

(19) **KG** (11) **155** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)<sup>6</sup> **A61K 37/02**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

---

(21) 940141.1

(22) 26.07.1994

(31) 07/719,898

(32) 24.06.1991

(33) US

(46) 01.01.1997, Бюл. №3, 1997

(71) (73) Америкэн Цианамид Компани, US

(72) Уильям Девид Стибер, Сюзан Мансини Кади, Дэвид Фарли Джонсон, Тереза Раис, US

(56) Патент США №4795644, кл. A61K 9/54, опубл. 1989

(54) **Имплантат для парентерального введения с контролируемой доставкой**

(57) Изобретение относится к имплантируемым композициям равномерного и постоянного длительного 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 или полипептидов у животных. Использование: в животноводстве для повышения скорости роста скота, улучшения эффективности использования кормов, улучшения соотношения мяса к жиру и увеличения молочной продуктивности, а также в качестве терапевтических препаратов. Сущность изобретения: имплантат выполнен в виде однотрехслойной сердцевины, каждый из которых содержит 35-70 % биологически активного протеина, пептида или полипептида, 17.6 - 50 % жира или воска, сахара - не более 20 %, остальное буфер и наполнитель. 6 з.п. ф-лы, 7 табл.

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.

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 от 20 до 80 % биологически активного белка, пептида или полипептида, около 10-70 % жира или воска или их смеси, от 0 до 20 % буфера или соли

или их смеси и от 0 до 25 % сахара.

Известно средство с контролируемой доставкой, предназначенное для желудочно-кишечного введения, содержащее сердцевину, включающее активное вещество и покрытие, которое содержит порообразующие материалы, позволяющие активному веществу проходить из сердцевины через покрытие.

В противоположность этому решению имплантат, заявленный в настоящем изобретении, предназначен для парентерального введения и содержит покрытие, которое непроницаемо по отношению к активному веществу и поэтому последнее доставляется через надрез в имплантате. Общим признаком для этих предложений является лишь обеспечение средства с контролируемой доставкой (функционируют они по-разному), а также то, что оба они имеют сердцевину, включающую активный агент (компоненты этой сердцевины отличаются друг от друга) и оба содержат покрытие (хотя материалы покрытия отличаются друг от друга).

Обнаружили, что повышенные уровни в крови биологически активных белков, пептидов или 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 является компактной, с углублением и частично покрытой композицией, содержащей от одного до трех слоев, каждый из которых содержит по массе от 20 до 80 % биологически активного белка, пептида или полипептида, от 10 до 75 % жира или воска или их смеси, от 1 % до 20 % буфера или соли или их смеси, и от 1 до 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 от 35 до 70 % биологически активного белка, пептида или полипептида, от 15 до 50 % жира или воска или их смеси, от 1 до 10 % буфера или соли или их смеси, и от 5 до 15 % сахара.

Биологически активные белки, пептиды или полипептиды, удобные для введения в композицию по данному изобретению, включают соматотропины, соматомедины, ростовые факторы и другие, биологически активные их фрагменты и производные. Предпочтительные белки включают свиные, овечьи, конские, коровьи, птичьи и человеческие соматотропины; а также включают эти белки, имеющие естественное, синтетическое, рекомбинантное или биосинтетическое происхождение. Более предпочтительными белками являются соматотропины с альтерациями на участке  $\alpha$  - helix 3, участке  $\alpha$  - helix 2, их комбинациями и в комбинации с другими мутациями с E34 gpST, I122L+ E34 gpST и A6TS11R + E34 gpST, 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 являются сложными эфирами жирных кислот и спиртов. Эти соединения включают предельные или непредельные жирные кислоты, спирты, сложные эфиры, соли, эфиры с длиной цепочки C<sub>10</sub> - C<sub>24</sub> 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; не токсичность; отсутствие неприятного запаха и цвета. Они являются горючими веществами и обладают хорошими диэлектрическими свойствами. Они растворимы с большинством органических растворителей и нерастворимы в воде.

Основными их видами являются следующие.

#### I. Натуральные:

1. Животные (пчелиный воск, ланолин, шеллаковый воск, китайский воск насе-

комых).

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

3. Минеральные:

(1) Окаменелые или земляные вески (озокерит, церезин, монтан);

(2) Нефтяные воски (парафин, микрокристаллический гач или сырой парафин).

П. Синтетические:

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

2. Хлорированные нафталины ("Халовоск").

3. Углеводородный вид через синтез Fischer - Tropsch.

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, единственное отличие в том, 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  $C_{10}$ - $C_{24}$ . В состав моно-, ди- или триглицеринов преимущественно входят мирилаты, стеараты, пальмитаты, лаураты, линолеаты, линоленаты, олеаты и их группы или смеси, имеющие точки плавления выше  $50^{\circ}\text{C}$ , что является предпочтительным. Глицериновый тримирилат является наиболее предпочтительным жиром.

