

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 426**

51 Int. Cl.:

|                   |           |
|-------------------|-----------|
| <b>A61K 38/08</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 38/17</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 38/18</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 38/19</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 38/20</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 38/21</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 38/22</b> | (2006.01) |
| <b>G01N 33/50</b> | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2006 PCT/US2006/001255**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.07.2006 WO06076588**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2006 E 06718342 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 1853293**

54 Título: **Timosina beta 4 para el tratamiento de la esclerosis múltiple**

30 Prioridad:

**13.01.2005 US 643307 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.06.2017**

73 Titular/es:

**REGENERX BIOPHARMACEUTICALS, INC.  
(100.0%)  
3 BETHESDA METRO CENTER, SUITE 630  
BETHESDA, MARYLAND 20814, US**

72 Inventor/es:

**GOLDSTEIN, ALLAN L. y  
FINKELSTEIN, JACK, JR.**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Luis Alfonso**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 619 426 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Timosina beta 4 para el tratamiento de la esclerosis múltiple

5 Sector de la invención

La presente invención se refiere al sector del tratamiento o la prevención del deterioro, lesión o daño a los tejidos, debidos a la esclerosis múltiple (EM).

10 Descripción de la técnica anterior

15 Las enfermedades neurodegenerativas, musculodegenerativas y neuromusculodegenerativas son enfermedades debilitantes que pueden destruir la memoria, las funciones cerebrales, las funciones musculares y otras funciones fisiológicas de un sujeto. Estas enfermedades pueden ser genéticas o el resultado de la exposición de un sujeto a factores ambientales, alimentos contaminados y similares. Entre estas enfermedades se pueden incluir la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple (EM), la enfermedad de Lou Gehrig (esclerosis lateral amiotrófica o ELA), la enfermedad de Parkinson, la atrofia muscular espinal (AME), la miastenia gravis, el autismo, la distrofia muscular, las encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET), incluida la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB), y similares.

20 Las distrofias musculares son trastornos genéticos caracterizados por una pérdida progresiva de masa muscular y una debilidad muscular que comienzan con cambios microscópicos en el músculo. A medida que los músculos se degeneran con el tiempo, la fuerza muscular de la persona disminuye.

25 La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una de un grupo de distrofias musculares caracterizadas por el aumento de volumen de los músculos. La DMD es uno de los tipos más comunes de distrofia muscular y se caracteriza por una rápida progresión de la degeneración muscular, que se produce en una etapa temprana de la vida. Todas estas distrofias están ligadas al cromosoma X y afectan principalmente a los varones; se estima que 1 de cada 3.500 niños en todo el mundo.

30 El gen de la DMD, que se encuentra en el cromosoma X, codifica una proteína de gran tamaño, la distrofina. Se requiere distrofina dentro de las células musculares para el soporte estructural; se cree que fortalece las células musculares mediante el anclaje de elementos del citoesqueleto interno a la membrana superficial. Sin ella, la membrana celular se vuelve permeable, por lo que los componentes extracelulares entran en la célula, aumentando la presión interna hasta que la célula muscular "explota" y muere. La respuesta inmune posterior puede añadir daños.

35 La distrofia muscular de Becker (DMB) es una versión mucho más suave de la DMD. Su aparición suele producirse en la adolescencia o la primera edad adulta, y el curso es más lento y mucho menos predecible que el de la DMD.

40 En los EE.UU., hay más de 84.000 pacientes con enfermedades degenerativas de tipo distrofia muscular.

45 Sigue existiendo la necesidad en la técnica de procedimientos de tratamiento para tratar, prevenir, inhibir o reducir el deterioro, lesión o daño a los tejidos, debidos a una enfermedad neurodegenerativa, musculodegenerativa o neuromusculodegenerativa, o para restaurar el tejido afectado negativamente por dicha enfermedad.

50 La presente invención satisface esta necesidad dando a conocer una composición para su utilización en un procedimiento de tratamiento o reducción del deterioro, lesión o daño a los tejidos debidos a la esclerosis múltiple, y la utilización de la composición en la fabricación de un medicamento para tratar o reducir el deterioro, lesión o daño a los tejidos debidos a la esclerosis múltiple.

