



(19) **UA** (11) **78 726** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20040504065, 01.11.2002

(24) Дата начала действия патента: 25.04.2007

(30) Приоритет: 01.11.2001 US 60/330,870

(46) Дата публикации: 24.04.2007 А61К 38/17
20070101CFI20070115RHUA А61К
47/48 20070101CLI20070115RMUA
А61Р 37/04
20070101ALI20070115RMUA

(86) Заявка РСТ:
РСТ/US02/35094, 20021101

(72) Изобретатель:

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

(73) Патентовладелец:

САЙКЛОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК., US

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ПЕПТИДА ТИМОЗИН А1, КОНЬЮГИРОВАННОГО С
ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ, СПОСОБ ЕЕ ПРИГОТОВЛЕНИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Фармацевтическая композиция включает физиологически активный конъюгат, который содержит пептид тимозин А1 (ТА1), конъюгированный с полиэтиленгликолем, благодаря чему увеличивается период полураспада пептида ТА1 в сыворотке пациента, при введении конъюгата пациенту. Композиции в соответствии с изобретением вводят пациентам,

которые нуждаются в стимуляции иммунитета.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 5, 25.04.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

У А 7 8 7 2 6 С 2

У А 7 8 7 2 6 С 2



(19) **UA** (11) **78 726** (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: 20040504065, 01.11.2002

(24) Effective date for property rights: 25.04.2007

(30) Priority: 01.11.2001 US 60/330,870

(46) Publication date: 24.04.2007A61K 38/17
20070101CFI20070115RHUA A61K
47/48 20070101CLI20070115RMUA
A61P 37/04
20070101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:
PCT/US02/35094, 20021101

(72) Inventor:

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

(73) Proprietor:

SCICLONE PHARMACEUTICALS INC., US

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF THYMO SIN ALPHA 1 CONJUGATED WITH POLYETHYLENE GLYCOL, METHOD FOR PRODUCTION, AND METHOD FOR TREATMENT**

(57) Abstract:

A pharmaceutical composition includes a physiologically active conjugate including a Thymosin alpha 1 (TA1) peptide conjugated to a material which increases half-life of the TA1 peptide in serum of a patient when the conjugate is administered to a patient. The material may be a substantially non-antigenic polymer. In a method of the invention, the substantially non-antigenic polymer is conjugated to a TA1

peptide. Compositions according to the invention are administered to patients in need of immune stimulation.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 5, 25.04.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 7 8 7 2 6 C 2

U A 7 8 7 2 6 C 2



(19) **UA** (11) **78 726** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20040504065, 01.11.2002

(24) Дата набуття чинності: 25.04.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 01.11.2001 US 60/330,870

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 24.04.2007A61K 38/17
20070101CFI20070115RHUA A61K
47/48 20070101CLI20070115RMUA
A61P 37/04
20070101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US02/35094, 20021101

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

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

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ПЕПТИДУ ТИМОЗИН α_1 , КОН'ЮГОВАНОГО З
ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛЕМ, СПОСІБ ЇЇ ПРИГОТУВАННЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція включає
фізіологічно активний кон'югат, який містить
пептид тимозин A_1 (TA1), кон'югований з
поліетиленгліколем, який збільшує період

напіврозпаду пептиду TA1 у сироватці пацієнта,
коли кон'югат вводять пацієнту. Композиції
відповідно до винаходу вводять пацієнтам, які
потребують стимуляції імунітету.

U A 7 8 7 2 6 C 2

U A 7 8 7 2 6 C 2

Опис винаходу

Даний винахід стосується пептидів тимозину α_1 .

Тимозин α_1 (який іноді згадується як ТА1) являє собою пептид тимуса з імуномодуючими 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 збільшення функцій Т-лімфоцитів і включають модуляцію інтерлейкіну-2 (IL-2), стимуляцію продукції γ -інтерферону, індукцію Т-лімфоцитів, активність природних кіллерів (NK-клітин) і стимуляцію тимопоезу. Показано також, що тимозин α_1 регулює експресію головного комплексу гістосумісності (МНС) класу I.

Залишається необхідність у даній галузі техніки в удосконаленні композицій, які містять ТА1 і споріднені пептиди.

Фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу включає фізіологічно активний кон'югат, який містить пептид тимозин α_1 (ТА1), кон'югований з речовиною, яка збільшує період напівіснування пептиду ТА1 у сироватці пацієнта, коли згаданий кон'югат вводять пацієнту. Речовина може бути по суті неантигенним полімером. Відповідно до способу за винаходом по суті неантигенний полімер кон'югує з пептидом ТА1. Композиції за даним винаходом вводять пацієнтам, які потребують стимуляції імунітету.

Даний 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, пептид ТА1, 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.

Фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу включає фізіологічно активний кон'югат, який містить пептид ТА1, кон'югований з речовиною, яка збільшує період напіврозпаду пептиду ТА1 у сироватці пацієнта, коли згаданий кон'югат вводять пацієнту. Речовина може бути по суті неантигенним полімером. Відповідні полімери будуть 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, полімери з молекулярною масою 20000 є особливо переважними.

Такі полімерні речовини є переважно також водорозчинними при кімнатній температурі. Перелік таких полімерів, який не обмежує винахід, включає гомополімери поліалкіленоксиду, такі, як поліетиленгліколь (PEG) або поліпропіленгліколь, поліоксіетиленовані поліолі, їх співполімери і їх блокові співполімери, за умови, що розчинність у воді блокових співполімерів підтримується. Серед по суті неантигенних полімерів розглядаються моноактивовані поліалкіленоксиди з кінцевим алкілом (PAOs), такі, як поліетиленгліколи з кінцевим монометилом (mPEGs). Крім mPEG, можуть бути також корисні полімери з кінцевим (C₁-C₄)алкілом.

Як альтернативу заснованим на PAO полімерам можуть бути використані ефективно неантигенні речовини, такі, як декстран, полівінілпіролідони, поліакриламід, полівінілові спирти, засновані на вуглеводах полімери тощо. Фахівці в даній галузі розуміють, що наведений вище перелік є усього лише ілюстративним і що розглядаються всі полімерні речовини, які мають властивості, описані в контексті. Для цілей за даним винаходом термін "ефективно неантигенний" означає всі речовини, які розуміються в даній галузі як нетоксичні і не виявляють помітної імуногенної відповіді в ссавців.

Полімер може бути у вигляді лінійного ланцюга або розгалуженого. Поліетиленгліколь (PEG) є особливо переважним полімером.

Полімер може бути кон'югований з пептидом ТА1 будь-яким придатним способом. Типові способи кон'югації полімерів з пептидами розкриті в патентах US 4179337, 4766106, 4917888, 5122614 і 6177074, а також у заявці WO 95/13090], всі з яких включені в контекст шляхом цитування. Тимозин α_1 має п'ять окремих потенційних сайтів для кон'югації з полімером по аміногрупі, і полімер може бути кон'югований по одному або декількох сайтах. Відповідно до одного варіанта втілення винаходу PEG з молекулярною масою 20000 кон'югує з N-кінцем ТА1 з утворенням PEG-ТА1. Це може бути здійснене шляхом твердофазного пептидного синтезу ТА1 на полімерній основі у вигляді кульок, як відомо в даній галузі, з відповідними захисними групами в боковому ланцюзі. Після завершення синтезу ТА1 захищений ТА1 відщепляють від кульок, залишаючи на N-кінці вільну аміногрупу, яка реагує з PEG з молекулярною масою 20000. Потім видаляють захисні групи бокового ланцюга, щоб утворити кон'югат відповідно до даного варіанта втілення за винаходом.

Композиції відповідно до даного винаходу можуть використовуватися для лікування пацієнтів, які потребують стимуляції імунітету. Такі можуть включати пацієнтів із злоякісними пухлинами, гепатитом, включаючи пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В або гепатиту С, вірусом імунодефіциту людини (HIV) і ін. Спосіб включає введення пацієнту імуностимулюючої ефективною кількості фізіологічно активного кон'югата відповідно до даного винаходу.

