

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 677**

51 Int. Cl.:

A61K 48/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2012 PCT/EP2012/073501**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2013 WO13076262**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2012 E 12790904 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2782602**

54 Título: **Nucleótido DIMS0-150 para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica**

30 Prioridad:

25.11.2011 EP 11190826
06.02.2012 US 201261595230 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2020

73 Titular/es:

INDEX PHARMACEUTICALS AB (100.0%)
Tomtebodavägen 23a
171 77 Stockholm, SE

72 Inventor/es:

ADMYRE, CHARLOTTE;
ZARGARI, AREZOU;
VON STEIN, OLIVER y
VON STEIN, PETRA

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 745 677 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

Nucleótido DIMS0-150 para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la prevención o reducción de la necesidad de colectomía. En particular, la presente invención se refiere a un oligonucleótido que tiene la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO: 1), en la que el dinucleótido CG no está metilado, para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa (CU) activa crónica, en un sujeto que es resistente o responde insuficientemente o es intolerante a tratamiento antiinflamatorio, en el que dicho oligonucleótido se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos o más ocasiones diferentes separadas 4 o más semanas. Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dicho oligonucleótido para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica en un sujeto que es resistente o responde insuficientemente o es intolerante a tratamiento antiinflamatorio, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos o más ocasiones diferentes separadas 4 o más semanas.

Antecedentes de la invención

La colectomía es la extirpación quirúrgica de cualquier extensión del intestino grueso y a menudo es la intervención clínica resultante para indicaciones médicas tales como cáncer de colon y enfermedad inflamatoria del intestino (EII), por ejemplo, CU.

Aunque la comprensión de la etiología de UC ha estado creciendo a lo largo de los años, la imagen que surge es una de una compleja interacción entre factores genéticos (Cho y Brant, 2011; Thompson y Lees, 2011), microbianos (Wine et al., 2010) y ambientales (Cosnes, 2010), así como la función epitelial intestinal (Schmitz et al., 1999) y el sistema inmunitario de la mucosa (Heller et al., 2002). Ningún factor en solitario parece ser suficiente para desencadenar el desarrollo de la enfermedad y la contribución de cada componente individual puede variar entre pacientes (Xavier y Podolsky, 2007). La presentación clínica de CU depende del grado y gravedad de la enfermedad, sin embargo, las características predominantes incluyen sangre en heces, frecuencia de las deposiciones, supuración de la mucosa y posible dolor abdominal (Riegler et al., 2000).

El tratamiento clínico eficaz de CU activa requiere una comprensión exhaustiva del grado de la enfermedad, la gravedad y los riesgos potenciales y los beneficios de las intervenciones disponibles centrándose en la inducción y el mantenimiento de la remisión. Los corticoesteroides siguen siendo la piedra angular del tratamiento inicial, aunque un tercio de los pacientes no logra responder, y el tratamiento adicional implica decisiones críticas y oportunas sobre si usar tratamiento de rescate en forma de fármacos inmunomoduladores tales como ciclosporina A o tratamientos antiTNF tales como infliximab (Turner et al., 2007). Los datos actuales sugieren que el rescate con ciclosporina A e infliximab es eficaz en la perspectiva de corto a medio plazo (Wilhelm et al., 2008; Filippi et al., 2011), pero el resultado a largo plazo parece menos eficaz (Sjöberg et al., 2011). Además, una proporción importante de pacientes con CU tendrá brotes recurrentes o enfermedad continua crónica a pesar de recibir tratamiento sintomático convencional y en un periodo de 10 años, aproximadamente un 20 por ciento de estos pacientes requerirá intervención quirúrgica (Langholz et al., 1994).

Aunque la intervención quirúrgica puede ser curativa y proporcionar una mejor calidad de vida (Weinryb et al., 1995), no está exenta de considerables riesgos para el paciente (Ferrante et al., 2008) y el propio procedimiento presenta una morbilidad presente invención y posoperatoria significativa, así como una carga económica al sistema de salud (Rubin et al., 2009). Por consiguiente, hay una necesidad urgente de tratamientos alternativos.

50 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a la prevención o reducción de la necesidad de colectomía. En particular, la presente invención se refiere a un oligonucleótido que tiene la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO: 1), en la que el dinucleótido CG no está metilado, para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa (CU) activa crónica, en un sujeto que es resistente o responde insuficientemente o es intolerante a tratamiento antiinflamatorio, en el que dicho oligonucleótido se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos o más ocasiones diferentes separadas 4 o más semanas. La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido que tiene la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO: 1), en la que el dinucleótido CG no está metilado, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o uno o más vehículos, para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica en un sujeto que es resistente o responde insuficientemente o es intolerante a tratamiento antiinflamatorio, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos o más ocasiones diferentes separadas 4 o más semanas.

Breve descripción de las figuras

Estos y otros aspectos de la invención se describirán ahora en mayor detalle, con referencia a las figuras adjuntas.

La figura 1 representa un gráfico que muestra la mediana del cambio en la puntuación de CAI (valores en negrita) después de una única exposición (línea continua) o múltiples exposiciones (línea sombreada) de tratamiento con DIMS0150 (SEQ ID NO: 1). Las barras verticales dan los valores del intervalo.

5 La figura 2 representa un gráfico que muestra la mediana del cambio en la puntuación endoscópica de acuerdo con Rachmilewitz et al., (valores en negrita) después de una única exposición (línea continua) o múltiples exposiciones (línea sombreada) de tratamiento con DIMS0150 (SEQ ID NO: 1). Las barras verticales dan los valores del intervalo.

10 La figura 3 representa un gráfico que muestra la mediana del cambio en la puntuación histológica de acuerdo con Geboes et al., (valores en negrita) después de una única exposición (línea continua) o múltiples exposiciones (línea sombreada) de tratamiento con DIMS0150 (SEQ ID NO: 1). Las barras verticales dan los valores del intervalo.

