

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 956 568**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2022 PCT/EP2022/075174**
87 Fecha y número de publicación internacional: **16.03.2023 WO23036961**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2022 E 22785698 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2023 EP 4167962**

54 Título: **Formulación de enema**

30 Prioridad:

09.09.2021 EP 21275126

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.12.2023

73 Titular/es:

**INDEX PHARMACEUTICALS AB (100.0%)
Berzelius väg 13
171 65 Solna, SE**

72 Inventor/es:

**CORONA, FRANZISKA MÜLLER;
WANNER, RALF;
DATHE, BRITTA;
SANDWALL, PERNILLA HELENA;
JOHANSSON, CHRISTINE DIETERICH y
ALHADEFF, PAUL**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 956 568 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

Formulación de enema

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación adecuada para administración rectal. La invención se refiere además a un enema precargado que comprende dicha formulación y al uso de la formulación y el enema para tratar enfermedades inflamatorias del intestino.

10

Antecedentes de la invención

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad caracterizada por la inflamación crónica de la mucosa rectal y colónica, que afecta al revestimiento más interno en la primera fase. La enfermedad es recurrente, con etapas activas e inactivas que difieren en patología, síntomas y tratamiento. La causa subyacente de la CU no se entiende, ni tampoco se sabe qué desencadena la recurrencia de la enfermedad entre sus formas inactiva y activa (Kobayashi *et al.* "Ulcerative colitis", *Nat Rev Dis Primers* 2020, 6(1): 74; Irvine, E. J. (2008) *Inflamm Bowel Dis* 14(4): 554-565). Los síntomas de la CU activa incluyen heces blandas progresivas con sangre y aumento de la frecuencia de las defecaciones. La inflamación activa de la mucosa se diagnostica mediante endoscopia (Harbord M., *et al.* "Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. part 2:: current management", *J Crohns Colitis* 2017, 11(7): 769-7842017).

15

20

Las heces contienen pus, moco y sangre y habitualmente se asocian a cólicos intestinales con necesidad imperiosa de defecar (tenesmo). La diarrea puede tener un inicio gradual o, más raramente, puede empezar bastante de repente. En casos graves los síntomas pueden incluir fiebre y malestar general. En fases graves, puede desarrollarse una inflamación profunda de la pared intestinal con dolor abdominal, taquicardia, fiebre y riesgo de perforación intestinal. Por otra parte, los pacientes con CU pueden sufrir manifestaciones extraintestinales tales como artralgia y artritis, eritema nudoso, piodermia gangrenosa e inflamación en los ojos. En el caso de CU en remisión o inactiva, los pacientes no presentan generalmente síntomas intestinales.

25

30

La extensión de la mucosa inflamada y dañada difiere entre los pacientes con CU. La CU que afecta solo al recto se denomina proctitis ulcerosa. La afección se denomina colitis distal o del lado izquierdo cuando hay cambios inflamatorios en el lado izquierdo del colon hasta el ángulo esplénico. En la CU extensa también se ve afectado el colon transverso y la pancolitis designa una enfermedad que implica a todo el colon.

35

La inflamación activa de la mucosa se diagnostica mediante endoscopia y se caracteriza por una pérdida del patrón vascular, edema, petequias, sangrado espontáneo y exudados fibrinosos. El cuadro endoscópico es aquel de inflamación continua, comenzando en el recto y extendiéndose proximalmente en un grado variable hacia el colon. Las biopsias obtenidas por endoscopia y sometidas a examen histológico ayudan a diagnosticar la afección. Las causas infecciosas, incluyendo *Clostridium difficile*, *Camphylobacter*, *Salmonella* y *Shigella*, pueden simular CU y puede excluirse mediante cultivos de heces.

40

El manejo médico de la CU se divide en tratamiento de la enfermedad activa y mantenimiento de la remisión.

45

El manejo médico de la CU se divide en tratamiento de la enfermedad activa y mantenimiento de la remisión. El tratamiento de pacientes con CU activa tiene por objeto reducir la inflamación y promover la cicatrización del colon y la recuperación de la mucosa. En la mayoría de los casos, la enfermedad se puede controlar con fármacos convencionales, incluidos SP, 5-ASA ((Sutherland *et al.* (1987) *Gastroenterology* 92: 1894-1898) y GCS (Domenech *et al.* (2014). *Dig Dis* 32(4): 320-327)). La enfermedad del lado izquierdo, limitada al recto y al área recto-sigmoidea, a menudo se trata con formulaciones rectales de 5-ASA y GCS. Cuando la extensión es más proximal y/o los síntomas más graves, son necesarios también GCS orales. Los GCS generalmente se usan para tratar brotes de enfermedades y no se recomiendan para el mantenimiento de la remisión, ya que presentan efectos secundarios significativos (tales como inmunodeficiencia, insuficiencia suprarrenal, hiperglucemia, supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, osteoporosis inducida por esteroides: reducción de la densidad ósea, aumento de peso, destrucción muscular) inherentes al uso a largo plazo y el posible desarrollo de una enfermedad dependiente de esteroides. Los fármacos glucocorticoides actúan de forma no selectiva, por lo que a largo plazo pueden afectar a muchos procesos anabólicos saludables. Como resultado, no se recomienda el tratamiento de mantenimiento con GCS sistémicos (Prantera, C. y S. Marconi (2013) *Therap Adv Gastroenterol* 6(2): 137-156). Se han desarrollado nuevas formulaciones de GCS con el objetivo de limitar la actividad sistémica y reducir los AA de los GCS. Para los pacientes que llegan a ser refractarios a los GCS y que sufren brotes graves o moderadamente graves de CU, se usan a veces agentes inmunomoduladores tales como azatioprina/6-mercaptopurina y ciclosporina. Sin embargo, los inmunomoduladores son de acción lenta y la inducción de la remisión en estos pacientes suele ser temporal (Ford *et al.* (2011) *Am J Gastroenterol* 106(4): 630-642).

50

55

60

65

Las opciones de tratamiento para la CU se han expandido rápidamente en los últimos años y ahora incluyen múltiples agentes biológicos y los fármacos de molécula pequeña tofacitinib y Zeposia/ozanimod, además de las opciones de

fármacos anteriores (véanse Ford *et al.* (2011) *Am J Gastroenterol* 106(4): 630-642; Fausel, R. y A. Afzali (2015) *Ther Clin Risk Manag* 11: 63-73; Roda *et al.* (2016) *Clin Transl Gastroenterol* 7: e135; Fiorino *et al.* (2017) *Expert Opin Drug Saf* 16(4): 437-443; Troncone y Monteleone (2017) *Expert Opin Drug Saf* 16(7): 779-789; Duijvestein *et al.* (2018) *Curr Treat Options Gastroenterol* 16(1): 129-146; Verstockt *et al.* (2018) *J Gastroenterol* 53(5): 585-590; Troncone *et al.* (2020) *Clin Exp Gastroenterol* 13: 131-139; y también resultados recientes de Zeposia/ozanimod en <https://www.healthline.com/health-news/fda-approves-new-drug-for-ulcerative-colitis#Clinical-trial-results>).

Los tres inhibidores del TNF- α actualmente aprobados para el tratamiento de la CU de moderada a grave son infliximab, adalimumab y golimumab. Estos agentes se unen al TNF- α , neutralizan su actividad y evitan que se una a su receptor. También se ha demostrado que el infliximab y el adalimumab inducen la apoptosis de linfocitos T y macrófagos activados. Los tres inhibidores del TNF- α conllevan riesgos potenciales asociados a su uso y deben evitarse en pacientes con infecciones no controladas, insuficiencia cardíaca avanzada, afecciones neurológicas y en pacientes con antecedentes de neoplasias malignas, debido al riesgo potencial de acelerar el crecimiento del tumor. Se producen infecciones graves en el 2 %-4 % de los pacientes tratados con anticuerpos anti TNF- α (Fausel, R. y A. Afzali (2015) *Ther Clin Risk Manag* 11: 63-73). Otros acontecimientos adversos potenciales de la terapia anti-TNF- α incluyen reacciones a la perfusión agudas y graves, incluyendo anafilaxia, convulsiones e hipotensión. También pueden ocurrir reacciones en el lugar de inyección y reacciones anafilácticas raras con agentes anti-TNF- α administrados por vía subcutánea. Otros posibles acontecimientos adversos incluyen neutropenia, hepatotoxicidad, enfermedad del suero, vasculitis leucocitoclástica, erupción incluyendo erupción psoriasiforme e inducción de autoinmunidad. Aproximadamente el 50 % de los pacientes que reciben infliximab desarrollan anticuerpos después de 2 años (Fausel, R. y A. Afzali (2015) *Ther Clin Risk Manag* 11: 63-73).

Se ha demostrado que los tres agentes anti-TNF α son eficaces para inducir y mantener la respuesta clínica y la remisión en pacientes con CU, con perfiles de seguridad bastante comparables. Independientemente del agente anti-TNF α seleccionado, la terapia de combinación con azatioprina probablemente sea más eficaz para inducir la remisión que la monoterapia anti-TNF- α . Sin embargo, todavía hay hasta un 50 % de pacientes que reciben agentes anti-TNF- α que no responden a la dosis de inducción, e incluso más pacientes presentan pérdida de respuesta al agente anti-TNF α con el tiempo (Fausel, R. and A. Afzali (2015) *Ther Clin Risk Manag* 11: 63-73). El vedolizumab, un inhibidor de la integrina $\alpha 4\beta 7$, en 2014 fue aprobado para el tratamiento de la CU. En el ensayo GEMINI 1, el vedolizumab resultó ser más eficaz que el placebo para inducir y mantener la respuesta clínica, la remisión clínica y la cicatrización de la mucosa (Feagan *et al.* (2013) *N Engl J Med* 369(8): 699-710). En teoría, debido a la localización única de la integrina $\alpha 4\beta 7$ en la migración dirigida de los linfocitos al intestino, se puede esperar que el vedolizumab tenga un riesgo reducido de infecciones sistémicas y neoplasias malignas en comparación con los agentes de acción sistémica. En el ensayo GEMINI 1, no se observaron diferencias importantes entre los grupos de estudio en cuanto a los AA.

El tofacitinib es un inhibidor oral, de molécula pequeña, competitivo de ATP reversible de las vías JAK-1 y JAK-3 y, a altas concentraciones, de las vías TYK2 y JAK-2 también. De manera interesante, el tofacitinib se absorbe rápidamente después de la toma oral con un tiempo hasta la concentración máxima de 30 min, permitiendo así una vía de administración más cómoda para el paciente y un inicio más rápido del efecto que la mayoría de los otros fármacos utilizados en la EII (D'Amico *et al.* (2019) *Therap Adv Gastroenterol* 12: 1756284819848631). La pauta posológica del tofacitinib para adultos con CU de moderada a grave es de 10 mg 2VD durante al menos ocho semanas, seguido de 5 mg 2VD o 10 mg 2VD. Esta pauta posológica se basa en datos de tres estudios de fase III fundamentales del programa de desarrollo clínico OCTAVE. Los tres estudios cumplieron sus respectivos criterios de valoración primarios, con una proporción significativamente mayor de pacientes en remisión en la semana 8 en los estudios de inducción y en la semana 52 en el estudio de mantenimiento con tofacitinib en comparación con placebo (Paschos *et al.* (2018) *Ann Gastroenterol* 31 (5): 572-582).

Sin embargo, los acontecimientos adversos observados en el programa clínico de tofacitinib en CU incluyeron infecciones graves, incluyendo herpes zóster, infecciones oportunistas, neoplasias malignas (incluido cáncer de piel no melanoma y trastornos linfoproliferativos), perforación gastrointestinal y anomalías de laboratorio. La EMA y la FDA concluyeron que el tofacitinib podía aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos en los pulmones y en las venas profundas de los pacientes, que ya están en alto riesgo, y recomendaron el uso del tofacitinib con precaución en todos los pacientes con alto riesgo de coágulos sanguíneos (FDA (2019). "Estudio de seguridad revela el riesgo de coágulos de sangre en los pulmones y muerte con una dosis más alta de tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) en pacientes con artritis reumatoide; la FDA investigará", Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos; La EMA confirma que el Xeljanz se debe usar con precaución en pacientes con alto riesgo de coágulos de sangre, Agencia Europea de Medicamentos. EMA/92517/2020).

El Zeposia u ozanimod es un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P) que pertenece a la clase de medicamentos de "molécula pequeña". El ozanimod se une fuerte y específicamente a los receptores S1P 1 y 5. Al unirse a estos receptores, se cree que el ozanimod bloquea la capacidad de los linfocitos para escapar de los ganglios linfáticos, y los atrapa en los ganglios linfáticos y reduce su número en la sangre, el sistema nervioso central y en tejidos inflamados. La FDA aprobó recientemente el ozanimod para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en adultos. Debido a que el ozanimod modula la función de los linfocitos, puede aumentar el riesgo de infección. Los mayores acontecimientos adversos se presentan en determinados pacientes que sufrieron un infarto de miocardio en los últimos 6 meses u otros problemas cardíacos tales como angina inestable o insuficiencia cardíaca.

El uso de ozanimod con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras sin corticosteroides o inmunomoduladoras se espera también que aumente el riesgo de inmunosupresión, y estos tratamientos pueden estar contraindicados. También se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas durante y hasta 3 meses después del tratamiento con ozanimod.

5 El ustekinumab, un anticuerpo monoclonal IgG1k completamente humano que se une con especificidad a la subunidad de proteína p40 compartida de las citocinas humanas IL12 e IL23, es el tratamiento aprobado más recientemente para la CU activa de moderada a grave en adultos.

10 En la fase III del programa UNIFI, los pacientes con CU activa de moderada a grave recibieron una dosis de inducción i.v. de ustekinumab (130 mg o una dosis basada en el intervalo de peso de aproximadamente 6 mg/kg) o placebo, y aquellos con respuesta clínica en la semana 8 se volvieron a distribuir al azar para recibir inyecciones s.c. de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab (cada 8 o 12 semanas) o placebo. El porcentaje de pacientes en remisión clínica en la semana 8 y en la semana 44 fue significativamente mayor entre los que recibieron tratamiento con ustekinumab que entre los que recibieron placebo (Sands *et al.* (2019) *N Engl J Med* 381(13): 1201-1214).

15 Los efectos secundarios más comunes del ustekinumab incluyen infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, mareos, cefalea, dolor orofaríngeo, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, dolor de espalda, mialgia, artralgia, fatiga, eritema en el lugar de la inyección y dolor en el lugar de la inyección.

20 Si bien los inhibidores del TNF y el vedolizumab se usan ampliamente y se posicionan como terapias de tercera línea en la CU, queda por ver cómo se posicionarán las nuevas terapias dirigidas a JAK e IL12 e IL23 en el plan terapéutico para la CU.

