



(19) **UA** (11) **80 957** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20040504064, 01.11.2002

(24) Дата начала действия патента: 26.11.2007

(30) Приоритет: 01.11.2001 US 60/330,874

(46) Дата публикации: 26.11.2007 **A61K 38/17**
20060101CFI20070712RHUA A61P
37/04 20060101ALI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US02/35093, 20021101

(72) Изобретатель:

Рудольф Альфред Р., US,
Тусилл Синтия В., US

(73) Патентовладелец:

САЙКЛОН ФАРМАСЮТИКАЛС, ИНК., US

(54) СПОСОБ СТИМУЛИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПАЦИЕНТА ПЕПТИДОМ ТИМОЗИНА 61

(57) Реферат:

Пептид тимозин α_1 (TA1) вводят пациенту, который нуждается в иммунной стимуляции таким образом, чтобы, по сути, непрерывно поддерживать иммуностимулирующее эффективное количество пептида TA1 у пациента. Способом введения может быть непрерывная

инфузия.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 19, 26.11.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **80 957** ⁽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: 20040504064, 01.11.2002

(24) Effective date for property rights: 26.11.2007

(30) Priority: 01.11.2001 US 60/330,874

(46) Publication date: 26.11.2007A61K 38/17
20060101CFI20070712RHUA A61P
37/04 20060101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:
PCT/US02/35093, 20021101

(72) Inventor:

Rudolph Alfred R., US,
Tuthill Cynthia W., US

(73) Proprietor:

SCICLONE PHARMACEUTICALS, INC., US

(54) **METHOD OF ADMINISTERING A THYMOSIN ALPHA 1 PEPTIDE**

(57) Abstract:

A Thymosin alpha 1 (TA1) peptide is administered to a patient in need of immune stimulation so as to substantially continuously maintain an immune stimulating-effective amount of the TA1 peptide in the patient. The administration method may be by continuous infusion.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 19, 26.11.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **80 957** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20040504064, 01.11.2002

(24) Дата набуття чинності: 26.11.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 01.11.2001 US 60/330,874

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 26.11.2007A61K 38/17
20060101CFI20070712RHUA A61P
37/04 20060101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/US02/35093, 20021101

(72) Винахідник(и):
Рудольф Альфред Р., US,
Тусілл Сінтія В., US

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

(54) СПОСІБ СТИМУЛЮВАННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПАЦІЄНТА ПЕПТИДОМ ТИМОЗИНУ α_1

(57) Реферат:
Пептид тимозин α_1 (ТА1) вводять пацієнту,
який потребує імунної стимуляції таким чином,

щоб, по суті, безперервно підтримувати
імуностимулюючу ефективну кількість пептиду ТА1
у пацієнта. Способом введення може бути
безперервна інфузія.

Опис винаходу

Даний винахід стосується способу введення пептиду тимозин α_1 .

Опис передумов створення винаходу

Тимозин α_1 (який іноді згадується як ТА1) являє собою пептид тимусу з імуномодулюючими властивостями, який складається з 28 амінокислот, гомологічний до природного продукту, який спочатку був виділений з тимозинової фракції 5 вилочкової залози теляти. Його біологічні ефекти включають посилення функції Т-лімфоцитів і включають модуляцію інтерлейкіну-2 (IL-2), стимуляцію продукції γ -інтерферону, індукцію Т-лімфоцитів, активності природних кіллерів (NK-клітин) і стимуляцію

timoпоезу. Показано також, що тимозин α_1 за "верхнім" типом регулює експресію головного комплексу гістосумісності (МНС) класу I.

Тимозин α раніше пропонувався для застосування при деяких видах терапії раку, гепатиту В і С, вірусу імунодефіциту людини (HIV) і т.д., наприклад, шляхом підшкірної ін'єкції двічі на тиждень. У цій галузі техніки залишається необхідність для розробки поліпшених способів введення тирозину α_1 .

