



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **330217**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 38/22 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

C07K 14/575 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20052943	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.11.25 PCT/US2003/37469
(22)	Inng.dag	2005.06.16	(85)	Videreføringsdag	2005.06.16
(24)	Løpedag	2003.11.25	(30)	Prioritet	2002.11.25, US, 428746
(41)	Alm.tilgj	2005.08.09			
(45)	Meddelt	2011.03.07			
(73)	Innehaver	SciClone Pharmaceuticals Inc, 901 Mariners Island Boulevard, Suite 205, US-CA94404 SAN MATEO, USA			
(72)	Oppfinner	Alfred R Rudolph, 14142 Liddicoat Drive, US-CA94022 LOS ALTOS HILLS, USA Cynthia W Tuthill, 645 Woodland Avenue, US-CA94025 MENLO PARK, USA			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Alfa-tymosinpeptid for beskyttelse av celler mot strålingsskade.
(56)	Anførte publikasjoner	SCHULOF, R. S et al, "C-720 Synthetic thymosin alfa1 following mediastinal irradiation: arandomized trial in patients with locally advanced non-small cell lung cancer", Proceedings of the American society of clinical oncology (ASCO ABSTRACTS, CLINICAL TRIALS: LUNG), vol. 2, 1983, side 185.Proceedings of the American society of clinical oncology (ASCO ABSTRACTS, CLINICAL TRIALS: LUNG), vol. 2, 1983, side 185., - , GRAY, W. C. et al, "Thymosin alpha 1 (Ta-1) modulation of irradiation-induced cellular immune deficiency", Proceeding of the American association for cancer research, vol. 26, 1985, nr. 1106. ISHITSUKA, H. et al, "Efficacy of thymosin alpha 1 in animal models", Thymic hormones and lymphokines: basic chemistry and clinical applications, XX, XX, 1984, side 925-438., WO 03037272 A2
(57)	Sammendrag	

Skade på celler og/eller et individ forårsaket av stråling behandles eller forebygges ved administrering av et alfa tymosinpeptid.

OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse vedrører teknologi egnet for beskyttelse av et individ, slik som et pattedyr og/eller celler derav, mot strålingsskade.

5

BESKRIVELSE AV KJENT TEKNIKK

Personer og celler derav kan eksponeres for stråling under behandling av cancer, og ved utilsiktet eller ondsinnet eksponering for stråling, slik som nukleære ulykker, krig
10 eller terroristnukleære angrep. Forskjellige preparater er kjent innen teknikken for behandling av strålingsskade og det har vært mange forsøk på å behandle ødeleggelser forårsaket av strålingseksponering.

ASCO abstracts, Clinical Trials: Lung; vol.2, 1983, side 185 omtaler relatert teknologi.
15 I denne publikasjonen blir det vist forbedret overlevelse og raskere gjenvinning av antall T celler og hjelpe T-celler, etter strålingsbehandling av en pasient med lungekreft, hvis pasienten før stråling blir administrert syntetisk tymosin alfa 1.

Videre er det i Proceedings of the American association for cancer research, vol. 26,
20 1985, nr. 1106 vist at tymosin alfa 1 kan redusere uønskede toksiske effekter av stråling i mus. Tilsvarende er og vist i Thymic hormones and lymphokines: basic clinical chemistry applications, 1984, side 925-438.

WO03037272 omtaler tymosin alfa 1 peptid konjugert til en polymer. Formålet med
25 denne konjugeringen er å forlenge halveringstiden til nevnte virkestoff. Videre er nevnte konjugat foreslått anvendt etter behandling av et medikament slik som 5-fluoruracil.

Det er et behov innen teknikken for nye sammensetninger, fremgangsmåter og
anvendelser som er egnet for å forebygge skade forårsaket av eksponering for stråling.

30

OPPSUMMERING

Et første aspekt ved foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av en
strålningsbeskyttende mengde av et alfa-tymosinpeptid, for fremstilling av en
35 sammensetning, for beskyttelse av celler i et individ mot strålingsskade når nevnte sammensetning administreres før eksponering for stråling, hvori nevnte sammensetning

omfatter alfa-tymosin i en mengde som er effektiv for å beskytte celler mot skade fra stråling, hvori nevnte mengde er fra omtrent 0,001 - 10 mg/kg kroppsvekt.

