

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 293 749

(13) Druh dokumentu: **B6**

(19) ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-2089**  
(22) Přihlášeno: **11.07.2000**  
(30) Právo přednosti: **10.08.1999 GB 1999/9918885**  
(40) Zveřejněno: **17.10.2001**  
(Věstník č. 10/2001)  
(47) Uděleno: **19.05.04**  
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **14.07.2004**  
(Věstník č. 7/2004)  
(86) PCT číslo: **PCT/EP2000/006590**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/010443**

(51) Int. Cl. :<sup>7</sup>

A 61 K 31/4745  
A 61 K 9/52  
A 61 K 47/38  
A 61 P 35/00

(73) Majitel patentu:

PHARMACIA ITALIA S.P.A., Milano, IT

(72) Původce:

Civaroli Paola, Milano, IT

Muggetti Lorena, Meda, IT

Martini Alessandro, Milano, IT

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutické přípravky v  
hydroxypropylmethylcelulóзовých kapslích**

(57) Anotace:

Řešení se týká orálního farmaceutického přípravku, který obsahuje v hydroxypropylmethylcelulóзовé kapsli kamptotecinový analog dispergovaný nebo solubilizovaný v polotuhé matrici. Tyto přípravky jsou použitelné pro léčení neoplastických onemocnění.

CZ 293749 B6

## Farmaceutické přípravky v hydroxypropylmethylcelulóзовých kapslích

### Oblast techniky

5

Předložený vynález se týká orálních dávkových forem kamptotecinových (CPT) analogů, jako jsou například (S)-[1,4'-bipiperidin]-1'-karboxylová kyselina, 4,11-diethyl-3,4,12,14-tetrahydro-4-hydroxy-3,14-dioxo-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]chinolin-9-yl ester, monohydrochlorid, trihydrát, také známý jako irinotecan hydrochlorid trihydrát nebo CPT-11, v hydroxypropylmethylcelulóзовých kapslích.

10

### Dosavadní stav techniky

15

CPT-11 vodou rozpustný prekurzor sloučeniny SN-38 (7-ethyl-10-hydroxy-CPT), což je biologicky účinný derivát protirakovinného činidla CPT, inhibitoru topoizomerázy I. Bylo dokázáno, že CPT-11 je účinný u řady maligních onemocnění. Jeho klinická účinnost je zvýšena faktem, že CPT-11 je první nová účinná sloučenina, která získala schválení pro uvedení na trh během čtyřiceti let pro léčbu kolorektální rakoviny.

20

Intravenózní léková forma CPT-11 se v současné době používá pro léčení kolorektální rakoviny.

25

Je dobře známo, že parenterální podávání protinádorových léčiv je spojeno s některými daným látkám vlastními nevýhodami a obtížemi, například pacientovo nepohodlí nebo požadavek, aby pacient cestoval do lékárně ordinace pro podání léčiva, což pochopitelně vede ke komplikacím pro pacienta. Vznikl tedy požadavek nalezení orálního přípravku s obsahem protinádorových léčiv, který by dovozoval delší dávkové režimy, jako je tomu u kontinuální infuze, ale bez komplikací nebo nepříjemností pro pacienta.

30

Klasické orální přípravky jsou například pevné orální dávkové formy, což jsou lékařské systémy podávání vytvořené jako dávkové jednotky ve formě pevné látky, které mohou být snadno podávány ústy. Tato skupina zahrnuje tablety, kapsle, tobolky a pilulky, stejně tak jako prášky a granule v objemovém dávkování nebo v jednotkových dávkách. Tato skupina představuje nejpopulárnější způsob podávání léčiva a tablety a kapsle představují největší množství přípravků v této kategorii.

35

40

Ve farmaceutickém průmyslu je již dlouho známo, že kapsle jsou výhodnou formou pro orální podávání řady účinných činidel vzhledem k relativně snadné výrobě (ve srovnání s jinými dávkovými formami jako jsou tablety), a flexibilitě velikosti a dávky. Kapsle se tradičně používají pro práškové nebo granulové přípravky, ale v posledních letech byly kapsle také uvedeny tak, aby mohly obsahovat účinnou složku ve formě pasty, polotuhého nebo tekutého přípravku.

45

Jelikož například CPT-11 je klasifikován jako cytotoxické činidlo třídy I, jakákoli forma úniku z dávkové formy by mohla představovat ohrožení bezpečnosti.