Відповідно до даного винаходу спосіб введення пептиду тимозин α_1 (ТА1) пацієнту, який потребує імунної стимуляції, включає введення пептиду ТА1 пацієнту таким чином, щоб по суті безперервно підтримувати імуностимулюючу ефективну кількість пептиду ТА1 у пацієнта протягом періоду лікування, який становить

принаймні шість годин. Даний винахід заснований на тому факті, що підтримуючі імуностимулюючі ефективні кількості пептиду ТА1 у пацієнта в кровеносній системі в період лікування забезпечують істотне поліпшення імуностимулюючого ефекту пептиду ТА1.

Винахід застосовний до пептидів ТА1, включаючи існуючий у природі ТА1, а також синтетичний ТА1 і рекомбінантний ТА1, який має амінокислотну послідовність природного ТА1, амінокислотну послідовність, у значній мірі подібну до нього, або скорочену форму його послідовності, і їх біологічно активні аналоги, які містять заміщену, вилучену, подовжену, замінену або іншим способом модифіковану послідовність, які мають біологічну активність, у значній мірі подібну до активності ТА1, наприклад, споріднений ТА1 пептид, який має достатню амінокислотну гомологію з ТА1, так що він функціонує в основному таким же способом і в значній мірі з такою ж активністю, як ТА1.

Через те, що час напівіснування в плазмі підшкірно ін'єкovanого ТА1 становить всього лише близько двох годин, то відповідно до одного варіанта втілення винаходу пептид ТА1, такий, як ТА1, вводять пацієнту, який потребує імунної стимуляції таким чином, щоб по суті безперервно підтримувати імуностимулюючу ефективну кількість пептиду ТА1 у кровеносній системі пацієнта протягом значно більш тривалого періоду лікування. Хоча набагато більш тривалі періоди лікування передбачаються відповідно до даного винаходу, варіанти втілення за винаходом включають по суті безперервне підтримання імуностимулюючої ефективної кількості пептиду ТА1 у кровеносній системі пацієнта протягом періодів лікування принаймні близько 6, 10, 12год. і довше. В інших варіантах втілення винаходу тривалість лікування становить принаймні приблизно добу і навіть деяку кількість днів, наприклад, тиждень або довше. Однак передбачається, що варіанти лікування, як вони описані вище, при яких імуностимулюючі ефективні кількості пептиду ТА1, які по суті безперервно підтримуються в пацієнта в кровеносній системі, можуть перериватися періодами без лікування, які мають таку ж або різну тривалість.

Відповідно до одного варіанта втілення винаходу протягом періоду лікування пацієнту проводять безперервне вливання пептиду ТА1, наприклад, шляхом внутрішньовенного вливання таким чином, щоб по суті безперервно підтримувати імуностимулюючу ефективну кількість пептиду ТА1 у кровеносній системі пацієнта. Вливання може здійснюватися будь-якими придатними способами, такими, як за допомогою мініпомпи.

Альтернативно ін'єкційний режим пептиду ТА1 може встановлюватися таким чином, щоб по суті безперервно підтримувати імуностимулюючу ефективну кількість пептиду ТА1 у кровеносній системі пацієнта. Відповідні ін'єкційні режими можуть включати вливання кожні 1, 2, 4, 6 і т.д. годин, для того, щоб безперервно підтримувати імуностимулюючу ефективну кількість пептиду тимозин α_1 у кровеносній системі пацієнта протягом періоду лікування.

Хоча передбачається, що в ході безперервної інфузії пептиду ТА1 введення буде істотно більш тривалим, відповідно до одного варіанта втілення винаходу безперервна інфузія пептиду ТА1 становить тривалість лікування принаймні 1 год. Більш переважно безперервна інфузія проводиться протягом

більш тривалих періодів часу, принаймні приблизно 6, 8, 10, 12год. або довше. В інших варіантах втілення винаходу безперервна інфузія проводиться протягом принаймні одного дня і навіть деякої кількості днів, як тиждень або більше.