Et andre aspekt ved foreliggende oppfinnelse vedrører en sammensetning som omfatter en strålningsbeskyttende mengde av et alfa-tymosinpeptid, for beskyttelse av celler i et individ mot strålingsskade når nevnte sammensetning administreres før eksponering for stråling, hvori nevnte sammensetning omfatter alfa-tymosin i en mengde som er effektiv for å beskytte celler mot skade fra stråling, hvori nevnte mengde er fra omtrent 0,001 - 10 mg/kg kroppsvekt.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Oppfinnelsen baseres på oppdagelsen at alfa tymosinpeptider beskytter et individ og/eller celler til individet mot strålingsskade. Oppfinnelsen er anvendbar på tilstander hvor individet eller cellene eksponeres mot stråling og hvor individet behandles før eksponeringen, slik som under cancerbehandling. Oppfinnelsen er anvendbar til beskyttelse eller behandling av skade forårsaket av både ioniserende og ikke-ioniserende stråling.

Tymosiner er en klasse av polypeptidimmunmodifikatorer utledet fra thymus. Tymosinene har vist seg å utløse modning hos lymfocytter, å forsterke T-cellefunksjonen og fremme rekonstituering av immundefekter. Tymosin alfa 1 (noen ganger referert til som TA1) er et 28-aminosyrers thymus peptid med en molekylvekt på 3100, med immunomodulerende egenskaper, homolog til et naturlig produkt originalt isolert fra tymosinfraksjon 5 fra kalvethymus. Dets biologiske virkninger inkluderer forsterkning av T-lymfocytffunksjoner og inkluderer modulering av interleukin-2 (IL-2), stimulering av interferon produksjon, induksjon av T-lymfocytter og NK celleaktivitet og simulering av thymopoiese. Tymosin alfa 1 har også vist seg å oppregulere MHC klasse 1 ekspresjon.

Alfa tymosin peptider omfatter tymosin alfa 1 (TA1) peptider inkludert det naturlig forekommende TA1 så vel som syntetisk TA1 og rekombinant TA1 med aminosyresekvensen naturlig forekommende hos TA1, aminosyresekvenser vesentlig lik disse, eller en forkortet sekvensform derav, og deres biologisk aktive analoger med substituerte, deleterte, elongerte, erstattede eller på annen måte modifiserte sekvenser som innehar bioaktivitet vesentlig lik TA1, for eksempel et TA1 derivert peptid med tilstrekkelig aminosyrehomologi med TA1 slik at det fungerer vesentlig på samme måte

med vesentlig den samme aktivitet som TA1. Et foretrukket alfa tymosin peptid er tymosin alfa 1.

Administrering kan være en hvilken som helst egnet metode, inkludert injeksjon,
5 periodisk infusjon, kontinuerlig infusjon og dets like.

Fordi plasmahalveringstiden av subkutan injisert TA1 er bare omkring 2 timer, i henhold til en utførelsesform, administreres et alfa tymosin peptid slik som TA1 til en pasient slik at den effektive mengden av alfa tymosin peptid vesentlig vedlikeholdes i
10 pasientens sirkulatoriske system under en vesentlig lenger behandlingsperiode. Selv om mye lengre behandlingsperioder er tenkt i henhold til den foreliggende oppfinnelsen, inkluderer utførelsesformer av oppfinnelsen vesentlig kontinuerlig vedlikehold av en effektiv mengde av alfa tymosin peptidet i pasientens sirkulatoriske system under behandlingsperioder på minst omkring 6, 10, 12 timer eller lenger. I andre
15 utførelsesformer er behandlingsperioder minst omkring 1 dag, og til og med for en pluralitet av dager, for eksempel en uke eller lenger. Det er imidlertid tenkt at behandlinger, som definert ovenfor, hvor den effektive mengden av alfa tymosinpeptidet vesentlig kontinuerlig vedlikeholdes i pasientens sirkulatoriske system, kan separeres av ikke-behandlingsperioder av lik eller forskjellig lengde.

