

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 228**

51 Int. Cl.:

A61K 38/24 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2010 PCT/US2010/028839**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.09.2010 WO10111598**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2010 E 10756916 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2411036**

54 Título: **Timosina beta 4 para su utilización en el tratamiento de una lesión neural**

30 Prioridad:

26.03.2009 US 163556 P

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

02.08.2017

73 Titular/es:

**HENRY FORD HEALTH SYSTEM (100.0%)
1 Ford Place
Detroit, MI 48202, US**

72 Inventor/es:

**CHOPP, MICHAEL;
ZHANG, ZHENGANG y
MORRIS, DANIEL C.**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 628 228 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 su utilización en el tratamiento de una lesión neural

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

1. Sector de la invención

10 La presente invención se refiere a oligodendrogénesis. En particular, la presente invención se refiere a timosina β 4 para su utilización en un procedimiento de tratamiento de una lesión neural mediante mielinización de las neuronas dañadas.

2. Antecedentes de la técnica

15 El accidente cerebrovascular es la principal causa de morbilidad y discapacidad. Normalmente se produce la recuperación neurológica funcional de un accidente cerebrovascular, pero a menudo es incompleta. La recuperación funcional después de un accidente cerebrovascular puede estar relacionada con la remodelación del cerebro dañado, que incluye la angiogénesis y la neurogénesis cerebral. El deterioro neurológico también se produce en otras diversas enfermedades. La oclusión repentina de una arteria cerebral induce un deterioro neurológico grave, mientras que la desmielinización de los axones de la esclerosis múltiple provoca un deterioro insidioso y cruel de la función neurológica. Por lo tanto, la forma de inducir la plasticidad axonal y la oligodendrogénesis y de estimular la recuperación funcional después de una lesión neuronal son áreas de gran interés.

25 La timosina β 4 es un péptido que se ha demostrado que estimula la migración de los cardiomiocitos y la supervivencia en ratones con infarto de miocardio isquémico. Además, se ha demostrado que la timosina β 4 regula la vasculogénesis, la angiogénesis y la arteriogénesis en el miocardio cardíaco murino posnatal y adulto.

Mientras que se ha demostrado que la timosina β 4 es eficaz en la cicatrización de heridas y la supervivencia de los cardiomiocitos, no hay signos ni sugerencia de que tenga algún efecto sobre la esclerosis múltiple.

30 Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de un tratamiento para la esclerosis múltiple, así como un tratamiento para la lesión neural y la enfermedad neurodegenerativa.

35 CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

La materia objeto de la presente invención es la timosina β 4 para su utilización en un procedimiento de tratamiento de una lesión neural mediante mielinización de neuronas dañadas, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita de la misma una cantidad farmacéuticamente eficaz de timosina β 4 a fin de mielinizar dichas neuronas dañadas, como se reivindica en la reivindicación 1. Las realizaciones de la presente invención se reivindican en las reivindicaciones dependientes.

40 En el presente documento se describe un procedimiento de mielinización de neuronas dañadas mediante la administración de timosina β 4, estimulando la migración y diferenciación de células progenitoras de oligodendrocitos y la diferenciación de las células progenitoras de oligodendrocitos en oligodendrocitos maduros, y haciendo que los oligodendrocitos mielinicen los axones dañados.

Además, en el presente documento se describe un procedimiento de proliferación de células progenitoras neurales mediante la administración de timosina β 4.

50 En el presente documento se describe también un procedimiento de tratamiento de la lesión neural, incluyendo las etapas de administrar timosina β 4.

55 En el presente documento se describe adicionalmente un procedimiento de tratamiento de la esclerosis múltiple, incluyendo las etapas de administrar timosina β 4, mejorando el resultado neurológico funcional, y el tratamiento de la esclerosis múltiple.

60 En el presente documento se describe adicionalmente un procedimiento de tratamiento de la enfermedad neurodegenerativa, incluyendo las etapas de administrar timosina β 4, y de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

Otras ventajas de la presente invención se apreciarán fácilmente cuando la misma se entienda mejor mediante referencia a la siguiente descripción detallada, cuando se considera en conexión con los dibujos adjuntos.

65

La figura 1 es un gráfico de los resultados ensayo de retirada de adhesivo (un ensayo conductual) después de la oclusión de la arteria cerebral media derecha embólica (MCAo). El efecto general del tratamiento ($p < 0,01$; $n = 18$). Efecto del punto temporal individual ($*p < 0,05$).

