



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 080 119** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 38/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 5052163/13, 23.06.1992
(30) Приоритет: 24.06.1991 US 07/719,898
(46) Дата публикации: 27.05.1997
(56) Ссылки: Патент США N 4795644, кл. А 61К 9/54, 1989.

(71) Заявитель:
Американ Цианамид Компани (US)
(72) Изобретатель: Уильям Дэвид Стибер[US],
Сюзан Мансини Кади[US], Дэвид Фарли
Джонсон[US], Тереза Райс[US]
(73) Патентообладатель:
Американ Цианамид Компани (US)

(54) **ИМПЛАНТАТ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ С КОНТРОЛИРУЕМОЙ ДОСТАВКОЙ**

(57) Реферат:
Использование: ветеринария. Сущность изобретения: изобретение относится в имплантируемым композициям равномерного и постоянного продолжительного действия для парентерального введения дозы биологически активного белка, пептида или

полипептида в течение продолжительного периода времени. Изобретение также относится к способам повышения и сохранения повышенного уровня в крови биологически активных белков, пептидов и полипептидов у животных. 6 з. п. ф-лы, 8 табл.

RU 2 080 119 C1

RU 2 080 119 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 080 119** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 38/00**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5052163/13, 23.06.1992

(30) Priority: 24.06.1991 US 07/719,898

(46) Date of publication: 27.05.1997

(71) Applicant:

Amerikan Tsianamid Kompani (US)

(72) Inventor: Uil'jam Dehvid Stiber[US],

Sjuzan Mansini Kadi[US], Dehvid Farli

Dzhonson[US], Tereza Rajs[US]

(73) Proprietor:

Amerikan Tsianamid Kompani (US)

(54) **IMPLANT FOR PARENTERAL ADMINISTRATION AT THE CONTROLLED DELIVERY**

(57) Abstract:

FIELD: veterinary science. SUBSTANCE: invention relates to the implanted compositions of uniform and continuous prolonged action for parenteral dose administration, biologically active protein,

peptide or polypeptide for the prolonged time. Invention relates to methods of increase and safety of increased level of biologically active proteins, peptides and polypeptides in animal blood. EFFECT: enhanced effectiveness of implant. 7 cl, 8 tbl

RU 2 080 119 C1

RU 2 080 119 C1

Хорошо известна необходимость разработки способов и композиций, которые постоянно и равномерно в течение длительного периода времени выделяют фармацевтические препараты, а также трудности, встречаемые на этом пути (патент США N 4795644, A 61 K 9/54, 1989).

Настоящее изобретение относится к имплантируемой композиции равномерного и постоянного продолжительного действия для парентерального введения дозы, биологически активного белка, пептида или полипептида, которая включает в себя компактную, с углублением и частично покрытую композицию, содержащую от одного до трех слоев, каждый из которых содержит по массе около 20-80% биологически активного белка, пептида или полипептида, около 10-70% жира или воска либо их смеси, от 0 до около 20% буфера или соли либо их смеси и от 0 до около 25% сахара.

Неожиданно обнаружили, что повышенные уровни в крови биологически активных белков, пептидов и полипептидов можно получить и поддерживать в течение длительного периода времени с помощью имплантации животным компактной, с углублением и частично покрытой композиции согласно настоящему изобретению.

Имплантируемая композиция по данному изобретению предпочтительно является компактной, с углублением и частично покрытой композицией, содержащей от одного до трех слоев, каждый из которых содержит по массе около 20-80% биологически активного белка, пептида или полипептида, около 10-75% жира или воска либо их смеси, около 10-20% буфера или соли либо их смеси и около 1-25% сахара.

Более предпочтительным имплантируемым веществом по этому изобретению является компактная, с углублением и частично покрытая композиция, содержащая от одного до трех слоев, каждый из которых содержит по массе около 35-70% биологически активного белка, пептида или полипептида, около 15-50% жира или воска либо их смеси, около 10-10% буфера или соли либо их смеси и около 5-до 15% сахара.