20 I henhold til en utførelsesform tilføres alfa tymosinpeptidet kontinuerlig inn i pasienten, for eksempel ved intravenøs infusjon, under behandlingsperioden slik at en effektiv mengde av alfa tymosinpeptidet vesentlig kontinuerlig vedlikeholdes i pasientens sirkulatoriske system. Infusjonen kan utføres på en hvilken som helst egnet måte, slik
25 som ved en minipumpe.

Alternativt kan et injeksjonsregime for alfa tymosinpeptidet vedlikeholdes for å vesentlig kontinuerlig vedlikeholde en effektiv mengde av alfa tymosinpeptidet i pasientens sirkulatoriske system. Egnede injeksjonsregimer kan inkludere en injeksjon
30 hver 1., 2., 4., 6., etc. time, for å vesentlig kontinuerlig vedlikeholde en effektiv mengde av tymosin peptidet i pasientens sirkulatoriske system i behandlingsperioden.

Selv om det er tenkt at under kontinuerlig infusjon av alfa tymosinpeptidet at administrering vil ha en vesentlig lenger varighet, så er den kontinuerlige infusjonen av
35 alfa tymosinpeptidet i en utførelsesform for en behandlingsperiode på minst omkring 1 time. Mer foretrukket utføres kontinuerlig infusjon for lengre perioder, slik som perioder på minst omkring 6, 8, 10, 12 timer eller lenger. I andre utførelsesformer er

kontinuerlig infusjon minst omkring 1 dag, og til og med for en pluralitet av dager slik som en uke eller mer.

I foretrukne utførelsesformer foreligger alfa tymosinpeptidet i en farmasøytisk
5 akseptabel flytende bærer, slik som vann for injeksjon, saltløsning i fysiologiske konsentrasjoner, eller lignende.

Den foreliggende oppfinnelsen omfatter også administrering av et fysiologisk aktivt konjugat omfattende et alfa tymosinpeptid konjugert til et materiale som øker
10 halveringstiden til alfa tymosinpeptidet i serum til en pasient når nevnte konjugat administreres til en pasient. Materialet kan være en vesentlig ikke-antigen polymer. Egnede polymerer vil ha en molekylær vekt innenfor området omkring 200 til 300.000, fortrinnsvis innenfor området omkring 1.000 til 100.000, mer foretrukket innenfor området omkring 5.000 til 35.000, og mest foretrukket innenfor området omkring
15 10.000 til 30.000, med en molekylær vekt på omkring 20.000 spesielt foretrukket.

De polymeriske substansene inkludert er også fortrinnsvis vannløselige ved romtemperatur. En ikke-begrensende liste av slike polymerer inkluderer polyalkylenoksid homopolymerer slik som polyetylenglykol (PEG) eller
20 polypropylenglykoler, polyoksyetylerter polyoler, kopolymerer derav og blokk-kopolymerer derav, gitt at vannløseligheten til blokk-kopolymerene vedlikeholdes. Blant de vesentlig ikke-antigene polymerene er monoaktiverter, alkylterminerte polyalkylenoksider (PAO), slik som monometylterminerte polyetylenglykoler (mPEG) tiltenkt. I tillegg til mPEG kan også C1-4 alkyl-terminerte polymerer være nyttige.

25 Som et alternativ til PAO-baserte polymerer, kan faktiske ikke-antigenmaterialer slik som dekstran, polyvinyl pyrrolidoner, polyakrylamider, polyvinylalkoholer, karbohydratbaserte polymerer og dets like anvendes. En fagmann innen feltet vil forstå at den foregående liste bare er illustrerende og at polymermaterialer med kvalitetene
30 beskrevet heri er tiltenkt. Med hensyn på foreliggende oppfinnelse betyr "faktisk ikke-antigen" alle materialer kjent innen faget for å være ikke-toksiske og som ikke fremkaller en vesentlig immunogen respons hos pattedyr.

Polymeren kan være rettkjedet eller forgrenet, polyetylenglykoler (PEG) er en spesielt
35 foretrukket polymer.

Polymeren kan være konjugert til alfa tymosinpeptidet ved en hvilken som helst egnet metode. Eksempler på metoder for konjugering av polymerer til peptider er fremlagt i US 4.179.337, 4.766.106, 4.917.888, 5.122.614 og 6.177.074, så vel som WO 95/13090.

