



(19) **UA** (11) **81 932** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200506230, 25.11.2003

(24) Дата начала действия патента: 25.02.2008

(30) Приоритет: 25.11.2002 US 60/428,746

(46) Дата публикации: 25.10.2008_{A61K 38/17}
20070101CFI20070115RHUA A61P 43/00
20070101CLI20071119BHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US2003/037469, 20031125

(72) Изобретатель:

Рудолф Альфред Р., US,
Татхилл Синтия В., US

(73) Патентовладелец:

САЙКЛОН ФАРМАСЮТИКАЛС, ИНК, US

(54) СПОСОБ ЗАЩИТЫ ОТ РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ α -ТИМОЗИНА

(57) Реферат:

Повреждение клеток и/или субъекта, вызванное радиацией, подвергается лечению или предотвращается введением А-тимозинового пептида.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2008, N 4, 25.10.2008. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 8 1 9 3 2 C 2

U A 8 1 9 3 2 C 2



(19) **UA** (11) **81 932** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200506230, 25.11.2003

(24) Effective date for property rights: 25.02.2008

(30) Priority: 25.11.2002 US 60/428,746

(46) Publication date: 25.10.2008_{A61K 38/17}
20070101CFI20070115RHUA A61P 43/00
20070101CLI20071119BHUA

(86) PCT application:
PCT/US2003/037469, 20031125

(72) Inventor:

Rudolf Alfred R, US,
Tatkhill Cynthia V., US

(73) Proprietor:

SCICLONE PHARMACEUTICALS, INC., US

(54) **METHOD FOR PROTECTION AGAINST RADIATION AFFECTION WITH USE OF α -THYMOSIN**

(57) Abstract:

Damage to cells and/or a subject caused by radiation is treated or prevented by administration of an alpha thymosin peptide.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2008, N 4, 25.10.2008. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 8 1 9 3 2 C 2

U A 8 1 9 3 2 C 2



(19) **UA** (11) **81 932** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200506230, 25.11.2003

(24) Дата набуття чинності: 25.02.2008

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 25.11.2002 US 60/428,746

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 25.10.2008_{A61K 38/17}
20070101CFI20070115RHUA _{A61P 43/00}
20070101CLI20071119BHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US2003/037469, 20031125

(72) Винахідник(и):
Рудолф Альфред Р., US,
Татхілл Сінтія В., US

(73) Власник(и):
САЙКЛОН ФАРМАСЮТИКАЛС, ІНК., US

(54) СПОСІБ ЗАХИСТУ ВІД РАДІАЦІЙНОГО УРАЖЕННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ α -ТИМОЗИНУ

(57) Реферат:
Пошкодження клітин та/або суб'єкта, викликане

радіацією, піддається лікуванню або запобігається
введенням А-тимозинового пептиду.

U A 8 1 9 3 2 C 2

U A 8 1 9 3 2 C 2

Опис винаходу

Передумови створення винаходу

Перехресне посилання на споріднену заявку

У даній заявці заявляється пріоритет попередньої заявки US з реєстраційним номером 60/428746, зареєстрованої 25 листопада 2002 р.

Даний винахід стосується галузі захисту суб'єкта, такого, як ссавець, і/або його клітин від радіаційного ураження або лікування ураження, викликаного радіацією.

Люди та їх клітини можуть піддаватися впливу радіації при терапії раку й ненавмисному або навмисному впливу радіації, такому, як при ядерних аваріях, під час війни або терористичній ядерній атаці. Існують різні препарати, відомі фахівцям у цій галузі, і було зроблено багато спроб лікувати ураження, викликане впливом радіації.

У цій галузі техніки зберігається необхідність у створенні поліпшених способів і композицій для лікування або запобігання ураженню, викликаного впливом радіації.

Згідно із даним винаходом спосіб захисту суб'єкта й/або клітин суб'єкта від радіаційного ураження включає введення суб'єктові, який потребує такої терапії, кількість а-тимозинового пептиду, яка захищає від опромінення й/або лікує опромінення.