Биологически активные белки, пептиды и полипептиды включают соматотропины, соматомедины, ростовые факторы и другие биологически активные белки и их фрагменты и производные. Предпочтительны белки, включающие свиные, овечьи, конские, коровьи, птичьи и человеческие соматотропины; а также белки, имеющие естественное, синтетическое, рекомбинантное или биосинтетическое происхождение. Более предпочтительными белками являются соматотропины с альтерациями на участке α -helix 3, участке α -helix 2, их комбинациями и в комбинации с другими мутациями с E34^{TrpST}, 1122L + E34^{TrpST} и A6TS11R + E34^{TrpST}, которые являются наиболее предпочтительными.

Воски и жиры, которые целесообразно применять в композиции данного изобретения, вообще имеют точку плавления выше 40°C. Воск можно охарактеризовать как низкоплавкую органическую смесь или высокомолекулярное соединение, твердый при комнатной температуре и обычно в композиции, похожий на жиры и масла, за

исключением того, что он не содержит глицеридов. Некоторые из них являются углеводородами; другие сложными эфирами жирных кислот и спиртов. Эти соединения включают предельные или непредельные жирные кислоты, спирты, сложные эфиры, соли, эфиры с длинной цепочки C₁₀-C₂₄ или их смеси. Их классифицируют как липиды. Воски являются термопластиками, но так как они не являются высшими полимерами, то их не относят к семейству пластиков. Их общими свойствами являются гидрофобность, однородная текстура; нетоксичность, отсутствие неприятного запаха и цвета. Они являются горючими веществами и обладают хорошими диэлектрическими свойствами. Они растворимы в большинстве органических растворителей и не растворимы в воде.

Основные их виды:

I. Натуральные.

1. Животные (пчелиный воск, ланолин, шеллаковый воск, китайский воск насекомых).

2. Растительные (восконосная пальма, канделилла, восковник, тростниковый сахар).

3. Минеральные:

а) окаменелые или земляные воски (озокерит, церизин, монтан);

б) нефтяные воски (парафин, микрокристаллический гач или сырой парафин).

II. Синтетические:

1. Этиленовые полимеры и полиэфир алкоксикислоты ("Карбовоск").

2. Хлорированные нафталины ("Халовоск").

3. Углеводородный вид через синтез Fischer-Tropseh.

Жир, используемый в настоящем изобретении, можно охарактеризовать как глицериновый эфир жирных кислот таких, как миристиновая, стеариновая и пальмитиновая. Такие сложные эфиры и их смеси являются твердыми веществами при комнатной температуре и имеют кристаллическую структуру. Примерами являются лярд (полутвердый жир) и твердый жир. Между маслом и жиром не существует химических различий, единственным отличием является то, что жиры являются твердыми веществами при комнатной температуре, а масла жидкими. Термин "жир" обычно относится, в частности к триглицеридам, тогда как термин "липид" является всеобъемлющим.

Жир предпочтительно является составленным из моно-, ди- или триглицериновых эфиров жирных кислот с длиной цепочки C₁₀-C₂₄. В состав моно-, ди- или триглицеридов преимущественно входят мирилаты, стеараты, пальмитаты, даураты, линолеаты, линоленаты, олеаты и их группы или смеси, имеющие точки плавления выше 50°C, что является наиболее предпочтительным. Глицериновый тримиристен является наиболее предпочтительным жиром.

Сахара, которые целесообразно использовать в композиции в настоящем изобретении, включают моно-, ди- или трисахариды такие, как глюкоза, манноза, сорбит, маннит, лактоза, сахароза, мальтоза, целлобиоза и рафиноза. Предпочтительными сахарами являются нередуцирующие моно-, ди- или трисахариды с сахарозой, рафинозой, сорбитом и маннитом, что является наиболее предпочтительным.