5

Tymosin alfa 1 har fem separate mulige seter for aminogruppekonjugering til en polymer og en polymer (polymerer) kan konjugeres på ett eller en pluralitet av seter.

I henhold til en utførelsesform konjugeres 40.000 molekyllvekt PEG til den N-terminale enden til et alfa tymosinpeptid, slik som tymosin alfa 1 (TA1). Dette kan dannes ved solid fase peptidsyntese på uløselige polymeriske supportkuler, kjent innen faget, med egnede sidekjedebeskyttende grupper.

Etter fullstendig syntese av alfa tymosinpeptidet på kulene kuttes det beskyttede peptidet fra kulene slik at N-terminus står med en fri aminogruppe som reageres med 40.000 molekyllvekt PEG. Sidekjedebeskyttende grupper fjernes deretter for å danne et konjugat .

Isoleringen, karakteriseringen og anvendelsen av alfa tymosinpeptidet tyimosin alfa 1 (TA1) beskrives, for eksempel i US 5.079.127, 4.353.821, 4.148.788 og 4.116.951.

Egnede doser av alfa tymosinpeptider kan administreres i mengder så høye som 16 mg/kg kroppsvekt pr. dag, eller høyere. Foretrukne doser av alfa tymosinpeptid er i området fra rundt 0,001 mg/kg kroppsvekt/dag til omkring 10 mg/kg kroppsvekt/dag, med eksempelvis en dose på omkring 0,02 mg/kg kroppsvekt/dag.

I henhold til en utførelsesform er strålingsbeskyttende, effektive mengder i doser som inkluderer alfa tymosinpeptidet i en mengde innenfor området på omkring 0,1 til 10 mg, fortrinnsvis omkring 1 til 5 mg. Videre eksempler inkluderer alfa tymosin peptidet i en mengde på omkring 1,6 mg til 3,2 mg.

De ovenfor nevnte dosene reflekterer bare alfa tymosinpeptidet tilstede i sammensetningen og ikke vekten av polymeren konjugert til denne.

I foretrukne utførelsesformer finnes alfa tymosinpeptidet tilstede i en farmasøytisk akseptabel flytende bærer, slik som vann for injeksjon. Farmasøytiske doseringsenheter

inneholdende alfa tymosinpeptidet kan imidlertid formuleres på en hvilken som helst egnet måte for administrering via en hvilken som helst egnet rute.

Når administrert til et individ før eksponering for stråling, administreres alfa tymosinpeptidet fortrinnsvis til individet minst omkring 3 timer før bestrålingen. I visse utførelsesformer administreres alfa tymosin peptidet til individet en pluralitet av tider før bestrålingen, for eksempel 2, 3, 4 eller flere ganger før bestråling.

Individet som skal behandles kan være et hvilket som helst pattedyrindivid som skal eksponeres for stråling, slik som humanindivider eller pasienter.

Oppfinnelsen er videre illustrert ved de følgende eksemplene som ikke er ment begrensende.

15 **Eksempel 1**

Strålingseksponering kan ødelegge eller drepe celler. Derfor ble stam- og klonogene celler til tynntarmen eksponert for stråling, behandlet og kontrollert for å observere behandlingens effektivitet. Man mener at det er mellom 4 og 16 faktiske stamceller i hver krypt i tynntarmen. Det er også en videre reserve av klonogene celler som er i stand til regenerering av krypten når de faktiske stamcellene har blitt drept. Overlevelse av disse klonogene cellene er derfor nøkkelen til overlevelse av krypten og restaurering av en intakt epitelkledning etter cytotoksisk skade (bare en klonogencelle trenger å overleve for å sikre overlevelse av krypten og derfor vedlikeholde et intakt epitel).

Vekstfaktorer og beslektede molekyler kan anvendes for å manipulere sensitiviteten til disse cellene vis-à-vis cytotoksiske midler og derved redusere omfanget av gastrointestinal og oral mukositt. Faktorer gitt før et cytotoksisk angrep kan øke det klonogene cellenummeret (og derved øke sjansen for klonogen overlevelse) eller virke til å arrestere cellesyklus i slike celler (for derved å gjøre dem mer resistent mot skade eller død). Faktorer gitt etter angrepet kan initiere tidlig stamcelleamplifikasjon eller proliferering og følgelig påskynde regenerasjonsprosessen. En kombinasjon av begge protokollene kan gi maksimum beskyttelse av epitelet. Dette prosjektet undersøker derfor effektiviteten av tymosin i å beskytte homogene celler, og dermed krypter, fra strålingsindusert skade.