15 La figura 4 representa un gráfico que muestra la longitud del periodo sin colectomía después de tratamiento con DIMS0150 (SEQ ID NO: 1). Las barras negras representan los pacientes sometidos a colectomía. Datos recopilados desde agosto de 2008 hasta marzo de 2011.

20 Descripción detallada

20 Como se usa en este documento, la expresión enfermedad inflamatoria del intestino (EII) se refiere a un grupo de afecciones inflamatorias del colon y el intestino delgado. Los tipos principales de EII son CU y enfermedad de Crohn. La diferencia principal entre CU y enfermedad de Crohn es la ubicación y la naturaleza de los cambios inflamatorios. La enfermedad de Crohn puede afectar a cualquier parte del tubo gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, mientras que la CU está muy a menudo restringida al colon y el recto. En casos infrecuentes, no puede hacerse un diagnóstico definitivo de enfermedad de Crohn o CU debido a idiosincrasias en la presentación. En estos casos puede hacerse un diagnóstico de colitis indeterminada. Otras formas de EII incluyen, aunque sin limitación, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por derivación, enfermedad de Behçet y colitis indeterminada.

30 Como se usa en este documento, la expresión "colitis ulcerosa activa crónica" se refiere a pacientes con colitis ulcerosa, típicamente con una enfermedad activa de aparición gradual, con diarrea casi constante mezclada con sangre.

35 Como se usa en este documento, el término "colectomía" se refiere a extirpación quirúrgica de cualquier extensión del intestino grueso (colon). En este documento, colectomía incluye, aunque sin limitación, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía general, 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.

40 Como se usa en este documento, la expresión "elegible para colectomía" se refiere a un sujeto que puede elegir someterse al procedimiento de colectomía no urgente basándose en la evaluación del médico y del cirujano. Los sujetos elegibles para colectomía puede ser, aunque sin limitación, sujetos resistentes al tratamiento disponible o intolerantes al tratamiento disponible. Esto difiere de la colectomía de urgencia, que es una intervención aguda para sujetos con enfermedad o lesiones agudas y que requieren atención médica inmediata. La expresión también incluye sujetos que se eligen para colectomía.

Las referencias que describen la actividad inmunoestimuladora de polinucleótidos incluyen, aunque sin limitación, Krug et al. (2001); Bauer et al. (2001); Klinman et al. (1999); Jahn-Schmid et al. (1999) y Tighe et al. (2000).

50 Referencias adicionales que describen secuencias inmunoestimuladoras incluyen: Tokunaga et al. (1992), Yamamoto (1992), documento EP468520, documento WO9602555, documento WO9728259, documento WO9816247, documento WO2007004977, documento WO2007004979, documento US6339068, documento US6406705, documento US6426334 y documento US6426336.

55 La expresión "respuesta inmunomoduladora" describe el cambio de una respuesta inmunitaria cuando se expone a un oligonucleótido inmunomodulador. Este cambio a menudo es medible a través de la liberación de determinadas citocinas tales como interferones, así como otros parámetros fisiológicos tales como proliferación. La respuesta puede ser igualmente una que sirva para estimular el sistema inmunitario, así como para reprimir el sistema inmunitario dependiendo de las citocinas inducidas por el oligonucleótido inmunomodulador en cuestión.

60 Para los fines de la invención, la expresión "oligonucleótido inmunomodulador" se refiere a un oligonucleótido como se describe a continuación que induce una respuesta inmunitaria estimulando el sistema inmunitario o reprimiendo el sistema inmunitario o ambos en un organismo cuando se administra a un vertebrado, tal como un mamífero. Como se usa en este documento, el término "mamífero" incluye, sin limitación, ratas, ratones, gatos, perros, caballos, ganado bovino, vacas, cerdos, conejos, primates no humanos y seres humanos.

Como se usa en este documento, el término "sujeto" típicamente se refiere a un sujeto/paciente humano. Los sujetos pueden ser, sin embargo, otros animales vertebrados, tales como mamíferos.

5 De acuerdo con la divulgación, el término "oligonucleótido" se refiere a un polinucleótido formado por una pluralidad de unidades nucleosídicas individuales unidas. Dichos oligonucleótidos pueden obtenerse de las fuentes de ácido nucleico existentes, incluyendo ADN genómico o ADNc, plásmidos, vectores o ADN bacteriano, pero se producen preferiblemente por métodos sintéticos. Los restos nucleosídicos pueden acoplarse entre sí por cualquiera de los numerosos enlaces internucleosídicos conocidos. Dichos enlaces internucleosídicos incluyen, sin limitación, el enlace fosfodiéster internucleosídico natural o de hecho internucleosídicos modificados tales como, aunque sin limitación, 10 enlaces internucleosídicos fosforotioato, fosforoditioato, alquilfosfonato, alquilfosfonotioato, fosfotriéster, fosforamidato, siloxano, carbonato, carboalcoxi, acetamidato, carbamato, morfolino, borano, tioéter, fosforamidato unido por puente, metilfosfonato unido por puente, fosforotioato unido por puente y sulfona. El término "oligonucleótido" también abarca polinucleosídicos que tienen uno o más enlaces internucleosídicos estereoespecíficos (por ejemplo, enlaces (Rp)- o (Sp)-fosforotioato, alquilfosfonato o fosfotriéster). Como se usa en este documento, 15 los términos "oligonucleótido" y "dinucleótido" pretenden incluir expresamente polinucleosídicos y dinucleosídicos que tienen cualquiera de dichos enlaces internucleosídicos, comprenda o no el enlace un grupo fosfato. En determinadas realizaciones preferidas, estos enlaces internucleosídicos pueden ser enlaces fosfodiéster, fosforotioato o fosforoditioato, o combinaciones de los mismos.

