoby, napríklad intravenózne podanie. Tieto dve uvedené zložky môžu byť teda pripravené buď v oddelenej forme, alebo môžu byť fyzicky zmiešané do jednej formy, ktorou

- 5 môžu byť napríklad prášky, granuly, tablety, kapsuly a pod. Tieto môžu byť pripravené ďalej uvedenými obvyklými technickými spôsobmi.
- Uvedené formy môžu byť pripravené obvyklými spôsobmi s použitím masťových základov (organických masťových základov, napríklad cukrových derivátov, ako je laktóza, sacharóza, glukóza, manitol alebo sorbitol; škrobových derivátov, ako je kukuričný škrob, zemiakový škrob, α -škrob alebo dextrín; celulóзовých derivátov, ako je kryštalická celulóza; arabská guma; dextrán alebo pullulan; a anorganických masťových základov, napríklad kremičitanových derivátov, ako je anhydrid ľahkej kyseliny kremičitej, syntetický kremičitan hlinitý, kremičitan vápenatý alebo kremičitan hlinito-horečnatý; fosforečnanové deriváty, ako je hydro-
- 10 genfosforečnan vápenatý; uhličitaný, ako je uhličitan vápenatý; alebo sírany, ako je síran vápenatý), mazív (napríklad kyselina stearová; kovové deriváty stearátov, ako je stearát vápenatý alebo stearát horečnatý; mas-
- 15 tenec; vosky, ako je včelí vosk alebo vorvaňovina; kyselina boritá; kyselina adipová; deriváty síranov, ako je síran sodný; glykol; kyselina fumárová; benzoát sodný; DL-leucín; laurylové deriváty, ako je natrium-laurylsulfát alebo magnézium-lauryl-sulfát; kremičitanové deriváty, ako je anhydrid kyseliny kremičitej alebo hydrát kyseliny kremičitej a škrobové deriváty tak, ako je uvedené), spojív (napríklad je to hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, poly(vinylpyrolidón), polyetylén glykol a podobné zlúčeniny, ako sú opísané
- 20 uvedených masťových základoch), dezintegrátorov (napríklad celulóзовé deriváty, ako je nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza, karboxymetylcelulóza, kalcium-karboxymetylcelulóza, vnútorne zosieťovaná karboxymetylcelulóza; chemicky modifikované deriváty škrob/celulóza, ako je karboxymetylškrob, natrium-karboxymetylškrob; zosieťovaný polyvinylpyrrolidón; alebo deriváty škrobu, ako sú opísané vyššie), emulgátorov (napríklad koloidná hlinka či kaolín, ako je bentonit alebo veegum; hydroxidy kovov, ako je hydroxid horečnatý alebo hydroxid hlinitý; aniónové povrchovo aktívne látky, ako je napríklad natrium-laurylsulfát alebo stearát vápenatý; kationové povrchovo aktívne látky, ako je napríklad benzalkónium chlorid; alebo ne-
- 25 iónové povrchovo aktívne látky, ako je napríklad polyoxyetylénalkyl-éter, polyoxy-etylén sorbitan ester mastných kyselín alebo sacharózový ester mastných kyselín), stabilizátorov (napríklad parahydroxybenzoáty, ako je metylparabén alebo propyl-parabén; alkoholy, ako je chlórbutanol, benzylalkohol alebo fenyletylalkohol; benzalkónium chloridy; fenolové deriváty, ako je fenol alebo krezol; tiomersal; kyselina dehydro-octová; alebo kyselinasorbóvá); látok korigujúcich zmyslovo neprijemné vlastnosti lieku (napríklad sladidlá, činidlá spôsobujúce trpkú alebo kyslú chuť a obvykle používané aromatické látky) a riedidiel.

- Dávka a pomer dávky 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli a aspirínu môže kolísať v širokom rozmedzí, v závislosti od niekoľkých faktorov, ako je aktivita každej zlúčeniny, ďalej potom vek a telesná hmotnosť konkrétneho
- 35 pacienta.

- Všeobecne možno uviesť, že dolná hranica na perorálnu dávku (mg dávky lieku/časový úsek) je 0,1 mg (výhodne 1,0 mg) za časový úsek, zatiaľ čo horná hranica je 1 000 mg (výhodne 500 mg) za časový úsek. Dolná a horná hranica na intravenózne podávanie je 0,01 mg (výhodne 0,1 mg), resp. 500 mg (výhodne 250
- 40 mg). Tieto dávky sú podávané dospelým, a to raz až sedemkrát denne, podľa symptómov pacienta, súčasne alebo postupne.

- Všeobecne možno uviesť, že pomer dávky 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno-[3,2-c]pyridínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli a aspirínu je v rozmedzí 1 : 500 až 500 : 1, a to ako hmotnostný pomer.

- 45 Predložený vynález je bližšie vysvetlený v nasledovných neobmedzujúcich príkladoch uskutočnenia.

Príklady uskutočnenia

50 Príklad 1

Inhibičná aktivita proti trombogénze

Na testovanie boli použité 7 týždňov staré krysy Sprague Dawley, získané od SLC Japan. V skupine bolo

šesť krys.