Сахар, который целесообразно использовать в композиции настоящего изобретения, включает 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 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 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 композиции могут быть включены такие добавки, как стабилизаторы, антисептики (preservatives), поверхностно-активные вещества или их смеси. Предпочтительные стабилизаторы включают дегидроуксусную кислоту, салициланилид, сорбиновую, борную и бензойную кислоты и их соли; оксипропилцеллюлозу, оксипропилметилцеллюлозу, нитрит и нитрат натрия. Количество упомянутых добавок, которые целесообразно использовать в изобретении, находится в пределах от 0.1 до 20 % масс.

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 или их смеси и сахара с расплавленным жиром, воском или их смесью для получения грубого порошка. Компактную с углублением композицию затем получают с помощью таблеточного пресса с обычными размерами имплантанта, такими, как 3, 4 мм и т.п. с использованием специального верхнего пуансона. Верхний пуансон имеет конусообразную выступающую часть по центру пуансона, 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 пуансона 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. По существу углубление остается не покрытым 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 от 1 % масс, до 20 % масс, с триэтилцитратом и тальком, которые являются предпочтительными пластификаторами и наполнителями соответственно. Толщина каждого покрытия, окружающего компактное вещество с углублением, составляет от 0.013 до 0.635 мм.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами. Но изобретение не ограничивается этим, за исключением того, что определено в формуле изобретения.

#### Пример 1.

Получение имплантируемых композиций для парентерального 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 растворения 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, и полученную смесь охлаждают для получения порошка. Из порошка делают таблетки при помощи таблеточного пресса (Stokes, модель 512), оборудованного 16 мм перфораторами и пресс-формами. Эти таблетки перемалывают, используя настольную микромолотковую мельницу (Glen Mills MicrohammerMill), и получают грубый гранулированный порошок.

3. Получение компактной композиции с углублением. Состоящую из слоев компактную композицию с углублением готовят с помощью одного таблеточного пресса (Stokes, модель 521), оборудованного 4 миллиметровыми пресс-формами и специальными верхними пуансонами. Верхний пуансон имеет конусообразный выступ размером 3 мм по центру пуансона. Основание пуансона 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 имплантант делают по отдельности. Для получения однородных имплантантов используют 3 миллиметровые пресс-формы и специальные верхние пуансоны. Верхний пуансон имеет конусообразный выступ размером 3 мм по центру пуансона, и 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 HICOATER®, фабричная марка - Vector Laboratories). Поверхность в углублении остается, по существу, не покрытой, и становится каналом, по которому активный ингредиент выделяется из композиции в течение продолжительного периода времени.

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

#### 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 уровень свиного соматотропина в крови. Затем два имплантанта, приведенные в таблице 2, имплантируют в ухо каждой свиньи. Уровень соматотропина в крови животных определяют с помощью стандартных методов RIA каждый день. Результаты этого эксперимента, суммированные ниже в таблице 3, показывают эффективность веществ изобретения для увеличения и поддержания повышенного уровня 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 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.2 % азида Na), и 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, и определяют соответствующий соматотропин с помощью HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография) и раствор выливают. В пробирку добавляют новый раствор фосфатного буфера, которую 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. Ниже, в таблице 4, приведены данные по скорости выделения соответствующего соматотропина для нескольких веществ из таблицы 2.

Следуя вышеописанной методике, но анализируя растворы на соответствующий соматотропин в других интервалах времени, что описано выше, определяют скорости выделения, которые приведены ниже в таблицах 5, 6 и 7.

Таблица 1.

Соматотропин a. I122L+E34 rpST b. E34 rpST c. A6TS11R+E34 rpST d. CAM-rpST 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. одноосновной фосфат натрия l. борат натрия
Добавка m. оксипропилцеллюлоза
Покрытие n. поли(этилакрилат, метилметакрилат) (EUDRAGIT® NE3OD), содержащий 8 % масс, талька o. поли(этилакрилат, метилметакрилат) (EUDRAGIT® NE3OD), содержащий 15 % масс, талька p. поли (этилакрилат, метилметакрилат) хлорид триметиламмоний-этилметакрилата (EUDRAGIT® RL3OD), содержащий 15 % масс, триэтилцитрата
q. поли(этилакрилат, метилметакрилат)хлорид триметиламмоний-этилметакрилата (EUDRAGIT® RS3OD), содержащий 15 % масс, триэтилцитрата  EUDRAGIT® является фабричной маркой Rohm Pharma GmbH