Características de la invención

55 El objetivo de la presente invención es la utilización de una composición que comprende timosina beta 4 en la fabricación de un medicamento para tratar o reducir el deterioro, lesión o daño a los tejidos debidos a la esclerosis múltiple (EM), según se reivindica en la reivindicación 1.

60 Además, el objetivo de la presente invención es una composición que comprende timosina beta 4 para su utilización en un procedimiento de tratamiento o reducción del deterioro, lesión o daño a los tejidos debidos a la esclerosis múltiple (EM), según se reivindica en la reivindicación 8.

Las realizaciones de la presente invención se reivindican en las respectivas reivindicaciones dependientes.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

65 Sin quedar ligado a ninguna teoría específica, los péptidos secuestrantes de actina, tales como timosina beta 4 (Tβ4

o Tβ4) y otros agentes que incluyen péptidos o fragmentos de péptidos secuestrantes de actina que contienen la secuencia de aminoácidos LKKTET o LKKTNT, o variantes conservativas de las mismas, promueven la reversión o la prevención del deterioro, lesión o daño a los tejidos, debidos a una enfermedad neurodegenerativa, musculodegenerativa o neuromusculodegenerativa.

5 Inicialmente, se identificó a la timosina beta 4 como una proteína que está regulada al alza durante la migración y diferenciación de células endoteliales *in vitro*. La timosina beta 4 se aisló de manera original del timo y es un polipéptido ubicuo de 43 aminoácidos y 4,9 kDa identificado en una variedad de tejidos. Se han atribuido varias funciones a esta proteína, incluyendo un papel en la diferenciación y la migración de células endoteliales, la diferenciación de células T, el secuestro de actina, la vascularización y la cicatrización de heridas.

La presente invención es aplicable a la esclerosis múltiple. Esta enfermedad puede estar asociada a desórdenes inflamatorios.

15 De acuerdo con una realización, la presente invención es una composición para su utilización en un procedimiento de tratamiento para tratar o reducir el deterioro, lesión o daño a los tejidos, debidos a la esclerosis múltiple en un sujeto. El procedimiento comprende administrar a un sujeto que necesita este tratamiento una cantidad eficaz de una composición que comprende timosina β4. La composición puede comprender además un agente peptídico, que puede ser un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos LKKTET o LKKTNT, o una variante conservativa de las mismas, que tenga actividad inhibitoria de enfermedades neurodegenerativas, musculodegenerativas o neuromusculodegenerativas, isoformas, análogos o derivados de Tβ4, incluyendo KLKKTET, LKKTETQ, variantes N-terminales de Tβ4, variantes C-terminales de Tβ4 y antagonistas de Tβ4, Tβ4 oxidada o un agente antimicrobiano diferente de timosina beta 4 o Tβ4 oxidada.

25 Las composiciones que pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención incluyen agentes peptídicos tales como timosina β4 (Tβ4), e incluyen opcionalmente además agentes peptídicos tales como isoformas, análogos o derivados de Tβ4, incluyendo Tβ4 oxidada, variantes N-terminales de Tβ4, variantes C-terminales de Tβ4 y antagonistas de Tβ4, polipéptidos o fragmentos de péptido que comprenden la secuencia de aminoácidos LKKTET o consisten esencialmente en la misma o variantes conservativas de la misma, que tienen actividad inhibitoria de enfermedades neurodegenerativas, musculodegenerativas o neuromusculodegenerativas. La solicitud internacional WO00/06190 (No. de serie PCT/US99/17282) da a conocer isoformas de Tβ4, así como la secuencia de aminoácidos LKKTET y variantes conservativas de la misma. La solicitud internacional No. de serie PCT/GB99/00833 (WO99/49883) da a conocer timosina β4 oxidada. Aunque la presente invención se describe a continuación principalmente con respecto a la Tβ4, debe entenderse que la Tβ4 puede utilizarse en combinación con las secuencias de aminoácidos LKKTET o LKKTNT, péptidos y fragmentos que comprenden LKKTET o LKKTNT o que consisten esencialmente en las mismas, variantes conservativas de las mismas que tienen actividad inhibitoria de enfermedades neurodegenerativas, musculodegenerativas o neuromusculodegenerativas, y/o isoformas, análogos o derivados de Tβ4, incluyendo variantes N-terminales de Tβ4, variantes C-terminales de Tβ4 y antagonistas de Tβ4 o Tβ4 oxidada.