Виділення, характеристика і застосування пептидів ТА1 описано, наприклад, у [патентах US 4079127, 4353821, 4148788 і 4116951]. Імуностимулюючі ефективні кількості пептиду ТА1 можна визначити за допомогою рутинних експериментів титрування дози. Було знайдено, що ТА1 безпечний для людей при введенні в таких високих дозах, як 16мг/кг маси тіла/день. Переважні дози пептиду ТА1 знаходяться в діапазоні від 0,001мг/кг маси тіла/день до 10мг/кг маси тіла/день при типовій дозі, яка становить приблизно 0,02мг/кг маси тіла/день. Відповідно до одного варіанта втілення винаходу імуностимулюючі ефективні кількості є дозами, які включають

пептид ТА1 у кількості, яка знаходиться в діапазоні приблизно 0,1-10мг. Переважні дози включають пептид ТА1 у кількості, яка знаходиться в діапазоні приблизно 1-5мг. Наведені вище дози відображають лише кількість пептиду ТА1, який присутній у композиції, а не масу кон'югованого з ним полімеру.

У переважних варіантах втілення винаходу пептид ТА1 присутній у фармацевтично прийнятному рідкому носії, такому, як вода для ін'єкції, сольовий розчин у фізіологічних концентраціях або що-небудь подібне.

Період напіврозпаду в плазмі підшкірно ін'єкovanого ТА1 становить тільки близько 2год. Однак кон'югація полімеру з пептидом ТА1 відповідно до даного винаходу істотно збільшує період напіврозпаду пептиду.

Далі винахід ілюструється наступними прикладами, які не претендують на те, щоб бути обмежувачими.

Приклад 1

Щури одержували ін'єкцію 5-фторурацилу (5-FU), щоб викликати пригнічення імунітету, потім були оброблені шляхом ін'єкції тимозином α_1 (200мг/кг) або модифікованим поліетиленгліколем тимозином α_1 [PEG (молекулярна маса 2000) - тимозин α_1] (молярний еквівалент 200мг/кг тимозину), щоб визначити вплив на параметри імунітету. Було знайдено, що: (1) відновлення активності НК-клітин (після пригнічення, яке викликане 5-FU) було більше у тварин, які одержували ін'єкцію PEG-тимозин α_1 ніж тільки тимозин α_1 , і (2) відновлення активованих Т-клітин, CD25+, було більше у тварин, які одержували ін'єкцію PEG-тимозин α_1 , ніж лише тимозин α_1 .

У наступних прикладах, які не претендують на обмеження винаходу, оцінювали безперервну інфузію ТА1 на моделі протипухлинної терапії з застосуванням імплантованих хірургічним способом осмотичних мініпомп, які доставляли рідини з постійною швидкістю потоку протягом 5 днів. Щурам давали 5-фторурацил (5-FU), щоб викликати пригнічення імунітету, і потім через 8 днів обробляли за допомогою ін'єкції або інфузії ТА1 (найнижчий рівень кількості 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). Параметри імунітету визначали по відношенню до базисної лінії і через 8 днів після обробки 5-FU (день 1 обробки ТА1), а також у дні 5, 12, 20 і 27 після обробки з ТА1.

Приклад 2

Щури десятиденного 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 мініпомпи при 3,5мг/кг/5днів.

Параметри імунітету визначали по відношенню до базисної лінії і 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 (НК-клітин) [лактатдегідрогеназа (LDH), вивільнена з клітин лінії YAC-1 після експозиції протягом 4год 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 НК-клітин становила $42 \pm 5\%$ по відношенню до базисної лінії і була знижена до $9 \pm 2\%$ після 5-FU. Обробка низькою дозою ТА1 привела до значного відновлення активності НК-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 $32 \pm 4\%$ (у порівнянні з $16 \pm 2\%$ для ін'єкovanого високої дози, $12 \pm 3\%$ для ін'єкovanого низької дози і $11 \pm 1\%$ для контролю). Тільки у тварин, оброблених ТА1 шляхом безперервної інфузії, виявлялося повне відновлення активності НК-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 значуще 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 3

Щури десятиденного 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.

Параметри імунітету 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 цитокінів у плазмі [інтерлейкіну-2 (IL-2) і γ -інтерферони (IFN- γ) за допомогою імуоферментного аналізу ELISA].