5 La figura 2 es un gráfico que muestra los datos para la puntuación de gravedad neurológica (NSS) después de MCAo. El efecto general del tratamiento ($p < 0,01$; $n = 18$). Efecto del punto temporal individual ($*p < 0,05$).

La figura 3 es un gráfico de barras que muestra el volumen de la lesión en los grupos de control y de ensayo en un modelo de accidente cerebrovascular embólico. $n = 18$; $p < 0,05$.

10 La figura 4 es un gráfico de barras que muestra el número de axones mielinizados en los grupos control y de ensayo mediante tinción de Bielschowsky y Luxol Fast Blue en un modelo de accidente cerebrovascular embólico ($n = 18$; $* p < 0,05$).

15 La figura 5 es un gráfico de barras que da a conocer datos para CNPasa (un marcador de los oligodendrocitos maduros) en los grupos de control y de ensayo en un modelo de accidente cerebrovascular embólico ($n = 18$; $* p < 0,05$).

20 La figura 6 es un gráfico de barras que da a conocer datos de cantidades de NF-H (un marcador de axones) para los grupos de control y de ensayo en un modelo de accidente cerebrovascular embólico ($n = 18$; $* p < 0,05$).

La figura 7 es un gráfico de barras que da a conocer datos de cantidades de células NG-2+ (un marcador de células progenitoras de oligodendrocitos) para los grupos de control y de ensayo en un modelo de accidente cerebrovascular embólico ($n = 18$; $* p < 0,05$).

25 La figura 8 es un gráfico de barras que da a conocer datos de cantidades de células BrdU+ (un marcador de células en división) para los grupos de control y de ensayo en un modelo de accidente cerebrovascular embólico.

30 La figura 9 es un gráfico de la puntuación neurológica funcional para los grupos de ratones de control y de ensayo después de EAE (encefalomielitis autoinmune experimental) ($n = 21$). Recuperación de puntuación neurología relativa, $p < 0,01$.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERENTES

35 La presente invención se define en las reivindicaciones.

En el presente documento se describen procedimientos para mejorar el resultado neurológico funcional después de la aparición de enfermedades neurológicas, tales como accidente cerebrovascular y esclerosis múltiple, mediante la administración de timosina $\beta 4$.

40 La timosina es una proteína de unión a actina. Las β -timosinas son un subgrupo de timosina que son los reguladores primarios de la actina no polimerizada. Las β -timosinas mantienen la pequeña reserva citoplásmica de monómeros G-actina libre necesarios para la rápida elongación del filamento y permiten el flujo de monómeros entre la reserva de timosina unida y F-actina. La timosina $\beta 4$ es la forma más frecuente de β -timosina y secuestra G-actina, de modo que previene la polimerización.

Más específicamente, la timosina $\beta 4$ se administra a un paciente que sufre un accidente cerebrovascular después de que se ha producido el accidente cerebrovascular con el fin de tratar el accidente cerebrovascular. La timosina $\beta 4$ se puede administrar justo después de producirse el accidente cerebrovascular. Como alternativa, la administración puede llevarse a cabo 24 horas o más después de que se ha producido el accidente cerebrovascular. La timosina $\beta 4$ produce efectos restauradores bastante después de que haya producido el daño cerebral. La timosina $\beta 4$ aumenta la proliferación y la diferenciación de células progenitoras de oligodendrocitos, que posteriormente mieliniza los axones lesionados. Esto mejora la función neurológica después del accidente cerebrovascular.

55 Más específicamente, la timosina $\beta 4$ desplaza las células progenitoras de oligodendrocitos a fenotipos de oligodendrocitos más maduros. En otras palabras, la timosina $\beta 4$ estimula la migración de células progenitoras de oligodendrocitos, seguida de la diferenciación de los oligodendrocitos maduros en el sitio de la lesión neuronal. Estos oligodendrocitos maduros producen mielina, que aísla los axones y mejora la transmisión del impulso nervioso. Por lo tanto, los oligodendrocitos funcionan maduros como estimulantes de la regeneración y/o remodelación nerviosa en el cerebro y otros lugares donde se ha producido daño nervioso. Además, también puede haber un papel separado para las células progenitoras de oligodendrocitos en la estimulación de la recuperación, independiente de su diferenciación en oligodendrocitos maduros y la posterior mielinización de los axones. Por tanto, la presente invención incluye la mielinización de los axones dañados mediante la administración de timosina $\beta 4$, estimulando la migración y proliferación de células progenitoras de oligodendrocitos y la diferenciación de las células progenitoras de oligodendrocitos en oligodendrocitos maduros, y haciendo que los oligodendrocitos mielinicen los axones dañados.