20 El término "oligonucleótido" también abarca polinucleosídicos que tienen sustituyentes adicionales incluyendo, sin limitación, grupos proteínicos, grupos lipófilos, agentes intercalantes, diaminas, ácido fólico, colesterol y adamantano. El término "oligonucleótido" también abarca cualquier otro polímero que contenga nucleobase, incluyendo, sin limitación, ácidos peptidonucleicos (APN), ácidos peptidonucleicos con grupos fosfato (APHON), ácidos nucleicos bloqueados (ANB), oligonucleótidos con estructura morfolino y oligonucleótidos que tienen secciones de estructura 25 con conectores de alquilo o conectores de amino. El conector de alquilo puede estar ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, y ser quiralmente puro o una mezcla racémica.

Los oligonucleótidos de la invención pueden incluir nucleosídicos de origen natural, nucleosídicos modificados o mezclas de los mismos. Como se usa en este documento, la expresión "nucleosido modificado" es un nucleosido que incluye 30 una base heterocíclica modificada, un resto de azúcar modificado o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el nucleosido modificado es un nucleosido de pirimidina o purina no natural, como se describe en este documento. En algunas realizaciones, el nucleosido modificado es un ribonucleosido 2' sustituido, un arabinonucleosido o un arabinósido 2'-desoxi-2' sustituido.

35 Como se usa en este documento, la expresión "un oligonucleótido híbrido" es un oligonucleótido que tiene más de un tipo de nucleosido.

En este documento, el término "oligonucleótido" incluye oligonucleótidos híbridos y quiméricos. Un "oligonucleótido quimérico" es un oligonucleótido que tiene más de un tipo enlace internucleosídico dentro de su estructura de 40 secuencia. Un ejemplo preferido 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 alquilfosforotioato (documento US5635377 y documento US5366878).

45 En este documento, el término "oligonucleótido" también incluye variantes circularizadas y oligonucleótidos circulares.

Preferiblemente, el oligonucleótido inmunomodulador comprende al menos un enlace internucleosídico fosfodiéster de origen natural, o fosforotioato modificado o fosforoditioato, sin embargo, los enlaces preferidos o de hecho las modificaciones estructurales incluyen, sin limitación, metilfosfonatos, metilfosfonotioatos, fosfotriésteres, 50 fosfotriésteres, fosforotioatos, fosforoditioatos, profármacos triéster, sulfonas, sulfonamidas, sulfamatos, formacetal, N-metilhidroxilamina, carbonato, carbamato, morfolino, boranofosfonato, fosforoamidatos, especialmente aminofosforamidatos primarios, N3 fosforamidatos y N5 fosforamidatos y enlaces estereoespecíficos (por ejemplo, enlaces (Rp)- o (Sp)-fosforotioato, alquilfosfonato o fosfotriéster).

El resto de azúcar del nucleosido puede ser un resto de azúcar de origen no natural. En este documento, un "resto de 55 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 glúcido que no se produce de forma natural como parte de un ácido nucleico, pero que puede usarse en la estructura para un oligonucleótido, por ejemplo, aunque sin limitación, hexosa. La arabinosa y los derivados de arabinosa son ejemplos de restos glúcidos preferidos.

60 Los oligonucleótidos modificados o sustituidos a menudo se prefieren sobre las formas nativas a causa de las propiedades deseables tales como, por ejemplo, captación celular potenciada, afinidad potenciada por la diana de ácido nucleico y estabilidad aumentada en presencia de nucleasas. Un oligonucleótido está compuesto habitualmente de más de diez (10) y hasta cien (100) o más desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, aunque preferiblemente entre 65 aproximadamente ocho (8) y aproximadamente cuarenta (40), mucho más preferiblemente 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 de ADN, transcripción inversa o una combinación de los mismos.

5 Esta divulgación proporciona un oligonucleótido que comprende la secuencia 5'-X_m-TTCGT-Y_n-3', para su uso en la prevención de colectomía en un sujeto, en la que X es A, T, C o G, Y es A, T, C o G, m = 0-12, n = 0-12 y en el que al menos un dinucleótido CG no está metilado.

10 En un aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso en la prevención de colectomía, en el que dicho oligonucleótido comprende la secuencia 5'-X_m-CAGTTCGTCCA-Y_n-3', en la que X es A, T, C o G, Y es A, T, C o G, m = 0-8, n = 0-8 y en la que al menos un dinucleótido CG no está metilado.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso en la prevención de colectomía, en el que al menos un nucleótido tiene una modificación de la estructura de fosfato.

15 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso en la prevención de colectomía, en el que al menos un nucleótido tiene una modificación de fosforotioato o fosforoditioato.

Los enlaces fosforotioato pueden ilustrarse con asteriscos (*) en la secuencia: 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO: 1), en la que el dinucleótido CG no está metilado.

20 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso en la prevención de colectomía, en el que dicho oligonucleótido tiene la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO: 1), y en el que el dinucleótido CG no está metilado.

25 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso en la prevención de colectomía, en el que dicho oligonucleótido tiene la secuencia 5'-GGAACAGTTCGTCCATGGC-3' (SEQ ID NO: 2), y en el que el dinucleótido CG no está metilado.

30 Esta divulgación también proporciona oligonucleótidos para su uso en métodos divulgados en este documento, que tienen la secuencia: 5'-X_m-CG-Y_n-3', en la que X es A, T, C o G, Y es A, T, C o G; m = 1-100, n = 1-100 y en la que al menos un dinucleótido CG no está metilado. Además, se divulgan oligonucleótidos para su uso en métodos divulgados en este documento, que tienen la secuencia: 5'-X_m-CG-Y_n-3', en la que X es A, T, C o G, Y es A, T, C o G, m es 1-100 y n es 1-100; m es 1-80 y n es 1-80; m es 1-60 y n es 1-60; m es 1-40 y n es 1-40; m es 1-20 y n es 1-20; m es 1-12 y n es 1-12; m es 1-10 y n es 1-10; m es 1-8 y n es 1-8; m es 1-6 y n es 1-6, y en la que al menos un dinucleótido CG no está metilado.