25 A pesar de las terapias avanzadas descritas anteriormente, los pacientes con CU con enfermedad crónicamente activa aún corren el riesgo de llegar a ser refractarios al tratamiento, lo que plantea un desafío médico grave y el único curso de acción restante es la colectomía. El riesgo acumulado de colectomía a 5 y 10 años es del 10 al 15 % en la colitis del lado izquierdo (Fumery *et al.* (2018) *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 16(3): 343-356). Una colectomía total es una opción potencialmente curativa en la CU grave, pero es una operación que cambia la vida y conlleva riesgo de complicaciones, tales como fallo de la bolsa, sepsis pélvica, infertilidad en mujeres e incontinencia fecal nocturna. Por consiguiente, la cirugía generalmente se reserva para pacientes con una enfermedad refractaria grave, emergencias quirúrgicas, o pacientes con displasia colorrectal o cáncer (Hoivik *et al.* (2012) *Inflamm Bowel Dis* 18(8): 1540-1549).

30 Un tratamiento emergente de tercera línea para la CU es el cobitolimod (Kappaproct/DIMS0150), un oligonucleótido sintético modificado basado en ácido desoxirribonucleico (ADN) monocatenario de 19 bases de longitud. El cobitolimod tiene la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO:1), en donde el dinucleótido CG no está metilado. La estrella representa un enlace fosforotioado.

35 El cobitolimod funciona como un agente inmunomodulador al dirigirse al receptor tipo Toll 9 (TLR9) presente en las células inmunitarias o en la superficie de las células epiteliales. Estas células inmunitarias (es decir, células B y células dendríticas plasmocitoides (pDC) y células epiteliales) residen en gran abundancia en la mucosa colónica y nasal del lumen. El sistema inmunitario es el mediador clave de los cambios de la CU. La mucosa del colon y del recto de los pacientes con CU presenta una inflamación crónica y contiene células inmunitarias activas. El cobitolimod puede administrarse por vía tópica en la región de la inflamación, que pone el fármaco en estrecho contacto con un gran número de células diana previstas, asegurando que el fármaco llegue a un área rica en células que expresan TLR9. La activación de estas células por el cobitolimod induce diversas citocinas, tales como los interferones de tipo I y la interleucina 10 (IL-10), que son citocinas antiinflamatorias clásicas y se cree que son factores importantes para el efecto clínico del cobitolimod.

40 La eficacia clínica del cobitolimod ha sido demostrada en el ensayo clínico "COLLECT" (CSUC-01/10), que implicó la administración a pacientes de dosis de 30 mg de cobitolimod, a intervalos de 4 semanas y también en el ensayo clínico "CONDUCT" (CSUC-01/16), que implicó ensayar diferentes pautas posológicas. Los detalles del ensayo "COLLECT" se publicaron en el *Journal of Crohns and Colitis Crohns and Colitis* (Atreya *et al.* *J Crohns Colitis*, 20 de mayo de 2016) y los detalles del ensayo clínico "CONDUCT" se publicaron en *The Lancet Gastroenterology and Hepatology* (Atreya *et al.* 2020. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* diciembre de 2020;5(12):1063-1075). En conjunto, los datos sobre el cobitolimod respaldan una evaluación positiva de la relación beneficio-riesgo para los pacientes con CU crónica. El cobitolimod es seguro y bien tolerado y ha demostrado ser eficaz en la inducción de la respuesta clínica y la remisión en pacientes con CU crónica, así como la remisión sintomática y endoscópica en pacientes con CU crónica de moderada a grave refractaria al tratamiento.

45 En el estudio COLLECT, que implicó la administración de una dosis relativamente baja (30 mg) de cobitolimod, la administración tópica de cobitolimod se realizó mediante un dispositivo de catéter de pulverización, administrado durante una endoscopia. Se trata de un procedimiento médico invasivo que lo lleva a cabo necesariamente un profesional médico. Además, antes de la administración tópica del cobitolimod a los pacientes, se limpió el colon de cada paciente para retirar la materia fecal. Eso se hizo para permitir que el cobitolimod alcanzara las células epiteliales intestinales dentro del colon y para que el endoscopista pudiera ver la mucosa colónica. En la técnica se conocen

varios métodos de limpieza del colon. Por ejemplo, antes de la endoscopia, el paciente puede requerir beber hasta 4 l de líquido comenzando el día anterior a la endoscopia. Además de un agente limpiador activo, la preparación intestinal puede consistir en que el paciente siga una dieta restringida. Tal dieta puede implicar evitar semillas y maíz, y puede recomendarse durante varios días antes de la endoscopia. Normalmente, solo se permiten líquidos claros el día anterior al procedimiento. También hay medicamentos disponibles para limpiar el colon, por ejemplo, Plenvu, que es aproximadamente 1 l de fármaco líquido que está diseñado para reemplazar el tradicional líquido de limpieza intestinal que tiene mal sabor. En síntesis, dependiendo del agente laxante seleccionado, el paciente generalmente necesita beber aproximadamente 1-4 l de líquido antes de la endoscopia. Este es un procedimiento incómodo y perjudicial e inconveniente para el paciente.

El propio cobitolimod se suministró como una solución de cobitolimod en agua en viales de vidrio llenados asépticamente. La administración al paciente estuvo a cargo del personal de atención médica, ya que requirió cierta preparación, tal como la dilución de la solución y la transferencia a una jeringa adecuada para la administración a través del catéter de pulverización.

Tal como se ha indicado anteriormente, los pacientes que padecen colitis ulcerosa crónica, que se encuentran en un estado de enfermedad activo y son refractarios a los tratamientos conocidos plantean un serio desafío médico y, a menudo, el único curso de acción restante es la colectomía. Por este motivo, los pacientes tolerarán la intervención médica que requiere tanto la limpieza del colon para eliminar la materia fecal como la administración tópica a través de un catéter pulverizador, a pesar de las molestias e incomodidades que implican procedimientos tan invasivos.

En el estudio CONDUCT, el cobitolimod se suministró en viales de vidrio de un solo uso, que contenían 50 ml de solución. Antes de la administración, el personal del estudio transfirió la solución a un enema de plástico y luego administró la solución de cobitolimod al paciente que estaba acostado sobre el lado izquierdo. Este procedimiento no requirió una colonoscopia, sin embargo, aún fue administrado por el personal del sitio y el enema no era óptimo ni para el almacenamiento ni para la autoadministración.

Sin embargo, sería terapéuticamente deseable proporcionar un tratamiento tópico para pacientes con colitis ulcerosa que, preferentemente, pueda ser autoadministrado por el paciente y que preferentemente no requiere ninguna etapa de limpieza antes de la administración. En este sentido, sería deseable proporcionar el cobitolimod en un formato que sea adecuado para la autoadministración y que sea estable a las condiciones de distribución y almacenamiento, permitiendo así la administración del fármaco en la comodidad de la casa del paciente, sin necesidad de intervención médica profesional. Dicho tratamiento también sería beneficioso para los pacientes que toman cobitolimod como terapia de mantenimiento (es decir, para mantenerlos en remisión), que podrían estar tomando cobitolimod durante largos períodos de tiempo, por ejemplo, varios meses o incluso años. Además, sería deseable proporcionar el cobitolimod en una forma adecuada para su autoadministración en casa porque esto evitaría que el paciente tuviera que hacer varios viajes a los centros médicos y ocupar el tiempo de los profesionales médicos en trabajos no urgentes, ayudando así a minimizar la presión en los sistemas sanitarios, en particular durante crisis de salud pública tales como la pandemia de COVID-19.

El documento WO2021/037764 describe el uso de un oligonucleótido que comprende la secuencia 5'-GGAACAGTTCGTCATGGC-3' (SEQ O ID NO: 2) para usar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal en un sujeto humano mediante administración tópica en el colon, en donde el sujeto no se ha sometido a limpieza colónica antes de dicha administración. El documento Atreya *et al* "Cobitolimod for moderate-to-severe, left-sided ulcerative colitis (CONDUCT): a phase 2b randomised, double-blind, placebo controlled dose ranging induction trial" *The Lancet - Gastroenterology & Hepatology*, vol. 5, n.º 12, 2020, páginas 1063-1075, proporciona más detalles del ensayo clínico CONDUCT mencionado anteriormente. El documento Jannin *et al* "Rectal route in the 21st Century to treat children" *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 73, 2014, páginas 34-49, es una revisión de los medicamentos administrados por vía rectal que se usan para tratar a los niños.

Sumario de la invención

Estudios realizados por los inventores han identificado que el cobitolimod es susceptible a ciertos mecanismos de degradación, por ejemplo, la oxidación de los enlaces fosforotioato, en respuesta a diversos estímulos (luz, temperatura elevada, oxidación, ácidos) o crecimiento microbiano. Tal como se menciona anteriormente, los estudios clínicos anteriores han utilizado viales de vidrio llenados asépticamente para almacenar las preparaciones de cobitolimod antes de la administración. Los viales de vidrio son impermeables y no reactivos, evitando así la degradación del cobitolimod. Sin embargo, los viales de vidrio utilizados en estudios previos no son aptos para la autoadministración por parte del paciente. Tal como se explica anteriormente, cuando el cobitolimod se suministra en este formato, se deben tomar medidas adicionales antes de administrar el fármaco, tales como la dilución de la solución y/o la transferencia a un recipiente apropiado para su administración. Normalmente, dicha administración requiere asistencia médica profesional y equipo médico más complejo (por ejemplo, colonoscopios), lo que requiere el desplazamiento del paciente a un hospital o a un ambulatorio.

Los enemas precargados, que el paciente puede administrarse a sí mismo sería una opción preferente. Sin embargo, los recipientes utilizados para tales enemas son normalmente de plástico (no estériles), lo que crea más problemas ya

que los recipientes de plástico son mucho más permeables a los gases circundantes que el vidrio. Durante el almacenamiento a largo plazo, la permeación de gases tales como el oxígeno y el dióxido de carbono en el recipiente provoca la degradación del fármaco y reduce la eficacia.

5 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que una formulación particular de cobitolimod proporciona composiciones que son estables al almacenamiento a largo plazo. En particular, las formulaciones de la invención son resistentes a la degradación del fármaco y al crecimiento microbiano. Además, la formulación de la invención es estable cuando se usa en recipientes de plástico, que son más permeables a los gases del aire circundante (por ejemplo, oxígeno), que pueden degradar el oligonucleótido, a diferencia de los viales de vidrio. Las formulaciones en
10 cuestión incluyen un sistema tampón así como conservante. Se encontró que el sistema tampón utilizado era compatible con el cobitolimod y que era adecuado también para la administración rectal. En particular, el sistema tampón es capaz de mantener el cobitolimod cerca del pH fisiológico durante largos períodos de tiempo, por ejemplo, de hasta un año, y solo requiere bajas concentraciones de conservantes para suprimir el crecimiento microbiano.

15 La invención también se refiere a un enema precargado con la formulación de la invención, que proporciona un producto que es estable durante el almacenamiento a largo plazo. El recipiente del enema está bien adaptado para administrar la formulación al paciente con una incomodidad mínima y asegurando que se expulsa sustancialmente toda la formulación.

20 Por consiguiente, la presente invención proporciona una formulación acuosa adecuada para la administración rectal que comprende (i) un oligonucleótido que comprende la secuencia 5'-GGAACAGTTCGTCCATGGC-3' (SEQ ID NO: 2), (ii) al menos un conservante y (iii) un tampón que comprende ácido cítrico y una sal de fosfato.

La invención también proporciona un enema precargado adecuado para la autoadministración, comprendiendo dicho
25 enema precargado:

- (a) un recipiente; y dentro del recipiente
- (b) la formulación descrita en el presente documento.

30 La invención también proporciona un envase que comprende uno o más enemas precargados descritos en el presente documento.

La invención también proporciona una formulación descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal, preferentemente en donde dicha enfermedad inflamatoria intestinal es colitis
35 ulcerosa o enfermedad de Crohn.

La invención también proporciona una formulación descrita en el presente documento para su uso en un método para tratar una enfermedad inflamatoria intestinal en un sujeto, comprendiendo el método administrar por vía rectal a dicho
40 sujeto la formulación, preferentemente en donde dicha enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

La invención también proporciona el uso de una formulación descrita en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, preferentemente en donde la enfermedad
45 inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Descripción detallada de la invención

Formulación

50 La invención proporciona una formulación acuosa adecuada para administración rectal que comprende (i) un oligonucleótido que comprende la secuencia 5'-GGAACAGTTCGTCCATGGC-3' (SEQ ID NO:2), (ii) al menos un conservante y (iii) un tampón que comprende ácido cítrico y una sal de fosfato.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "formulación acuosa" se refiere a una formulación en la que los diversos ingredientes (oligonucleótido, conservante y los productos químicos utilizados para proporcionar el
55 tampón) están disueltos en un disolvente acuoso. Un disolvente acuoso comprende agua, normalmente en una cantidad de al menos el 10 % en peso del disolvente acuoso, preferentemente en una cantidad de al menos el 25 % en peso del disolvente acuoso, más preferentemente en una cantidad de al menos el 50 % en peso del disolvente acuoso, más preferentemente en una cantidad de al menos el 75 % en peso del disolvente acuoso. Por ejemplo, el
60 disolvente acuoso puede ser agua, es decir, el disolvente acuoso puede consistir en agua.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "adecuado para administración rectal" significa que la formulación o el enema precargado se puede administrar de forma segura por vía rectal, es decir, sin causar daño al
65 recto. Se pueden encontrar más detalles sobre las diversas consideraciones para las formulaciones rectales en Hua "Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations" *Frontiers in Pharmacology* (2019), vol 10, 1196 y en Jannin *et al.*, "Rectal route in the 21st Century to treat children" *Advanced Drug Delivery Review*

(2014), 73, 34-49.

Tal como se usa en el presente documento, el término "oligonucleótido" se refiere a un polinucleósido formado a partir de una pluralidad de unidades de nucleósido individuales unidas. Dichos oligonucleótidos pueden obtenerse de fuentes de ácidos nucleicos existentes, incluyendo ADN genómico o ADNc, plásmidos, vectores o ADN bacteriano, aunque se producen preferentemente por métodos sintéticos. Los restos de nucleósidos pueden acoplarse entre sí mediante cualquiera de los numerosos enlaces internucleosídicos conocidos. Dichos enlaces internucleosídicos incluyen, sin limitación, el enlace internucleosídico natural de fosfodiéster o, de hecho, internucleosídicos modificados tales como, pero sin limitación, enlaces internucleosídicos de fosforotioato, fosforoditioato, alquilfosfonato, alquilfosfonotioato, fosfotriéster, fosforamidato, siloxano, carbonato, carboalcoxi, acetamidato, carbamato, morfolino, borano, tioéter, fosforamidato puenteado, metilfosfonato puenteado, fosforotioato puenteado y sulfona. El término "oligonucleótido" también abarca polinucleósidos que tienen uno o más enlaces internucleosídicos estereoespecíficos (por ejemplo, enlaces (Rp)- o (Sp)-fosforotioato, alquilfosfonato o fosfotriéster). Tal como se usa en el presente documento, los términos "oligonucleótido" y "dinucleótido" tienen la intención expresa de incluir polinucleósidos y dinucleósidos que tengan cualquiera de dichos enlaces internucleosídicos, comprenda o no el enlace un grupo fosfato. En determinadas realizaciones preferentes, estos enlaces internucleosídicos pueden ser enlaces de fosfodiéster, fosforotioato, o fosforoditioato, o combinaciones de estos.