Las células progenitoras neurales se pueden proliferar mediante la administración de timosina β 4. Las células progenitoras neurales generan varios tipos de células neurales, tales como, pero sin limitaciones a las mismas, neuronas y glía. El ejemplo 1 y la figura 8 muestran que se detectaban nuevas células progenitoras neurales con tinción con BrdU después de la administración de timosina β 4. El tratamiento de ratas con accidente cerebrovascular embólico con timosina β 4 demostró un aumento relativo del 42% en la expresión de BrdU en el cuerpo estriado o regiones mielinizadas del cerebro de rata. El aumento en la expresión BrdU refleja la síntesis de ADN y la proliferación celular. El aumento de la proliferación celular en el cerebro no es un hallazgo característico en el cerebro adulto normal. Este hallazgo, junto con un aumento significativo en CNP (11%), un marcador de oligodendrocitos maduros, y NG-2 (47%), un marcador de oligodendrocitos inmaduros, es único en cuanto a que parece que hay un cambio de las células progenitoras neurales a células oligoprogenitoras y oligodendrocitos maduros. Este proceso de remielinización contribuye a la recuperación funcional neurológica significativa que se observa en las ratas con tratamiento con timosina beta-4. En otras palabras, mediante la estimulación de las células progenitoras neurales con timosina β 4, se pueden producir tipos más maduros de las células neurales que pueden sustituir a las células neurales dañadas, tratando de este modo con eficacia afecciones en las que hay presentes células neurales dañadas.

Una lesión neural puede tratarse mediante la administración de timosina β 4 a un paciente que sufre la lesión neural. Cualquier lesión neural puede tratarse, tal como la lesión cerebral traumática (TBI). La timosina β 4 funciona de la manera descrita anteriormente para reparar las neuronas lesionadas o dañadas.

La timosina β 4 también se puede administrar a un paciente que sufre esclerosis múltiple. La administración al paciente puede producirse en cualquier etapa de la enfermedad. En la esclerosis múltiple, el sistema inmunológico ataca al sistema nervioso central y demieliniza las neuronas. A través de la proliferación y diferenciación de los oligodendrocitos y la mielinización de los axones dañados, la timosina β 4 esencialmente invierte los efectos de la esclerosis múltiple, lo que permite a los pacientes a recuperar la comunicación nerviosa. Por lo tanto, un ejemplo de la presente divulgación que comprende la presente invención da a conocer timosina β 4 para su utilización en un procedimiento de tratamiento de la esclerosis múltiple.

La timosina β 4 también se administra para tratar enfermedades neurodegenerativas en general, no limitado a la esclerosis múltiple. Las enfermedades neurodegenerativas son causadas por la degeneración de las neuronas como un todo o degeneración de la vaina de mielina. Entre los ejemplos se incluyen, pero no se limitan a los mismos, alcoholismo, enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia telangiectasia, enfermedad de Batten, encefalopatía espongiiforme bovina, enfermedad de Canavan, síndrome de Cockayne, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, degeneración lobular frontotemporal, enfermedad de Huntington, demencia asociada al VIH, enfermedad de Kennedy, enfermedad de Krabbe, demencia con cuerpos de Lewy, neuroborreliosis, enfermedad de Machado-Joseph, narcolepsia, enfermedad de Niemann Pick, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de Pick, esclerosis lateral primaria, enfermedades priónicas, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Refsum, enfermedad de Sandhoffs, enfermedad de Schilder, degeneración combinada subaguda de la médula espinal, ataxia espinocerebelar, atrofia muscular espinal, enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski, y tabes dorsal.

Los procedimientos descritos en el presente documento son útiles para el tratamiento de muchas formas diferentes de lesión neural y enfermedad neurodegenerativa, incluyendo accidente cerebrovascular y esclerosis múltiple. El mecanismo de acción de la timosina β 4 está relacionado con la proliferación de células progenitoras neurales adultas y la diferenciación a oligodendrocitos y la posterior mielinización de los axones dañados. Además, se puede utilizar timosina β 4 para tratar el accidente cerebrovascular 24 horas o más después del inicio.