35 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso en la prevención de colectomía en un sujeto, en el que el sujeto padece una EII. Dicha EII puede ser colitis ulcerosa activa crónica. Además, dicha EII puede ser enfermedad de Crohn.

40 La presente invención proporciona un oligonucleótido que tiene la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO: 1), en la que el dinucleótido CG no está metilado, para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica, en el que dicho sujeto es resistente o responde insuficientemente o es intolerante a tratamiento antiinflamatorio, en el que dicho oligonucleótido se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos o más ocasiones diferentes separadas 4 o más semanas.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso en la prevención de colectomía, en el que dicho oligonucleótido se administra como un complemento a un tratamiento actual.

50 Como se usa en este documento, el término "complemento" se refiere a administrar dichos oligonucleótidos además de un tratamiento actual o régimen farmacéutico, sin interrumpir el tratamiento actual o régimen farmacéutico.

55 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso en la prevención de colectomía, en el que dicho oligonucleótido se administra de forma intracolónica. La administración intracolónica puede ser tópica, por ejemplo, realizada durante colonoscopia con la ayuda de un catéter de pulverización, u otro equipo médico adecuado, insertada a través del canal de biopsia de colonoscopia. Dicho oligonucleótido puede suministrarse a la parte superior del colon descendente o a la región transversal del colon; sin embargo, también son posibles otras regiones cuando sea adecuado. También es posible la administración tópica a otras partes del tubo gastrointestinal. Aún en otro aspecto de la divulgación, dichos oligonucleótidos pueden administrarse por cualquier vía de administración apropiada, tal como, aunque sin limitación, administración por inhalación, intranasal, parenteral, oral, intradérmica, subcutánea, vaginal y rectal. Además, puede usarse administración sistémica de dicho oligonucleótido.

60 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso en la prevención de colectomía, en el que dicho sujeto es elegible para colectomía.

65 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso en la prevención de colectomía, en

el que dicha colectomía se previene o retarda, típicamente durante al menos 5 meses. Por ejemplo, puede prevenirse la colectomía durante 9, 12, 13, 17, 18, 19, 23, 24, 27 o 31 meses o más. Preferiblemente, la colectomía se previene indefinidamente.

- 5 En algunas realizaciones, dicho oligonucleótido se administra en combinación con otros fármacos, por ejemplo, fármacos inmunomoduladores o fármacos de tratamiento antiTNF u otros fármacos adecuados. Los ejemplos de dichos fármacos incluyen, aunque sin limitación, glucocorticosteroides, ciclosporina, infliximab, adalimumab, IFN- β natural, decortin, S-omeprazol, 5-Asa, azatioprina, prednisolona y equivalente de los mismos.
- 10 En algunas realizaciones, dicho oligonucleótido se administra en combinación con uno o muchos fármacos esteroideos, por ejemplo, corticoesteroides y glucocorticosteroides.

15 Para los fines de la invención, las expresiones "en combinación con" y "complemento" significan en el curso de tratamiento de la misma enfermedad en el mismo paciente, e incluyen administrar el oligonucleótido inmunomodulador en cualquier orden, incluyendo administración simultánea, así como en el orden espaciado temporalmente de hasta varios meses. Dicho tratamiento de combinación también puede incluir una administración o administración repetitiva de dosis o exposiciones individuales del oligonucleótido inmunomodulador. Por ejemplo, el oligonucleótido inmunomodulador puede darse a un sujeto, típicamente un paciente, que ha empezado o está experimentando tratamiento con esteroideos para una EII, por ejemplo, CU o enfermedad de Crohn.

20 En algunas realizaciones, dichos oligonucleótidos pueden administrarse en combinación con una dosis aumentada de uno o más fármacos inmunomoduladores para que el sujeto entre en remisión por cualquier medio (o según se juzgue por cualquier manifestación clínica relevante), tal como una puntuación CAI ≤ 4 . En otra realización, puede darse una o más dosis adicionales de dicho oligonucleótido al sujeto en un caso de recidiva, que se determina, por ejemplo, por un deterioro de la enfermedad hasta una puntuación CAI de ≥ 4 u otra manifestación clínica relevante.

25 Los aspectos de la divulgación del uso de dicho oligonucleótido en la prevención de colectomía mencionados anteriormente, también son válidos para los aspectos de la divulgación del uso de dicho oligonucleótido en los métodos enumerados a continuación.

30 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido que comprende la secuencia 5'-X_m-TTCGT-Y_n-3', a un sujeto que lo necesita, en la que X es A, T, C o G, Y es A, T, C o G, m = 0-12, n = 0-12, y en el que al menos un dinucleótido CG no está metilado, para su uso en un método para prevenir colectomía, comprendiendo dicho método administrar una exposición eficaz de dicho oligonucleótido.

35 La expresión "una cantidad eficaz", como se usa en este documento, se refiere a una cantidad suficiente para prevenir o reducir la necesidad de colectomía en un sujeto. Por ejemplo, una cantidad suficiente para prevenir o reducir la necesidad de colectomía durante al menos 2-3 meses, más preferiblemente durante al menos 5 o 6 meses, e incluso más preferiblemente durante un tiempo más largo. Muy preferiblemente, la colectomía se previene indefinidamente y se mantiene la remisión clínica completa, como define por una puntuación CAI de 0 o 1, con una puntuación endoscópica concomitante de 0-3, o según se juzgue por otras manifestaciones clínicas relevantes.