Даний винахід заснований на відкритті того факту, що а-тимозинові пептиди захищають суб'єкт й/або клітини суб'єкта від радіаційного ураження. Винахід застосовний до умов, при яких суб'єкт або клітини піддаються впливу радіації, і суб'єкта обробляють перед впливом, таким, як у ході терапії раку. Винахід також може бути застосовний в умовах, при яких суб'єкт піддається впливу радіації й одержує лікування після впливу (такого, як при ядерних аваріях, під час війни або терористичної ядерної атаки). Винахід застосовний для захисту або лікування ураження, викликаного як іонізуючим, так і неіонізуючим випромінюванням.

Тимозини являють собою клас поліпептидних модифікаторів імунітету, які виробляються вилочковою залозою - тимусом. Було показано, що тимозини запускають події дозрівання в лімфоцитах, підсилюють функцію Т-клітин і сприяють відновленню імунних дефектів. Тимозин А₁ (який іноді згадується як ТА1) являє собою 28-амінокислотний пептид тимуса з молекулярною масою 3100, який має імуномодуючі властивості, гомологічний до природного продукту, який вперше було виділено з тимозинової фракції 5 тимуса теляти. Його біологічні впливи включають посилення функцій Т-лімфоцитів і включають модуляцію інтерлейкіну-2 (IL-2), стимуляцію продукції інтерферону, індукцію Т-лімфоцитів й активність NK-клітин і стимуляцію тимопоезу. Було показано, що тимозин ої₁ позитивно регулює експресію класу I головного комплексу гістосумісності (МНС).

Відповідно до одного з варіантів втілення у винаході представлений спосіб лікування для захисту клітин або суб'єкта від радіаційного ураження, який включає введення суб'єктові, який потребує такого лікуванні, композиції, яка містить кількість а-тимозинового пептиду, яка захищає від радіації.

а-Тимозинові пептиди охоплюють пептиди тимозину аі (ТА1), які включають природний ТА1, а також синтетичний ТА1 і рекомбінантний ТА1, який має амінокислотну послідовність природного ТА1, амінокислотні послідовності, в основному подібні до нього, або скорочену форму його послідовності і їх біологічно активні аналоги, які мають заміщені послідовності, з делеціями, подовжені, із заміною або інакше модифіковані послідовності, які мають біологічну активність, в основному подібну до активності ТА1, наприклад, похідний від ТА1 пептид, який має достатню амінокислотну гомологію з ТА1, так що він функціонує в основному таким же шляхом й в основному з тією ж активністю, що й ТА1. Переважним а-тимозиновим пептидом є тимозин аі.

Введення може проводитися будь-яким підходящим способом, включаючи ін'єкцію, періодичну інфузію, безперервну інфузію тощо.

Через те, що час напіввиведення із плазми підшкірно ін'єкovanого ТА1 становить тільки приблизно дві години, відповідно до одного варіанта втілення винаходу А-тимозиновий пептид, такий, як ТА1, вводиться пацієнтові таким чином, щоб підтримувати в основному безперервно ефективну кількість а-тимозинового пептиду в системі кровообігу пацієнта протягом істотно більш тривалого періоду лікування. Хоча набагато більш тривалі періоди лікування й розглядаються відповідно до даного винаходу, варіанти втілення винаходу включають в основному безперервне підтримання ефективної кількості а-тимозинового пептиду в системі кровообігу пацієнта протягом періодів лікування принаймні близько 6, 10, 12 год або довше. В інших варіантах втілення винаходу періоди лікування тривають принаймні протягом приблизно доби й навіть протягом багатьох діб, наприклад, тижні або довше. Однак передбачається, що періоди лікування, вказані вище, протягом яких ефективні кількості А-тимозинового пептиду в основному безперервно підтримуються в системі кровообігу пацієнта, можуть бути відділені періодами без лікування подібної або різної тривалості.