50

Proto přípravky jako tablety nebo práškem plněné kapsle nejsou tak bezpečné a snadno použitelné jako polotuhou látkou plněné kapsle, neboť riziko úniku účinné složky z jednotkové dávkové formy, jak při výrobě, tak i při distribuci, je extrémně vysoké.

50

V důsledku výše uvedeného problému bezpečného zacházení s CPT-11 je tedy žádoucí nalézt způsob přípravy CPT-11 ve formě polotuhé disperze nebo roztoku určenému k plnění do kapslí. Konkrétně by termoplastický a za tepla tavený přípravek ve formě kapsle vedl ke zvýšené stabilitě a minimalizaci obav z úniku látky.

Dále je známo, že je přítomnost jistých účinných látek a/nebo jistých složek směsí v plicím médiu může podporovat zesíťování želatinového obalu kapsle v průběhu času a/nebo za stresu. Dojde-li k zesíťování, želatinový obal se stane méně rozpustným ve vodném médiu. Zesíťování způsobuje zpoždění dezintegrace obalu kapsle a tedy i zpoždění rozpuštění obsahu kapsle ve srovnání se stejnými kapslemi, které nebyly vystaveny stárnutí nebo skladování za nepříznivých podmínek (to jest teploty a vlhkosti).

Proto pokud plněné želatinové kapsle obsahují složku, která podporuje zesíťování želatinového obalu, jako je například polyethylenglykol (PEG), bylo by zajímavé vytvořit přípravek, který by nevykazoval zpožděnou dezintegraci a/nebo rozpuštění, pokud přípravek stárne.

Existuje proto potřeba připravit bezpečný a stabilní orální přípravek ve formě kapsle, obsahující CPT analog, u kterého nedochází k problémům s únikem účinné látky nebo stárnutí.

15

### Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká farmaceutických přípravků v hydroxypropylmethylcelulóзовých kapslích a splňuje výše uvedený cíl tím, že přináší stabilní orální farmaceutické přípravky s obsahem CPT analogů, které vylučují chemickou interakci mezi účinnou složkou a/nebo excipienty s obalem kapsle a udržují rozpouštěcí vlastnosti přípravku během stárnutí.

Jedním z předmětů předloženého vynálezu je orální farmaceutický přípravek, který obsahuje kamptotecinový analog dispergovaný nebo solubilizovaný v polotuhé matrici a plněný do hydroxypropylmethylcelulóзовé (HPMC) kapsle.

Kamptotecinový analog podle předloženého vynálezu je zvolen ze souboru, zahrnujícího: CPT-11, topotecan, SN-38, SN-22, 9-amino-20(S)-CPT a 9-nitro-20(S)-CPT.

Předložený vynález se konkrétně týká orálního farmaceutického přípravku, který obsahuje CPT-11, dispergovaný nebo solubilizovaný do polotuhé matrice, plněný do hydroxypropylmethylcelulóзовé kapsle.

Vhodné polotuhé matrice pro přípravek podle předloženého vynálezu mohou být například polyethylenglykol (PEG) v rozmezí molekulových hmotností od 400 do 20 000, výhodně mezi 1000 až 4000 a konkrétně 3000, popřípadě v kombinaci s vhodnými excipienty pro kompozice s polotuhými matricemi.

Vhodné excipienty mohou být například farmaceutické nebo potravinářské oleje, například sója nebo frakcionovaný kokosový olej; povrchově aktivní činidla, například polysorbáty; poloxamer-ry, to jest kopolymery polyoxyethylenu a polyoxypropylenu; solubilizační činidlo, například ethanol a triacetin; přírodní nebo syntetické glyceridy, například frakcionované glyceridy se středně dlouhým řetězcem nebo nasycené polyglykol glyceridy; nebo fosfolipidy.

Přípravky podle předloženého vynálezu mohou být připraveny způsoby známými odborníkům v oboru.

Typicky mohou být polotuhé matrice pro plnění do kapslí připraveny přidáním kamptotecinového analogu do roztavené homogenní směsi excipientů. To je následováno smícháním roztavené hmoty a plnění kapslí standardními způsoby. Hydroxypropylmethylcelulóзовé kapsle jsou zvoleny jako primární balení pro takový přípravek.