40 En una realización, la presente invención da a conocer una composición que comprende Tβ4 para su utilización en un procedimiento de tratamiento para tratar o reducir el deterioro, lesión o daño a los tejidos, debidos a la esclerosis múltiple, en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que necesita este tratamiento una cantidad eficaz de la composición. La composición puede, además, comprender un agente peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos LKKTET o LKKTNT, una variante conservadora del mismo, o un agente estimulante que estimula la producción de un péptido LKKTET o LKKTNT, o una variante conservativa de los mismos, en dicho tejido, con el fin de inhibir dicho deterioro, lesión o daño a los tejidos, debidos a la esclerosis múltiple.

50 En otra realización, la presente invención da a conocer la utilización de una composición en la producción de un medicamento para tratar o reducir el deterioro, lesión o daño a los tejidos, debidos a la esclerosis múltiple, en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que necesita este tratamiento una cantidad eficaz de la composición que comprende Tβ4. La composición puede, además, comprender un agente peptídico diferente de Tβ4 que comprende la secuencia de aminoácidos LKKTET o LKKTNT, una variante conservadora de la misma, o un agente estimulante que estimula la producción de un péptido LKKTET o LKKTNT, o una variante conservativa del mismo, en dicho tejido, con el fin de inhibir dicho deterioro, lesión o daño a los tejidos, debidos a la esclerosis múltiple. El procedimiento de tratamiento para tratar o reducir el deterioro, lesión o daño a los tejidos debidos a la esclerosis múltiple, en dicho sujeto, comprende poner en contacto el tejido con una cantidad eficaz de una composición que contiene Tβ4. Como ejemplos no limitantes, el tejido puede ser seleccionado entre tejido neural y/o muscular de dicho sujeto. La puesta en contacto puede ser de forma directa o sistémica. Entre los ejemplos de administración directa se incluyen, por ejemplo, poner en contacto el tejido, mediante aplicación directa o inhalación, con una solución, loción, pomada, gel, crema, pasta, aerosol, suspensión, dispersión, hidrogel, ungüento o aceite que comprende Tβ4. La administración sistémica incluye, por ejemplo, inyección intravenosa, intraperitoneal, intramuscular de una composición que contiene Tβ4, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua para inyección.

65

La T $\beta$ 4 y los agentes peptídicos que se pueden utilizar además de la T $\beta$ 4, tal como los que se describen en el presente documento, se pueden administrar en cualquier cantidad eficaz. Por ejemplo, un agente peptídico, tal como el que se describe en el presente documento, se puede administrar en dosis dentro del intervalo de, aproximadamente, 0,0001 a 1.000.000 microgramos, más preferentemente, en cantidades dentro del intervalo de, aproximadamente, 0,1-5.000 microgramos, de la manera más preferente, dentro del intervalo de, aproximadamente, 1 a 30 microgramos.

Una composición para su utilización de acuerdo con la presente invención puede administrarse diariamente, cada dos días, cada dos semanas, cada dos meses, etc., con una sola aplicación o múltiples aplicaciones por día de administración, tal como una aplicación 2, 3, 4 o más veces por día de administración.