Відповідно до одного варіанта втілення винаходу А-тимозиновий пептид безперервно впливають пацієнтові, наприклад, шляхом внутрішньовенної інфузії, протягом такого періоду лікування, щоб в основному безперервно підтримувати ефективну кількість А-тимозинового пептиду в системі кровообігу пацієнта. Інфузія може бути здійснена будь-яким підходящим способом, таким, як за допомогою мініпомпи.

Альтернативно ін'єкційний режим введення А-тимозинового пептиду може бути встановлений таким чином, щоб в основному безперервно підтримувати ефективну кількість А-тимозинового пептиду в системі кровообігу пацієнта. Відповідні ін'єкційні режими можуть включати ін'єкцію кожні 1, 2, 4, 6 год, тощо., щоб в основному постійно підтримувати ефективну кількість а-тимозинового пептиду в системі кровообігу пацієнта протягом періоду лікування.

Хоча й мається на увазі, що в ході безперервної інфузії А-тимозинового пептиду введення буде істотно

більш тривалим, відповідно до одного варіанта втілення винаходу безперервна інфузія А-тимозинового пептиду здійснюється протягом періоду принаймні близько 1 год. Більш переважно безперервна інфузія здійснюється протягом більш тривалих періодів, таких, як періоди протягом принаймні приблизно 6, 8, 10, 12 год або довше.

В інших варіантах втілення винаходу безперервна інфузія здійснюється протягом принаймні приблизно однієї доби й навіть протягом багатьох доби, як, наприклад, протягом одного тижня або більше.

У переважних варіантах втілення винаходу А-тимозиновий пептид знаходиться у фармацевтично прийнятному рідкому носії, такому, як вода для ін'єкції, сольовий розчин у фізіологічних концентраціях або подібні.

Даний винахід включає також введення фізіологічно активного кон'югату, який містить А-тимозиновий пептид, з'єднаний з речовиною, яка збільшує час напіввиведення А-тимозинового пептиду в сироватці пацієнта, коли згаданий кон'югат вводять пацієнтові. Речовина може являти собою в основному неантигенний полімер. Підходящі полімери можуть мати молекулярну масу в діапазоні приблизно 200-300000, переважно в діапазоні приблизно 1000-100000, більш переважно в діапазоні приблизно 5000-35000 і найбільш переважно в діапазоні приблизно 10000-30000, при цьому молекулярна маса приблизно 20000 є особливо переважною.

Включені полімерні речовини переважно є також розчинними у воді при кімнатній температурі. Перелік таких полімерів, який не обмежує винаходу, включає гомополімери поліалкіленоксиду, такі, як поліетиленгліколь (PEG) або поліпропіленгліколи, поліоксіетиленовані поліолі, їх співполімери і їх блокспівполімери за умови, що розчинність у воді блокспівполімерів зберігається. Серед по суті неантигенних полімерів розглядаються моноактивовані поліалкіленоксиди з кінцевим алкілом (PAO's), такі, як поліетиленгліколи з кінцевим монометилом (mPEG's). Крім mPEG, можуть також бути корисними полімери з кінцевим (Si-C₄)алкілом.

Як альтернатива полімерам PAO можуть застосовуватися фактично неантигенні речовини, такі, як декстран, полівінілпіролідони, поліакриламід, полівінілові спирти, вуглеводні полімери тощо. Фахівці звичайної кваліфікації в цій галузі розуміють, що перелік, викладений вище, є лише ілюстративним і що розглядаються всі полімерні матеріали, які мають властивості, описані в даному контексті. Для цілей даного винаходу термін "фактично неантигенні" означає всі речовини, які розуміють у даній галузі, як такі, які є нетоксичними й не викликають помітної імуногенної реакції в свавців.

Полімер може бути лінійним або розгалуженим. Поліетиленгліколь (PEG) є особливо переважним полімером.

Полімер може бути кон'югований з А-тимозиновим пептидом будь-яким підходящим способом. Ілюстративні способи кон'югації полімерів з пептидами розкриті в [патентах US 4179337, 4766106, 4917888, 5122614 й 6177074], а також у публікації [міжнародної заявки РСТ WO 95/13090], які всі включені в даний опис як посилання.