La timosina β 4 es capaz de tratar el accidente cerebrovascular e, inesperadamente, la lesión neural y la enfermedad neurodegenerativa después de que se han producido. La timosina β 4 actúa como agente neurorestaurador cuando se administra 24 horas o menos después de la aparición de accidente cerebrovascular en un mecanismo de remodelación axonal. En el presente documento se demuestra que la mejora en la función y la oligodendrogénesis se produce mediante el mecanismo único de la migración y la diferenciación de oligodendrocitos.

Los modelos animales utilizados en el ejemplo siguiente son modelos estándar para el accidente cerebrovascular y la esclerosis múltiple. Los datos obtenidos de los experimentos con animales son directamente aplicables a los seres humanos. Por lo tanto, la administración de la timosina β 4 mejora el resultado neurológico de los seres humanos.

En la presente invención, la timosina β 4 (T β 4) se administra y se dosifica de acuerdo con la buena práctica médica, teniendo en cuenta el estado clínico del paciente individual, el sitio y la vía de administración, la programación de la administración, la edad del paciente, el sexo, el peso corporal y otros factores conocidos por los médicos. La "cantidad farmacéuticamente eficaz" para los fines del presente documento se determina de este modo mediante consideraciones tales como las conocidas en la materia. La cantidad debe ser eficaz para conseguir una mejora incluyendo, pero sin limitaciones, una tasa de supervivencia mejorada o una recuperación más rápida, o mejora o eliminación de los síntomas y otros indicadores como se seleccionan como medidas apropiadas por los expertos en la materia.

En realizaciones de la presente invención, la T β 4 se puede administrar de varias maneras. Cabe señalar que se puede administrar como el compuesto y se puede administrar sola o como principio activo en combinación con excipientes, diluyentes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos se pueden administrar por vía oral, subcutánea o parenteral, incluyendo la administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intraamigdalina e intranasal, así como técnicas intratecales y de infusión. Los implantes de los compuestos son también útiles. El paciente que se está tratando es un animal de sangre caliente y, en particular, mamíferos, incluyendo el ser humano. Los excipientes, diluyentes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables, así como los vehículos de implantes, se refieren, generalmente, a cargas, diluyentes o material de encapsulación sólidos o líquidos inertes y no tóxicos que no reaccionan con los principios activos utilizados en la presente invención. Las dosis pueden ser dosis únicas o dosis múltiples durante un período de varios días. El tratamiento generalmente tiene una duración proporcional a la duración del proceso de la enfermedad y la eficacia del fármaco y la especie del paciente que se está tratando.

Cuando se administra T β 4 por vía parenteral, generalmente se formulará en una forma inyectable de monodosis (solución, suspensión, emulsión). Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para inyección incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante la utilización de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante la utilización de surfactantes. También se pueden utilizar vehículos no acuosos, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de girasol o aceite de cacahuete, y ésteres, tales como miristato de isopropilo, como sistemas de disolventes para composiciones de compuestos. Además, se pueden añadir diversos aditivos que aumenten la estabilidad, la esterilidad y la isotonicidad de las composiciones, incluyendo conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes y tampones. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. En muchos casos, será deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede efectuar mediante la utilización de agentes retardantes de la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina. Según la presente invención, sin embargo, cualquier vehículo, diluyente o aditivo utilizado tendría que ser compatible con los compuestos.

Se pueden preparar soluciones inyectables estériles mediante la incorporación de los compuestos utilizados en la práctica de la presente invención en la cantidad requerida del disolvente apropiado con varios de los otros ingredientes, según se desee.

Una formulación farmacológica que incluye T β 4 para su utilización en un procedimiento de tratamiento de una lesión neural mediante mielinización de las neuronas dañadas se pueden administrar al paciente en una formulación inyectable que contiene cualquier excipiente compatible, tales como diversos vehículos, adyuvantes, aditivos y diluyentes; o los compuestos utilizados en la presente invención se pueden administrar por vía parenteral al paciente en forma de implantes subcutáneos de liberación lenta o sistemas de administración dirigida, tales como anticuerpos monoclonales, administración vectorizada, iontoforesis, matrices poliméricas, liposomas y microsferas. Entre los ejemplos de sistemas de administración útiles en la presente invención se incluyen los descritos en, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos no. 5.225.182; 5.169.383; 5.167.616; 4.959.217; 4.925.678; 4.487.603; 4.486.194; 4.447.233; 4.447.224; 4.439.196; y 4.475.196. Muchos otros de estos implantes, sistemas de administración y módulos son bien conocidos por los expertos en la materia.