Množství CPT-11 může být například v rozmezí od přibližně 0,2 do přibližně 200 mg, výhodně od přibližně 20 do přibližně 100 mg na jednotkovou dávku.

55

Obecně je polotuhý matricový přípravek v disperzi nebo roztoku účinné složky v inertním nosiči, který měkne za tepla a horký taje a je připraven mícháním nebo homogenizací.

5 Získaná polotuhá matrice se proto plní do kapslí jako kapalina použitím pumpy pro plnění tekutin a je ponechána ztuhnout při teplotě okolí. Hlavní výhodou polotuhých přípravků je bezpečnost během výroby, neboť se jedná o léčivo dispergované nebo rozpuštěné v tekuté hmotě. Za teploty okolí je takový přípravek tuhý, což přináší lepší chemickou stabilitu a minimalizuje problémy s únikem.

10 Volba vhodných excipientů pro polotuhé matricové přípravky je obvykle založena na fyzikálně-chemických, rheologických a tepelných vlastnostech, slučitelnosti s léčivem a obalem kapsle a také na požadovaném profilu uvolňování léčiva a biologické dostupnosti finální dávkové formy.

15 Obecně by měly teplem měknoucí materiály mít teplotu tání v rozmezí od přibližně 30 °C do 70 °C a velmi rychlou dobu tuhnutí při běžných podmínkách pro vyloučení jakýchkoli problémů s únikem z kapsle po plnění a/nebo během operace uzavírání.

20 Léčiva nebo excipienty obsahující aldehydové funkční skupiny nebo vytvářející aldehyd při dekompozici podporují zesíťování v obvyklých obalech kapslí vytvořených ze želatiny tím, že vytváří tenkou nerozpustnou membránu, která zpomaluje rozpouštění.

25 Navíc je u polotuhých matricových přípravků jakákoli interakce mezi složkami a obalem kapsle zesílena ve srovnání s práškem plněnými kapslemi, neboť povrchová oblast, na které dochází ke kontaktu mezi účinnými složkami/excipienty a želatinovým obalem, je větší.

30 Považuje se za neočekávané, že přípravky podle předloženého vynálezu jsou schopny zajistit udržování fyzikálně-chemických vlastností přípravků během výroby a skladování a překonat nežádoucí efekt zesíťování, který se prakticky projevuje sníženým uvolňováním léčiva z dávkové formy, obzvláště v souvislosti se stárnutím.

35 Výsledky testů rychlosti rozpouštění, získané během zrychlených studií stability, jak je ukázáno v Příkladech 1 až 5, jasně dokazují zvýšenou stabilitu vykazovanou přípravky CPT-11 umístěnými do hydroxypropylmethylcelulósových kapslí podle předloženého vynálezu, pokud jsou srovnány s obvyklými CPT-11 přípravky uloženými do obvyklých tvrdých želatinových kapslí.

Následující příklady jsou uvedeny za účelem lepší ilustrace předloženého vynálezu, ale žádným způsobem neomezují jeho rozsah.

40 Je zřejmé, že ačkoli jsou přípravky uváděné v příkladech popsány s použitím CPT-11 jako reprezentativní sloučeniny typu kamptotecinového analogu, přístup podle předloženého vynálezu je analogicky aplikovatelný i pro jiné kamptotecinové analogy.

#### 45 Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

50 V následující Tabulce 1 jsou ukázány výsledky testů rychlosti rozpouštění, získané během zrychlených studií stability, na Batch ND1216 (polotuhý matricový přípravek s obsahem CPT-11 v PEG1000; 100 mg CPT-11/kapsle; tvrdé želatinové kapsle jako primární dávkování).

Výsledky jsou vyjádřeny jako procento označeného množství (% uvolňování) a relativní standardní odchylka v procentech (r.s.d. %) rozpuštěné účinné látky po 60 minutách v simulované žaludeční tekutině (simulated gastric fluid – SGF) bez pepsinu.

5

Tabulka 1

Skladování (Doba/podmínky)	Uvolňování (%)	r.s.d. (%)	Rozpuštěcí médium
Počáteční	100,2	0,3	SGF bez pepsinu
1 měsíc/55 °C	57,0	64,0	SGF bez pepsinu
1 měsíc/40 °C + 75 % R.V.	74,6	20,3	SGF bez pepsinu

R.V. = Relativní vlhkost

10

Z výše uvedených dat je zřejmé, že uvolňování účinné složky z tvrdých želatinových kapslí klesá se stárnutím. Nebyla pozorována žádná chemická degradace účinné složky, která by mohla vysvětlit takové snížení chování vzhledem k uvolňování rozpouštěním.