Імуностимулюючі ефективні кількості пептиду ТА1 в основному можуть безперервно підтримуватися в кровеносній системі пацієнта введенням пептиду ТА1 пацієнту зі швидкістю в діапазоні приблизно 0,0001-0,1мг/год/кг маси тіла пацієнта. Переважні швидкості введення знаходяться в діапазоні приблизно 0,0003-0,3мг/год/кг маси тіла пацієнта.

У переважних варіантах втілення винаходу пептид ТА1 знаходиться у фармацевтично прийнятному рідкому носії, такому, як вода для ін'єкцій, сольовий розчин у фізіологічних концентраціях або подібне.

Винахід може бути використаний для лікування будь-якого пацієнта, який потребує імунної стимуляції, включаючи онкологічних пацієнтів, інфікованих людським вірусом імунодефіциту пацієнтів і пацієнтів, які страждають різними формами гепатиту, включаючи гепатит В і гепатит С. Наприклад, винахід може бути використаний, щоб сприяти регенерації кісткового мозку в онкологічних хворих після хіміотерапії. Винахід може

бути особливо корисним при додаванні ТА1 до хіміоімунотерапії для підвищення виживаності пацієнтів при меланомі і гепатоцелюлярній карциномі (НСС) і для зменшення гематологічної токсичності при раку легені.

У наступних прикладах, які не претендують на те, щоб бути обмежувачими, безперервну інфузію ТА1 оцінювали на моделі терапії злоякісної пухлини з застосуванням імплантованих хірургічним методом осмотичних мініпомп, які доставляли рідини з постійною швидкістю потоку протягом 5 днів. Щурам давали 5-фторурацил (5-FU), щоб викликати пригнічення імунітету, і потім за допомогою ін'єкції або інфузії піддавали дії ТА1 протягом наступних 8 днів (найнижчий рівень підрахунку лейкоцитів після введення 5-FU). Групами обробки, по 8 щурів у кожній, були: контрольна (мініпомпи з фізіологічним розчином); яка отримувала низьку дозу ТА1 (0,2мг/кг, підшкірна ін'єкція; порожні мініпомпи); яка отримувала високу дозу ТА1 (3,5мг/кг, підшкірна ін'єкція; порожні мініпомпи); і яка отримувала високу дозу ТА1 шляхом інфузії (3,5мг/кг, інфузовані за допомогою мініпомп). Імунні параметри визначали по відношенню до базисної лінії через 8 днів після обробки 5-FU (день 1 обробки ТА1), а також у дні 5, 12, 20 і 27 після обробки ТА1.

Приклад 1

Щури десятитижневого віку, масою 250-300г одержували 100мг/кг 5-фторурацилу (5-FU) для пригнічення імунітету.

Через 8 днів після обробки 5-FU щурів рандомізовано визначали в одну з наступних груп (n=8).

Контроль (фізіологічний розчин у мініпомпі).

Низька доза ТА1, ін'єкована підшкірно при 0,2мг/кг (з порожніми мініпомпами).

Висока доза ТА1, ін'єкована підшкірно при 3,5мг/кг (з порожніми мініпомпами).

Безперервна інфузія ТА1, забезпечена за допомогою мініпомп при 3,5 мг/кг/5 днів.

Імунні параметри визначали по відношенню до базисної лінії через 8 днів після обробки 5-FU (день 1 обробки ТА1), а також у дні 5, 12, 20 і 27 після обробки ТА1.

Оцінки включали активність природних кіллерів (NK-клітин) [лактатдегідрогеназа (LDH), вивільнена з клітин лінії YAC-1 після експозиції протягом 4 год з моноядерними клітинами периферичної крові (PBMC) людини], загальна кількість лейкоцитів (підтверджена за допомогою цитофлуориметричних параметрів після перевірки специфічності за допомогою моноклонального антитіла), загальна кількість лімфоцитів (CD3+ за допомогою проточної цитометрії) і активовані лімфоцити (CD25+/CD3+ за допомогою проточної цитометрії).