La presente invención se describe adicionalmente con detalle por referencia a los siguientes ejemplos experimentales. Estos ejemplos se dan a conocer con fines ilustrativos solamente y no se pretende que sean limitantes, a menos que se especifique lo contrario. Por lo tanto, la presente invención no debería interpretarse en modo alguno como limitada a los siguientes ejemplos, sino más bien interpretarse que abarcar cualquiera y todas las variaciones que se hacen evidentes como resultado de la enseñanza dada a conocer en el presente documento.

EJEMPLOS

Procedimientos

La eficacia del tratamiento con timosina β 4 se analizó en ratas con accidente cerebrovascular (oclusión de la arteria cerebral media (MCAo) y en ratones con encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) (un modelo *in vivo* bien establecido de esclerosis múltiple). Se trató tanto las ratas con accidente cerebrovascular como los ratones con EAE con 6 mg/kg de timosina β 4 por vía intraperitoneal (i.p.) en un volumen de 0,3 ml veinticuatro horas después del accidente cerebrovascular o después del día de la inmunización en el modelo de EAE y, después, cada tres días (6 mg/kg i.p.) para cuatro dosis adicionales. Se administró (i.p.) un volumen igual de solución salina a un grupo de ratas

5 con accidente cerebrovascular ya ratones con EAE como control. Se administró (i.p.) bromodesoxiuridina (BrdU; 100 mg/kg) al día durante siete días, iniciado 24 horas después de MCAo para marcar las células en proliferación. Se realizaron pruebas de comportamiento (prueba de adhesivo extraíble y NSS (puntuación de gravedad neurológica)) inmediatamente antes del tratamiento y los días 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, y 56 días después de la MCAo y hasta 30 días en el modelo de ratón con EAE. Se sacrificó a todas las ratas 56 días después de la MCAo; se sacrificó a los ratones con EAE a los 30 días.

Resultados

10 Se observó una mejoría funcional significativa, medida mediante una serie de pruebas de comportamiento a partir de 21 días después del inicio del accidente cerebrovascular, (figura 1-2, $p < 0,05$). Los volúmenes de lesión del infarto del modelo de accidente cerebrovascular embólico fueron similares en ambos grupos tratados y de control (figura 3, $p < 0,05$). El número de axones mielinizados (figura 4, $p < 0,05$) y el número de progenitores de oligodendrocitos y oligodendrocitos maduros (figuras 5-7, $p < 0,05$) se incrementaron en el grupo tratado con timosina $\beta 4$ después de la
15 MCAo. Es más, la proliferación celular también se incrementó en este modelo después del tratamiento con timosina $\beta 4$, como se pone de manifiesto mediante el aumento de la expresión de BrdU y el aumento del número de células inmunorreactivas a BrdU (figura 8, $p < 0,05$).

20 Los resultados del modelo de ratón con EAE demostraron una mejoría sólida en la puntuación neurológica funcional para los ratones tratados con timosina $\beta 4$ en comparación con el control. Véase la figura 9 ($p < 0,01$).

Conclusiones

25 El tratamiento con timosina $\beta 4$ mejoró el resultado neurológico funcional, tanto en un modelo de accidente cerebrovascular embólico en rata como en un modelo de esclerosis múltiple en ratón. Los mecanismos de mejoría se deben al incremento de la proliferación y diferenciación de células progenitoras de oligodendrocitos, y a la posterior mielinización de los axones dañados. Estos resultados predicen los resultados previstos en los seres humanos, lo que demuestra que se puede utilizar timosina $\beta 4$ para tratar el accidente cerebrovascular y la esclerosis múltiple, entre otras enfermedades neurológicas.
30

La presente invención se ha descrito de un modo ilustrativo y debe entenderse que la terminología que se ha utilizado debe estar en la naturaleza de las palabras de descripción.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Timosina β 4 para su utilización en un procedimiento de tratamiento de una lesión neural mediante mielinización de neuronas dañadas, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de timosina β 4 con el fin de mielinizar dichas neuronas dañadas.
- 10 2. Timosina β 4 para su utilización, según la reivindicación 1, en la que dicha lesión neural está producida por esclerosis múltiple.
- 10 3. Timosina β 4 para su utilización, según la reivindicación 1 ó 2, en la que se mielinizan los axones dañados.
- 15 4. Timosina β 4 para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha timosina β 4 se administra como una sola dosis.
- 15 5. Timosina β 4 para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha timosina β 4 se administra como varias dosis.
- 20 6. Timosina β 4 para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha timosina β 4 se administra en forma inyectable.