40 En un aspecto de la divulgación, dicho oligonucleótido comprende la secuencia 5'-X_m-CAGTTCGTCCA-Y_n-3', en la que X es A, T, C o G, Y es A, T, C o G, m = 0-8, n = 0-8 y en la que al menos un dinucleótido CG no está metilado.

45 En otro aspecto de la divulgación, dicho oligonucleótido tiene al menos un nucleótido que tiene una modificación de la estructura fosfato.

50 En otro aspecto de la divulgación, dicho oligonucleótido tiene al menos un nucleótido que tiene una modificación de fosforotioato o fosforoditioato.

En otro aspecto de la divulgación, dicho oligonucleótido tiene la secuencia 5'-GGAACAGTTCGTCCATGGC-3' (SEQ ID NO: 2), y en la que el dinucleótido CG no está metilado.

55 En otro aspecto de la divulgación, dicho oligonucleótido tiene la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO: 1), y en la que el dinucleótido CG no está metilado.

60 En otro aspecto de la divulgación, dicho sujeto padece una EII. Dicha EII puede ser colitis ulcerosa activa crónica. Además, dicha EII puede ser enfermedad de Crohn.

En otro aspecto de la divulgación, dicho sujeto es resistente o responde insuficientemente o intolerante a tratamiento antiinflamatorio.

65 En otro aspecto de la divulgación, dicho oligonucleótido se administra como un complemento a un tratamiento actual.

En otro aspecto de la divulgación, dicho oligonucleótido se administra de forma tópica, tal como de forma tópica a la

membrana mucosa.

En otro aspecto de la divulgación, dicho oligonucleótido se administra de forma intracolónica. La administración intracolónica puede ser tópica, por ejemplo, realizada durante colonoscopia con la ayuda de un catéter de pulverización, u otro equipo médico adecuado, insertada a través del canal de biopsia de colonoscopia. Dicho oligonucleótido puede suministrarse a la parte superior del colon descendente o a la región transversal del colon; sin embargo, también son posibles otras regiones cuando sea adecuado. También es posible la administración tópica a otras partes del tubo gastrointestinal. Aún en otra realización de este aspecto, dichos oligonucleótidos pueden administrarse por cualquier vía de administración apropiada, tal como, aunque sin limitación, administración por inhalación, intranasal, parenteral, oral, intradérmica, subcutánea, vaginal y rectal. En determinadas realizaciones del método de la invención, puede usarse administración sistémica de dicho oligonucleótido.

En otro aspecto de la divulgación, dicho sujeto es elegible para colectomía.

En otro aspecto de la divulgación, dicha colectomía se previene durante al menos 5 meses. Por ejemplo, puede prevenirse la colectomía durante 9, 12, 13, 17, 18, 19, 23, 24, 27 o 31 meses o más. Preferiblemente, la colectomía se previene indefinidamente.

Esta divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido que tiene la secuencia 5'-X_m-TTCGT-Y_n-3', en la que X es A, T, C o G, Y es A, T, C o G, m = 0-12, n = 0-12 y en el que al menos un dinucleótido CG no está metilado, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o uno o más vehículos, para su uso en la prevención de colectomía.

En aspectos de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención de colectomía, en la que dicho oligonucleótido tiene la secuencia 5'-X_m-CAGTTCGTCCA-Y_n-3', en la que X es A, T, C o G, Y es A, T, C o G, m = 0-8, n = 0-8 y en la que al menos un dinucleótido CG no está metilado.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención de colectomía, en la que dicho oligonucleótido tiene al menos un nucleótido que tiene una modificación de la estructura fosfato.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención de colectomía, en la que dicho oligonucleótido tiene al menos un nucleótido que tiene una modificación de fosforotioato o fosforoditioato.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención de colectomía, en la que dicho oligonucleótido tiene la secuencia 5'-GGAACAGTTCGTCCATGGC-3' (SEQ ID NO: 2), y en el que el dinucleótido CG no está metilado.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención de colectomía, en el que dicho oligonucleótido tiene la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO: 1), y en el que el dinucleótido CG no está metilado.

Como se usa en este documento, el término "vehículo" abarca cualquier excipiente, diluyente, carga, sal, tampón, agua, estabilizante, solubilizante, lípido u otro material bien conocido en la técnica para su uso en formulaciones farmacéuticas. Se entenderá que las características del vehículo, excipiente o diluyente dependerán de la vía de administración para una aplicación particular.

Como se usa en este documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no interfiere con la eficacia del oligonucleótido inmunomodulador y es compatible con un sistema biológico tal como una célula, cultivo celular, tejido u organismo. Preferiblemente, el sistema biológico es un organismo vivo, tal como un vertebrado.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención de colectomía, en la que la cantidad de dicho oligonucleótido está presente en el intervalo de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 100 mg.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención de colectomía, en la que la cantidad de dicho oligonucleótido está presente en el intervalo de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 60 mg.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención de colectomía, en la que la cantidad de dicho oligonucleótido presente en dicha composición es aproximadamente 30 mg.

La concentración de un oligonucleótido inmunomodulador en una mezcla farmacéuticamente aceptable variará dependiendo de varios factores, incluyendo la dosificación del compuesto a administrar, las características farmacocinéticas del compuesto o compuestos empleados, la edad, el sexo y el estado del paciente, así como la vía

de administración. Las cantidades eficaces de oligonucleótidos inmunomoduladores para prevenir o reducir la necesidad de colectomía en un sujeto variarían ampliamente entre aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente aproximadamente 3-30 mg y muy preferiblemente aproximadamente 30 mg.

- 5 Como se usa en este documento, el término "exposición" se refiere a una administración de un oligonucleótido, en la que una dosis de fármaco constante provoca efectos crecientes y no se refiere al efecto acumulado del fármaco.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención de colectomía, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición.