El término "oligonucleótido" también abarca polinucleósidos que tienen sustituyentes adicionales que incluyen, sin limitación, grupos de proteínas, grupos lipófilos, agentes intercalantes, diaminas, ácido fólico, colesterol y adamantano. El término "oligonucleótido" también abarca cualquier otro polímero que contenga nucleobases, que incluye, sin limitación, ácidos peptidonucleicos (PNA), ácidos peptidonucleicos con grupos fosfato (PHONA), ácidos nucleicos bloqueados (LNA), oligonucleótidos con estructura principal de morfolino y oligonucleótidos que tienen secciones de estructura principal con enlazadores de alquilo o enlazadores de amino. El enlazador de alquilo puede ser ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido y quiralmente puro o una mezcla racémica.

Los oligonucleótidos pueden incluir nucleósidos de origen natural, nucleósidos modificados o mezclas de estos. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "nucleósido modificado" es un nucleósido que incluye una base heterocíclica modificada, un resto de azúcar modificado o una combinación de estos. En algunas realizaciones, el nucleósido modificado es un nucleósido de pirimidina o purina no natural, tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el nucleósido modificado es un ribonucleósido sustituido en 2', un arabinonucleósido o un arabinósido 2'-desoxi-2'-sustituido.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "un oligonucleótido híbrido" es un oligonucleótido que tiene más de un tipo de nucleósido.

En el presente documento, el término "oligonucleótido" incluye oligonucleótidos híbridos y quiméricos. Un "oligonucleótido quimérico" es un oligonucleótido que tiene más de un tipo de enlace internucleosídico dentro de su estructura de secuencia. Un ejemplo preferente de dicho oligonucleótido quimérico es un oligonucleótido quimérico que comprende una región de fosforotioato, fosfodiéster o fosforoditioato y enlaces no iónicos tales como enlaces alquilfosfonato o alquilfosfonotioato (US5635377 y US5366878).

En el presente documento, el término "oligonucleótido" también incluye variantes circulares y oligonucleótidos circulares.

Preferentemente, el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleosídico de fosfodiéster de origen natural, o fosforotioato modificado o fosforoditioato, sin embargo, los enlaces preferentes o, de hecho, las modificaciones de la estructura principal que incluyen, sin limitación, enlaces de metilfosfonatos, metilfosfonotioatos, fosfotriésteres, fosfotiotriésteres, fosforotioatos, fosforoditioatos, profármacos triéster, sulfonas, sulfonamidas, sulfamatos, formacetal, N-metilhidroxilamina, 2' OMe (grupo oximetilo en la posición 2'), carbonato, carbamato, morfolino, boranofosfonato, fosforoamidatos, especialmente amino-fosforamidatos primarios, N3 fosforamidatos y N5 fosforamidatos, y enlaces estereoespecíficos (por ejemplo, enlaces (Rp)-o (Sp)-fosforotioato, alquilfosfonato o fosfotriéster) también están previstos.

El resto de azúcar del nucleósido puede ser un resto de azúcar de origen no natural. En el presente documento, un "resto de azúcar de origen natural" es un resto de azúcar que se produce de forma natural como parte de un ácido nucleico, por ejemplo, ribosa y 2'-desoxirribosa y un "resto de azúcar de origen no natural" es cualquier azúcar que no se produce de forma natural como parte de un ácido nucleico, pero que se puede usar en la estructura principal de un oligonucleótido, por ejemplo, pero sin limitación, hexosa. La arabinosa y los derivados de arabinosa son ejemplos de restos de azúcar preferentes.

Los oligonucleótidos modificados o sustituidos a menudo se prefieren a las formas nativas debido a propiedades deseables tales como, por ejemplo, captación celular mejorada, afinidad mejorada por la diana de ácido nucleico y estabilidad aumentada en presencia de nucleasas. Un oligonucleótido generalmente está compuesto por más de diez (10) y hasta cien (100) o más desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, aunque preferentemente entre aproximadamente ocho (8) y aproximadamente cuarenta (40), lo más preferentemente entre aproximadamente ocho

(8) y aproximadamente veinte (20). El tamaño exacto dependerá de muchos factores, que a su vez dependen de la función o uso final del oligonucleótido. El oligonucleótido puede generarse de cualquier manera, incluyendo síntesis química, replicación del ADN, transcripción inversa o una combinación de estas.

5 El oligonucleótido en la formulación de la invención comprende la secuencia 5'-GGAACAGTTCGTCCATGGC-3' (SEQ ID NO:2). El oligonucleótido en la formulación de la invención puede consistir en la secuencia 5'-GGAACAGTTCGTCCATGGC-3' (SEQ ID NO: 2), es decir, el oligonucleótido puede ser un oligonucleótido que tiene la secuencia 5'-GGAACAGTTCGTCCATGGC-3' (SEQ ID NO: 2).

10 Normalmente, al menos un dinucleótido CG del oligonucleótido no está metilado. Por lo tanto, el oligonucleótido puede tener la secuencia 5'-GGAACAGTTCGTCCATGGC-3' (SEQ ID NO:2), en donde el dinucleótido CG no está metilado.

Normalmente, al menos un nucleótido en dicho oligonucleótido tiene una modificación de la cadena principal de fosfato. La modificación de la cadena principal es normalmente una modificación de fosforotioato o de fosforoditioato.

15 Normalmente, la modificación de la cadena principal está situada en el extremo 5' y/o 3' de dicho oligonucleótido.

Los enlaces de fosforotioato pueden ilustrarse con asteriscos (*) en una secuencia, por ejemplo, en la secuencia: 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO:1), en donde el dinucleótido CG no está metilado. Preferentemente, el oligonucleótido tiene la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO:1), en donde el dinucleótido CG no está metilado, es decir, el oligonucleótido en la formulación de la invención puede consistir en la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO:1), en donde el dinucleótido CG no está metilado.

20 Así pues, normalmente el oligonucleótido es cobitolimod.

25 La concentración del oligonucleótido (preferentemente cobitolimod) utilizada no está particularmente limitada y puede ser cualquier concentración que proporcione un beneficio terapéutico al paciente. Normalmente, el oligonucleótido (preferentemente cobitolimod) está presente en la formulación en una concentración de al menos 0,1 mg/ml, por ejemplo, al menos 0,5 mg/ml, o al menos 1 mg/ml, al menos 1,5 mg/ml, al menos 2,0 mg/ml o al menos 2,5 mg/ml. El oligonucleótido (preferentemente cobitolimod) puede estar presente en la formulación en una cantidad inferior a 25 mg/ml, normalmente inferior a 20 mg/ml, por ejemplo inferior a 15 mg/ml. Así pues, normalmente, el oligonucleótido (preferentemente cobitolimod) está presente en la formulación en una cantidad de 0,1 a 25 mg/ml, preferentemente de 0,5 a 20 mg/ml. Normalmente, el oligonucleótido (preferentemente cobitolimod) está presente en la formulación en una concentración de 0,5 a 15 mg/ml. Preferentemente, el oligonucleótido está presente en la formulación en una concentración de 2,5 a 12,5 mg/ml.

30 El oligonucleótido (preferentemente cobitolimod) puede estar presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 2,5 mg/ml. El oligonucleótido (preferentemente cobitolimod) puede estar presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 5 mg/ml. El oligonucleótido (preferentemente cobitolimod) puede estar presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 10 mg/ml.

35 El al menos un conservante puede ser cualquier conservante conocido por el experto en la materia, siempre que el conservante pueda suprimir el crecimiento microbiano sin degradar el oligonucleótido. La formulación puede comprender un tipo de conservante. De manera alternativa, la formulación puede comprender dos o tres tipos de conservantes.

40 Normalmente, la concentración total de los conservantes en la formulación es inferior al 1 % en peso de la formulación, normalmente inferior al 0,5 % en peso de la formulación, preferentemente inferior al 0,2 % en peso de la formulación. La concentración total de los conservantes en la formulación puede ser del 0,001 al 1 % en peso de la formulación, por ejemplo, del 0,005 al 0,5 % en peso de la formulación, preferentemente del 0,01 al 0,2 % en peso de la formulación.

45 Normalmente, el al menos un conservante comprende uno o más parabenos. El al menos un conservante puede consistir en uno o más parabenos. El término "parabenos" es bien conocido en el campo de la química de formulación y normalmente se refiere a *para*-hidroxibenzoatos o ésteres de ácido *para*-hidroxibenzoico.

50 Los parabenos adecuados serán conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, el conservante puede comprender uno o más parabenos seleccionados entre metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, heptilparabeno, isobutilparabeno, isopropilparabeno, bencilparabeno y sales de estos. El conservante puede comprender uno o más parabenos seleccionados entre metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, heptilparabeno, isobutilparabeno, isopropilparabeno, bencilparabeno y sales de sodio de estos.

55 Normalmente, el al menos un conservante comprende Na-metilparabeno y/o Na-propilparabeno. Preferentemente, el al menos un conservante se selecciona entre el grupo que consiste en Na-metilparabeno, Na-propilparabeno y mezclas de estos. Por ejemplo, el al menos un conservante puede consistir en una mezcla de Na-metilparabeno y Na-propilparabeno.

65

La concentración total de parabenos suele ser inferior al 1 % en peso de la formulación, normalmente inferior al 0,5 % en peso de la formulación, preferentemente inferior al 0,2 % en peso de la formulación. La concentración total de parabenos en la formulación puede ser del 0,001 a 1 % en peso de la formulación, por ejemplo, del 0,005 al 0,5 % en peso de la formulación, preferentemente del 0,01 al 0,2 % en peso de la formulación. Preferentemente, la formulación comprende del 0,01 al 0,2 % en peso de una mezcla de Na-metilparabeno y Na-propilparabeno.

El tampón comprende ácido cítrico y una sal de fosfato. El experto sabrá cómo preparar un tampón a un pH determinado mezclando soluciones madre de los dos componentes. Preferentemente, la sal de fosfato es hidrogenofosfato de disodio (Na_2HPO_4).

La formulación normalmente tiene un pH de al menos 6,0, preferentemente, de al menos 6,5. La formulación normalmente tiene un pH no superior a 8,5, preferentemente no superior a 8. Normalmente, la formulación tiene un pH en el intervalo de 6,0 a 8,0, es decir, el tampón mantiene el pH de la formulación en el intervalo de 6,0 a 8,0. Preferentemente, la formulación tiene un pH en el intervalo de 6,5 a 8,0, es decir, el tampón mantiene el pH de la formulación en el intervalo de 6,5 a 8,0.

Así pues, normalmente, la formulación comprende (i) un oligonucleótido que es cobitolimod, (ii) al menos un conservante que comprende uno o más parabenos y (iii) un tampón que comprende ácido cítrico y una sal de fosfato. Por ejemplo, la formulación puede comprender (i) un oligonucleótido que es cobitolimod, (ii) al menos un conservante que comprende uno o más parabenos y (iii) un tampón que comprende ácido cítrico e hidrogenofosfato de disodio (Na_2HPO_4).

La formulación puede comprender (i) un oligonucleótido que es cobitolimod en una cantidad de 0,1 a 25 mg/ml, preferentemente de 0,5 a 15 mg/ml, (ii) al menos un conservante que comprende uno o más parabenos en una cantidad del 0,001 al 1 % en peso de la formulación y (iii) un tampón que comprende ácido cítrico y una sal de fosfato, teniendo la formulación un pH de 6,0 a 8,0, preferentemente un pH en el intervalo de 6,5 a 8,0.

La formulación puede comprender (i) un oligonucleótido que es cobitolimod en una cantidad de 0,1 a 25 mg/ml, preferentemente de 0,5 a 15 mg/ml, (ii) al menos un conservante que comprende Na-metilparabeno y/o Na-propilparabeno, en donde el al menos un conservante está presente en una cantidad del 0,001 al 1 % en peso de la formulación y (iii) un tampón que comprende ácido cítrico e hidrogenofosfato de disodio (Na_2HPO_4), teniendo la formulación un pH de 6,0 a 8,0, preferentemente un pH en el intervalo de 6,5 a 8,0.

La formulación puede comprender (i) un oligonucleótido que es cobitolimod en una cantidad de 0,1 a 25 mg/ml, preferentemente de 0,5 a 15 mg/ml, (ii) una combinación de Na-metilparabeno y Na-propilparabeno en una cantidad del 0,001 al 1 % en peso de la formulación y (iii) un tampón que comprende ácido cítrico e hidrogenofosfato de disodio (Na_2HPO_4), teniendo la formulación un pH de 6,0 a 8,0, preferentemente un pH en el intervalo de 6,5 a 8,0.

Enema precargado

La invención también proporciona un enema precargado adecuado para la autoadministración, comprendiendo dicho enema precargado:

- (a) un recipiente; y dentro del recipiente
- (b) la formulación descrita en el presente documento.

Normalmente, el enema precargado es adecuado para la autoadministración por vía rectal. Así pues, normalmente el enema puede ser administrado por el propio paciente, sin ningún equipo o conocimiento médico especializado.

El experto en la materia será muy consciente de los diversos recipientes de enema posibles que se pueden usar para la administración rectal. Normalmente, dichos recipientes son recipientes de plástico.

Normalmente, el recipiente comprende una botella comprimible. Por ejemplo, la botella puede estar hecha de un material que se comprime fácilmente con la mano, forzando así a la formulación a salir del recipiente. La forma de la botella también puede facilitar la compresión. Por ejemplo, la botella comprimible puede ser una botella con forma de acordeón. En tales botellas, los pliegues permiten una fácil compresión de la botella y una eficaz expulsión de la formulación en su interior.

Normalmente, la botella está hecha de polietileno. Preferentemente, la botella está hecha de polietileno de baja densidad. El material del que está hecha la botella puede contener también pequeñas cantidades de otros aditivos, por ejemplo, opacificantes tales como dióxido de titanio, o colorantes.

La botella es normalmente de un tamaño adecuado para contener una cantidad terapéuticamente útil de la formulación. Normalmente, la botella contendrá un volumen de 50 ml de la formulación. La botella tiene normalmente una altura de entre 4 y 12 cm, preferentemente de 6 a 9 cm, normalmente de aproximadamente 7 a 9 cm. La botella tiene normalmente un diámetro de 3 a 6 cm, preferentemente de 4 a 5 cm.