Fig. 1

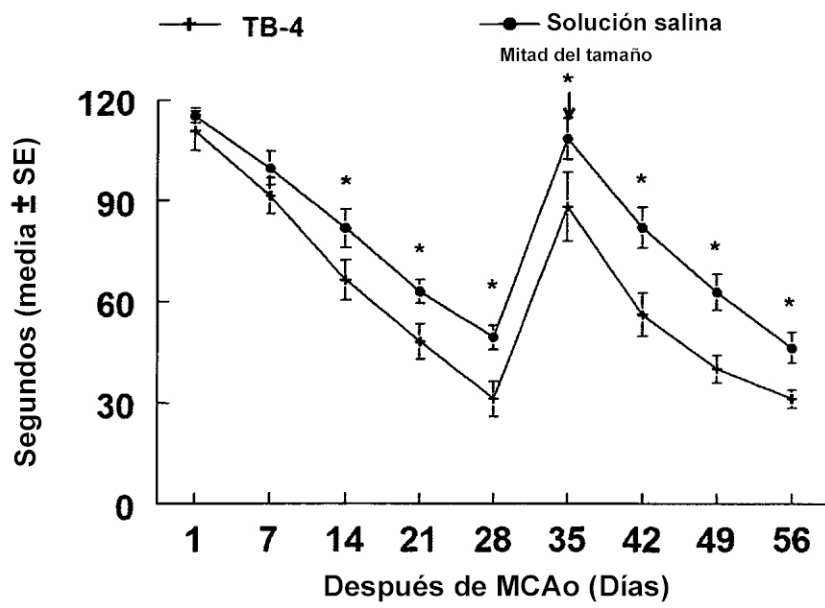


Fig. 2

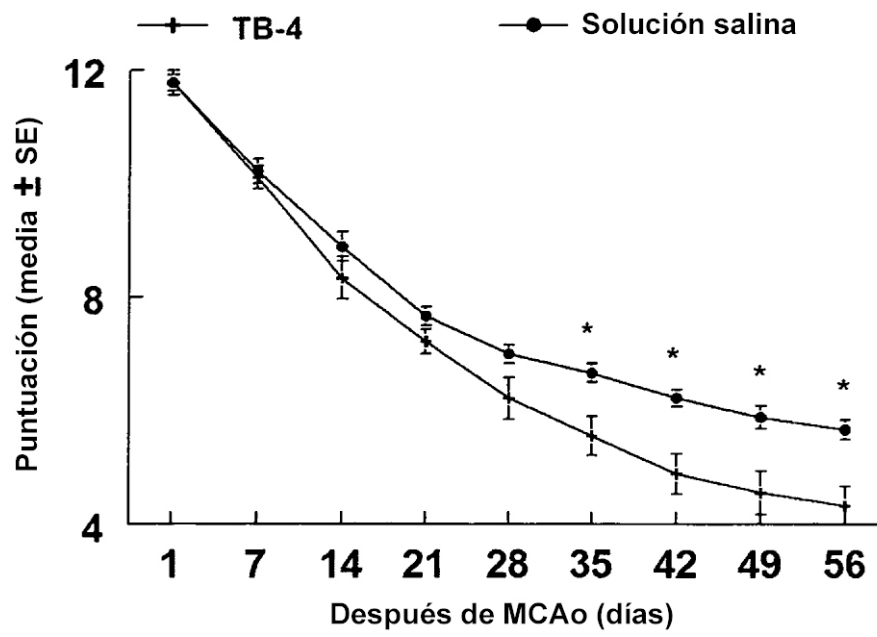


Fig. 3

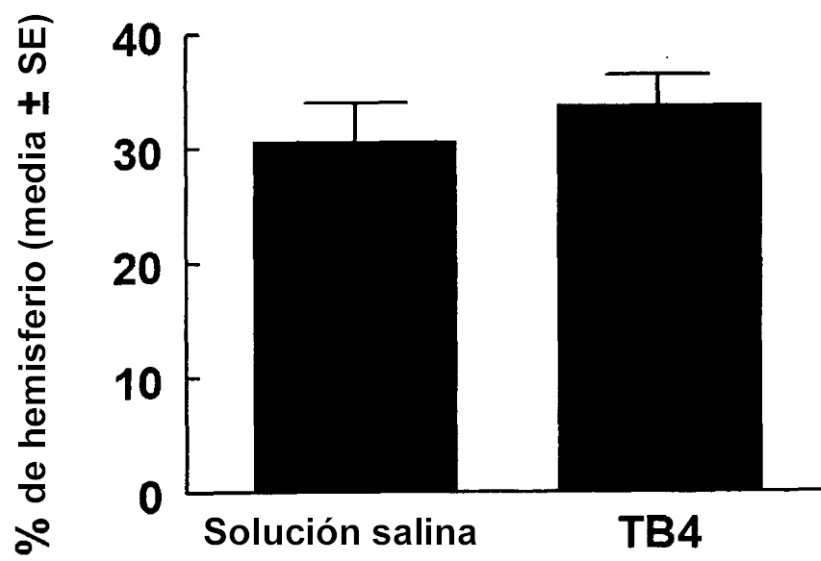