Se han identificado muchas isoformas de T $\beta$ 4 y tienen, aproximadamente, el 70%, o aproximadamente, el 75%, o aproximadamente, el 80% o más de homología con la secuencia de aminoácidos conocida de T $\beta$ 4. Estas isoformas incluyen, por ejemplo, T $\beta$ 4, T $\beta$ 9, T $\beta$ 10, T $\beta$ 11, T $\beta$ 12, T $\beta$ 13, T $\beta$ 14 y T $\beta$ 15. De manera similar a la T $\beta$ 4, las isoformas T $\beta$ 10 y T $\beta$ 15 han demostrado que secuestran actina. T $\beta$ 4, T $\beta$ 10 y T $\beta$ 15, así como estas otras isoformas, comparten una secuencia de aminoácidos, LKKTET o LKKTNT, que parece estar implicada en la mediación del secuestro o unión a actina. Aunque no se desea quedar ligado por ninguna teoría particular, la actividad de los agentes peptídicos, tal como los que se describen en el presente documento, puede deberse, al menos en parte, a la actividad anti-inflamatoria de estos agentes. La T $\beta$ 4 puede además modular la polimerización de actina (por ejemplo, las timosinas parecen despolimerizar la actina F secuestrando actina G libre). La capacidad de la T $\beta$ 4 para modular la polimerización de la actina puede ser debida a su capacidad para unirse o secuestrar actina mediante la secuencia LKKTET o LKKTNT. De este modo, al igual que con la T $\beta$ 4, otras proteínas que son antiinflamatorias y/o que se unen o secuestran actina, o que modulan la polimerización de actina, incluyendo isoformas de T $\beta$ 4 que tienen la secuencia de aminoácidos LKKTET o LKKTNT, es probable que sean efectivas, solas o en combinación con T $\beta$ 4, tal como se expone en el presente documento.

Los agentes peptídicos, tales como los que se describen en el presente documento, pueden prevenir y/o limitar la muerte apoptótica de células y tejidos del cerebro y otras células y tejidos neurovasculares mediante la regulación al alza de enzimas metabólicas y de señalización, tales como la ruta de la fosfatidilinositol 3-quinasa (P13-K)/Akt (proteína quinasa  $\beta$ ). La regulación al alza de (P13-K)/Akt y, aguas abajo, de Bad fosforilada y quinasa de supervivencia Akt rica en prolina, protege a las células neuronales. Además, los agentes peptídicos, tales como los que se describen en el presente documento, tales como T $\beta$ 4 e isoformas de T $\beta$ 4 o formas oxidadas de T $\beta$ 4, en virtud de su capacidad para regular a la baja las citoquinas inflamatorias, tales como IL-18, y quimiocinas, tales como IL-8, y enzimas, tales como caspasa 2, 3, 8 y 9, protegen las células neuronales y facilitan la curación del tejido nervioso.

Los agentes peptídicos, tales como los que se describen en el presente documento, pueden disminuir la actividad inflamatoria de las quimiocinas, las citocinas y la caspasa.

Los agentes peptídicos, tales como los que se describen en el presente documento, pueden prevenir la neurotoxicidad en el cerebro y la médula espinal mediante la prevención de la neurotoxicidad inducida por glutamato. La liberación incontrolada de glutamato, un neurotransmisor excitador, en el cerebro y los tejidos nerviosos dañados es un mediador primario de disfunción mitocondrial y los mecanismos de energía de la célula que da lugar a varias reacciones inflamatorias, señales tróficas alteradas de estrés mecánico y muerte de las células y los tejidos nerviosos afectados.