Після визначення в прикладі 2, 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 параметри імунітету були навіть більше за такі в інших тварин. Що стосується гранулоцитів, ця досліджувана тварина мала значно підвищений рівень, 19376 клітин/мм³ через 5 днів, у порівнянні із середнім значенням 14652 ± 2463 в інших тварин, що 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, при доставці ТА1 безперервною інфузією, але не було помітним до 14 днів у випадку ін'єктованого ТА1.

Тварина, яка одержувала ТА1 як шляхом ін'єкції, так і інфузії, мала рівні лімфоцитів, які не набагато відрізнялися від інших тварин (9765 клітин/мм³ у порівнянні із середнім значенням 9644 ± 961), але відсоток тих лімфоцитів, які залишалися активованими, був значно підвищений (від 428 ± 89 клітин/мм³ або 4% лімфоцитів для тварин, які одержували інфузію ТА1, до 976 клітин/мм³ 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 ± 1084 клітин/мм³ до 1710 ± 449 клітин/мм³. Ці знижені рівні Т-клітин не збільшувалися без обробки з ТА1 протягом 14 днів експерименту. На противагу 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, приводить 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-клітин, 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 ± 7 пг/мл через 14 днів після доставки ТА1 шляхом безперервної інфузії в порівнянні з 21 ± 16 пг/мл для ін'єктованого ТА1 і 10 ± 16 пг/мл для контрольних тварин).

Обробка за допомогою ТА1 приводила до збільшення цитокіну IL-2 підгрупи Th1 і уможлилювала 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, що одержали ТА1 шляхом безперервної інфузії, мали найвищі рівні (14 ± 5 пг/мл у порівнянні з 10 ± 1 пг/мл при ін'єкції або 8 ± 8 пг/мл у контролі).

Тварини, які одержували ТА1 як ін'єкцією, так і безперервною інфузією, мали навіть більш високі виміряні рівні обох цитокінів підгрупи Th1, особливо IFN- γ , рівень якого становив 45 пг/мл після 14 днів, у порівнянні з 14 ± 5 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, які 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. Фармацевтична композиція, яка має імуномодулюючу активність і включає фізіологічно активний кон'югат, що містить пептид тимозин А₁ (ТА1), кон'югований з поліетиленгліколем, який збільшує період напіврозпаду пептиду ТА1 у сироватці пацієнта при введенні згаданого кон'югата пацієнту.

2. Композиція за п. 1, де згаданий поліетиленгліколь має молекулярну масу в інтервалі приблизно 200-300000.

3. Композиція за п. 2, де згадана молекулярна маса становить приблизно 5000-35000.

4. Композиція за п. 3, де згадана молекулярна маса становить приблизно 20000.
5. Композиція за п. 1, де згаданий поліетиленгліколь кон'югований з N-кінцевою частиною пептиду ТА1.
6. Композиція за п. 1, де згаданим ТА1 є тимозин А₁.
7. Спосіб утворення композиції за п. 1, який включає кон'югацію поліетиленгліколю з пептидом тимозин А₁.
8. Спосіб за п. 7, де поліетиленгліколь кон'югують з N-кінцевою частиною тимозину А₁.
9. Спосіб за п. 7, де згаданий поліетиленгліколь має молекулярну масу в інтервалі приблизно 200-300000.
10. Спосіб за п. 9, де згадана молекулярна маса становить приблизно 5000-35000.
11. Спосіб за п. 10, де згадана молекулярна маса становить приблизно 20000.
12. Спосіб за п. 7, де згаданий пептид тимозин А₁ означає ТА1.
13. Спосіб лікування пацієнта, який потребує стимуляції імунітету, шляхом введення згаданому пацієнту імуностимулювальної ефективної кількості фармацевтичної композиції за п. 1.
14. Спосіб за п. 13, де поліетиленгліколь має молекулярну масу в інтервалі приблизно 200-300000.
15. Спосіб за п. 14, де згадана молекулярна маса становить приблизно 5000-35000.
16. Спосіб за п. 15, де згадана молекулярна маса становить приблизно 20000.
17. Спосіб за п. 13, де поліетиленгліколь кон'югований з N-кінцевою частиною пептиду ТА1.
18. Спосіб за п. 13, де пептид ТА1 означає тимозин А₁.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 5 25.04.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

У А 7 8 7 2 6
С 2

У А 7 8 7 2 6
С 2