Тимозин А₁ має п'ять окремих сайтів, можливих для кон'югації аміногрупи з полімером, і полімер(и) може(уть) бути кон'югований з одним або багатьма сайтами.

Відповідно до одного варіанта втілення винаходу PEG з молекулярною масою 40000 кон'югують з N-кінцем А-тимозинового пептиду, такого, як тимозин А₁ (TA1). Це може бути здійснене за допомогою твердофазного пептидного синтезу або гранул на нерозчинній полімерній основі, як відомо в даній галузі, з відповідними захисними групами бокових ланцюгів.

Після завершення синтезу А-тимозинового пептиду на гранулах захищений пептид відщеплюють від гранул, залишаючи N-кінець із вільною аміногрупою, яка реагує з поліетиленгліколем молекулярної маси 40000. Потім захисні групи бокових ланцюгів видаляють із утворенням кон'югату, відповідно до даного варіанта втілення винаходу.

Виділення, характеристика й застосування А-тимозинового пептиду -тимозину А₁ (TA1) описано, наприклад, у [патенті US 4079127, патенті US 4353821, патенті US 4148788 і патенті US 4116951].

Підходящі дози А-тимозинових пептидів можуть бути введені в таких більших дозах, як 16 мг/кг маси тіла або більше. Переважні дози А-тимозинового пептиду знаходяться у діапазоні від приблизно 0,001мг/кг маси тіла в день до приблизно 10 мг/кг маси тіла в день, при ілюстративній дозі, що становить приблизно 0,02мг/кг маси тіла в день.

Відповідно до одного варіанта втілення винаходу ефективні кількості, які захищають від радіації, становлять дози, які включають А-тимозиновий пептид у кількості в діапазоні приблизно 0,1-10мг, переважно приблизно 1-5 мг. Подальші ілюстративні дози включають А-тимозиновий пептид у кількості приблизно 1,6мг й 3,2мг.

Наведені вище дози відображають тільки наявність А-тимозинового пептиду в композиції, а не масу кон'югованого з ним полімеру.

У переважних варіантах втілення винаходу А-тимозиновий пептид присутній у фармацевтично прийнятному рідкому носії, такому, як вода для ін'єкції. Однак фармацевтичні стандартні лікарські форми, які містять А-тимозиновий пептид, можуть бути розроблені будь-яким підходящим способом для введення будь-яким підходящим шляхом.

При введенні суб'єктові перед впливом радіації А-тимозиновий пептид переважно вводять суб'єктові принаймні приблизно за 3 год до опромінення. У деяких варіантах втілення винаходу А-тимозиновий пептид вводять суб'єктові багато разів перед опроміненням, наприклад, 2, 3, 4 або більше разів перед опроміненням.

При введенні суб'єктові після опромінення А-тимозиновий пептид переважно вводять якомога швидше після радіації й переважно вводять багато разів після опромінення. Наприклад, А-тимозиновий пептид може бути введений негайно після опромінення й кожні 2, 3, 4, 5 або 6 год, тричі на день, двічі на день, щодня, 3 рази на тиждень, двічі на тиждень, один раз на тиждень і т.д. Введення може проводитися за допомогою ін'єкції, інфузії або іншим способом.

Відповідно до даного варіанта втілення винахід являє собою спосіб лікування, при якому А-тимозиновий пептид вводять даному суб'єктові, щоб викликати загоснення радіаційного ураження клітин суб'єкта.

Суб'єкт, який повинен піддаватися лікуванню, може бути будь-яким ссавцем, на який впливала або повинна впливати радіація, таким, люди або пацієнти.

Винахід далі проілюстрований на наступному прикладі, який, як маєтсья на увазі, не є обмежує обсяг домагань винаходу.