De este modo, los péptidos LKKTET o LKKTNT conocidos, tales como los que se describen en el presente documento, incluyendo isoformas de T $\beta$ 4, tales como T $\beta$ 4<sup>ala</sup>, T $\beta$ 9, T $\beta$ 10, T $\beta$ 11, T $\beta$ 12, T $\beta$ 13, T $\beta$ 14 y T $\beta$ 15, así como isoformas de T $\beta$ 4 aún no identificadas, serán útiles en un procedimiento de tratamiento o reducción del deterioro, lesión o daño a los tejidos, debidos a la esclerosis múltiple, incluyendo un procedimiento practicado en un sujeto. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden T $\beta$ 4, para la utilización dada a conocer en el presente documento, pueden comprender además las isoformas de T $\beta$ 4 T $\beta$ 4<sup>ala</sup>, T $\beta$ 9, T $\beta$ 10, T $\beta$ 11, T $\beta$ 12, T $\beta$ 13, T $\beta$ 14 y T $\beta$ 15, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, otros agentes o proteínas que tienen actividad antiinflamatoria y/o capacidad de secuestro o de unión de actina, o que pueden movilizar la actina o modular la polimerización de la actina, tal como se demuestra en un ensayo adecuado de secuestro, unión, movilización o polimerización, o se identifica por la presencia de una secuencia de aminoácidos que media la unión de la actina, tal como LKKTET o LKKTNT. Estas proteínas pueden incluir gelsolina, proteína de unión a vitamina D (DBP), profilina, cofilina, depactina, Dnase1, vilina, fragmina, severina, proteína protectora, actinina  $\beta$  y acumentina, por ejemplo. Las composiciones farmacéuticas para la utilización dada a conocer en el presente documento pueden comprender, además de T $\beta$ 4, gelsolina, proteína de unión a vitamina D (DBP), profilina, cofilina, depactina, Dnase1, vilina, fragmina, severina, proteína protectora, actinina  $\beta$  y acumentina, tal como se expone en el presente documento. De este modo, una composición que comprende T $\beta$ 4 para la utilización dada a conocer en el presente documento puede incluir además un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos LKKTET o LKKTNT y variantes conservativas de las mismas.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "variante conservativa" o las variaciones gramaticales de la misma indican la sustitución de un residuo de aminoácido por otro residuo biológicamente similar. Entre los ejemplos de variaciones conservativas se incluyen la sustitución de un residuo hidrofóbico, tal como isoleucina, valina, leucina o metionina por otro, la sustitución de un residuo polar por otro, tal como la sustitución de arginina por lisina, ácido glutámico por ácido aspártico, o glutamina por asparagina, y similares.

La T $\beta$ 4 se ha localizado en una serie de tipos de tejidos y células y, de este modo, los agentes que estimulan la producción de un péptido LKKTET o LKKTNT tales como T $\beta$ 4 u otro agente peptídico, tal como los que se describen en el presente documento, se puede añadir a una composición para la utilización reivindicada de efectuar la producción de un agente peptídico desde un tejido y/o una célula. Estos agentes estimulantes pueden incluir miembros de la familia de los factores de crecimiento, tales como factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-1), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), timosina  $\beta$ 1 (T $\beta$ 1) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Más preferentemente, el agente estimulante es el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) u otros miembros de la superfamilia TGF- $\beta$ .

De acuerdo con la presente divulgación, los sujetos son tratados con la composición que comprende T $\beta$ 4, en la que la composición puede comprender además un agente estimulante que estimula la producción en el sujeto de un agente peptídico, tal como se define en el presente documento. Además, se pueden añadir junto con una T $\beta$ 4 otros agentes que ayudan en la reducción del deterioro, lesión o daño a los tejidos debido a una enfermedad neurodegenerativa, musculodegenerativa o neuromusculodegenerativa, o restauran el tejido afectado de forma adversa por dicha enfermedad. Por ejemplo, y sin que constituya limitación, se puede añadir solo o en combinación un agente peptídico tal como los que se describen en el presente documento combinado con uno o más de los siguientes agentes: antibióticos, VEGF, KGF, FGF, PDGF, TGF- $\beta$ , IGF-1, IGF-2, IL-1, protimosina  $\beta$  y/o timosina  $\beta$ 1 en una cantidad eficaz.

La composición farmacéutica que comprende T $\beta$ 4 para la utilización dada a conocer en el presente documento puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente peptídico adicional, tal como los que se describen en el presente documento, en un vehículo farmacéuticamente aceptable. La dosificación efectiva del reactivo, la formulación o la composición que proporciona el tratamiento puede depender de muchos factores, incluyendo el tamaño y la salud de un sujeto. Sin embargo, las personas técnicas en la materia pueden utilizar las enseñanzas que describen los procedimientos y las técnicas para determinar las dosis clínicas, tal como se dan a conocer en el documento WO 00/06190 (PCT/US99/17282), anterior, y las referencias citadas en el mismo, para determinar la dosificación apropiada para su utilización.