К имплантируемым композициям настоящего изобретения добавляют буферы с целью доведения pH вещества до значения от около 6,0 до 8,5 для того, чтобы повлиять на растворимость соматотропина и в результате на выделение соматотропина из имплантируемого вещества. Буферы, которые целесообразно использовать в веществе данного изобретения, включают фосфаты, бораты, карбонаты, глицинаты и т.п. натрия и калия или их смеси в смеси с одноосновным фосфатом натрия и двухосновным фосфатом натрия, что является предпочтительным для доведения pH вещества до предпочтительного значения от около 6,5 до 8,0.

Соли, которые целесообразно использовать в композиции в настоящем изобретении, включают такие соли, как хлорид натрия, хлорид калия и т.п.

В состав заявленной композиции могут быть включены такие добавки, как стабилизаторы, антисептики (preservatives), поверхностно-активные вещества или их смеси. Предпочтительные стабилизаторы включают дегидроуксусную кислоту, салициланквид, сорбиновую кислоту, борную кислоту, бензойную кислоту и их соли; оксипропилцеллюлозу, оксипропилметилцеллюлозу, нитрит натрия и нитрат натрия. Количества упомянутых добавок, которые целесообразно использовать в изобретении, находятся в пределах около 0,1 20 мас.

Неожиданно обнаружилось, что повышенные уровни соматотропинов в крови можно получить и поддерживать в течение длительного периода времени с помощью имплантации животным композиции данного изобретения. Повышенные уровни биологически активных белков, пептидов и полипептидов в крови обычно наблюдают и связывают с полезными и/или терапевтическими воздействиями. Эти воздействия включают прирост массы, повышение скорости роста, улучшение эффективности использования кормов, уменьшение жировых отложений, улучшение соотношения содержания мяса к жиру, улучшение размеров мышц и улучшение молочной продуктивности молочных животных. Сохранение повышенных уровней в крови является показателем медленного выделения активного ингредиента. Такие свойства, как повышение скорости роста, улучшение эффективности использования кормов, улучшение соотношения содержания мяса к жиру и увеличение молочной продуктивности, обычно наблюдают, когда сохраняются повышенные уровни активного ингредиента в крови. Изобретение включает в себя использование композиции с целью увеличения скорости роста, улучшения эффективности использования кормов, увеличения содержания мяса у животных, улучшения молочной продуктивности, повышения и сохранения уровней соматотропинов в крови животных.

Имплантируемая композиция настоящего изобретения, которую используют для введения биологически активного белка, пептида или полипептида, может быть получена с помощью соединения активного ингредиента, буфера или соли либо их смеси и сахара с расплавленным жиром, воском,

либо их смесью для получения грубого порошка. Компактную и с углублением композицию затем получают с помощью таблеточного пресса с обычными размерами имплантата такими, как 5/32, 1/8 дюйма и т.п. с использованием специального верхнего перфоратора. Верхний перфоратор имеет конусообразную выступающую часть по центру перфоратора, которая делает коническое углубление в композиции при вдавливании. От одного до трех слоев грубого порошка затем помещают в пресс-форму и вдавливают с помощью специального верхнего перфоратора для образования компактных композиций с углублением. В предпочтительном варианте исполнения изобретения доза биологически активного белка, пептида или полипептида, присутствующего в каждом слое, увеличивается по мере удаления от углубления. Компактные композиции с углублением затем покрывают одним двумя слоями из полупроницаемого материала для образования заявленных имплантируемых композиций. Углубление остается по существу непокрытым и становится каналом, по которому активный ингредиент выделяется из композиции в течение длительного периода времени.

Полупроницаемые материалы, которые целесообразно использовать для покрытия спрессованной композиции с углублением, включают полупроницаемые полимеры такие, как сополимеры метакрилатного сложного эфира, полимеры этилцеллюлозы и т.п. Добавки такие, как пластификаторы и наполнители, могут быть добавлены к полупроницаемым полимерам в дозах 1 20 мас. с триэтилцитратом и тальком, которые являются предпочтительным пластификатором и наполнителем соответственно. Толщина каждого покрытия, окружающего компактное вещество с углублением, составляет около 0,5 25,0 мл.

Для того, чтобы способствовать дальнейшему пониманию изобретения, представлены следующие примеры. Изобретение не ограничивается этим, за исключением того, что определено в формуле изобретения.