5 El recipiente comprende normalmente un aplicador adecuado para dispensar la formulación. Así pues, cuando se comprime la botella, la formulación es expulsada del recipiente mediante el aplicador. Así pues, normalmente, el aplicador está hecho de un material blando, que no cause daño, pero que tampoco se rompa fácilmente. El aplicador puede estar hecho de plástico. Normalmente, el aplicador está hecho de polietileno, preferentemente de polietileno de baja densidad. El material del que está hecho el aplicador puede comprender también pequeñas cantidades de otros aditivos, por ejemplo, opacificantes tales como dióxido de titanio, colorantes u otros materiales plásticos en bajas cantidades tales como poliamida y copolímero de polietileno-polivinilacetato.

10 Normalmente, el aplicador comprende una punta adecuada para su inserción en el recto. La punta es de 4 a 15 cm de largo, normalmente de 4 a 10 cm de largo, preferentemente de 5 a 6 cm de largo. La punta del aplicador puede lubricarse para facilitar la administración.

15 Normalmente, el recipiente del enema precargado comprende una botella comprimible y un aplicador adecuado para dispensar la formulación, en donde el aplicador comprende una punta adecuada para su inserción en el recto, en donde tanto la botella como el aplicador están hechos de polietileno. El recipiente del enema precargado puede comprender una botella en forma de acordeón y un aplicador adecuado para dispensar la formulación, en donde el aplicador comprende una punta adecuada para su inserción en el recto, en donde tanto la botella como el aplicador están hechos de polietileno. Preferentemente, tanto la botella como el aplicador están hechos de polietileno de baja densidad.

20 El aplicador puede comprender una válvula de retención. Normalmente, la válvula de retención comprende un resorte y un soporte de resorte. La válvula de retención regula el flujo de la formulación hacia afuera del recipiente y solo permite que la formulación fluya hacia afuera del recipiente a través del aplicador si se aplica suficiente presión al recipiente. Normalmente, cuando se alivia la presión, la válvula de retención se cierra impidiendo así el reflujo de la formulación de vuelta a la botella.

25 El enema precargado puede comprender además un tapón, que cubre y protege el aplicador hasta que se utiliza el enema precargado.

30 La cantidad de formulación dentro del recipiente no está particularmente limitada y puede ser cualquier cantidad que proporcione un beneficio terapéutico al paciente. Normalmente, la cantidad de la formulación dentro del recipiente no es superior a 60 ml, por ejemplo de 20 a 60 ml, preferentemente de 30 a 60 ml, más preferentemente de 40 a 60 ml. La cantidad de la formulación dentro del recipiente puede ser de aproximadamente 50 ml. En algunos casos, la cantidad de la formulación dentro del recipiente puede ser de aproximadamente 30 ml.

35 El enema precargado generalmente comprende una sola dosis unitaria del oligonucleótido, preferentemente cobitolimod. La expresión "una sola dosis unitaria" se refiere a la formulación del nucleótido distribuida en una dosis que comprende la cantidad del compuesto especificada.

40 Normalmente, el enema precargado comprende de 100 a 650 mg del oligonucleótido, preferentemente cobitolimod. Por ejemplo, el enema precargado puede comprender una dosis de 100 a 350 mg del oligonucleótido, preferentemente cobitolimod. El enema precargado puede comprender una dosis de 350 a 650 mg del oligonucleótido, preferentemente cobitolimod. El enema precargado puede comprender una dosis de 150 a 350 mg del oligonucleótido, preferentemente cobitolimod. El enema precargado puede comprender una dosis de aproximadamente 125 mg del oligonucleótido, preferentemente cobitolimod. El enema precargado puede comprender una dosis de aproximadamente 250 mg del oligonucleótido, preferentemente cobitolimod. El enema precargado puede comprender una dosis de aproximadamente 500 mg del oligonucleótido, preferentemente cobitolimod.

45 Por lo tanto, la invención proporciona un enema precargado adecuado para la autoadministración, comprendiendo dicho enema precargado:

50 (a) un recipiente que comprende una botella comprimible y un aplicador adecuado para dispensar la formulación, en donde el aplicador comprende una punta adecuada para su inserción en el recto, preferentemente en donde la botella y el aplicador están hechos de plástico, preferentemente en donde el aplicador comprende además una válvula de retención;

55 (b) una formulación adecuada para administración rectal que comprende un oligonucleótido, preferentemente cobitolimod, (ii) al menos un conservante que comprende uno o más parabenos y (iii) un tampón que comprende ácido cítrico y una sal de fosfato.

60 Por ejemplo, el enema precargado puede comprender:

65 (a) un recipiente que comprende una botella en forma de acordeón y un aplicador adecuado para dispensar la formulación, en donde el aplicador comprende una punta adecuada para su inserción en el recto, en donde la botella y el aplicador están hechos de polietileno, preferentemente en donde el aplicador comprende una válvula de retención; y dentro del recipiente

(b) una formulación adecuada para administración rectal que comprende (i) un oligonucleótido que es cobitolimod en una cantidad de 0,1 a 25 mg/ml, preferentemente de 0,5 a 15 mg/ml, (ii) al menos un conservante que comprende uno o más parabenos en una cantidad del 0,001 al 1 % en peso de la formulación y (iii) un tampón que comprende ácido cítrico y una sal de fosfato, teniendo la formulación un pH de 6,0 a 8,0, preferentemente un pH en el intervalo de 6,5 a 8,0.

El enema precargado puede comprender:

(a) un recipiente que comprende una botella en forma de acordeón y un aplicador adecuado para dispensar la formulación, en donde el aplicador comprende una punta adecuada para su inserción en el recto, en donde tanto la botella como el aplicador están hechos de polietileno, preferentemente polietileno de baja densidad, preferentemente en donde el aplicador comprende una válvula de retención; y dentro del recipiente

(b) una formulación adecuada para administración rectal que comprende (i) un oligonucleótido que es cobitolimod en una cantidad de 0,1 a 25 mg/ml, preferentemente de 0,5 a 15 mg/ml, (ii) al menos un conservante que comprende Na-metilparabeno y/o Na-propilparabeno, en donde el al menos un conservante está presente en una cantidad del 0,001 al 1 % en peso de la formulación y (iii) un tampón que comprende ácido cítrico e hidrogenofosfato de disodio (Na_2HPO_4), teniendo la formulación un pH de 6,0 a 8,0, preferentemente un pH en el intervalo de 6,5 a 8,0.

El enema precargado puede comprender:

(a) un recipiente que comprende una botella en forma de acordeón y un aplicador adecuado para dispensar la formulación, en donde el aplicador comprende una punta adecuada para su inserción en el recto, en donde tanto la botella como el aplicador están hechos de polietileno, preferentemente polietileno de baja densidad, preferentemente en donde el aplicador comprende una válvula de retención; y dentro del recipiente

(b) una formulación adecuada para administración rectal que comprende (i) un oligonucleótido que es cobitolimod en una cantidad de 0,1 a 25 mg/ml, preferentemente de 0,5 a 15 mg/ml, (ii) una combinación de Na-metilparabeno y Na-propilparabeno en una cantidad del 0,001 al 1 % en peso de la formulación y (iii) un tampón que comprende ácido cítrico e hidrogenofosfato de disodio (Na_2HPO_4), teniendo la formulación un pH de 6,0 a 8,0, preferentemente un pH en el intervalo de 6,5 a 8,0.

Envase

La invención también proporciona un envase que comprende uno o más enemas precargados descritos en el presente documento.

Normalmente, el envase comprende un gas de envasado. El gas de envasado puede ser cualquier gas que ayude a evitar la degradación de la formulación. Preferentemente, el gas de envasado es nitrógeno.

El envase es normalmente un blíster, que comprende uno o más alveólos en los que están sellados uno o más enemas precargados. Normalmente, cada enema precargado está sellado en un solo alveólo, es decir, cada enema precargado está envasado individualmente. El experto conocerá bien los materiales adecuados para el envasado en blísteres que actúan como barrera contra los gases en el entorno externo. El envasado en blísteres normalmente comprende un blíster sellado con una lámina metalizada de cubierta. Los materiales típicos para el blíster incluyen plásticos tales como el tereftalato de polietileno (PET), polietileno (PE), alcohol etilvinílico (EVOH). La lámina metalizada de cubierta normalmente comprende una capa de barrera de metal, por ejemplo, una capa de barrera de aluminio, y puede comprender otras capas para reforzar el envasado, tales como capas de plástico y/o papel. Por ejemplo, el envasado en blísteres puede comprender un blíster hecho de tres capas, tal como una capa de PET/PE, una capa de EVOH (alcohol etilvinílico), y una capa de PE. La lámina metalizada de cubierta puede comprender capas de papel, aluminio y PE.

El uno o más alveólos normalmente contienen un gas de envasado, preferentemente nitrógeno.

Uso médico

La invención también proporciona una formulación descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal. Preferentemente, la enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

La formulación se administra normalmente por vía tópica a las membranas mucosas. Preferentemente, la formulación se administra por vía rectal. La formulación se puede administrar por vía rectal usando el enema precargado descrito en el presente documento. Normalmente, la formulación se autoadministra usando el enema precargado descrito en el presente documento.

La invención también proporciona la formulación descrita en el presente documento para su uso en un método para tratar una enfermedad inflamatoria intestinal en un sujeto, comprendiendo el método administrar por vía rectal a dicho

sujeto la formulación. Preferentemente, la enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un sujeto/paciente humano. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento.

Normalmente, la formulación se administra usando el enema precargado descrito en el presente documento. Preferentemente, la formulación es autoadministrada por el sujeto usando el enema precargado descrito en el presente documento.

10 Normalmente, el sujeto no se ha sometido a limpieza colónica antes de dicha administración. Así pues, para cualquier sujeto descrito en el presente documento, y para cualquier formulación o enema precargado descritos en el presente documento, normalmente, el sujeto no se ha sometido a limpieza colónica antes de dicha administración. Así pues, una ventaja del enema precargado de la invención es que no se requieren etapas de preparación complejas para la administración eficaz de la formulación.

15 Tal como se usa en el presente documento, la referencia a un sujeto "que no se ha sometido a una limpieza colónica" pretende definir un sujeto que no se ha sometido a una limpieza del colon en un período de tiempo previo a la administración de la formulación para reducir la cantidad de materia fecal en el colon tratado con el oligonucleótido. Así pues, normalmente, el sujeto no se ha sometido a limpieza colónica durante 1 hora antes del tratamiento con la formulación, normalmente durante 4 horas antes del tratamiento con la formulación, preferentemente durante 8 horas antes del tratamiento con la formulación, más preferentemente durante 12 horas antes del tratamiento con la formulación, más preferentemente durante 24 horas antes del tratamiento con la formulación, lo más preferentemente durante 48 horas antes del tratamiento con la formulación,.

20 Normalmente, dicha limpieza colónica puede efectuarse por cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, la administración de un laxante.

30 Normalmente, dicho sujeto tiene materia fecal luminal. Normalmente, dicho sujeto tiene materia fecal que recubre o está próxima a las células epiteliales del colon tratadas con la formulación que comprende el oligonucleótido. Dicho sujeto puede tener materia fecal en el lumen que no está directamente en contacto con las células epiteliales del colon tratadas con la formulación que comprende el oligonucleótido. Dicho sujeto puede tener materia fecal en el lumen que recubre o está próximo a las células epiteliales colónicas tratadas con la formulación que comprende el oligonucleótido y materia fecal en el lumen que no está directamente en contacto con las células epiteliales colónicas tratadas con el oligonucleótido. Más preferentemente, la cantidad de dicha materia fecal es la cantidad normal que cabría esperar en un paciente que nunca se ha sometido a una limpieza colónica.

35 La invención también proporciona el uso de una formulación descrita en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Preferentemente, la enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

40 Tal como se usa en el presente documento, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se refiere a un grupo de afecciones inflamatorias del colon y el tubo gastrointestinal. Los dos tipos principales de EII son la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn. La principal diferencia entre la CU y la enfermedad de Crohn es la localización y la naturaleza de los cambios inflamatorios. La enfermedad de Crohn puede afectar a cualquier parte del tubo gastrointestinal, de la boca al ano, mientras que la CU está restringida al colon y al recto. En algunos casos, no se puede hacer un diagnóstico definitivo de la enfermedad de Crohn o la CU debido a idiosincrasias en la presentación. En estos casos se puede hacer un diagnóstico de colitis indeterminada. Otras formas de EII incluyen, pero sin limitación, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por derivación, enfermedad de Behçet y colitis indeterminada.

50 Normalmente, la enfermedad inflamatoria intestinal es la colitis ulcerosa (CU).

55 La enfermedad de la colitis ulcerosa (CU) es bien conocida por los expertos en la materia. La colitis ulcerosa tratada de acuerdo con la presente invención puede implicar el tratamiento de la proctitis ulcerosa, colitis distal o del lado izquierdo, colitis extensa, pancolitis y reservoritis. Normalmente, el paciente padece colitis ulcerosa del lado izquierdo.

60 Los pacientes con CU normalmente presentan un espectro de gravedad de la enfermedad que va desde la remisión hasta la gravemente activa. La evaluación clínica se puede usar para clasificar a los pacientes con CU en 4 subgrupos de actividad de la enfermedad según se define en D'Haens, *Gastroenterology* 2007; 132: 763-786: (1) remisión (≤ 2 o 3 deposiciones/día, sin presencia de sangre y/o pus en las heces, sin síntomas sistémicos); (2) enfermedad levemente activa (3 o 4 deposiciones/día y/o presencia de sangre y/o pus en las deposiciones menos de una vez al día, sin síntomas sistémicos de fiebre o pérdida de peso); (3) enfermedad moderadamente activa (> 4 deposiciones/día y/o presencia diaria de sangre y/o pus) con síntomas sistémicos mínimos; y (4) enfermedad gravemente activa (> 6 deposiciones con sangre/día y evidencia de toxicidad, demostrada por fiebre, taquicardia, anemia o una tasa de sedimentación de eritrocitos ESR). Las evaluaciones clínicas se pueden clasificar con otras puntuaciones, por ejemplo,

la puntuación de Mayo, o variaciones de esta, u otros índices.

Normalmente, el paciente padece CU de moderada a grave. Preferentemente, el paciente padece CU de moderada a grave definida anteriormente. Por ejemplo, el paciente puede padecer CU del lado izquierdo de moderada a grave.

5 Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento" y "tratar" debe entenderse que abarcan el tratamiento y/o la mejora y/o la prevención o la reducción del agravamiento/empeoramiento de los síntomas de una enfermedad o afección así como el tratamiento de la causa de la enfermedad o afección y puede incluir revertir, reducir o detener los síntomas, signos clínicos y patología subyacente de una afección de una manera tal que mejore o establezca la afección de un sujeto.