Приклад 1

Радіаційний вплив може уражати або вбивати клітини. У зв'язку із цим стовбурові й клоногенні клітини тонкої кишки були піддані впливу радіації, обробці й контролю, щоб спостерігати ефективність лікування. Вважається, що є від чотирьох до шістнадцяти діючих (активних) стовбурових клітин у кожній крипти тонкої кишки. Є також додатковий резерв клоногенних клітин, які здатні регенерувати крипту, коли всі діючі стовбурові клітини вбиті. Вживання цих клоногенних клітин тому є ключем до виживання крипти й відновлення інтактною епітеліальною вистілки після цитотоксичного пошкодження (лише одній клоногенній клітині необхідно вижити, щоб забезпечити виживання крипти й, отже, збереження інтактного епітелію). Фактори росту й споріднені молекули можуть бути використані, щоб маніпулювати чутливістю цих клітин до цитотоксичних агентів й у такий спосіб зменшувати тяжкість запалення шлунково-кишкової оболонки й слизової оболонки рота. Фактори, введені перед цитотоксичним пошкодженням, можуть збільшити число клоногенних клітин (збільшуючи, таким чином, імовірність клоногенного виживання) або діяти так, щоб зупинити клітинний цикл у таких клітинах (таким чином, роблячи їх більш стійкими до пошкодження або загибелі). Фактори, введені після цитотоксичного пошкодження, можуть ініціювати ранню ампліфікацію або проліферацію стовбурових клітин й у результаті прискорити процес регенерації. Комбінація обох протоколів могла б забезпечити вищий ступінь захисту епітелію. Тому даний проект досліджує ефективність тимозину або захист клоногенних клітин й, отже, крипт від ураження, яке викликане радіацією.

Використали 36 дорослих мишей лінії BDF1 (віком 10-12 тижнів). Тварин розділяли на 6 груп й обробляли в такий спосіб: (1) контрольні миші, (2) опромінені, не оброблені миші, (3) миші, які одержували 3мг/кг тимозину внутрішньоочеревинно, за 3 год перед опроміненням, (4) миші, які одержували наповнювач внутрішньоочеревинно, за 3 год перед опроміненням, (5) миші, які одержували 3мг/кг тимозину внутрішньоочеревинно, 3 рази щодня протягом 3 днів перед опроміненням, (6) миші, які одержували наповнювач внутрішньоочеревинно, 3 рази щодня протягом 3 днів перед опроміненням.

Ін'єкції проводили в 9:00 (трикратна обробка) або 12:00 (однократна обробка). В 3:00 у день 3 індукували кишкове пошкодження, даючи однократну дозу в 13 Гр (Грей) рентгенівського опромінення.

Через 4 дні після опромінення тварин забивали. Тонку кишку видаляли й фіксували у фіксаторі Карноя, щоб обробити для гістологічного аналізу. Вирізали секції в 3 мм й їх фарбували гематоксиліном й еозином. Крипти, які вижили, з однією або декількома клоногенними клітинами було добре видно в опроміненних секціях. В інших, ніж ці, ділянках мезенхіма була повністю оголена, у даних тварин розвилася б діарея й загибель через запалення слизової оболонки, якби їм дали жити більше чотирьох днів.

Для кожної тварини аналізували десять кишкових кіл (60 на групу). Коло є еквівалентом даної довжини кишки й, отже, зручною початковою одиницею довжини. Число крипт, які виживають, на коло підраховували й визначали середню величину на групу. Рахували тільки крипти, які містять 10 або більше сильно пофарбованих гематоксиліном й еозином клітин (крім клітин Панета), і тільки інтактні периметри, які не містять пееерові бляшок (пееерові бляшки впливають як на число крипт у нормальному колі, так і на здатність крипт переносити інсульт).

Середню ширину крипт (виміряну в її найбільш широкому місці) також вимірювали для того, щоб скорегувати оцінні помилки через відмінності в розмірах крипт. Корекцію проводили в такий спосіб: скоректоване число крипт на коло дорівнює середній ширині крипт у необробленому контролі на середню ширину крипт в оброблених тварин, помножену на середнє число крипт, які виживають, в обробленій групі.