Пример 1. Получение имплантируемых композиций для парантерального введения соматотропинов.

1. Приготовление соматотропина, сахара, буфера и добавок в пределах размеров, пригодных для введения в жир, воск или их смесь, посредством распылительной сушки может быть выполнено с помощью растворенных соматотропина и сахара в воде и затем добавления желаемого раствора буфера такого, как смеси 1: 2 одноосновного и двухосновного фосфата натрия. Такие добавки, как оксипропилцеллюлоза, могут быть добавлены и растворены. Затем раствор высушивают в распылительной мини-сушке Buchi, модель 190.

2. Приготовление гранулированного порошка. Получают гомогенную смесь порошка, высушенного распылительной сушкой, в расплавленном жире, воске или их смеси, затем полученную смесь охлаждают для получения порошка. Из порошка делают таблетки при помощи таблеточного пресса Stores модель 512, оборудованным 5/8-дюймовыми перфораторами и

пресс-формами. Эти таблетки перемалывают, используя настольную микромолотковую мельницу (Glen Mills Microhammerlill), получают грубый гранулированный порошок.

3. Получение компактной композиции с углублением. Состоящую из слоев компактную композицию с углублением приготавливают с помощью одного таблеточного пресса Stores модель 521, оборудованного 5/32-дюймовыми пресс-формами и специальными верхними перфораторами. Верхний перфоратор имеет конусообразный выступ размером 3 мм по центру перфоратора. Основание перфоратора составляет около 1 мм. Для получения состоящего из слоев компактного вещества с углублением сначала в пресс-форму помещают гранулированный порошок и слегка утрамбовывают внутренний край, затем в пресс-форму помещают гранулированный порошок, чтобы сделать край с углублением. Прессом управляют вручную, так что каждый имплантат делают по отдельности. Для получения однородных имплантатов используют 1/8-дюймовые пресс-формы и специальные верхние перфораторы. Верхний перфоратор имеет конусообразный выступ размером 3 мм по центру перфоратора, основание выступа составляет около 1 мм. Желаемую дозу гранулированного порошка помещают в пресс-форму и приготавливают однородную компактную композицию с углублением с помощью ручного управления прессом.

4. Получение частично покрытой имплантируемой композиции. Компактные композиции с углублениями покрывают одним или двумя слоями полупроницаемого полимерного материала, используя MINI-HI-COATER® (фабричная марка Vector Laboratories). Поверхность в углублении остается по существу непокрытой и становится каналом, по которому активный ингредиент выделяется из композиции в течение продолжительного периода времени.

Используя вышеописанную методику, а также материалы, приведенные в табл. 1, получают имплантируемые композиции, приведенные далее в табл. 2.

Таблица 1.

Соматотропин

a. 1122L + E34 gp.ST,

b. E34 gpST,

c. A6TS11R + E34 gpST,

d. CAM gpST

e. коровий соматотропин.

Жир или воск.

f. глицериновый тримиристат

g. глицериновый тристеарат.

Сахар.

h. сахароза,

i. лактоза.

Буфер

j. смесь (1:2) одноосновного и двухосновного фосфата натрия,

k. одноосновный фосфат натрия,

l. борат натрия.

Добавка

m. оксипропилцеллюлоза.

Покрывие

n. поли(этилакрилат, метилметакрилат) (EUDRAGIT® NE 300), содержащий 8 мас. талька,

o. поли(этилакрилат, метилметакрила) (EUDRAGIT® NE300), содержащий 15 мас.

талька,

p. поли(этилакрилат, метилметакрилат) хлорид триметиламмонийметилметакрилата (EUDRAGIT® RL30D), содержащий 15 мас. триэтилцитрата,

q. поли(этилакрилат, метилметакрилат)хлорид триметиламмонийэтилметакрилата (EUDRAGIT® RS30D), содержащий 15 мас. триэтилцитрата.

EUDRAGIT® является фабричной маркой Rohm Pharma GmbH.