15 En particular en el contexto de la colitis ulcerosa, "tratar" normalmente se refiere a inducir una respuesta o remisión en un paciente que padece colitis ulcerosa activa. Así pues, normalmente, el oligonucleótido es para inducir la respuesta o la remisión de la colitis ulcerosa activa en un paciente. Inducir una respuesta significa mejorar el estado de un paciente, por ejemplo, reducir y/o detener los síntomas y signos clínicos de la enfermedad activa. Inducir la remisión significa hacer que un paciente pase de un estado en el que se considera que se encuentra en una fase activa de la enfermedad a un estado en el que se considera que está en remisión. "Tratar" puede referirse a mantener a un paciente en remisión.

20 La inducción de la respuesta o la remisión en pacientes con CU normalmente se evalúa mediante uno o más de endoscopia, histología, resultados registrados por el paciente y resultados de calidad de vida. Así pues, la referencia a la inducción de una respuesta o remisión incluye la inducción de uno o más de remisión endoscópica, respuesta endoscópica, remisión histológica, respuesta histológica, respuesta o remisión según lo determinado por el médico o por los resultados registrados por el paciente y respuesta o remisión según lo determinado por la calidad de vida. Esto normalmente puede evaluarse con referencia a uno o más índices convencionales.

Normalmente, la colitis ulcerosa es una colitis ulcerosa crónica activa, es decir, el paciente padece colitis ulcerosa crónica que se encuentra en una fase activa.

30 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "colitis ulcerosa crónica activa" se refiere a pacientes con colitis ulcerosa que es activa y crónica. La colitis ulcerosa activa es normalmente tal como se define en el presente documento, es decir, el paciente no está en remisión. La colitis ulcerosa es normalmente un trastorno crónico (a largo plazo) que alterna entre fases activas y menos activas. Tal como entenderá el experto en la materia, un paciente que padece colitis ulcerosa crónica pasa por fases activas ("brotes" o recaídas) con síntomas más extremos intercalados con períodos en los que el paciente experimenta síntomas más leves o está en remisión. Así pues, la expresión "CU crónica activa" normalmente se refiere a un paciente con CU crónica que se encuentra en un estado de enfermedad activa.

40 El paciente puede padecer CU crónica activa de moderada a grave. El paciente puede padecer CU del lado izquierdo crónica activa de moderada a grave.

Preferentemente, la referencia en el presente documento a "tratar" se refiere a inducir una respuesta o remisión en un paciente que padece colitis ulcerosa activa crónica. Así pues, normalmente, el oligonucleótido es para inducir una respuesta o la remisión de la colitis ulcerosa activa crónica en un paciente.

45 La inducción de una respuesta o la remisión en pacientes con CU puede determinarse de acuerdo con uno o más índices de enfermedad convencionales. Los índices de enfermedad normales incluyen, aunque no se limitan a los mencionados a continuación; (i) actividad de la enfermedad determinada por la actividad clínica y bioquímica de la enfermedad, (ii) actividad de la enfermedad determinada por la actividad endoscópica de la enfermedad, (iii) actividad de la enfermedad determinada por índices compuestos de actividad clínica y endoscópica de la enfermedad, (iv) calidad de vida, (v) actividad histológica de la enfermedad. Estos índices se discuten en D'Haens (*ibid*).

55 Los índices basados en la actividad de la enfermedad determinada por la actividad clínica y bioquímica de la enfermedad incluyen el índice de gravedad de Truelove y Witts; índice de Powell-Tuck (de St. Mark); índice de actividad clínica (Rachmilewitz); índice de actividad (Seo); valoración global del médico; índice Lichtiger (gravedad de Truelove y Witts modificado); evaluación global de investigadores; índice de actividad de colitis clínica simple; mejora basada en puntuaciones de síntomas individuales; puntuación clínica de la colitis ulcerosa; y remisión definida por el paciente. Estos índices se discuten en D'Haens (*ibid*).

60 Los índices basados en la actividad de la enfermedad determinada por la actividad endoscópica de la enfermedad incluyen la evaluación sigmoidoscópica de Truelove y Witts; puntuación de Baron; evaluación sigmoidoscópica de Powell-Tuck; índice endoscópico (Rachmilewitz endoscópico); índice sigmoidoscópico; puntuación del grado de inflamación sigmoidoscópica; evaluación de proctosigmoidoscopia flexible de puntuación de Mayo; evaluación de la apariencia de la mucosa de Sutherland; y puntuación de Baron modificada. Estos índices se discuten en D'Haens (*ibid*).

65

Los índices basados en la actividad de la enfermedad determinados por índices compuestos de actividad clínica y endoscópica de la enfermedad incluyen la puntuación de Mayo (puntuación clínica de Mayo/índice de actividad de la enfermedad); puntuación de Mayo modificada e índice de Sutherland (índice de actividad de la enfermedad/índice de actividad de la enfermedad de la CU). La puntuación de Mayo y el índice de Sutherland se discuten en D'Haens (*ibid*).

5 Los índices basados en la calidad de vida incluyen el formulario de calificación de las preocupaciones de los pacientes con EI; y el cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ). Estos índices se discuten en D'Haens (*ibid*).

10 Los índices basados en la actividad histológica de la enfermedad incluyen los discutidos en D'Haens (*ibid*) tales como el índice de Geboes y el índice de Riley y otros índices tales como el índice histológico de Nancy y el índice histopatológico de Robarts.

15 El índice preferente para evaluar a los pacientes con CU en el desarrollo clínico de fármacos es la puntuación de Mayo y las puntuaciones de Mayo modificadas, tal como se describe en las directrices de las agencias reguladoras, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) (Documento de orientación: "Ulcerative Colitis: Clinical Trial Endpoints Guidance for Industry", agosto 2016, n.º de expediente FDA-2016-D-2319; EMA, "Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis" 21 de julio de 2016.

20 El Índice de actividad clínica (Rachmilewitz) es un índice que tiene en cuenta 7 variables: número de deposiciones, sangre en las heces, evaluación global del investigador del estado sintomático, dolor o calambres abdominales, temperatura por colitis, manifestaciones extraintestinales y hallazgos de laboratorio. Esto se analiza adicionalmente en D'Haens (*ibid*) y Rachmilewitz D., documento BMJ 1989; 298: 82-86. La determinación del índice de actividad clínica (Rachmilewitz) produce una puntuación para un paciente que varía de 0 a 29 puntos (las puntuaciones más altas significan una enfermedad más grave).

25 La remisión clínica puede considerarse como una puntuación del índice de actividad clínica (Rachmilewitz) ≤ 4 puntos. La respuesta determinada por el índice de actividad clínica (Rachmilewitz) significa que el paciente tiene una puntuación más baja después del tratamiento que antes del tratamiento.

30 La puntuación de Mayo es un índice que tiene en cuenta 4 elementos: frecuencia de las deposiciones, sangrado rectal, hallazgos endoscópicos y valoración global del médico (PGA). Esto se analiza adicionalmente en D'Haens (*ibid*) y Schroeder KW et al, *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-1629. La determinación de la puntuación de Mayo produce una puntuación que varía de 0 a 12 puntos (las puntuaciones más altas significan una enfermedad más grave). Además de los cuatro elementos específicos, también se mide la evaluación funcional de un paciente que no debe incluirse en el cálculo del índice de 12 puntos, sino que debe usarse como una medida del bienestar general al determinar la puntuación PGA.

40 La puntuación de Mayo para cada uno de los 4 elementos se determina como se establece en la siguiente tabla.

Puntuación	Frecuencia de las deposiciones ^b	Sangrado rectal ^c	Valoración global del médico ^d	Hallazgo por colonoscopia/sigmoidoscopia
0	Número normal de deposiciones para este paciente	No se observa sangre	Normal o sin enfermedad	Normal o enfermedad inactiva
1	1 a 2 deposiciones más de lo normal	Franjas de sangre en las heces menos de la mitad del tiempo	Enfermedad leve	Enfermedad leve (eritema, disminución del patrón vascular, leve friabilidad)
2	3 a 4 deposiciones más de lo normal	Sangre evidente en las heces la mayor parte del tiempo	Enfermedad moderada	Enfermedad moderada (eritema marcado, ausencia de patrón vascular, friabilidad, erosiones)
3	5 o más deposiciones más de lo normal	Pasó sangre sola	Enfermedad grave	Enfermedad grave (sangrado espontáneo, ulceración)

^b Cada paciente sirve como su propio control para establecer el grado de anormalidad de la frecuencia de las deposiciones.

^c La puntuación de sangrado diario representa el sangrado más grave del día.

^d La valoración global del médico reconoce los otros 3 criterios, el registro diario del malestar abdominal y la sensación general de bienestar del paciente, y otras observaciones, como los hallazgos físicos y el estado funcional del paciente.

La remisión de acuerdo con la puntuación de Mayo puede definirse como la resolución completa de (1) frecuencia de las deposiciones (frecuencia de las deposiciones normal), (2) sangrado rectal (sin sangrado rectal), (3) puntuación de la valoración funcional del paciente (generalmente bien), (4) hallazgos endoscópicos (normales) y una puntuación de
 5 PGA de 0. La respuesta determinada por la puntuación de Mayo generalmente requiere una mejora (una disminución mínima de 1 punto desde el inicio) en la puntuación PGA y una mejora en al menos otra evaluación clínica (frecuencia de las deposiciones, sangrado rectal, valoración funcional del paciente, hallazgos endoscópicos) y sin empeoramiento en ninguna otra valoración clínica.

10 De manera alternativa, la remisión clínica puede definirse como una puntuación de Mayo de 0 y la mejoría clínica (respuesta) como una disminución desde el inicio en la puntuación de Mayo ≥ 3 puntos.

De manera alternativa, la remisión clínica puede definirse como una puntuación de Mayo de 0 y la mejoría clínica (respuesta) como una disminución desde el inicio en la puntuación de Mayo ≥ 3 puntos (o una disminución de ≥ 2
 15 puntos si la puntuación de Mayo inicial fue ≤ 3 puntos).

De manera alternativa, la remisión determinada por la puntuación de Mayo puede definirse como que requiere subpuntuaciones de 0 para la sigmoidoscopia y para el sangrado rectal y una puntuación de 0 o 1 para la frecuencia de las deposiciones y las subpuntuaciones de PGA. La respuesta puede definirse como una disminución desde el inicio en
 20 la puntuación de Mayo ≥ 3 puntos; la respuesta clínica puede definirse como una disminución desde el inicio en la puntuación de Mayo (sin la subpuntuación endoscópica, también conocida como puntuación de Mayo parcial) ≥ 2 puntos, y la respuesta endoscópica puede definirse como una disminución desde el inicio en la subpuntuación endoscópica ≥ 1 punto.
 25

De manera alternativa, la remisión clínica puede definirse como una puntuación de Mayo total de ≤ 2 puntos sin subpuntuación individual > 1 punto, la respuesta clínica puede definirse como una disminución desde el inicio en
 30 la puntuación total de Mayo ≥ 3 puntos y $\geq 30\%$ y una disminución en la subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 punto o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1, y la cicatrización de la mucosa puede definirse como una subpuntuación endoscópica absoluta de 0 o 1.

35 En una realización, los pacientes con colitis ulcerosa activa tienen una puntuación de Mayo > 2 . Los pacientes que se encuentran en una fase de remisión de la colitis ulcerosa tienen habitualmente una puntuación de Mayo ≤ 2 .

La puntuación de Mayo modificada está relacionada con la puntuación de Mayo, que se define anteriormente. La puntuación de Mayo modificada es cualquier modificación de la puntuación de Mayo. La lectura central para la evaluación endoscópica es actualmente estándar en el desarrollo de fármacos. Las recomendaciones de la FDA para
 40 la puntuación de Mayo modificada son que la puntuación de la colonoscopia/sigmoidoscopia tiene menos en cuenta la friabilidad en el grado 1. Adicionalmente, la FDA recomienda eliminar la PGA de la puntuación, ya que incluye un grado de evaluación subjetiva. Esas dos modificaciones son generalmente lo que se denomina puntuación de Mayo modificada.

45 Los valores de remisión y de respuesta para la puntuación de Mayo modificada se definen en el desarrollo clínico y pueden variar ligeramente entre los diferentes fármacos. Se puede encontrar más información en "Ulcerative Colitis: Clinical Trial Endpoints Guidance for Industry" que se encuentra en <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM515143.pdf>

50 La inducción de la remisión de la CU puede ser de acuerdo con los criterios establecidos en S. P. L. Travis, *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 113-124, es decir, el cese completo del sangrado rectal, la urgencia y el aumento de la frecuencia de las deposiciones, preferentemente confirmado por la cicatrización endoscópica de la mucosa.

De manera alternativa, la inducción de respuesta o la remisión pueden estar de acuerdo con los criterios establecidos en E.F. Stange, *Journal of Crohn's and Colitis* (2008) 2, 1-23; S.P.L. Travis, *Journal of Crohn's and Colitis* (2008) 2, 24-62; K Geboes, *Gut* 2000; 47: 404-409.
 55

La inducción de respuesta o la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn pueden determinarse de acuerdo con uno o más índices de enfermedad convencionales. Los índices normales incluyen el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI). El CDAI se discute en Love, "Pharmacotherapy for Moderate to Severe Inflammatory Bowel Disease: Evolving Strategies", *Am J Manag Care*. 2016; 22: S39-S50; Peyrin-Biroulet *et al* "Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions" *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; pii: S1542-3565(15)00787-00789. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.001; y Ungar *et al*. "Advances in the development of new biologics in inflammatory bowel disease", *Annals of Gastroenterology* (2016) 29, 243-248. Los índices alternativos para evaluar
 60 a los pacientes con enfermedad de Crohn incluyen el índice de Harvey-Bradshaw y el cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal.
 65