35

36 voksne mannlige BDF1 mus (10 - 12 uker gamle) ble anvendt. Dyrene ble delt inn i 6 grupper og ble testet som følger: (1) Kontrollmus, (2) bestrålte, ubehandlede mus, (3)

mus behandlet med 3 mg/kg tymosin ip 3 timer før bestråling, (4) mus behandlet med bærer ip 3 timer før bestråling, (5) mus behandlet med 3 mg/kg tymosin ip 3 ganger daglig i 3 dager før bestråling, (6) mus behandlet med bærer ip 3 ganger daglig i 3 dager før bestråling.

5

Injeksjonene ble gitt kl. 9:00 (3 gangers behandling) eller kl. 12:00 (1 gangs behandling). Klokken 3:00 på dag 3 ble tarmskaden indusert ved å bruke en enkel dose av 13Gy (Gray) røntgenbestråling.

- 10 4 dager etter bestråling ble dyrene avlivet. Tynntarmen ble fjernet og fiksert i Carnoys fikseringsmiddel før prosessering for histologisk analyse. 3 µm seksjoner ble kuttet og farget med hematoksylin og eosin. Overlevende krypter med en eller flere klonogene celler er klart synlige i de bestrålte seksjonene. I andre områder enn disse er mesenkymet fullstendig denudert - disse dyrene vil utvikle diaré og dø på grunn av
- 15 mukositt hvis tillatt å leve utover 4 dager.

For hvert dyr ble 10 tarmcirkumferenser analysert (60 pr. gruppe). En cirkumferens er ekvivalent til en gitt lengde av tarmen og derfor en passende baseline lengdeenhet.

- Antall overlevende krypter pr. cirkumferens ble skåret og gjennomsnittet pr. gruppe
- 20 bestemt. Bare krypter inneholdende mer enn 10 eller mer sterkt H&E fargede celler (ekskludert panettceller) og bare intakte cirkumferenser ikke inneholdende Peyers plakker ble skåret (Peyers plakker influerer både antall krypter i en normal cirkumferens og evnen til en krypt å overleve et angrep).

- 25 Gjennomsnittlig kryptvidde (målt på dens videste punkt) ble også målt for å korrigere scorefeil på grunn av kryptstørrelsesforskjell. Korreksjonen som anvendt: korrigerte antall krypter/cirkumferens = gjennomsnittlig kryptvidde hos ubehandlet kontroll/gjennomsnittlig kryptvidde hos behandlet dyr X gjennomsnittlig antall overlevende krypter i behandlingsgruppen.

30

- Alle dyrene overlevde behandlingen og viste ingen åpenbare skadelige virkninger. I enkeltdosetymosingruppen var overlevelsesnivåene lik enkeltdosebæregruppen. Ett dyr i bærergruppen var litt mindre sensitiv vis-à-vis stråling med flere overlevende krypter (7,9, korrelert), noe som økte korreksjonsgruppesnittet fra 2,4 til 3,5. Hvis dette dyret
- 35 ble ekskludert, ville det være en liten positiv virkning med en dose av tymosin (2,4 mot 3,3). Ettersom det er en lignende variasjon i kryptoverlevelse i 13 Gy gruppen alene, og

trippeldosebæregruppen har et snitt på 3,0, så er imidlertid virkningen av enkeltdosebehandlingen liten eller ubetydelig.

- Trippeldose-tymosinbehandlingen er av spesiell interesse. En korrigert
- 5 kryptoverlevelse på 5,3 sammenlignet med 3 i kontrollen ble observert, lik en beskyttelsesfaktor på 1,77 (77% økning i overlevende krypter).

P a t e n t k r a v

1.