Fig. 4

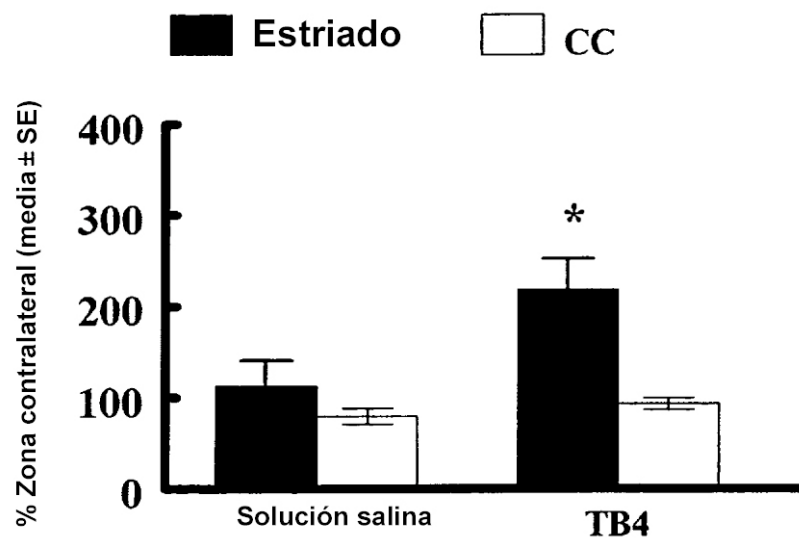


Fig. 5

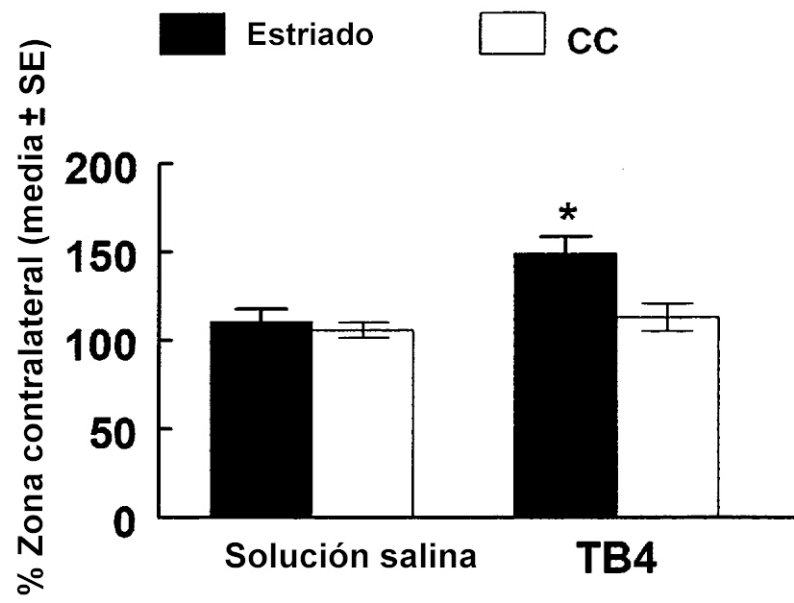


Fig. 6