Активність NK-клітин становила 42±5% по відношенню до базисної лінії і була знижена до 9±2% після 5-FU.

Обробка низькою дозою ТА1 привела до значного відновлення активності NK-клітин через 12 днів, тоді як при високій дозі ТА1 досягалося значне відновлення усього за 5 днів. Однак безперервна інфузія ТА1 була здатна подвоїти відповідь за 5 днів до 32±4% (у порівнянні з 16±2% для ін'єкованої високої дози, 12±3% для ін'єкованої низької дози і 11±1% для контролю). Тільки у тварин, оброблених ТА1 шляхом безперервної інфузії, виявлялося повне відновлення активності NK-клітин до рівнів базисної лінії.

Загальне число лейкоцитів, визначене морфологічно, знижувалося від 14590±2071 клітин/мм³ до 2597±582 після обробки з 5-FU. Обробка низькою або високою дозою ТА1 шляхом ін'єкції мала тенденцію скоріше до посилення відновлення в порівнянні з необробленими тваринами. Однак безперервна інфузія ТА1 забезпечувала статистично знану ще і повне відновлення до рівнів базисної лінії тільки через 5 днів.

Кількість активованих лейкоцитів (CD3+/CD25+) знижувалася незначно при обробці 5-FU (від 65±21 клітина/мм³ до 37±10), однак їх рівні різко підвищувалися в дні 12 і 20 після обробки високою дозою ТА1 (297±136 і 321±75 клітин/мм³ у порівнянні з 166±70 і 212±77 клітин/мм³, відповідно). Безперервна інфузія ТА1 приводила навіть до більшого підвищення, до 422±105 і 446±73 клітини/мм³.

Приклад 2

Щури десятитижневого віку, масою 250-300г одержували 100мг/кг 5-фторурацилу (5-FU) для пригнічення імунітету.

Через 8 днів після обробки 5-FU щурів рандомізовано визначали в одну з наступних груп (n=15).

Контроль (фізіологічний розчин у мініпомпі).

Висока доза ТА1, ін'єкована підшкірно при 3,5мг/кг (з порожніми мініпомпами).

Безперервна інфузія ТА1, забезпечена за допомогою мініпомп при 3,5мг/кг/5 днів.

Імунні параметри визначали по відношенню до базисної лінії і через 8 днів після обробки 5-FU (день 1 обробки ТА1), а також у дні 5 і 14 після обробки ТА1.

Оцінки включали загальну кількість лейкоцитів (підтверджену за допомогою фізичних цитофлуориметричних параметрів після перевірки специфічності за допомогою моноклонального антитіла), гранулоцити (проточна цитометрія з використанням міченого флуоресцеїнізотіоціанатом (FITC) антищурячого гранулоцита HIS-48), загальну кількість лімфоцитів (CD3+ за допомогою проточної цитометрії), Т-хелпери (CD4+ за допомогою проточної цитометрії), активовані лімфоцити (CD25+/CD3+ за допомогою проточної цитометрії) і експресію цитокинів у плазмі [інтерлейкіну-2 (IL-2) і γ-інтерферони (IFN-γ) за допомогою імуноферментного аналізу ELISA].

Після визначення в прикладі 1, що ТА1, який доставляється безперервною інфузією, у порівнянні з підшкірною ін'єкцією виявляє різкий вплив на загальне число лейкоцитів, представляло інтерес визначити, який тип лейкоцитів відповідальний за збільшення. Очевидно, гранулоцити є підгрупою лейкоцитів, яка найбільш піддана дії ТА1, який доставляється безперервною інфузією. Кількість гранулоцитів знижувалася після 5-FU від 4485±1116 до 1249±432. Обробка з ТА1 приводила до збільшення до 14652±2463 протягом 5 днів (у порівнянні з 9924±3218 при ін'єкції ТА1 або 6954±1519 без ТА1), і даний рівень був ще вище через 14 днів.