Таблица 2

## Имплантируемые композиции

Композиция	Соматотропин, вес. %	Жир или воск,	Сахар, вес. %	Буфер, вес. %	Добав. вес. %	Вес слоя, мг	Первое покрытие,	Второе покрытие,
1. СК ВК	a/ 35.0 a/ 70.0	f/ 50.0 f/ 17.6	h/ 12.5 h/ 8.2	j/ 2.5 j/ 4.1	- -	30 90	p/0.05	n/0.127
2. СК ВК	a/ 35.0 a/ 70.0	f/ 50.0 f/ 17.6	h/ 12.5 h/ 8.2	j/ 2.5 j/ 4.1	- -	50 80	p/0.05	n/0.127
3. СК ВК	a/ 35.0 a/ 65.0	f/ 50.0 f/ 23.5	h/ 12.5 h/ 7.6	j/ 2.5 j/ 3.8	- -	30 90	p/0.05	n/0.127
4. СК ВК	a/ 35.0 a/ 65.0	f/ 50.0 f/ 23.5	h/ 12.5 h/ 7.6	j/ 2.5 j/ 3.8	- -	20 90	p/0.05	n/0.127
5. СК ВК	a/ 40.0 a/ 70.0	f/ 50.0 f/ 17.6	h/ 7.5 h/ 8.2	j/ 2.5 j/ 4.1	- -	50 80	p/0.05	n/0.127
6. СК ВК	a/ 40.0 a/ 65.0	f/ 50.0 f/ 23.5	h/ 7.5 h/ 7.6	j/ 2.5 j/ 3.8	- -	50 80	p/0.05	n/0.127
7. СК ВК	a/ 40.0 a/ 55.0	f/ 20.0 f/ 31.0	h/ 20.0 h/ 10.3	j/ 4.0 j/ 3.4	m/16.0 -	10 110	p/0.05	n/0.127
8. СК ВК	a/ 40.0 a/ 55.0	f/ 20.0 f/ 31.3	h/ 20.0 h/ 10.3	j/ 4.0 j/ 3.4	m/16.0 -	20 100	p/0.05	n/0.127
9. СК ВК	a/ 35.0 a/ 55.0	f/ 30.0 f/ 31.3	h/ 17.05 h/ 10.3	j/ 3.5 j/ 3.4	m/14.0 -	20 100	0.05	0.127
10. СК ВК	b/ 40.0 b/ 65.0	f/ 50.0 f/ 18.7	h/ 7.5 h/ 12.2	j/ 2.5 j/ 4.1	- -	50 70	n/0.127	-
11. СК ВК	b/ 50.0 b/ 65.0	f/ 37.5 f/ 18.7	h/ 9.4 h/ 12.2	j/ 3.1 j/ 4.1	- -	40 70	q/0.063	o/0.152
12. СК ВК	c/ 45.0 c/ 65.0	f/ 43.8 f/ 18.7	h/ 8.4 h/ 12.2	j/ 2.8 j/ 4.1	- -	40 70	p/0.025	n/0.178
13. СК ВК	c/ 50.0 c/ 60.0	f/ 37.5 f/ 25.0	h/ 9.4 h/ 11.3	j/ 3.1 j/ 3.8	- -	40 80	q/0.05	o/0.152
14 одно- одный	a/ 53.8	Q 31.2	i/ 13.5	k/ 1.5	-	80	n/0.127	
15 одно- одный	d/ 55.0	f/ 31.3	h/ 10.3	j/ 3.4	-	120	q/0.025	o/0.165
16 СК ВК	c/ 50.0 c/ 60.0	f/ 44.4 f/ 33.33	- -	j/ 4.4,1/1.1 j/ 5.3,11.3	-	40 90	q/0.025	o/0.165
17 СК ВК	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/0.025	o/0.165

СК - свободный конец

ВК - внутренний конец

Таблица 3

Средний уровень концентрации соматропина в  
крови (нг/мл) в опыте со свиньями

Время (Дни)	Композиции по таблице 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	6.7	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	Вещество	
	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	Вещество 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

### 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 % 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 соматотропинов, соматомединов и ростовых факторов, включающих свиные, овечьи, конские, коровьи, птичьи и человеческие соматотропины, жир выбирают из группы, состоящей из 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 смесь.

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

4. Имплантат по п. 1, отличающийся тем, что покрытие является сополимером метакрилатного сложного эфира, содержащим от 1 до 20 % мас. этилцитрата или талька, а толщина покрытия составляет от 0.013 мм до 0.635 мм.

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.

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

7. Имплантат по п.2, отличающийся тем, что свиной соматотропин выбирают из группы, состоящей из E34 rpST, I122L + E34rpST и A6TS11R + E34rpST.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

---

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03