- 10 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención de colectomía, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos o más ocasiones diferentes.

- 15 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención de colectomía, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos o más ocasiones diferentes separadas de 4 a 70 semanas.

- 20 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención de colectomía, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos ocasiones diferentes separadas de 4 a 8 semanas.

- 25 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención de colectomía, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en tres ocasiones diferentes separadas 4 semanas.

- 30 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención de colectomía, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos ocasiones diferentes separadas 4 semanas.

- 35 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención de colectomía, en la que dicha composición se administra de forma tópica, tal como de forma tópica a la membrana mucosa.

- 40 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención de colectomía, en la que dicha composición se administra de forma intracolónica.

- 45 Esta divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido que tiene la secuencia 5'-X_m-TTCGT-Y_n-3', en la que X es A, T, C o G, Y es A, T, C o G, m = 0-12, n = 0-12 y en la que al menos un dinucleótido CG no está metilado, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o uno o más vehículos, para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica, en la que la composición se administra de forma repetitiva como una única exposición.

- 50 En un aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica, en la que dicho oligonucleótido tiene la secuencia 5'-X_m-CAGTTCGTCCA-Y_n-3', en la que X es A, T, C o G, Y es A, T, C o G, m = 0-8, n = 0-8 y en la que al menos un dinucleótido CG no está metilado.

- 55 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica, en la que dicho oligonucleótido tiene al menos un nucleótido que tiene una modificación de la estructura fosfato.

- 60 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica, en la que dicho oligonucleótido tiene al menos un nucleótido que tiene una modificación de fosforotioato o fosforditioato.

- 65 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica, en la que dicho oligonucleótido tiene la secuencia 5'-GGAACAGTTCGTCCATGGC-3' (SEQ ID NO: 2) y en el que el dinucleótido CG no está metilado.

- 70 La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido que tiene la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO: 1) y en la que el dinucleótido CG no está metilado, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o uno o más vehículos, para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica en un sujeto que es resistente o responde insuficientemente o es intolerante a tratamiento antiinflamatorio, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos o más ocasiones diferentes separadas 4 o más semanas.

En otra realización de este aspecto, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica, en la que dicho oligonucleótido se administra en una cantidad de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 100 mg.

5 En otra realización de este aspecto, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica, en la que dicho oligonucleótido se administra en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 60 mg.

10 En otra realización de este aspecto, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica, en la que dicho oligonucleótido se administra en una cantidad de aproximadamente 30 mg.

15 En otra realización de este aspecto, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos o más ocasiones diferentes separadas de 4 a 70 semanas.

20 En otra realización de este aspecto, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos ocasiones diferentes separadas de 4 a 8 semanas.

En otra realización de este aspecto, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición. en dos ocasiones diferentes separadas 4 semanas.

25 En otra realización de este aspecto, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en tres ocasiones diferentes separadas 4 semanas.

30 Esta divulgación proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn, en la que dicho oligonucleótido tiene al menos un nucleótido que tiene una modificación de la estructura fosfato.

35 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn, en la que dicho oligonucleótido tiene al menos un nucleótido que tiene una modificación de fosforotioato o fosforoditioato.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn, en la que dicho oligonucleótido tiene la secuencia 5'-GGAACAGTTCGTCATGGC-3' (SEQ ID NO: 2) y en el que el dinucleótido CG no está metilado.

40 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn, en el que dicho oligonucleótido tiene la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO: 1), y en el que el dinucleótido CG no está metilado.

45 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn, en la que dicho oligonucleótido se administra en una cantidad de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 100 mg.

50 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn, en la que dicho oligonucleótido se administra en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 60 mg.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn, en la que dicho oligonucleótido se administra en una cantidad de aproximadamente 30 mg.

55 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos o más ocasiones diferentes separadas de 4 a 70 semanas.

60 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos ocasiones diferentes separadas de 4 a 8 semanas.

65 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición. en

dos ocasiones diferentes separadas 4 semanas.

5 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en tres ocasiones diferentes separadas 4 semanas.

10 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica, en la que dicha composición se administra de forma tópica, tal como de forma tópica a la membrana mucosa.

15 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn, en la que dicha composición se administra de forma tópica, tal como de forma tópica a la membrana mucosa.

20 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica, en la que dicha composición se administra de forma intracolónica.

25 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn, en la que dicha composición se administra de forma intracolónica.

30 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido que comprende la secuencia 5'-GGAACAGTTCGTCATGGC-3' (SEQ ID NO: 2), en la que al menos un dinucleótido CG no está metilado, para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino en un sujeto que es resistente o responde insuficientemente o es intolerante a tratamiento antiinflamatorio, en el que dicho oligonucleótido se administra de forma repetitiva como una única exposición.

35 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso, en el que al menos un nucleótido en dicho oligonucleótido tiene una modificación de la estructura. Típicamente, dicha modificación en la estructura es una modificación en la estructura fosfato, representada por una modificación de fosforotioato o fosforoditioato. Además, dicha modificación en la estructura fosfato está ubicada preferiblemente en el extremo 5' y/o 3' de dicho oligonucleótido.

40 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso, en la que dicho oligonucleótido tiene la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO: 1), y en la dinucleótido CG no está metilado.

45 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso, en la que dicha enfermedad inflamatoria del intestino es colitis ulcerosa.

50 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso, en la que dicha enfermedad inflamatoria del intestino es colitis ulcerosa activa crónica.

55 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso, en la que dicha enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn.

60 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso, en el que dicho oligonucleótido se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos o más ocasiones diferentes separadas 4 o más semanas.