- El CDAI es una puntuación compuesta que tiene en cuenta una gran cantidad de síntomas asociados a la enfermedad de Crohn, incluyendo el número de deposiciones líquidas o blandas; dolor abdominal; bienestar general; presencia de complicaciones (la presencia de dolores en las articulaciones (artralgia) o artritis franca; inflamación del iris o uveítis; presencia de eritema nudoso, piodermia gangrenosa o úlceras aftosas; fisuras anales, fístulas o abscesos; otras fístulas; fiebre durante la semana anterior); uso de lomotil u opiáceos para la diarrea; presencia de una masa abdominal; valor de hematocrito; y porcentaje de desviación del peso convencional. La remisión clínica según el CDAI generalmente se indica con una puntuación de < 150.
- El sujeto tratado de acuerdo con la presente invención es normalmente refractario o responde de manera insuficiente o es intolerante a la terapia antiinflamatoria y/o demuestra o ha demostrado anteriormente una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a al menos un inmunomodulador, inhibidor del TNF- α , anti-integrina, inhibidores de JAK o inhibidores de IL-12/IL-23 (también conocidos como terapias avanzadas). El sujeto tratado de acuerdo con la presente invención normalmente es refractario o responde de manera insuficiente o es intolerante a la terapia antiinflamatoria. El sujeto tratado de acuerdo con la presente invención normalmente es refractario o responde de manera insuficiente o es intolerante a al menos un inmunomodulador. El sujeto tratado de acuerdo con la presente invención normalmente es refractario o responde de manera insuficiente o es intolerante a al menos un inhibidor de TNF- α .
- Así pues, normalmente, el sujeto ha recibido anteriormente o está recibiendo actualmente terapia antiinflamatoria, preferentemente terapia antiinflamatoria para la CU y/o terapia inmunomoduladora, con inhibidor de TNF- α o con anti-integrina, preferentemente dicha terapia para la CU.
- Las terapias antiinflamatorias para la CU se analizan en el presente documento e incluyen normalmente corticosteroides orales y glucocorticosteroides (GCS), sulfasalazina y 5-ASA. Así pues, el sujeto tratado de acuerdo con la presente invención es normalmente refractario o responde de manera insuficiente o es intolerante a los GCS, la sulfasalazina y/o la 5-ASA. Normalmente, el sujeto tratado de acuerdo con la presente invención es refractario o responde insuficientemente o es intolerante a los corticosteroides orales.
- Los inmunomoduladores, los inhibidores de TNF- α y las anti-integrinas se analizan en el presente documento y normalmente incluyen azatioprina, 6-mercaptopurina y productos biológicos incluyendo los inhibidores de TNF- α infliximab y biosimilares y derivados de estos, golimumab y biosimilares y derivados de estos, adalimumab y biosimilares y derivados de estos, y las anti-integrinas vedolizumab y biosimilares y derivados de estos. Así pues, el sujeto tratado de acuerdo con la presente invención es normalmente refractario o responde de manera insuficiente o es intolerante a la azatioprina, 6-mercaptopurina, infliximab y biosimilares y derivados de estos, golimumab y biosimilares y derivados de estos, adalimumab y biosimilares y derivados de estos, y la anti-integrina vedolizumab y biosimilares y derivados de estos. Normalmente, el sujeto tratado de acuerdo con la presente invención es refractario o responde de manera insuficiente o es intolerante a la azatioprina y/o la 6-mercaptopurina. Normalmente, el sujeto tratado de acuerdo con la presente invención es refractario o responde de manera insuficiente o es intolerante al infliximab y/o el adalimumab.
- El sujeto tratado de acuerdo con la presente invención puede ser refractario o responder de manera insuficiente o ser intolerante a los inhibidores de JAK (por ejemplo, el tofacitinib). El sujeto tratado de acuerdo con la presente invención puede ser refractario o responder de manera insuficiente o ser intolerante a un inhibidor de IL-12/IL23 (por ejemplo, el ustekinumab).
- Una enfermedad refractaria o una enfermedad que responde de manera insuficiente a la terapia suele ser una enfermedad en la que los signos y síntomas de la enfermedad activa persisten a pesar de los antecedentes de al menos un curso de terapia, por ejemplo, terapia antiinflamatoria o terapia inmunomoduladora, en el contexto de la presente invención. Normalmente, en el contexto del tratamiento de la CU, los signos y síntomas de la enfermedad activa persisten a pesar de los antecedentes de dos o más cursos de terapia antiinflamatoria o terapia inmunomoduladora. Un curso normal de tratamiento con terapia antiinflamatoria o inmunomoduladora para la CU sería bien entendido por un experto en la materia y normalmente implicaría un número suficiente de dosis en una dosificación suficiente para inducir la remisión en un paciente normal.
- La intolerancia a la terapia, por ejemplo, terapia antiinflamatoria o terapia inmunomoduladora, incluidas las denominadas terapias avanzadas, en el contexto de la presente invención, significa que la terapia ha provocado efectos secundarios en el sujeto que no son tolerados, por ejemplo, que normalmente conducen a la interrupción de la terapia.
- Normalmente, el sujeto ha recibido previamente o está recibiendo ácido aminosalicílico (5-ASA), preferentemente terapia con 5-ASA para la CU.
- Normalmente, el sujeto ha recibido previamente o está recibiendo actualmente glucocorticosteroides (GCS) orales, preferentemente terapia con GCS orales para la CU.

Normalmente, el sujeto que es refractario o responde de manera insuficiente o es intolerante a la terapia antiinflamatoria muestra o ha mostrado previamente una respuesta inadecuada o una pérdida de respuesta (es decir, es refractario a ella) o una intolerancia al tratamiento con GCS rectales, orales y/o parenterales (incluido el tratamiento sin GCS debido a un efecto secundario anterior).

5 Normalmente, el sujeto que es refractario o responde de manera insuficiente o es intolerante a la terapia antiinflamatoria tiene antecedentes o un estado actual de una respuesta inadecuada (por ejemplo, refractario a los esteroides) a ella, O dependencia de esteroides, O pérdida de respuesta a, O intolerancia al tratamiento con GCS. Los esteroides/GCS normalmente habrán sido recibidos por el sujeto en el transcurso del tratamiento de la colitis ulcerosa.

10 Refractario a los esteroides generalmente se refiere a un sujeto que carece de una respuesta clínica significativa, es decir, que muestra signos y síntomas de colitis ulcerosa persistentemente activa, a pesar de antecedentes de al menos un curso de tratamiento con esteroides, por ejemplo, una pauta de inducción que incluía una dosis equivalente a 40-15 60 mg diarios de prednisona durante un período de 30 días para la administración oral o durante un período de 7 a 10 días para la administración intravenosa (i.v.).

20 La dependencia de esteroides generalmente se refiere a un paciente que no puede reducir los esteroides por debajo del equivalente de prednisolona 10 mg/d dentro de los 3 meses posteriores al inicio de los esteroides, sin colitis ulcerosa activa recurrente, o que tiene una recaída dentro de los 3 meses posteriores a la suspensión de los esteroides.

25 La intolerancia al tratamiento con GCS generalmente significa que el sujeto ha experimentado efectos secundarios no tolerados por el sujeto después del tratamiento con GCS, tales como, pero sin limitación, síndrome de Cushing, osteopenia/osteoporosis, hiperglucemia, insomnio o infección.

30 Normalmente, el sujeto que es refractario o responde insuficientemente o es intolerante a un inmunomodulador muestra o ha mostrado previamente una respuesta inadecuada o una pérdida de respuesta (es decir, es refractario a ella) o una intolerancia a un inmunomodulador. Por ejemplo, el sujeto que es refractario o responde de manera insuficiente o es intolerante a un inhibidor de TNF- α muestra o ha mostrado previamente una respuesta inadecuada o una pérdida de respuesta (es decir, es refractario a ella) o una intolerancia a un inhibidor de TNF- α .

35 Una respuesta inadecuada o una pérdida de respuesta a un inmunomodulador generalmente significa que los signos y síntomas de la colitis ulcerosa activa persisten a pesar del tratamiento anterior con al menos un inmunomodulador, por ejemplo, una pauta de 8 semanas de azatioprina oral ($\geq 1,5$ mg/kg) o 6-mercaptopurina ($\geq 0,75$ mg/kg).

40 La intolerancia a un inmunomodulador generalmente significa que el sujeto ha experimentado náuseas/vómitos, dolor abdominal, pancreatitis, anomalías en las pruebas de función hepática (LFT), linfopenia, mutación genética de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) o infección u otros efectos secundarios después de recibir un inmunomodulador.

45 Una respuesta inadecuada o una pérdida de respuesta a un inhibidor de TNF- α significa que los signos y síntomas de la colitis ulcerosa activa persisten a pesar del tratamiento anterior con al menos un inhibidor de TNF- α , tal como la pauta de inducción de 4 semanas (o las dosis recomendadas según las etiquetas actuales) de infliximab (5 mg/kg (i.v.), 2 dosis con al menos 2 semanas de diferencia) o un biosimilar o derivado de este; golimumab (200/100 mg (s.c.), 2 dosis con al menos 2 semanas de diferencia) o un biosimilar o derivado de este; o adalimumab (160/80 mg (s.c.), 2 50 dosis con al menos 2 semanas de diferencia) o un biosimilar o derivado de este o una recurrencia de los síntomas durante la dosificación de mantenimiento después de un beneficio clínico previo.

50 La intolerancia a un inhibidor de TNF- α significa una reacción relacionada con la perfusión, desmielinización, insuficiencia cardíaca congestiva, infección u otros efectos secundarios después de recibir un inhibidor de TNF- α .

55 Una respuesta inadecuada o una pérdida de respuesta a una anti-integrina significa que los signos y síntomas de la colitis ulcerosa activa persisten a pesar del tratamiento anterior con una anti-integrina, por ejemplo, una pauta de al menos 10 semanas de vedolizumab 300 mg (i.v.) o un biosimilar o derivado de este, o como se recomienda en la etiqueta actual, o una recurrencia de los síntomas durante la dosificación de mantenimiento después de un beneficio clínico previo.

60 Normalmente, el sujeto ha sido diagnosticado con colitis ulcerosa del lado izquierdo, es decir, colitis distal, incluyendo proctosigmoiditis. Por ejemplo, el sujeto puede haber sido diagnosticado con colitis ulcerosa del lado izquierdo de moderada a grave.

65 Normalmente, dicho sujeto es electivo para colectomía.

Tal como se usa en el presente documento, el término "colectomía" se refiere a la resección quirúrgica de cualquier extensión del intestino grueso (colon). En el presente documento, colectomía incluye, pero sin limitación, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía ampliada, colectomía transversal, sigmoidectomía, proctosigmoidectomía, operación de Hartmann, colostomía de "doble barril" o de Mikulicz, colectomía

total (también conocida como operación de Lane), proctocolectomía total y colectomía subtotal. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "electivo para colectomía" se refiere a un sujeto que puede optar por someterse al procedimiento de colectomía que no es de emergencia basado en la evaluación del médico y el cirujano. Los sujetos electivos para la colectomía pueden ser, pero sin limitación, sujetos refractarios a la terapia disponible (para la colitis ulcerosa) o intolerantes a la terapia disponible (para la colitis ulcerosa). Esto difiere de la colectomía de emergencia, que es una intervención aguda para sujetos con enfermedades o lesiones agudas y que requieren atención médica inmediata. La expresión también incluye sujetos que son elegidos para colectomía.

La invención también proporciona la formulación descrita en el presente documento o el enema precargado descrito en el presente documento para su uso en prevenir la recurrencia de la colitis ulcerosa activa en un paciente.

Así pues, la formulación puede ser para su uso como terapia de mantenimiento. En el contexto de este aspecto de la presente invención, la referencia a prevenir la recurrencia de la colitis ulcerosa activa se refiere a prevenir la recurrencia de la fase activa de la enfermedad, es decir, mantener a un paciente en remisión y proporcionarle una terapia de mantenimiento. Así pues, la presente invención se refiere al uso de la formulación descrita en el presente documento para prevenir la recurrencia o la recaída en la fase activa de la colitis ulcerosa. La formulación descrita anteriormente en el presente documento se puede usar como terapia de mantenimiento para prevenir la recurrencia o la recaída de los síntomas asociados a la colitis ulcerosa activa y/o para mejorar el estado del paciente.

El paciente puede ser cualquier paciente o sujeto descrito en el presente documento. Por ejemplo, el paciente puede padecer cualquier tipo de colitis ulcerosa descrita en el presente documento. Normalmente, el sujeto ha sido diagnosticado con colitis ulcerosa del lado izquierdo, es decir, colitis distal, incluyendo proctosigmoiditis.

Normalmente, el paciente ha sido tratado previamente para colitis ulcerosa activa, por ejemplo, el paciente puede haber recibido previamente uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa. El uno o más agentes terapéuticos pueden comprender el oligonucleótido de SEQ ID NO:2 descrito en el presente documento. El uno o más agentes terapéuticos pueden comprender cualquier otro agente terapéutico usado para tratar la colitis ulcerosa, tal como se describe en el presente documento.

El uso de cobitolimod como terapia de mantenimiento se describe en el documento WO 2020/099585.

Ejemplos

Ejemplo 1 - estudios de degradación

En el caso del cobitolimod, la principal impureza observada en el fármaco (y el medicamento) es la impureza relacionada con el producto principal N-3'PO/N-5'PO con un tiempo de retención relativo (RRT) de 0,95-0,96 (usando IP-RP HPLC). Esta impureza se forma por oxidación de un fosfotioato al PO correspondiente, es decir, un átomo de azufre es reemplazado por un átomo de oxígeno. La impureza resultante tiene una estructura más parecida al ADN endógeno regular en comparación con el cobitolimod.

Durante los estudios iniciales de degradación forzada, el compuesto se sometió a un ciclo de liofilización (5 repeticiones) durante 5 días sin que se detectara degradación alguna.

La estabilidad térmica del cobitolimod a 50 °C y 80 °C también se ensayó durante 4 días. El almacenamiento de las muestras a 50 °C no provocó ninguna degradación del compuesto. A 80 °C se registró una degradación significativa de aproximadamente el 4 % del área después de cuatro días. Los datos de LC/MS muestran que a alta temperatura hay un aumento de los niveles de impureza PO y también un aumento de los productos de despurinación y pirimidación, aunque estos se encuentran en niveles bajos. Estos productos de degradación se esperan normalmente para este tipo de oligonucleótido.

Más estudios de degradación forzada por pH (ácido, base), oxidación y fotoexposición se han efectuado en muestras del mismo lote.

La exposición a ácido, peróxido y la fotoexposición dieron lugar a diversos grados de degradación.

No se observó degradación para las muestras expuestas a bases.

La exposición a ácido y a peróxido dieron lugar a un aumento de las impurezas PO- y N-1 y a un aumento de los primeros picos de elución. Asimismo, la fotoexposición dio como resultado un ligero aumento de las impurezas PO y N-1. Como el cobitolimod tiene una cadena principal internucleotídica PO/PS, en presencia de peróxido de hidrógeno, el PS se convierte en PO formando la impureza PO de cobitolimod.

Procedimientos analíticos:

Pureza, impurezas y ensayo mediante IP-RP-HPLC

5 La pureza, las impurezas y el ensayo del cobitolimod se determinan mediante IP-RP HPLC. Se prepara una solución nominal de muestra de 0,5 mg/ml en agua purificada. El analito se eluye en una columna analítica C18, se mantiene con control de temperatura, usando un sistema de gradiente de disolvente. La detección se realiza mediante UV a 260 nm.

Pureza e impurezas mediante IEX HPLC

10 La pureza y las impurezas de cobitolimod también pueden determinarse mediante IEX HPLC. Se prepara una solución nominal de muestra de 1 mg/ml en agua purificada. El analito se eluye en una columna analítica DNAPac-100, se mantiene con control de temperatura, usando un sistema de gradiente de solución tampón. La detección se realiza mediante UV a 260 nm.

Conclusión

15 El cobitolimod muestra sensibilidad a la degradación en ciertas condiciones de almacenamiento. En particular, la temperatura elevada, la exposición a ácidos y agentes oxidantes conduce a la degradación del cobitolimod. Una menor degradación se podía detectar por la exposición a la luz.