Пример 2. Длительное (непрерывное) выделение композиции изобретения у свиней.

Свиней делят на группы по четыре животных в каждой. Во время опыта все свиньи получают одинаковый рацион, содержащий 20% сырого белка. В течение трех дней свиньи не получают имплантанта и каждый день у каждой группы животных измеряют уровни свиного соматотропина в крови. Затем два имплантанта, приведенные в табл. 2, имплантируют в ухо каждой свиньи. Уровни соматотропина в крови животных определяют с помощью стандартных методов RIA каждый день. Результаты этого эксперимента, суммированные в табл. 3, показывают эффективность веществ изобретения для увеличения и поддержания повышенных уровней соматотропина в крови в течение длительного периода времени.

Пример 3. Определение растворения имплантантов in vitro.

Два имплантанта помещают в пластиковую пробирку, содержащую 10 мл раствора фосфатного буфера (pH 7.4, 100 mM NaCl, 50 mM Na₂HPO₄/NaH₂PO₄, 0,2% азид Na), пробирку помещают в водяную баню, в которой поддерживают температуру 39°C. Пробирку держат в водяной бане в течение двух дней, затем раствор удаляют из пробирки, определяют соответствующий соматотропин с помощью HPLG (высокоэффективная жидкостная хроматография), далее раствор выливают. Добавляют новый раствор фосфатного буфера в пробирку, пробирку помещают в водяную баню дополнительно на три дня и анализируют как описано выше. Эту методику повторяют несколько раз с разными временными интервалами, пока опыт не завершится. В табл. 4 приведены данные по скорости выделения соответствующего соматотропина для нескольких веществ из табл. 2.

Следуя вышеописанной методике, но анализируя растворы на соответствующий соматотропин в других интервалах времени, чем описано выше, определяют скорости выделения, которые приведены ниже в табл. 5 7.

Дополнительно, следуя приведенной методике, но используя три имплантанта, определяют скорости выделения, приведенные в табл. 8.

Формула изобретения:

1. Имплантат для парентерального введения с контролируемой доставкой, содержащий сердцевину, включающую активное вещество и покрытие, отличающийся тем, что сердцевина содержит от одного до трех слоев, каждый из которых содержит 35 70% биологически активного протеина, пептида или полипептида, 17,6 50%

жира или воска, не более 20% сахара, не более 5,3% буфера и не более 16% наполнителя в пересчете на общий вес сердцевины.

2. Имплантат по п.1, отличающийся тем, что биологически активный белок, пептид или полипептид выбирают из группы, состоящей из самототропинов, соматомединов и ростовых факторов, включающих свиные, овечьи, конские, коровьи, птичьи и человеческие самототропины, жир выбирают из группы, состоящей из глицеринового тримиристата, глицеринового трипальмитата и глицеринового тристеарата, буфер выбирают из группы, состоящей из бората натрия, карбоната натрия, одноосновного фосфата натрия, двухосновного фосфата натрия и их смеси, сахар выбирают из группы, состоящей из глюкозы, маннозы, сахарозы, рафинозы, сорбита, маннита и лактозы, покрытие включает один или два слоя, состоящие из полупроницаемого материала, и дополнительно имплантат содержит стабилизатор, поверхностно-активное вещество или их смеси.

3. Имплантат по п.1, отличающийся тем, что буфер является смесью одноосновного фосфата натрия и двухосновного фосфата натрия.

5 4. Имплантат по п.1, отличающийся тем, что покрытие является сополимером метакрилатного сложного эфира, содержащим 1 20 мас. этилцитрата или талька, а толщина покрытия составляет 1,5 2,5 мл.

10 5. Имплантат по п.1, отличающийся тем, что доза биологически активного белка, пептида или полипептида, находящаяся в каждом слое, увеличивается по направлению от центра к периферии.

15 6. Имплантат по п.1, отличающийся тем, что содержит 45 65% биологически активного протеина, пептида или полипептида, 17,6 50% жира или воска, 2 5% буфера и 1 15% наполнителя в пересчете на общий вес сердцевины.