65 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso, en el que dicho oligonucleótido se administra de forma repetitiva como una única exposición en ocasiones diferentes separadas de 4 a 8 semanas.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso, en el que dicho oligonucleótido se administra de forma repetitiva como una única exposición en tres ocasiones diferentes separadas 4 semanas.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso, en el que dicho oligonucleótido se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos ocasiones diferentes separadas 4 semanas.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso, en el que la cantidad de dicho oligonucleótido está presente en el intervalo de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 60 mg, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 30 mg.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso, en el que dicho oligonucleótido se administra como un complemento a un tratamiento actual.

65 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso, en el que dicho oligonucleótido se administra de forma tópica a membranas mucosas.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso, en el que dicho oligonucleótido se administra de forma intracolónica.

- 5 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un oligonucleótido para su uso, en el que dicho sujeto es elegible para colectomía. Típicamente, dicha colectomía se previene o retarda.

10 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la secuencia 5'-GGAACAGTTCGTCATGGC-3' (SEQ ID NO: 2) y en la que al menos un dinucleótido CG no está metilado, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o uno o más vehículos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino en un sujeto que es resistente o responde insuficientemente o es intolerante a tratamiento antiinflamatorio, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición.

15 En un aspecto de la divulgación, se proporciona una composición para su uso, en la que al menos un nucleótido en dicho oligonucleótido tiene una modificación de la estructura. Típicamente, dicha modificación en la estructura es una modificación en la estructura fosfato, representada por una modificación de fosforotioato o fosforoditioato. Además, dicha modificación en la estructura fosfato está ubicada preferiblemente en el extremo 5' y/o 3' de dicho oligonucleótido.

20 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición para su uso, en la que dicho oligonucleótido tiene la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO: 1), y en la dinucleótido CG no está metilado.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición para su uso, en la que dicha enfermedad inflamatoria del intestino es colitis ulcerosa.

- 25 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición para su uso, en la que dicha enfermedad inflamatoria del intestino es colitis ulcerosa activa crónica.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición para su uso, en la que dicha enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn.

30 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición para su uso, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos o más ocasiones diferentes separadas 4 o más semanas.

- 35 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición para su uso, en el que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en ocasiones diferentes separadas de 4 a 8 semanas.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición para su uso, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en tres ocasiones diferentes separadas 4 semanas.

40 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición para su uso, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición. en dos ocasiones diferentes separadas 4 semanas.

45 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición para su uso, en el que la cantidad de dicho oligonucleótido está presente en el intervalo de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 60 mg, más preferiblemente aproximadamente 30 mg.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición para su uso, en el que dicha composición se administra como un complemento a un tratamiento actual.

50 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición para su uso, en el que dicha composición se administra de forma tópica a membranas mucosas.

55 En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición para su uso, en la que dicha composición se administra de forma intracolónica.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición para su uso, en el que dicho sujeto es elegible para colectomía. Típicamente, dicha colectomía se previene o retarda.

60 Esta divulgación proporciona un oligonucleótido que comprende la secuencia 5'-GGAACAGTTCGTCATGGC-3' (SEQ ID NO: 2) y en la que al menos un dinucleótido CG no está metilado, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino en un sujeto que es resistente o responde insuficientemente o es intolerante a tratamiento antiinflamatorio, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una exposición eficaz de dicho oligonucleótido, en el que dicho oligonucleótido se administra de forma repetitiva como una única exposición.

65

En un aspecto de la divulgación, al menos un nucleótido en dicho oligonucleótido tiene una modificación de la estructura. Típicamente, dicha modificación en la estructura es una modificación en la estructura fosfato, representada por una modificación de fosforotioato o fosforoditioato. Además, dicha modificación en la estructura fosfato está ubicada preferiblemente en el extremo 5' y/o 3' de dicho oligonucleótido.

5 En otro aspecto de la divulgación, dicho oligonucleótido tiene la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO: 1) en la que el dinucleótido CG no está metilado.

En otro aspecto de la divulgación, dicha enfermedad inflamatoria del intestino es colitis ulcerosa.

10 En otro aspecto de la divulgación, dicha enfermedad inflamatoria del intestino es colitis ulcerosa activa crónica.

En otro aspecto de la divulgación, dicha enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn.

15 En otro aspecto de la divulgación, dicho oligonucleótido se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos o más ocasiones diferentes separadas 4 o más semanas.

En otro aspecto de la divulgación, dicho oligonucleótido se administra de forma repetitiva como una única exposición en ocasiones diferentes separadas de 4 a 8 semanas.

20 En otro aspecto de la divulgación, dicho oligonucleótido se administra de forma repetitiva como una única exposición en tres ocasiones diferentes separadas 4 semanas.

En otro aspecto de la divulgación, dicho oligonucleótido se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos ocasiones diferentes separadas 4 semanas.

30 En otro aspecto de la divulgación, la cantidad de dicho nucleótido está en el intervalo de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 60 mg, más preferiblemente aproximadamente 30 mg.

En otro aspecto de la divulgación, dicha composición se administra como un complemento a un tratamiento actual.

En otro aspecto de la divulgación, dicho oligonucleótido se administra de forma tópica a membranas mucosas.

35 En otro aspecto de la divulgación, dicho oligonucleótido se administra de forma intracolónica.

En otro aspecto de la divulgación, dicho sujeto es elegible para colectomía. Típicamente, dicha colectomía se previene o retarda.