15

Příklad 2

V následující Tabulce 2 jsou ukázány výsledky testů rychlosti rozpouštění, získané během zrychlených studií stability, na Batch D54G01 (polotuhý matricový přípravek s obsahem CPT-11 v PEG1000; 50 mg CPT-11/kapsle; tvrdé želatinové kapsle jako primární dávkování).

20

Výsledky jsou vyjádřeny jako procento označeného množství (% uvolňování) a relativní standardní odchylka v procentech (r.s.d. %) rozpuštěné účinné látky po 60 minutách v simulované žaludeční tekutině (simulated gastric fluid – SGF) bez pepsinu.

25

Tabulka 2

Skladování (Doba/podmínky)	Uvolňování (%)	r.s.d. (%)	Rozpuštěcí médium
Počáteční	100,1	0,4	SGF bez pepsinu
1 měsíc/40 °C + 75 % R.V.	56,0	67,4	SGF bez pepsinu
1 měsíc/40 °C + 75 % R.V.	97,5 (1)	2,2	SGF bez pepsinu

30

R.V. = Relativní vlhkost

(1) Rozpouštění prováděno s obsahem kapsle

Z výše uvedených dat je zřejmé, že uvolňování účinné složky z tvrdých želatinových kapslí klesá se stárnutím. Nebyla pozorována žádná chemická degradace účinné složky, která by mohla vysvětlit takové snížení chování vzhledem k uvolňování rozpouštěním.

35

Dobré rozpouštění přípravku uchovávaného 1 měsíc při teplotě 40 °C a 75% relativní vlhkosti, ke kterému dochází po vyjmutí přípravku z želatinového obalu před testem rozpouštění jasně ukazuje, že pokles rychlosti uvolňování je způsoben výhradně částečnou insolubilizací obalu kapsle, která je indukována zesíťováním.

40

## Příklad 3

5 V následující Tabulce 3 jsou ukázány výsledky testů rychlosti rozpouštění, získané během zrychlených studií stability, na Batch ND1283 (polotuhý matricový přípravek s obsahem CPT-11 v PEG3000; 100 mg CPT-11/kapsle; tvrdé želatinové kapsle jako primární dávkování).

10 Výsledky jsou vyjádřeny jako procento označeného množství (% uvolňování) a minimální a maximální procento množství účinné látky rozpouštěné po 60 minutách v simulované žaludeční tekutině (simulated gastric fluid – SGF) bez pepsinu.

15 Použití pepsinu je povoleno organizacemi regulujícími farmaceutický trh pro překonání zesíťování u tvrdých želatinových kapslí. Jestliže je zesíťování želatiny porušeno mechanickými silami vyprazdňování žaludku nebo je rozrušeno trávicími enzymy, jeho tvorba neovlivní absorpci a biologickou dostupnost účinné složky. The United States Food and Drug Administration (FDA/Industry Gelatine Capsule Working Group) uvádějí, že vytváření nerozpustné membrány by mělo být posuzováno tak, že má zanedbatelný vliv na biologickou dostupnost léčiva, jestliže jsou kapsle rozpuštěny během tak zvaného „two-tiered dissolution test“, který používá způsob

20 s využitím trávicích enzymů.

Tabulka 3

Skladování (Doba/podmínky)	Uvolňování (%)	Minimální a maximální uvolňování (%)	Rozpouštěcí médium
Počáteční	92,1	87,9–97,4	SGF bez pepsinu
1 měsíc/55 °C	9,8	5,2–16,8	SGF bez pepsinu
1 měsíc/40 °C + 75 % R.V.	6,3	3,7–11,5	SGF bez pepsinu
1 měsíc/55 °C	89,6	91,2–97,4	SGF s pepsinem
1 měsíc/40 °C + 75 % R.V.	91,9	89,2–96,1	SGF s pepsinem
3 měsíc/40 °C + 75 % R.V.	69,6	37,6–89,9	SGF s pepsinem

25

R.V. = Relativní vlhkost

30 Z výše uvedených dat je jasně zřejmé, že přidání pepsinu do rozpouštěcího média není dostatečné pro překonání problému. Po 3 měsících skladování při teplotě 40 °C a relativní vlhkosti 75 % ani přidání pepsinu do rozpouštěcího média neumožnilo dosáhnout úplného uvolnění účinné složky z přípravku. Nebyla pozorována žádná chemická degradace účinné složky, která by mohla vysvětlit takové snížení chování vzhledem k uvolňování rozpouštěním.