Цікаво, що в даному дослідженні була одна тварина, яка одержувала ТА1 як ін'єкцією (3,5мг/кг), так і безперервною інфузією (ще 3,5мг/кг). Ця тварина була не тільки здоровою і бадьорою, без очевидних

несприятливих явищ, але й виміряні впливи ТА1 на імунні параметри були навіть більше за такі в інших тварин. Що стосується гранулоцитів, ця досліджувана тварина мала значно підвищений рівень, $19376 \text{ клітин/мм}^3$ через 5 днів, у порівнянні із середнім значенням 14652 ± 2463 в інших тварин, які піддавалися інфузії.

Кількість загальних лімфоцитів (CD3+) була надзвичайно підвищеною після обробки з 5-FU (від 10904 ± 1973 клітини/мм³ до 1740 ± 560). Обробка з ТА1 привела до відновлення рівнів базисної лінії, що виявлялося тільки через 5 днів, коли ТА1 доставлявся безперервною інфузією, але не було помітним до 14 днів у випадку ін'єктованого ТА1.

Тварина, яка одержувала ТА1 як ін'єкцією, так і інфузією, мала рівні лімфоцитів, які не набагато відрізнялися від інших тварин (9765 клітин/мм^3 у порівнянні із середнім значенням 9644 ± 961), але відсоток тих лімфоцитів, які залишалися активованими, був значно підвищений (від $428 \pm 89 \text{ клітин/мм}^3$ або 4% лімфоцитів для тварин, які одержували інфузію ТА1, до 976 клітин/мм^3 або 10 % лімфоцитів для тварини, яка одержувала ТА1 у високій дозі ін'єкцією, яка супроводжується інфузією).

Т-хелпери (CD3+/CD4+) були також зниженими при обробці з 5-FU: від $5411 \pm 1084 \text{ клітин/мм}$ до $17101449 \text{ клітин/мм}$. Ці знижені рівні Т-клітин не збільшувалися без обробки з ТА1 протягом 14 днів експерименту. На протипагу результатам, отриманим для гранулоцитів, при яких ТА1, доставлений безперервною інфузією, переважав ТА1, доставлений ін'єкцією для відновлення кількості клітин, доставленого одним зі способів ТА1 було досить для повернення рівнів Т-хелперів до базисної лінії.

Оскільки ТА1, який доставляється або шляхом ін'єкції, або шляхом безперервної інфузії, приводив до збільшення Т-хелперів CD4+, представлялося цікавим визначити, чи відбувається це збільшення через вплив на підгрупу Т-хелперів - на Th1 або Th2. Попередні дані in vitro і in vivo демонстрували, що ТА1 збільшує підгрупу Th1 Т-хелперів, і в даному дослідженні був виявлений той же ефект. Доставка ТА1 безперервною інфузією приводила навіть до більшого збільшення в плазмі рівня цитокіну інтерлейкіну-2 (IL-2) підгрупи Th1, ніж спостерігалось після підшкірної ін'єкції ($42 \pm 7 \text{ пг/мл}$ через 14 днів після доставки ТА1 шляхом безперервної інфузії в порівнянні з 21116 пг/мл для ін'єктованого ТА1 і 10116 пг/мл для контрольних тварин).

Обробка за допомогою ТА1 приводила до збільшення цитокіну IL-2 підгрупи Th1 і уможлиблювала збільшення іншого цитокіну підгрупи Th1- γ -інтерферону (IFN- γ). І хоча рівні цитокіну були низькими, на день 5 після обробки підшкірно ін'єктований ТА1 приводив до більш високих рівнів IFN- γ у плазмі. На день 14 після обробки тварини, які одержали ТА1 шляхом

безперервної інфузії, мали найвищі рівні ($14 \pm 5 \text{ пг/мл}$ у порівнянні з $10 \pm 1 \text{ пг/мл}$ при ін'єкції або $8 \pm 8 \text{ пг/мл}$ для контролю).