Las formulaciones adecuadas pueden incluir T $\beta$ 4 a una concentración dentro del intervalo de, aproximadamente, el 0,001-50% en peso, más preferentemente, dentro del intervalo de, aproximadamente, 0,01-0,1% en peso, de manera más preferente de, aproximadamente, el 0,05% en peso.

Los enfoques terapéuticos descritos en el presente documento implican diferentes rutas de administración o suministro de T $\beta$ 4, incluyendo cualquier técnica de administración convencional (por ejemplo, sin que constituya limitación, la administración directa, inyección local, inhalación o administración sistémica), a un sujeto. Los procedimientos y composiciones que utilizan o que contienen T $\beta$ 4 pueden formularse en composiciones farmacéuticas mediante la mezcla con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos.

La composición para la utilización dada a conocer en el presente documento puede incluir, además, anticuerpos que interactúan con un agente peptídico, tal como los que se describen en el presente documento, o que lo potencian o lo inhiben. Son adecuados anticuerpos que consisten esencialmente en anticuerpos monoclonales agrupados con diferentes especificidades epitópicas, así como preparaciones de anticuerpos monoclonales distintos. Los anticuerpos monoclonales se producen a partir de fragmentos de proteína que contienen el antígeno mediante procedimientos bien conocidos por los técnicos en la materia, tal como se describe en el documento WO 00/06190 (PCT/US99/17282), anterior. El término anticuerpo, tal como se utiliza en la presente invención, se entiende que incluye anticuerpos monoclonales y policlonales.

Además, se da a conocer un procedimiento de tratamiento de un sujeto mediante la administración de una cantidad eficaz de un agente estimulante que modula la expresión de genes. El término "modular" se refiere a la inhibición o la supresión de la expresión cuando un agente peptídico, tal como los que se describen en el presente documento, se sobreexpresa, y la inducción de la expresión cuando un agente peptídico, tal como los que se describen en el presente documento, se infraexpresa. La expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de agente estimulante que es eficaz en la modulación de la expresión génica de un agente peptídico, tal como los que se describen en el presente documento, lo que da como resultado la reducción de los síntomas de deterioro, lesión o daño a los tejidos, debidos a la esclerosis múltiple. Un agente estimulante que modula la expresión génica de un agente peptídico, tal como los que se describen en el presente documento, puede ser un polinucleótido, por ejemplo. El polinucleótido puede ser un polinucleótido antisentido, un agente de triple cadena o una ribozima. Por ejemplo, se puede utilizar un

polinucleótido antisentido dirigido a la región estructural del gen o a la región promotora de un agente peptídico, tal como los que se describen en el presente documento. El agente estimulante que modula la expresión génica de un agente peptídico, tal como los que se describen en el presente documento, también puede ser un ARN pequeño de interferencia (ARNpi).

5 Además, se da a conocer un procedimiento para la utilización de compuestos que modulan la actividad de un agente peptídico, tal como los que se describen en el presente documento. Entre los compuestos que afectan a la actividad de un agente peptídico, tal como los que se describen en el presente documento (por ejemplo, antagonistas y agonistas) se incluyen péptidos, peptidomiméticos, polipéptidos, compuestos químicos, minerales, tales como del  
10 zinc, y agentes biológicos.

Un procedimiento para la detección de un agente estimulante, tal como los que se definen en el presente documento, comprende poner en contacto un tejido que muestra una enfermedad neurodegenerativa, musculodegenerativa, y/o neuromusculodegenerativa, con un compuesto candidato; y medir la actividad en dicho  
15 tejido de un péptido LKKTET o LKKTNT, en el que un aumento de la actividad de dicho péptido en dicho tejido, en comparación con un nivel de actividad de dicho péptido en un tejido correspondiente que carece de dicho compuesto candidato, indica que dicho compuesto es capaz de inducir dicho agente estimulante.