Всі тварини перенесли обробку й не проявляли помітних побічних ефектів. При однократній дозі в групі, яка одержувала тимозин, рівні виживання були подібні до таких в групі, яка одержувала однократну дозу наповнювача. Одна тварина в групі, яка одержувала наповнювач, була дещо менш чутлива до радіації, маючи більше крипт, що вижили (7,9, скоректоване число), що збільшує скоректоване середнє значення для групи від 2,4 до 3,5. Якщо дану тварину виключити, то це нагадувало б захисний ефект із однією дозою тимозину (2,4 проти 3,3). Однак, оскільки є подібна зміна у виживанні крипт у групі, яка одержувала тільки опромінення в 13 Гр, а група, яка одержувала потрібну дозу наповнювача, має середнє значення 3,0, ефект обробки однократною дозою міг бути невеликим або незначним.

Обробка потрібною дозою тимозину становить особливий інтерес. Було відмічено скоректоване значення крипт, які виживають, 5,3 у порівнянні з 3 у контролі, що прирівнюється до захисного фактора 1,77 (77%-не збільшення крипт, які виживають).

Формула винаходу

1. Спосіб лікування для захисту клітин або суб'єкта від радіаційного ураження, який включає введення суб'єктові, який потребує такого лікування, композиції, яка містить кількість α -тимозинового пептиду, що захищає від радіації.

2. Спосіб за п. 1, у якому α -тимозиновим пептидом є тимозин α_1 .

3. Спосіб за п. 1, у якому α -тимозиновий пептид вводять згаданому суб'єктові в кількості від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 10 мг/кг маси тіла.

4. Спосіб за п. 1, у якому α -тимозиновий пептид вводять згаданому суб'єктові в дозі від приблизно 1 мг до приблизно 5 мг.

5. Спосіб за п. 1, у якому α -тимозиновий пептид вводять у дозі приблизно 1,6 мг.

6. Спосіб за п. 1, у якому α -тимозиновий пептид вводять у дозі приблизно 3,2 мг.

7. Спосіб за п. 1, у якому α -тимозиновий пептид вводять принаймні приблизно за 3 год. до опромінення.

8. Спосіб за п. 1, у якому α -тимозиновий пептид вводять багато разів перед опроміненням.

9. Спосіб за п. 1, у якому α -тимозиновий пептид вводять принаймні приблизно 3 рази перед опроміненням.

10. Спосіб за п. 1, у якому α -тимозиновий пептид вводять згаданому суб'єктові, щоб сприяти загоєнню радіаційного пошкодження клітин згаданого суб'єкта.

11. Спосіб за п. 10, у якому α -тимозиновим пептидом є тимозин α_1 .

12. Спосіб за п. 10, у якому α -тимозиновий пептид вводять згаданому пацієнтові в дозі від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 10 мг/кг маси тіла пацієнта.

13. Спосіб за п. 10, у якому α -тимозиновий пептид вводять згаданому пацієнтові в дозі від приблизно 1 мг до приблизно 5 мг.

14. Спосіб за п. 10, у якому α -тимозиновий пептид вводять у дозі приблизно 1,6 мг.

15. Спосіб за п. 10, у якому α -тимозиновий пептид вводять у дозі приблизно 3,2 мг.

16. Спосіб за п. 1, у якому згаданий α -тимозиновий пептид вводять за допомогою ін'єкції або інфузії.

17. Спосіб за п. 10, у якому згаданий α -тимозиновий пептид вводять за допомогою ін'єкції або інфузії.

18. Спосіб за п. 16, у якому згаданий α -тимозиновий пептид кон'югують з полімером, щоб збільшити час напіввиведення пептиду в згаданого суб'єкта.

19. Спосіб за п. 17, у якому згаданий α -тимозиновий пептид кон'югують з полімером, щоб збільшити час напіввиведення пептиду із плазми в згаданого суб'єкта.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2008, N 4, 25.10.2008. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.