Anvendelse av en strålningsbeskyttende mengde av et alfa-tymosinpeptid, for
5 fremstilling av en sammensetning, for beskyttelse av celler i et individ mot
strålingsskade når nevnte sammensetning administreres før eksponering for stråling,
hvor i nevnte sammensetning omfatter alfa-tymosin i en mengde som er effektiv for å
beskytte celler mot skade fra stråling, hvor i nevnte mengde er fra omtrent 0,001 - 10
mg/kg kroppsvekt.

10

2.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte alfa-tymosinpeptid er tymosin alfa 1.

3.

15 Anvendelse ifølge krav 1, hvor i nevnte sammensetning omfatter alfa-tymosinpeptid i en
effektiv mengde, hvor nevnte effektive mengde er omtrent 0,1 - 10 mg/kg kroppsvekt.

4.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor i nevnte sammensetning omfatter alfa-tymosinpeptid i en
20 dose på omkring 1 - 5 mg.

5.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor i nevnte sammensetning omfatter alfa-tymosinpeptid i en
dose på omkring 1,6 mg.

25

6.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor i nevnte sammensetning omfatter alfa-tymosinpeptid i en
dose på omkring 3,2 mg.

30 7.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor i nevnte sammensetning som omfatter alfa-
tymosinpeptid er formulert for administrering ved injeksjon eller infusjon.

8.

35 Anvendelse ifølge krav 7, hvor i nevnte alfa-tymosinpeptid er konjugert til en polymer
for å øke peptidets plasmahalveringstid i nevnte individ.

9.

Anvendelse ifølge krav 1, hvori nevnte alfa-tymosinpeptid er konjugert til en vannløselig polymer valgt fra polyalkylenoksid homopolymerer, polyoksyetylenerte polyoler, kopolymerer derav og blokk-kopolymerer derav, for å øke peptidets
5 plasmahalveringstid i nevnte individ.

10.

Anvendelse ifølge krav 9, hvori nevnte polymer er PEG.

10 11.

Anvendelse ifølge krav 1, hvori nevnte alfa-tymosin er syntetisk.

12.

15 Sammensetning som omfatter en strålningsbeskyttende mengde av et alfa-tymosinpeptid, for beskyttelse av celler i et individ mot strålingsskade når nevnte sammensetning administreres før eksponering for stråling, hvori nevnte sammensetning omfatter alfa-tymosin i en mengde som er effektiv for å beskytte celler mot skade fra stråling, hvori nevnte mengde er fra omtrent 0,001 - 10 mg/kg kroppsvekt.

20 13.

Sammensetning ifølge krav 12, hvor nevnte alfa-tymosinpeptid er tymosin alfa 1.

14.

25 Sammensetning ifølge krav 12, hvori nevnte sammensetning omfatter alfa-tymosinpeptid i en effektiv mengde, hvor nevnte effektive mengde er omtrent 0,1 - 10 mg/kg kroppsvekt.

15.

30 Sammensetning ifølge krav 12, hvori nevnte sammensetning omfatter alfa-tymosinpeptid i en dose på omkring 1 - 5 mg.

16.

Sammensetning ifølge krav 12, hvori nevnte sammensetning omfatter alfa-tymosinpeptid i en dose på omkring 1,6 mg.

35

17.

Sammensetning ifølge krav 12, hvori nevnte sammensetning omfatter alfa-tymosinpeptid i en dose på omkring 3,2 mg.

5 18.

Sammensetning ifølge krav 12, hvori nevnte sammensetning som omfatter alfa-tymosinpeptid er formulert for administrering ved injeksjon eller infusjon.

19.

10 Sammensetning ifølge krav 18, hvori nevnte alfa-tymosinpeptid er konjugert til en polymer for å øke peptidets plasmahalveringstid i nevnte individ.

20.

15 Sammensetning ifølge krav 12, hvori nevnte alfa-tymosinpeptid er konjugert til en vannløselig polymer valgt fra polyalkylenoksid homopolymerer, polyoksyetylenerte polyoler, kopolymerer derav og blokk-kopolymerer derav, for å øke peptidets plasmahalveringstid i nevnte individ.

21.

20 Sammensetning ifølge krav 12, hvori nevnte polymer er PEG.

22.

Sammensetning ifølge krav 12, hvori nevnte alfa-tymosin er syntetisk.

25