LISTADO DE SECUENCIAS

20 <110> Regenerx Biopharmaceuticals, Inc.

<120> Procedimiento de tratamiento o prevención del deterioro, lesión o daño a los tejidos, debidos a una enfermedad neurodegenerativa, musculodegenerativa o neuromusculodegenerativa, o para restaurar el tejido  
25 afectado negativamente por dicha enfermedad

<130> K 70 562/7 Kr-ns

30 <140> PCT/US2006/001255  
<141> 2006-01-13

<150> US 60/643.307  
<151> 2005-01-13

35 <160> 4

<170> versión de Patente 3.3

40 <210> 1  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> humano, rata, ratón, gato, ternera, cerdo, oveja, caballo, pollo, geco, *Xenopus laevis*, trucha arco iris, perca, ballena, venera, erizo de mar

45 <400> 1

Leu Lys Lys Thr Glu Thr  
1 5

50 <210> 2  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> humano, rata

55 <400> 2

Leu Lys Lys Thr Asn Thr  
1 5

60 <210> 3  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> humano, rata, ratón, gato, ternera, cerdo, oveja, caballo, pollo, geco, *Xenopus laevis*, trucha arco iris, perca, ballena, venera, erizo de mar

ES 2 619 426 T3

<400> 3

Lys Leu Lys Lys Thr Glu Thr  
1 . 5

5

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

10 <213> humano, rata, ratón, gato, ternera, cerdo, oveja, caballo, pollo, geco,  
*Xenopus laevis*, trucha arco iris, perca, ballena, venera, erizo de mar

<400> 4

Leu Lys Lys Thr Glu Thr Gln  
1 5

15

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Utilización de una composición que comprende timosina  $\beta$ 4 en la fabricación de un medicamento para tratar o reducir el deterioro, lesión o daño a los tejidos debidos a la esclerosis múltiple (EM).
2. Utilización, según la reivindicación 1, en la que dicha timosina  $\beta$ 4 está en una dosificación dentro del intervalo de, aproximadamente, 1-30 microgramos.
- 10 3. Utilización, según la reivindicación 1, en la que dicha timosina  $\beta$ 4 es para administración directa, o para administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, por inhalación, transdérmica u oral.
4. Utilización, según la reivindicación 1, en la que dicha composición es para administración sistémica.
- 15 5. Utilización, según la reivindicación 1, en la que dicha composición es para administración directa.
6. Utilización, según la reivindicación 1, en la que dicho medicamento está en forma de solución, gel, crema, pasta, loción, aerosol, suspensión, dispersión, pomada, hidrogel o ungüento.
- 20 7. Utilización, según la reivindicación 1, en la que dicha timosina  $\beta$ 4 es un polipéptido recombinante o sintético.
8. Composición que comprende timosina  $\beta$ 4 para su utilización en un procedimiento de tratamiento o reducción del deterioro, lesión o daño a los tejidos debidos a la esclerosis múltiple (EM).
- 25 9. Composición para la utilización, según la reivindicación 8, en la que dicha timosina  $\beta$ 4 está en una dosificación dentro del intervalo de, aproximadamente, 1-30 microgramos.
- 30 10. Composición para la utilización, según la reivindicación 8, en la que dicha timosina  $\beta$ 4 es para administración directa, o para administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, por inhalación, transdérmica u oral.
11. Composición para la utilización, según la reivindicación 8, en la que dicha composición es para administración sistémica.
- 35 12. Composición para la utilización, según la reivindicación 8, en la que dicha composición es para administración directa.
13. Composición para la utilización, según la reivindicación 8, en la que dicha composición está en forma de solución, gel, crema, pasta, loción, aerosol, suspensión, dispersión, pomada, hidrogel o ungüento.
- 40 14. Composición para la utilización, según la reivindicación 8, en la que dicha timosina  $\beta$ 4 es un polipéptido recombinante o sintético.