Тварини, які одержували ТА1 як ін'єкцією, так і безперервною інфузією, мали навіть більш високі виміряні рівні обох цитокінів підгрупи Th1, особливо IFN- γ , що становив 45 пг/мл після 14 днів, у порівнянні з $14 \pm 5 \text{ пг/мл}$ для інших тварин.

Висновки

Підтримання постійного рівня ТА1 у кровоносній системі протягом деякої кількості днів підвищує вимірювані імунологічні ефекти.

Цей дозовий режим приводить до несподіваних позитивних впливів на гранулоцити, а також до позитивних впливів на моноцити, що виявляються після ін'єкції ТА1.

Не спостерігалось ніяких несприятливих явищ, навіть при дозах ТА1 у 15 разів вище за звичайні (а в однієї тварини при дозах у 30 разів вище за звичайні).

Формула винаходу

1. Спосіб стимулювання імунної системи пацієнта пептидом тимозину α_1 , який включає введення пацієнту пептиду тимозину α_1 зі швидкістю в діапазоні приблизно $0,0001\text{-}0,1 \text{ мг/год./кг}$ маси тіла пацієнта, щоб безперервно підтримувати імуностимулювальну ефективну кількість вказаного пептиду тимозину α_1 у пацієнта в період лікування принаймні 6 год., де введення впливає на параметр, вибраний з активності NK, рівня активованих лімфоцитів, загальної кількості лімфоцитів, кількості гранулоцитів, загальної кількості лейкоцитів і експресії цитокінів, таким чином, що вказаний параметр при вказаному введенні перевищує відповідний параметр при підшкірній ін'єкції лише вказаного пептиду тимозину α_1 .

2. Спосіб за п. 1, де вказаний період лікування становить принаймні 8 год.

3. Спосіб за п. 1, де вказаний період лікування становить принаймні 10 год.

4. Спосіб за п. 1, де вказаний період лікування становить принаймні 12 год.

5. Спосіб за п. 1, де вказаний період лікування становить принаймні один день.

6. Спосіб за п. 1, де вказаний період лікування становить принаймні один тиждень або більше.

7. Спосіб за п. 1, де вказаний пептид тимозину α_1 присутній у фармацевтично прийнятному носії.

8. Спосіб за п. 7, де носій є рідким носієм.

9. Спосіб за п. 1, де вказаний пептид тимозину α_1 вводять вказаному пацієнту зі швидкістю в діапазоні $0,0003\text{-}0,03 \text{ мг/год./кг}$ маси тіла пацієнта.

10. Спосіб за п. 1, де вказане безперервне введення включає безперервну інфузію вказаного пептиду тимозину α_1 .

11. Спосіб за п. 10, де вказана безперервна інфузія включає безперервну внутрішньовенну інфузію.

12. Спосіб за п. 10, де вказану інфузію здійснюють за допомогою міні-помпи.
13. Спосіб за п. 1, де вказану внутрішньовенну інфузію здійснюють за допомогою міні-помпи.
14. Спосіб за п. 12, де вказана міні-помпа є осмотичною міні-помпою.
- 5 15. Спосіб за п. 12, де вказану міні-помпу імплантують вказаному пацієнту.
16. Спосіб за п. 1, де вказаний пацієнт є пацієнтом зі злоякісним новоутворенням.
17. Спосіб за п. 1, де вказаний цитокін є Th1 цитокіном.
18. Спосіб за п. 1, де вказаний цитокін є IL-2.
19. Спосіб за п.1, де вказаний цитокін є IFN- γ .
- 10 20. Спосіб за будь-яким з пп. 1-19, в якому вказаний пептид є тимозином α_1 .
21. Спосіб за будь-яким з пп. 1-20, в якому вказаний пептид вводять безперервно вказаному пацієнту.
22. Спосіб за будь-яким з пп. 1-21, в якому вказана швидкість є постійною швидкістю потоку.

15 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних міросхем", 2007, N 19, 26.11.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 8 0 9 5 7 C 2

U A 8 0 9 5 7 C 2