- 2-Acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridín bol syntetizovaný spôsobom opísaným v japonskej patentovej prihláške č. Hei 6-41139, aspirín bol zakúpený od firmy Sigma Chemical Co. Obe tieto zlúčeniny boli suspenzované v 5 % (hmotnosť/objem) roztoku arabskej gummy a zriedené tak, aby bol na perorálne podávanie získaný 1,0 ml/kg.

- Inhibičné aktivity uvedených zlúčenín proti trombogénze alebo trombu boli vyhodnotené s použitím modifikovaného artériovenózneho skratového modelu (t. j. s použitím tzv. shuntu na odbočenie od smeru) u
- 60 krys, ktorý bol opísaný Umetsu a kol. [*Thomb. Haemost.*, 39, str. 74 až 83 (1978)].

Hadička shuntu sa pripraví nasledovným spôsobom: obidva konce lekárskej silikónovej hadičky dĺžky 12 cm (vnútorný priemer 1,5 mm, vonkajší priemer 2,5 mm, zakúpené od KANEKA Medix Co., Ltd.) sa pripoja každý k polyetylénovej hadičke dĺžky 7,0 cm (vnútorný priemer 0,5 mm, vonkajší priemer 1,0 mm, zakúpené od Natsume Seisakusho Co., Ltd.) ako konektor. Chirurgické zošitie s dĺžkou 10 cm sa vloží do uvedenej silikónovej hadičky dĺžky 12,0 cm.

Pokusné zvieratá dostali narkózu pomocou intraperitoneálnej injekcie so 40 mg/kg nátrium-fenobarbitalu (zakúpené od Abbot Laboratories Inc.), pričom jednu stranu tvorí jugulárna a druhú krčná tepna. Arteriovenózný shunt sa pripraví kanyláciou shuntovej hadičky naplnenej heparínovým roztokom (30 jednotiek/kg, zakúpené od Fuso Pharmaceutical Co., Ltd.), pričom jednu stranu tvorí jugulárna a druhú krčná tepna, tak ako už bolo uvedené.

Testované zlúčeniny boli podávané perorálne a dve hodiny po podaní krv začala cirkulovať do oblasti shuntu. Tridsať minút od začatia cirkulácie bola hadička shuntu odstránená. Trombus adsorbovaný na chirurgickom zošití bol odvážený. Výsledky uvedené v tabuľke 1 sú vyjadrené ako hmotnostný priemer $\pm$ SE (n=6).

Tabuľka 1

Zlúčeniny		Hmotnosť trombu (mg)	Inhibičná rýchlosť (%)
Zlúčenina A (mg/kg)	Aspirín (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

Zlúčenina A:

2-Acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridín

Kombinácia 1

Tablety

Zlúčenina A	10,0 mg
Aspirín	12,5 mg
Laktóza	175,5 mg
Kukuričný škrob	50,0 mg
Stearát horečnatý	2,0 mg
Celkom	250,0 mg

Prášky uvedené v tabuľke pre kombináciu 1 sa zmiešajú, lisujú na tabletovacom stroji a formujú sa ako tablety, ktoré majú celkom 250 mg. Tieto tablety môžu byť obalené filmom alebo cukrom, ak je to potrebné.

Priemyselná využiteľnosť

Farmaceutický prostriedok podľa tohto vynálezu je využiteľný vo farmaceutickom priemysle.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostriedok na prevenciu alebo liečenie chorôb spôsobených trombom alebo embolom, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydro- $[3,2-c]$ pyridín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a aspirín ako aktívne zložky.

2. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že farmaceuticky prijateľná soľ je hydrochlorid alebo maleát.

3. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je použitý na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom u teplokrvných živočíchov.

4. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je použitý na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom u ľudí.

5. Kit na prevenciu alebo liečbu chorôb spôsobených trombom alebo embolom, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydro- $[3,2-c]$ pyridín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a aspirín na simultánne alebo postupné podávanie.

6. Kit podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je na simultánne podávanie.

7. Kit podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je na postupné podávanie.

8. Kit podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že farmaceuticky prijateľná soľ je hydrochlorid alebo maleát.

9. Kit podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je použitý na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom u teplokrvných živočíchov.

10. Kit podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je použitý na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom u ľudí.

11. Použitie 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluór-benzyl)-4,5,6,7-tetrahydro- $[3,2-c]$ pyridínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli a aspirínu na prípravu lieku na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom.

12. Použitie 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluór-benzyl)-4,5,6,7-tetrahydro- $[3,2-c]$ pyridínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu lieku na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom, pričom prevencia alebo liečba zahŕňa aj simultánne alebo postupné podávanie aspirínu.

13. Použitie aspirínu na prípravu lieku na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom, pričom prevencia alebo liečba zahŕňa aj simultánne alebo postupné podávanie 2-acetoxy-5-(α -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydro- $[3,2-c]$ pyridínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli.

14. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 11 až 13, pričom farmaceuticky prijateľná soľ je hydrochlorid alebo maleát.

15. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 11 až 14, pričom liek je použitý na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom.

16. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 11 až 14, pričom liek je použitý na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom u teplokrvných živočíchov.

17. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 11 až 14, pričom liek je použitý na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom u ľudí.

18. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 12 až 17, pričom podávanie je simultánne.

19. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 12 až 17, pričom podávanie je postupné.

Koniec dokumentu