20 7. Имплантат по п.2, отличающийся тем, что свиной самототропин выбирают из группы, состоящей из E34rpST, 1122L + E34rpST и A6TS11R + E34rpST.

25

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 2

Имплантируемое вещество

Вещество	Соматотропин, мас. %	Жир или воск, мас. %	Сахар, мас. %	Буфер, мас. %	Добавка, мас. %	Вес слоя, мг	Первое покрытие, мил	Второе покрытие, мил
1 RE ¹	a/35,0	f/50,0	h/12,5	j/2,5	-	30	p/2	n/5
IE ²	a/70,0	f/17,6	h/8,2	j/4,1	-	90		
2 RE	a/35,0	f/50,0	h/12,5	j/2,5	-	50	p/2	n/5
IE	a/70,0	f/17,6	h/8,2	j/4,1	-	80		
3 RE	a/35,0	f/50,0	h/12,5	j/2,5	-	30	p/2	n/5
IE	a/65,0	f/23,5	h/7,6	j/3,8	-	90		
4 RE	a/35,0	f/50,0	h/12,5	j/2,5	-	20	p/2	n/5
IE	a/65,0	f/23,5	h/7,6	j/3,8	-	90		
5 RE	a/40,0	f/50,0	h/7,5	j/2,5	-	50	p/2	n/5
IE	a/70,0	f/17,6	h/8,2	j/4,1	-	80		
6 RE	a/40,0	f/50,0	h/7,5	j/2,5	-	50	p/2	n/5
IE	a/65,0	f/23,5	h/7,6	j/3,8	-	80		
7 RE	a/40,0	f/50,0	h/7,5	j/2,5	m/16,0	10	p/2	n/5
IE	a/55,0	f/31,0	h/10,3	j/3,4	-	110		
8 RE	a/40,0	f/50,0	h/7,5	j/2,5	m/16,0	20	p/2	n/5
IE	a/55,0	f/31,0	h/10,3	j/3,4	-	100		
9 RE	a/35,0	f/30,0	h/17,5	j/3,5	m/14,0	20	p/2	n/5
IE	a/55,0	f/31,3	h/10,3	j/3,4	-	100		
10 RE	b/40,0	f/50,0	h/7,5	j/2,5	-	50	n/5	-
IE	b/65,0	f/18,7	h/12,2	j/4,1	-	70		
11 RE	b/50,0	f/37,5	h/9,4	j/3,1	-	40	q/2,5	o/6
IE	b/60,0	f/25,0	h/11,3	j/3,8	-	80		

продолжение таблицы 2

Вещество	Соматотро- пин, мас. %	Жир или воск, мас. %	Сахар, мас. %	Буфер, мас. %	Добавка, мас. %	Вес слоя, мг	Первое покрытие, мил	Второе покрытие, мил
12 RE IE	c/45,0 c/60,0	f/43,8 f/25,0	h/8,4 h/11,3	j/2,8 l/3,8	- -	40 80	p/1	n/7
13 RE IE	c/50,0 c/60,0	f/37,5 f/25,0	h/9,4 h/11,3	j/3,1 l/3,8	- -	40 80	q/2,5	o/6
14 Однородны й	a/53,8	g/31,2	i/13,5	k/1,5	-	80	n/5	
15 Однородны й	a/55,0	f/31,3	h/10,3	j/3,4	-	120	q/1	o/6,5
16 RE IE	c/50,0 c/60,0	f/44,4 f/33,3	- -	j/4,4 i/1,1 j/5,3 i/1,3	- -	40 90	q/1	o/6,5
17 RE IE	e/50,0 e/60,0	f/37,5 f/25,0	h/8,8 h/11,3	j/2,9 j/3,8	- -	40 80	q/1	o/6,5

¹RE = Край выделения

²IE = Внутренний край

Таблица 3

Средняя концентрация gpST в плазме (нг/мл, определение с помощью радиоиммунного анализа) в опытах на свиньях