20 **Ejemplo 2 - Formulaciones de enema y estudios de estabilidad**

Se fabricaron varios lotes de solución rectal de cobitolimod, incluyendo un lote de 31 mg/50 ml (V2263) y lotes de 250 mg/50 ml (V3009, V3080) y 500 mg/50 ml (V3045, V3081, V3112). La tabla 2 siguiente resume las principales diferencias entre los diferentes lotes.

25

Tabla 1 - Componentes incluidos en los lotes de enema

Componente
Cobitolimod
Na-metilparabeno
Na-propilparabeno
Ácido cítrico anhidro
Hidrogenofosfato de disodio dihidrato
Agua, purificada

Tabla 2 - Principales diferencias entre lotes

Parámetro	Lote V2263	Lote V3009	Lote V3045	Comentario
Concentración	31 mg/50ml	250 mg/50 ml	500 mg/50 ml	Aumento de la concentración de 500 mg/50 ml después de los resultados del estudio clínico CSUC-01/16 disponible
Sistema de cierre del recipiente	Recipiente de PE con aplicador de PVC blando	Recipiente de PE con aplicador de PE blando	Recipiente de PE con aplicador de PE blando	Cambio de aplicador para los lotes prototipo debido a la adsorción de parabeno en el material de PVC
Fabricación	Planta piloto 3,25 kg	Planta piloto 6,5 kg	Planta piloto 4,6 kg	Ninguno
Formación de los blísteres y lavado con nitrógeno de los blísteres	No	Sí	Sí	Reduce potencialmente la oxidación del PA y las pérdidas de agua
El lote V3080 tiene la misma composición que el V3009. Los lotes V3081 y V3112 tienen la misma composición que el V3045.				

30 La solución rectales de cobitolimod se fabrican disolviendo en agua los seis componentes de la tabla 1. Todos los componentes son solubles en agua. Las sales de sodio de los parabenos y el fosfato disódico dihidrato son más solubles en un pH de neutro a básico. El ácido cítrico anhidro es el componente ácido. El fosfato disódico dihidrato y el ácido cítrico anhidro son el sistema tampón de la solución. EL PA se añade como última etapa para garantizar que la solución está conservada y tamponada.

35

Datos de estabilidad

Sumario de estabilidad y conclusión

Los datos de estabilidad para la solución rectal de cobitolimod a 250 mg/50 ml y 500 mg/50 ml están disponibles hasta el momento durante un periodo de hasta 24 meses. La solución rectal de cobitolimod en concentraciones de al menos 250 mg/50 ml es estable durante un periodo de hasta 24 meses cuando se almacena a 2-8 °C (humedad relativa ambiental, HR) y 25 °C (40 % HR) y de hasta 6 meses cuando se almacena a 40 °C (25 % HR).

5

Protocolo de estabilidad

Los protocolos de estabilidad del lote de estabilidad indicativo a 31 mg/50 ml se describen en la tabla 3. Este lote se fabricó manualmente utilizando la botella inicial de enema sugerida por el fabricante con un aplicador de PVC blando (V2263) y se estabilizó (posición horizontal). Las botellas de enema no estaban envasadas en blísteres.

10

Tabla 3 - Programa de estabilidad de la solución rectal de cobitolimod, 31 mg/50 ml (lote V2263)

Temperatura de almacenamiento	Inicial	1 m	3 m	6 m	9 m	12 m
25 °C/40 % HR	A, B, C	A	A	A	A	A, B
40 °C/25 % de HR		A	A	A, B	-	-

A: Aspecto, color de la solución, pH, ensayo del PA, pureza del PA, ensayo de los conservantes y pureza de los conservantes
 B: Calidad microbiológica
 C: Identidad del PA e identidad de los conservantes

El programa de estabilidad para el lote V3009 a 250 mg/50 ml (en el sistema final de cierre de los recipientes envasados en blísteres: botella de PE y aplicador de PE blando) se describe en la tabla 4.

15

Tabla 4 - Programa de estabilidad para la solución rectal de cobitolimod, 250 mg/50 ml (lote V3009)

Temperatura de almacenamiento	Inicial	1 m	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m	24 m	36 m	48 m*
5 °C	A, B, C	-	A	A	A	A, B	A	A, B	A, B	A, B
25 °C/40 % HR		A	A	A	A	A, B	A	A, B	A, B	-
40 °C/25 % de HR		A	A	A, B	-	-	-	-	-	-

A: Aspecto, color de la solución, pH, ensayo del PA, pureza del PA, ensayo de los conservantes y pureza de los conservantes
 B: Calidad microbiológica
 C: Identidad del PA, identidad de los conservantes
 * punto temporal opcional

El programa de estabilidad para el lote V3045 a 500 mg/50 ml (en el sistema final de cierre de los recipientes envasados en blísteres: botella de PE y aplicador de PE blando) se describe en la tabla 5.

20

Tabla 5 - Programa de estabilidad para la solución rectal de cobitolimod, 500 mg/50 ml (Lote V3045)

Temperatura de almacenamiento	Inicial	1 m	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m	24 m	36 m	48 m*
5 °C	A, B, C	-	A	A	A	A, B	A	A, B	A, B	A, B
25 °C/40 % HR		A	A	A	A	A, B		A, B	A, B	-
40 °C/25 % de HR		A	A	A, B	-	-	-	-	-	-

A: Aspecto, color de la solución, pH, ensayo del PA, pureza del PA, ensayo de los conservantes y pureza de los conservantes
 B: Calidad microbiológica
 C: Identidad del PA, identidad de los conservantes
 * punto temporal opcional

El programa de estabilidad del fármaco en investigación para los lotes V3080 y V3081 se describe en la tabla 6.

25

Tabla 6 - Programa de estabilidad para la solución rectal de cobitolimod, 250 mg/50 ml (lote V3080) y 500 mg/50 ml (Lote V3081)

Temperatura de almacenamiento	Inicial	1 m	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m	24 m	36 m*
5 °C	A, B, C	-	A	A	A	A, B	A	A, B	A
25 °C/40 % HR		A	A	A, B	-	-	-	-	-
40 °C/25 % de HR		A	A, B	-	-	-	-	-	-

A: Aspecto, color de la solución, pH, ensayo del PA, pureza del PA, ensayo de los conservantes y pureza de los conservantes
 B: Calidad microbiológica
 C: Identidad del PA, identidad de los conservantes
 * punto temporal opcional

Ejemplo 3 - Estudios de estabilidad

Se llevaron a cabo extensos estudios de estabilidad en diferentes lotes, tal como se ha detallado anteriormente en los programas de estabilidad. Los datos se presentan a continuación.

5

Datos de estabilidad

Los resultados del programa de estabilidad para el lote V3009 a 250 mg/50 ml se presentan en la tabla 7 (5 °C), la tabla 8 (25 °C) y la tabla 9 (40 °C).

10

Los resultados del programa de estabilidad para el lote V3045 a 500 mg/50 ml se presentan en la tabla 10 (5 °C), la tabla 11 (25 °C) y la tabla 12 (40 °C).

15

Los resultados del programa de estabilidad para el lote V3080 a 250 mg/50 ml se presentan en la tabla 13 (5 °C), la tabla 14 (25 °C) y la tabla 15 (40 °C).

Los resultados del programa de estabilidad para el lote V3081 a 500 mg/50 ml se presentan en la tabla 16 (5 °C), la tabla 17 (25 °C) y la tabla 18 (40 °C).

Tabla 7. Estabilidad de la solución rectal de cobitolimod, 250 mg/50 ml, lote V3009 (5 °C/HR ambiental)

Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m	24 m
Aspecto	Solución transparente	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Color de la solución	Incolora, No más que B9	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH	6,5-8,0	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo del cobitolimod	90-110 %	107	107	107	109	106	109	109
Pureza del cobitolimod (HPLC)*								
- Suma de impurezas	≤ 10,0 % del área	4,1	4,6	4,2	4,6	3,9	4,2	4,6
- Pureza	≥ 90,0 % del área	95,9	95,4	95,8	95,4	96,1	95,8	95,4
Principal impureza de degradación								
- RRT 0,96-0,98 (N-3'PO/N-5'PO)	≤ 4,0 % del área	1,1	1,7	1,4	1,7	1,0	1,3	1,5
Pureza de los conservantes								
ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico	Notificación (mg/ml)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02
Calidad microbiana (Ph. Eur. 5.1.4)								
TAMC	≤ 10 ³ ufc/g	< 10	Nd	Nd	Nd	< 1	Nd	< 1
TYMC	≤ 10 ² ufc/g	< 10	Nd	Nd	Nd	< 1	Nd	< 1
Evaporación, variación de peso	≤ 5,0 %	-	0,1	0,1	0,3	0,1	0,2	0,1
Nd: No determinado.								
* Umbral de notificación: ≥ 0,15 % del área								

Tabla 8. Estabilidad de la solución rectal de cobitolimod, 250 mg/50 ml, lote V3009 (25 °C/40 % HR)

Ensayo	Inicial	1 m	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m	24 m
Criterios de aceptación								
Aspecto	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Color de la solución	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Incolora, No más que B9	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH	6,5-8,0	6,5-8,0	6,5-8,0	6,5-8,0	6,5-8,0	6,5-8,0	6,5-8,0	6,5-8,0
Ensayo del cobitolimod	107	104	106	106	108	105	105	103
Pureza del cobitolimod (HPLC)*								
- Suma de impurezas	4,1	4,8	4,8	4,9	5,6	5,7	7,0	8,7
- Pureza	95,9	95,2	95,2	95,1	94,5	94,3	93,0	91,3
Principal impureza de degradación								
- RRT 0,96-0,98 (N-3'O/N-5'PO)	1,1	1,8	2,1	2,0	2,6	2,2	2,9	3,4
Pureza de los conservantes								
ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico	0,01	0,01	0,02	0,04	0,05	0,07	0,11	0,13
Ensayo	Inicial	1 m	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m	24 m
Calidad microbiana (Ph. Eur. 5.1.4)					Nd			
TAMC	< 10	Nd	Nd	Nd	Nd	< 1	Nd	< 1
TYMC	< 10	Nd	Nd	Nd	Nd	< 1	Nd	< 1
Evaporación, variación de peso	-	-0,1	-0,4	-0,7	-1,5	-1,4	-3,0	-3,9
Nd: No determinado.								
* Umbral de notificación: > 0,15 % del área								

Tabla 9. Estabilidad de la solución rectal de cobitolimod, 250 mg/50 ml, lote V3009 (40 °C/25 % HR)

Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	1 m	3 m	6 m
Aspecto	Solución transparente	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Color de la solución	Incolora, No más que B9	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH	6,5-8,0	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo Cobitolimod	90-110 %	107	104	104	102
Pureza del cobitolimod (HPLC)*					
Suma de impurezas	≤ 10,0 % del área	4,1	4,8	6,1	7,8
Pureza del cobitolimod	≥ 90,0 % del área	95,9	95,2	93,9	92,2
Principal impureza de degradación					
- RRT 0,96-0,98 (N-3'PO/N-5'PO)	≤ 4,0 % del área	1,1	1,8	2,4	2,7
Pureza de los conservantes					
ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico	Notificación (mg/ml)	0,01	0,05	0,13	0,23
Calidad microbiana (Ph. Eur. 5.1.4)					
TAMC	≤ 10 ³ ufc/g	< 10	Nd	Nd	37
TYMC	≤ 10 ² ufc/g	< 10	Nd	Nd	< 10
Evaporación, variación de peso	≤ 5,0 %	-	-0,6	-1,7	-3,2
Nd: No determinado.					
* Umbral de notificación: ≥ 0,15 % del área					

Tabla 10. Estabilidad de la solución rectal de cobitolimod 500 mg/50 ml, lote V3045 (5 °C/HR ambiental)

Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m	24 m
Aspecto	Solución transparente	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Color de la solución	Incolora, No más que B9	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH	6,5-8,0	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo del cobitolimod	90-110 %	101	103	104	105	108	106	108
Pureza del cobitolimod (HPLC)*	≤ 10,0 % del área	5,5	5,2	5,1	5,4	5,3	5,3	5,6
Suma de impurezas	≥ 90,0 % del área	94,5	94,8	94,9	94,7	94,7	94,7	94,4
Pureza								
Principal impureza de degradación								
- RRT 0,96-0,98 (N-3'PO/N-5'PO)	≤ 4,0 % del área	2,2	2,3	1,8	2,0	2,0	2,0	2,4
Pureza de los conservantes								
ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico	Notificación (mg/ml)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Calidad microbiana (Ph. Eur. 5.1.4)								
TAMC	≤ 10 ³ ufc/g	< 10	Nd	Nd	Nd	< 1	Nd	< 1
TYMC	≤ 10 ² ufc/g	< 10	Nd	Nd	Nd	< 1	Nd	< 1
Evaporación, variación de peso	≤ 5,0 %	-	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,0
Nd: No determinado.								
* Umbral de notificación: > 0,15 % del área								

Tabla 11. Estabilidad de la solución rectal de cobitolimod 500 mg/50 ml, lote V3045 (25 °C/40 % HR)

Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	1 m	3 m	6 m	9 m	12 m
Aspecto	Solución transparente	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Color de la solución	Incolora,	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	No más que B9						
pH	6,5-8,0	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo del cobitolimod	90-110 %	101	103	101	102	104	104
Pureza del cobitolimod (HPLC)*							
Suma de impurezas	≤ 10,0 % del área	5,5	5,8	5,3	6,0	6,6	7,0
Pureza	≥ 90,0 % del área	94,5	94,2	94,8	94,0	93,4	93,0
Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	1 m	3 m	6 m	9 m	12 m
Principal impureza de degradación							
- RRT 0,96-0,98 (N-3'PO/N-5'PO)	≤ 4,0 % del área	2,2	2,5	2,6	2,6	3,0	3,3
Pureza de los conservantes							
ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico	Notificación (mg/ml)	0,01	0,01	0,02	0,04	0,05	0,06
Calidad microbiana (Ph. Eur. 5.1.4)							
TAMC	≤ 10 ³ ufc/g	< 10	Nd	Nd	Nd	Nd	< 1
TYMC	≤ 10 ² ufc/g	< 10	Nd	Nd	Nd	Nd	< 1
Evaporación, variación de peso	≤ 5,0 %		-0,1	-0,4	-0,7	-0,7	-1,4
Nd: No determinado.							
* Umbral de notificación: ≥ 0,15 % del área							

Tabla 12. Estabilidad de la solución rectal de cobitolimod 500 mg/50 ml, lote V3045 (40 °C/25 % HR)

Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	1 m	3 m	6 m
Aspecto	Solución transparente	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Color de la solución	Incolora, No más que B9	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH	6,5-8,0	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo del cobitolimod	90-110 % (225,0 - 275,0 mg/50 ml)	101 (506,8)	102 (511,2)	100 (497,7)	97 (486,2)
Pureza del cobitolimod (HPLC)*					
Suma de impurezas	≤ 10,0 % del área	5,5	6,0	6,4	8,9
Pureza del cobitolimod	≥ 90,0 % del área	94,5	94,0	93,7	91,2
Principal impureza de degradación					
- RRT 0,96-0,98 (N-3'PO/N-5'PO)	≤ 4,0 % del área	2,2	2,6	2,8	2,8
Pureza de los conservantes ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico					
	Notificación (mg/ml)	0,01	0,05	0,12	0,20
Calidad microbiana (Ph. Eur. 5.1.4)					
TAMC	≤ 10 ³ ufc/g	< 10	Nd	Nd	Nd
TYMC	≤ 10 ² ufc/g	< 10	Nd	Nd	Nd
Evaporación, variación de peso	≤ 5,0 %	-	-0,6	-1,8	-3,4
Nd: No determinado.					
* Umbral de notificación: ≥ 0,15 % del área					

Tabla 13. Estabilidad de la solución rectal de cobitolimod, 250 mg/50 ml, lote V3080 (5 °C/HR ambiental)

Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m
Aspecto	Solución transparente	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Color de la solución	Incolora, No más que B9	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH	6,5-8,0	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo del cobitolimod	90-110 %	103	106	106	106	106	107
Pureza del cobitolimod (HPLC)*							
Suma de impurezas	≤ 10,0 % del área	4,3	4,5	4,4	4,6	4,2	4,5
Pureza del cobitolimod	≥ 90,0 % del área	95,8	95,5	95,6	95,4	95,8	95,5

(continuación)

Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m
Principal impureza de degradación							
- RRT 0,96-0,98 (N-3'PO/N-5'PO)	≤ 4,0 % del área	1,1	1,3	1,3	1,5	1,1	1,4
Pureza de los conservantes ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico							
	Notificación (mg/ml)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Calidad microbiana (Ph. Eur. 5.1.4)							
TAMC	≤ 10 ³ ufc/g	< 1	Nd	Nd	Nd	< 1	Nd
TYMC	≤ 10 ² ufc/g	< 1	Nd	Nd	Nd	< 1	Nd
Evaporación, variación de peso	≤ 5,0 %	-	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1
Nd: No determinado.							
* Umbral de notificación: ≥ 0,15 % del área							

Tabla 14. Estabilidad de la solución rectal de cobitolimod, 250 mg/50 ml, lote V3080 (25 °C/40 % HR)

Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	1 m	3 m	6 m
Aspecto	Solución transparente	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Color de la solución	Incolora, No más que B9	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH	6,5-8,0	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo del cobitolimod	90-110 %	103	104	104	104
Pureza del cobitolimod (HPLC)*					
Suma de impurezas	≤ 10,0 % del área	4,3	4,2	5,1	5,4
Pureza del cobitolimod	≥ 90,0 % del área	95,8	95,8	94,9	94,6
Principal impureza de degradación					
- RRT 0,96-0,98 (N-3'PO/N-5'PO)	≤ 4,0 % del área	1,1	1,3	1,9	2,3
Pureza de los conservantes ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico					
	Notificación (mg/ml)	0,01	0,01	0,02	0,04
Calidad microbiana (Ph. Eur. 5.1.4)					
TAMC	≤ 10 ³ ufc/g	< 1	Nd	Nd	< 1
TYMC	≤ 10 ² ufc/g	< 1	Nd	Nd	< 1
Evaporación, variación de peso	≤ 5,0 %	-	-0,1	-0,3	-0,8
Nd: No determinado.					
* Umbral de notificación: ≥ 0,15 % del área					

Tabla 15. Estabilidad de la solución rectal de cobitolimod, 250 mg/50 ml, lote V3080 (40 °C/25 % HR)

Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	1 m	3 m
Aspecto	Solución transparente	Cumple	Cumple	Cumple
Color de la solución	Incolora, No más que B9	Cumple	Cumple	Cumple
pH	6,5-8,0	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo del cobitolimod	90-110 %	103	102	102
Pureza del cobitolimod (HPLC)*				
Suma de impurezas	≤ 10,0 % del área	4,3	5,0	6,2
Pureza del cobitolimod	≥ 90,0 % del área	95,8	95,0	93,9
Principal impureza de degradación				
- RRT 0,96-0,98 (N-3'PO/N-5'PO)	≤ 4,0 % del área	1,1	1,8	2,4
Pureza del conservante ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico				
	Notificación (mg/ml)	0,01	0,05	0,13
Calidad microbiana (Ph. Eur. 5.1.4)				
TAMC	≤ 10 ³ ufc/g	< 1	Nd	< 1
TYMC	≤ 10 ² ufc/g	< 1	Nd	< 1
Evaporación, variación de peso	≤ 5,0 %	-	-0,7	-2,0
Nd: No determinado.				
* Umbral de notificación: ≥ 0,15 % del área				

Tabla 16. Estabilidad de la solución rectal de cobitolimod, 500 mg/50 ml, lote V3081 (5 °C/HR ambiental)

Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m
Aspecto	Solución transparente	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

(continuación)

Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m
Color de la solución	Incolora, No más que B9	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH	6,5-8,0	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo del cobitolimod	90-110 %	103	105	106	107	106	108
Pureza del cobitolimod (HPLC)*							
Suma de impurezas	≤ 10,0 % del área	4,3	4,4	4,4	4,6	4,3	4,5
Pureza del cobitolimod	≥ 90,0 % del área	95,7	95,6	95,7	95,4	95,7	95,5
Principal impureza de degradación							
- RRT 0,96-0,98 (N-3'PO/N-5'PO)	≤ 4,0 % del área	1,1	1,3	1,3	1,4	1,1	1,4
Pureza de los conservantes							
ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico	Notificación (mg/ml)	0,01	0,01	0,03	0,01	0,01	0,01
Calidad microbiana (Ph. Eur. 5.1.4)							
TAMC	≤ 10 ³ ufc/g	< 1	Nd	Nd	Nd	< 1	Nd
Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	3 m	6 m	9 m	12 m	18 m
TYMC	≤ 10 ² ufc/g	< 1	Nd	Nd	Nd	< 1	Nd
Evaporación, variación de peso	≤ 5,0 %	-	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1
Nd: No determinado.							
* Umbral de notificación: ≥ 0,15 % del área							

Tabla 17. Estabilidad de la solución rectal de cobitolimod, 500 mg/50 ml, lote V3081 (25 °C/40 % HR)

Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	1 m	3 m	6 m
Aspecto	Solución transparente	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Color de la solución	Incolora, No más que B9	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH	6,5-8,0	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo del cobitolimod	90-110 %	103	104	105	106
Pureza del cobitolimod (HPLC)*					
Suma de impurezas	≤ 10,0 % del área	4,3	4,4	4,8	5,2
Pureza del cobitolimod	≥ 90,0 % del área	95,7	95,6	95,3	94,8
Principal impureza de degradación					
- RRT 0,96-0,98 (N-3'PO/N-5'PO)	≤ 4,0 % del área	1,1	1,3	1,7	2,1
Pureza de los conservantes ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico					
	Notificación (mg/ml)	0,01	0,01	0,02	0,06
Calidad microbiana (Ph. Eur. 5.1.4)					
TAMC	≤ 10 ³ ufc/g	< 1	Nd	Nd	< 1
TYMC	≤ 10 ² ufc/g	< 1	Nd	Nd	< 1
Evaporación, variación de peso	≤ 5,0 %	-	-0,1	-0,2	-0,8
Nd: No determinado.					
* Umbral de notificación: ≥ 0,15 % del área					

Tabla 18. Estabilidad de la solución rectal de cobitolimod, 500 mg/50 ml, lote V3081 (40 °C/25 % HR)

Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	1 m	3 m
Aspecto	Solución transparente	Cumple	Cumple	Cumple
Color de la solución	Incolora, No más que B9	Cumple	Cumple	Cumple
pH	6,5-8,0	Cumple	Cumple	Cumple
Ensayo del cobitolimod	90-110 %	103	102	103
Pureza del cobitolimod (HPLC)*				
Suma de impurezas	≤ 10,0 % del área	4,3	4,5	5,7
Pureza del cobitolimod	≥ 90,0 % del área	95,7	95,5	94,3
Principal impureza de degradación				

(continuación)

Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	1 m	3 m
- RRT 0,96-0,98 (N-3'PO/N-5'PO)	≤ 4,0 % del área	1,1	1,5	1,9
Pureza de los conservantes ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico	Notificación (mg/ml)	0,01	0,04	0,12
Calidad microbiana (Ph. Eur. 5.1.4)				
TAMC	≤ 10 ³ ufc/g	< 1	Nd	< 1
TYMC	≤ 10 ² ufc/g	< 1	Nd	< 1
Evaporación, variación de peso	≤ 5,0 %	-	-0,7	-2,0
Nd: No determinado.				
* Umbral de notificación: ≥ 0,15 % del área				

Conclusión

5 Se obtuvieron datos de estabilidad para la solución rectal de cobitolimod a 250 mg/50 ml y 500 mg/50 ml. Los resultados muestran que una solución rectal de cobitolimod de acuerdo con la presente invención, en concentraciones de 250 mg/50 ml y 500 mg/50 ml, es estable tanto en condiciones ambientales como cuando se expone a temperaturas y/o humedad elevadas. Ambas concentraciones muestran una estabilidad similar en el intervalo de condiciones ensayadas.

10 Ejemplo 4 - Estudio comparativo de estabilidad en enemas precargados

La estabilidad del cobitolimod en agua (tal como se describe en, por ejemplo, el documento WO 2021/037764) y en la presente formulación de enema se compararon. Adicionalmente, se evaluó también la estabilidad en agua conservada (agua + parabeno). La composición de las formulaciones respectivas se muestra en la tabla 19.

15 Con cada formulación se llenaron botellas de enema y se sometieron a un estudio de estabilidad durante un periodo de hasta 12 meses a 40 °C +/- 2 °C (75 % HR +/- 5 % HR).

20 **Tabla 19. Composición de las formulaciones utilizadas en el estudio comparativo de estabilidad en botellas de enema**

	Lote V3131 (agua)	Lote V3132 (agua conservada)	Lote V3133 (presente formulación de enema)
Cobitolimod	X	X	X
Metilparabeno de sodio	-	X	X
Propilparabeno de sodio	-	X	X
Ácido cítrico anhidro	-	-	X
Hidrogenofosfato de disodio dihidrato	-	-	X
Agua	x	X	x

Los resultados se presentan en la tabla 20.

Tabla 20. Estabilidad comparativa del cobitolimod en diferentes formulaciones (40 °C/75 % HR)

Ensayo	Criterios de aceptación	V3131 (agua)			V3132 (agua conservada)			V3133 (presente formulación de enema)		
		0 m	1 m	0 m	1 m	0 m	1 m	0 m	1 m	
Aspecto	Solución transparente	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	
Color de la solución	Incolora. No más que B9	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	
pH	6.5-8.0	Cumple	Cumple	9.3	8.7	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	
Ensayo del cobitolimod	90-110 %	102 %	99 %	103 %	101 %	105 %	103 %	103 %	103 %	
Pureza del cobitolimod (HPLC)*										
- Principal impureza de degradación		1,9 %	3,2 %	1,8 %	2,3 %	1,7 %	2,3 %	1,7 %	2,3 %	
- RRT 0,96-0,98 (N-3'PO/N-5'PO)		5,2 %	6,9 %	5,1 %	5,8 %	5,0 %	5,7 %	5,0 %	5,7 %	
- Suma de impurezas		94,8 %	93,1 %	94,9 %	94,2 %	95,0 %	94,3 %	95,0 %	94,3 %	
- Pureza del cobitolimod										
Calidad microbiana (Ph. Eur. 5.1.4)										
TAMC	≤ 10 ³ ufc/g	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	
TYMC	≤ 10 ² ufc/g	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	

* Umbral de notificación: ≥ 0,15 % del área

Conclusión

5 Los datos de la principal impureza de degradación (RRT 0,96-0,98 (N-3'PO/N-5'PO)) y de las impurezas totales muestran que el cobitolimod es más estable en la formulación de la presente invención que en una formulación de cobitolimod y agua.

10 Adicionalmente, los datos muestran que la degradación no procede solamente de cualquier posible contaminación microbiana en la botella, sino también de la oxidación. En particular, los datos de pH muestran que la formulación con agua conservada (lo que elimina cualquier problema de posible contaminación microbiana) todavía se degradaba a un nivel inaceptable. Por el contrario, la formulación de la presente invención no se degradó de la misma manera.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación acuosa adecuada para administración rectal que comprende (i) un oligonucleótido que comprende la secuencia 5'-GGAACAGTTCGTCCATGGC-3' (SEQ ID NO:2), (ii) al menos un conservante y (iii) un tampón que comprende ácido cítrico y una sal de fosfato.
2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el al menos un conservante comprende uno o más parabenos, preferentemente en donde el al menos un conservante se selecciona entre el grupo que consiste en Na-metilparabeno, Na-propilparabeno y mezclas de estos.
3. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la formulación tiene un pH en el intervalo de 6,0 a 8,0, preferentemente en donde la formulación tiene un pH en el intervalo de 6,5 a 8,0.
4. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal de fosfato es hidrogenofosfato de disodio.
5. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho oligonucleótido tiene la secuencia 5'-GGAACAGTTCGTCCATGGC-3' (SEQ ID NO:2), en donde el dinucleótido CG no está metilado, preferentemente en donde dicho oligonucleótido tiene la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO:1), en donde el dinucleótido CG no está metilado, más preferentemente en donde el oligonucleótido es cobitolimod.
6. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido está presente en la formulación en una concentración de 0,5 a 15 mg/ml, preferentemente en donde el oligonucleótido está presente en la formulación en una concentración de 2,5 a 12,5 mg/ml.
7. Un enema precargado adecuado para la autoadministración, comprendiendo dicho enema precargado:
- (a) un recipiente; y dentro del recipiente
 - (b) la formulación definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
8. El enema precargado de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el recipiente comprende una botella comprimible, preferentemente en donde la botella comprimible es una botella con forma de acordeón.
9. El enema precargado de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la botella está hecha de polietileno, preferentemente en donde la botella está formada por polietileno de baja densidad.
10. El enema precargado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el recipiente comprende además un aplicador adecuado para dispensar la formulación, preferentemente en donde el aplicador comprende una punta adecuada para su inserción en el recto.
11. El enema precargado de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el aplicador está hecho de polietileno, preferentemente en donde el aplicador está hecho de polietileno de baja densidad.
12. El enema precargado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde la cantidad de formulación dentro del recipiente es de 20 a 60 ml, preferentemente en donde la cantidad de formulación dentro del recipiente es de aproximadamente 50 ml.
13. Un envase que comprende uno o más enemas precargados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12.
14. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal, preferentemente en donde dicha enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.
15. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la formulación se administra por vía rectal utilizando el enema precargado definido en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, preferentemente en donde la formulación se autoadministra utilizando el enema precargado definido en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12.