## 35 Příklad 4

40 V následující Tabulce 4 jsou ukázány výsledky testů rychlosti rozpouštění, získané během zrychlených studií stability, na Batch ND1651 (polotuhý matricový přípravek s obsahem CPT-11 v PEG3000; 50 mg CPT-11/kapsle; hydroxypropylmethylcelulóznové kapsle jako primární dávkování).

Výsledky jsou vyjádřeny jako procento označeného množství (% uvolňování) a relativní standardní odchylka v procentech (r.s.d. %) rozpouštěné účinné látky po 60 minutách v simulované žaludeční tekutině (simulated gastric fluid – SGF) bez pepsinu.

Tabulka 4

Skladování (Doba/podmínky)	Uvolňování (%)	r.s.d. (%)	Rozpouštěcí médium
Počáteční	101,5	2,5	SGF bez pepsinu
1 měsíc/55 °C	100,2	10,5	SGF bez pepsinu
3 měsíce/40 °C + 75 % R.V.	106,5	1,9	SGF bez pepsinu

5

Z výše uvedených dat je jasně zřejmé, že neexistuje žádný vliv stárnutí na uvolňování účinné látky z HPMC přípravku. Stejně velká dávka (tj. 50 mg CPT-11/kapsle), uložená do tvrdé želatinové kapsle vykazuje snížené uvolňování již po 1 měsíci skladování při teplotě 40 °C a relativní vlhkosti 75% (jak je ukázáno výše v Příkladě 2), zatímco 3 měsíce skladování za stejných podmínek neměly žádný vliv na vlastnosti vztažené k rozpouštění přípravku vloženého do hydroxypropylmethylcelulózy kapsle. Nebyla pozorována žádná chemická degradace účinné složky.

10

## Příklad 5

15

V následující Tabulce 4 jsou ukázány výsledky testů rychlosti rozpouštění, získané během zrychlených studií stability, na Batch ND1655 (polotuhý matricový přípravek s obsahem CPT-11 v PEG3000; 100 mg CPT-11/kapsle; hydroxypropylmethylcelulózy kapsle jako primární dávkování).

20

Výsledky jsou vyjádřeny jako procento označeného množství (% uvolňování) a relativní standardní odchylka v procentech (r.s.d. %) rozpuštěné účinné látky po 60 minutách v simulované žaludeční tekutině (simulated gastric fluid – SGF) bez pepsinu.

25

Tabulka 5

Skladování (Doba/podmínky)	Uvolňování (%)	r.s.d. (%)	Rozpouštěcí médium
Počáteční	90,3	4,1	SGF bez pepsinu
1 měsíc/55 °C	90,2	1,6	SGF bez pepsinu
1 měsíc/40 °C + 75 % R.V.	94,6	2,0	SGF bez pepsinu
3 měsíce/40 °C + 75 % R.V.	92,3	2,0	SGF bez pepsinu

Z výše uvedených dat je jasně zřejmé, že neexistuje žádný vliv stárnutí na uvolňování účinné látky z HPMC přípravku. Stejně velká dávka (tj. 100 mg CPT-11/kapsle), uložená do tvrdé želatinové kapsle vykazuje snížené uvolňování již po 1 měsíci skladování při teplotě 40 °C a relativní vlhkosti 75% (jak je ukázáno výše v Příkladě 3), zatímco 3 měsíce skladování za stejných podmínek neměly žádný vliv na vlastnosti vztažené k rozpouštění přípravku vloženého do hydroxypropylmethylcelulózy kapsle. Nebyla pozorována žádná chemická degradace účinné složky.

35

## Příklad 6

V tomto příkladu jsou ukázány typické polotuhé plnicí matrice, vhodné pro hydroxypropylmethylcelulóзовé kapsle. Následující příklady přípravků nejsou zamýšleny jako vyčerpávající seznam nebo jakékoli omezení rozsahu předloženého vynálezu.