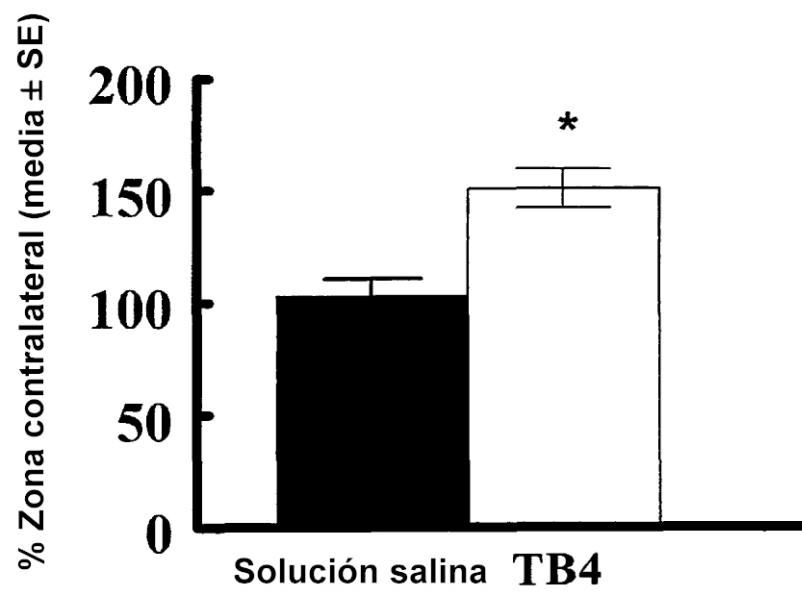


Fig. 7

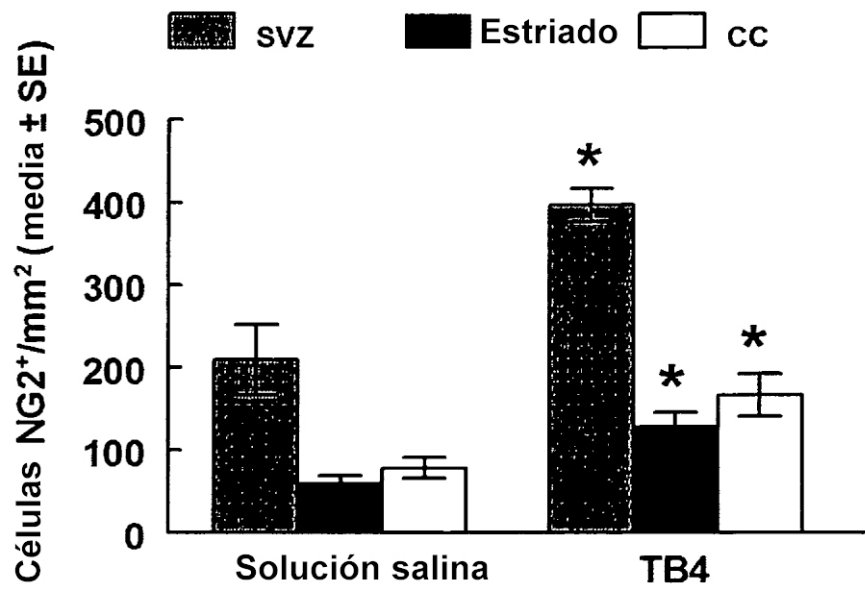


Fig. 8

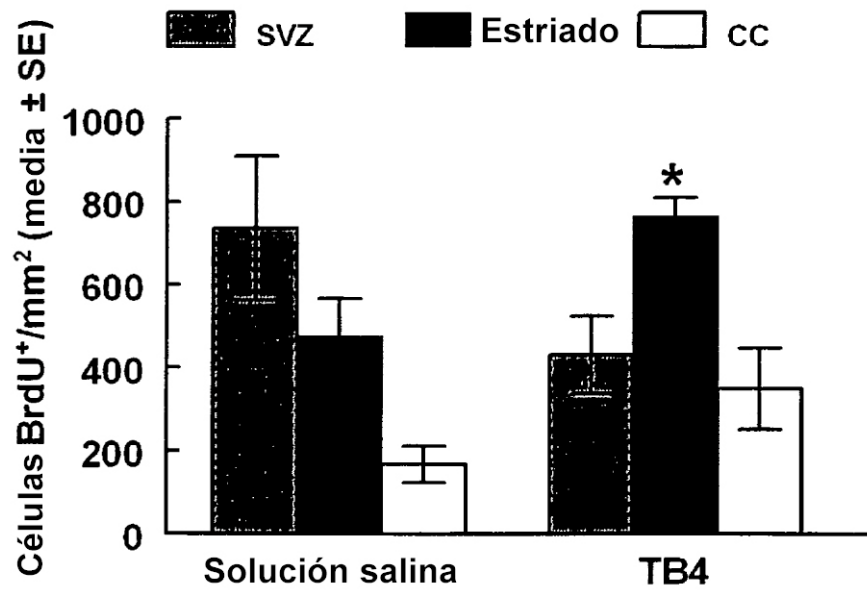


Fig. 9