Время Дни	Композиция из таблицы 2					
	2	7	10	11	12	13
-3	1,9	1,4	1,5	2,1	3,8	2,5
-2	0,9	2,2	2,6	4,9	2,4	3,8
-1	1,2	2,3	1,7	2,4	3,3	4,2
1	6,6	5,5	4,9	1,7	3,0	1,4
2	8,2	3,5	35,2	1,5	3,5	1,6
3	9,8	13,9	97,1	2,6	3,8	3,2
4	6,3	11,3	60,9	1,9	3,2	2,4
5	3,4	17,6	56,4	1,5	18,9	8,6
6	20,1	16,2	474,8	11,2	61,2	17,6
7	26,4	20,6	242,6	3,3	40,3	22,9
8	26,1	20,0	110,6	118,1	35,4	41,3
9	50,0	19,4	70,7	87,0	19,7	43,0
10	42,9	25,9	45,4	56,6	30,0	55,0
11	26,1	35,7	82,4	44,3	15,7	32,5
12	16,0	34,2	47,1	34,8	22,7	35,3
13	26,2	29,8	52,1	40,1	6,7	25,0
14	19,9	31,4	28,8	54,4	8,0	39,8
15	10,2	25,3	21,3	25,9	4,8	20,0
16	8,8	20,7	19,7	31,3	4,7	12,5
17	13,4	10,5	6,8	29,2	4,9	10,2
18	8,0	15,4	7,8	18,5	4,0	10,0
19	32,1	34,4	10,0	16,1	3,8	5,3
20	5,8	9,4	8,2	14,9	2,8	6,8
21	9,6	13,6	9,9	8,7	2,7	3,1
22	15,1	11,2	5,7	7,4	35,6	7,1
23	60,8	7,1	6,0	15,9	12,8	4,3
24	4,9	7,6	12,6	11,2	4,0	4,4
25	8,4	7,0	5,4	5,4	2,3	3,4
26	8,9	6,6	4,0	5,3	2,7	6,8
27	5,7	7,3	4,8	8,6	5,0	6,5

Таблица 4

Скорость выделения (мг/день)

Дни	Вещество		
	2	7	10
0 - 2	0,6	0,6	1,0
2 - 5	3,8	7,6	11,4
5 - 9	7,2	7,0	6,9
9 - 12	5,3	3,4	4,2
12 - 16	2,7	1,7	2,1
16 - 19	1,6	1,3	1,8
19 - 23	1,3	0,9	1,4
23 - 28	0,9	0,6	1,0

Таблица 5

Скорость выделения (мг/день)

Дни	Состав	
	11	13
0 - 1	0,1	0,0
1 - 2	2,5	1,4
2 - 5	7,0	3,9
5 - 9	5,9	6,4
9 - 12	3,9	4,3
12 - 16	2,5	2,5
16 - 19	1,7	1,3
19 - 22	1,4	1,1
22 - 26	1,0	1,1
26 - 28	0,8	0,6

Таблица 6

Скорость выделения (мг/день)

Дни	Состав
	12
0 - 1	0,5
1 - 3	2,0
3 - 7	5,1
7 - 10	7,1
10 - 14	3,9
14 - 17	1,9
17 - 21	1,3
21 - 24	0,9
24 - 28	0,7

Таблица 7

Скорость выделения (мг/день)

Дни	Вещество		
	15	16	17
0 - 1	0,0	0,0	0,0
1 - 2	2,2	0,7	0,7
2 - 5	1,5	3,0	3,3
5 - 9	3,9	4,4	4,5
9 - 12	4,6	4,1	2,6
12 - 16	2,4	2,3	1,1
16 - 20	1,5	1,6	0,7
20 - 23	0,9	1,2	0,4
23 - 26	0,9	1,1	0,3

Таблица 8

Скорость выделения (мг/день)

Дни	Вещество
	14
0 - 1	0,0
1 - 4	1,4
4 - 7	3,9
7 - 11	4,7
11 - 14	3,3
14 - 18	1,9
18 - 21	1,5
21 - 34	0,8

RU 2080119 C1

RU 2080119 C1