Přípravek A	mg/kapsle	mg/kapsle
CPT-11	50 mg	100 mg
Polyethylenglykol 3000	575 mg	525 mg
Hmotnost náplně kapsle	625 mg	625 mg

## Hydroxypropylmethylcelulóзовé kapsle velikost 0

Přípravek B	mg/kapsle	mg/kapsle
CPT-11	50 mg	100 mg
Polyethylenglykol 1000	575 mg	525 mg
Hmotnost náplně kapsle	625 mg	625 mg

## Hydroxypropylmethylcelulóзовé kapsle velikost 0

Přípravek C	mg/kapsle	mg/kapsle
CPT-11	50 mg	100 mg
Polyethylenglykol 3000	520 mg	470 mg
Triacetin	50 mg	50 mg
Polysorbát 80	5 mg	5 mg
Hmotnost náplně kapsle	625 mg	625 mg

## Hydroxypropylmethylcelulóзовé kapsle velikost 0

Přípravek D	mg/kapsle	mg/kapsle
CPT-11	50 mg	100 mg
Polyethylenglykol 3000	520 mg	470 mg
Polyethylenglykol 400	50 mg	50 mg
Polysorbát 80	5 mg	5 mg
Hmotnost náplně kapsle	625 mg	625 mg

## Hydroxypropylmethylcelulóзовé kapsle velikost 0

Přípravek E	mg/kapsle	mg/kapsle
CPT-11	50 mg	100 mg
Polyethylenglykol 3000	525 mg	475 mg
Gelucire 44/14	50 mg	50 mg
Hmotnost náplně kapsle	625 mg	625 mg

## Hydroxypropylmethylcelulóзовé kapsle velikost 0

Předložený vynález se také týká způsobu léčení nádorů u savce, včetně člověka, který zahrnuje podávání orálního farmaceutického přípravku kamptotecinového analogu savci, jak je popsán v předloženém vynálezu.

Přípravky podle předloženého vynálezu jsou použitelné při léčení neoplastických onemocnění, snížení zátěže představované nádorem, prevence nebo léčby metastáz neoplasií a prevence rekurencí nádorů a růstu neoplasií u savců.

Konkrétně jsou přípravky podle předloženého vynálezu, ve kterém kamptotecinový analog je CPT-11, vhodné pro léčení kolorektální rakoviny.

5

## PATENTOVÉ NÁROKY

- 10 1. Orální farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje v hydroxypropylmethylcelulóзовé kapsli kamptotecinový analog dispergovaný nebo solubilizovaný v polotuhé matrici.
- 15 2. Přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že kamptotecinový analog je zvolen ze souboru zahrnujícího CPT-11, topotecan, SN-38, SN-22, 9-amino-20(S)-CPT a 9-nitro-20(S)-CPT.
3. Přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že kamptotecinový analog je CPT-11.
- 20 4. Přípravek podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že obsahuje od 0,2 do 200 mg CPT-11 na jednotkovou dávku.
- 25 5. Přípravek podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že obsahuje od 20 do 100 mg CPT-11 na jednotkovou dávku.
6. Přípravek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že polotuhá matrice je polyethylenglykol s molekulovou hmotností od 400 do 20 000.
- 30 7. Přípravek podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že polyethylenglykol má molekulovou hmotnost od 1000 do 4000.
8. Přípravek podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že polyethylenglykol má molekulovou hmotnost 3000.
- 35 9. Přípravek podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje excipient pro polotuhou matrici.
10. Přípravek podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že excipient je zvolen ze souboru zahrnujícího potravinářské oleje, povrchově aktivní činidlo, poloxamer, solubilizační činidlo, přírodní nebo syntetický glycerid a fosfolipid.
- 40 11. Orální farmaceutický přípravek podle nároku 1 pro použití při léčení lidského nebo zvířecího těla.
- 45 12. Přípravek podle nároku 11 pro použití při léčení neoplastických onemocnění, redukci nádorů, prevenci nebo léčení neoplastických metastáz nebo prevenci rekurencí nádorů nebo neoplastického růstu u savců.
- 50 13. Přípravek podle nároku 3 pro použití při léčení kolorektální rakoviny.

---

Konec dokumentu

---

55