40 Ejemplos

Selección de pacientes

45 Durante el curso de dos años y medio se trataron 14 pacientes ambulatorios con CU activa crónica con DIMS0150 (SEQ ID NO: 1) como complemento a sus tratamientos actuales, recibiendo 3 sujetos 3 dosis de DIMS0150 (SEQ ID NO: 1) con 4 semanas entre las ocasiones de exposición. Se estableció un diagnóstico de CU en todos los pacientes basándose en características clínicas, endoscópicas e histológicas. Todos los pacientes se consideraron fracasos de tratamiento con un historial documentado de ausencia de respuesta adecuada a pautas posológicas eficaces de tratamientos disponibles, incluyendo glucocorticoesteroides i.v. de dosis alta y se consideraron para colectomía electiva basándose en la evaluación del médico a cargo y el cirujano. Las características iniciales se dan en la tabla

50 1. Los sujetos que se consideraron con probabilidad de requerir intervención clínica inmediata o casos de colectomía esperada no se consideraron.

Seguridad y eficacia

55 La idoneidad de DIMS0150 (SEQ ID NO: 1) se evaluó como tratamiento de rescate potencial para prevenir colectomía, en una base a medio plazo de 6 meses, si se elegía colectomía como opción de tratamiento preferida. Otros objetivos abordaron la respuesta (una disminución en la puntuación CAI en ≥ 5 unidades desde la medida inicial) o remisión (puntuación CAI de ≤ 4 puntos) y la prevención de colectomía en una base a largo plazo de más de 6 meses.

60

Tabla 1. Resumen demográfico de los pacientes

Paciente	Edad	Sexo	Duración de la enfermedad	Alcance de la enfermedad	Historial de tratamientos	Medicación actual
p1	30	mujer	> 3 años	Pancolitis	Intolerante a GCS; resistente a Infiximab, Adalilumab; IFN-β natural	Azatioprina 50 mg/día, 5-Asa 4 g/día
p2	22	hombre	6 años	Pancolitis	Resistente a GCS, infliximab, Adalilumab, IFN-β natural	Decortina 20 mg/día, S-Ompeprazol 20 mg/día
p3	44	hombre	20 años	Colitis del colon residual después de hemicolectomía (ano-50 cm)	Resistente a GCS e Infiximab	Decortina 40 mg/día, 5-Asa 4 g/día
p4	68	hombre	1 año	Colitis ulcerosa (ano-80 cm)	Resistente a GCS	Decortina 30 mg/día, 5-Asa 4,5 g/día
p5	45	hombre	4 años	Pancolitis	Resistente a GCS, infliximab, IFN-β natural	Decortina 35 mg/día, 5-Asa 3 g/día
p6	54	mujer	4 años	Proctitis (ano-15 cm)	Resistente a GCS e Infiximab	5-Asa 4 g/día
p7	74	mujer	> 3 años	Proctitis (ano-20 cm)	Resistente a GCS	5-Asa 1,5 g/día
p8	46	mujer	29 años	Colitis ulcerosa (ano-80 cm)	Resistente a GCS	Decortina 10 mg/día, Azatioprina 125 mg/día
p9	60	hombre	> 3 años	Colitis ulcerosa (ano-60 cm)	Intolerante a GCS; resistente a Infiximab	5-Asa 2 g/día
p10	27	hombre	4 años	Colitis ulcerosa (ano-60 cm)	Resistente a GCS e Infiximab	Decortina 20 mg/día, Azatioprina 150 mg/día, 5-Asa 4 g/día
p11	46	mujer	25 años	Proctosigmoiditis (ano-35 cm)	Resistente a GCS	Decortina 10 mg/día, Azatioprina 100 mg/día
p12*	50	hombre	5 años	Pancolitis	Resistente a GCS, infliximab, IFN-β natural	Decortina 25 mg/día
p13*	36	mujer	7 años	Colitis ulcerosa (ano-70 cm)	Resistente a GCS e intolerante a inmunosupresores	Decortina 40 mg/día
p14*	50	mujer	2 años	Colitis ulcerosa (ano-110 cm)	Resistente a GCS	Decortina 40 mg/día, Azatioprina 100 mg/día

*Los sujetos recibieron tres exposiciones de DIMS0150 (SEQ ID NO: 1). Datos recopilados desde agosto de 2008 hasta marzo de 2011.

La endoscopia se evaluó de acuerdo con la escala (0-12) del índice de actividad compuesto de Rachmilewitz (Rachmilewitz, 1989) donde la respuesta endoscópica se definió como una disminución de ≥ 4 unidades desde la medida inicial y la remisión endoscópica completa se representa por 0-3. Las evaluaciones histológicas se hicieron de acuerdo con la escala (0-5) de Geboes et al., (2000) donde una respuesta se definió como una disminución de ≥ 3 unidades desde la medida inicial y la resolución completa se indica por una puntuación de cero. La remisión completa se definió como una puntuación CAI de 0 o 1, con una puntuación endoscópica concomitante de 0-3. La evaluación clínica de los parámetros de eficacia se hicieron en las semanas 1, 4 y 12. Aquellos pacientes que recibieron una o más exposiciones adicionales de DIMS1050 (SEQ ID NO: 1) debido a recidiva de los síntomas se evaluaron asimismo en las semanas 1, 4 y 12. Para todas las ocasiones de visita, se registraron los eventos adversos.

Tratamiento

- Once pacientes recibieron una única administración intracolónica de 30 mg de DIMS0150 (SEQ ID NO: 1) diluida en 50 ml de agua estéril además de sus tratamientos actuales. La aplicación de fármaco se realizó durante la colonoscopia con la ayuda de un catéter de pulverización insertado a través del canal de biopsia de colonoscopias y se suministró aproximadamente a la parte superior del colon descendente o a la región transversal. En casos de una recidiva (que se determina por deterioro de la enfermedad de ≥ 4 unidades CAI) se ofreció una o más exposiciones adicionales de DIMS0150 (SEQ ID NO: 1) y posteriormente se hizo seguimiento del paciente.
- 5
- 10 Tres pacientes recibieron 3 dosis de DIMS0150 (SEQ ID NO: 1) a intervalos de 4 semanas. La tabla 2 resumen las características iniciales de los pacientes y los parámetros de respuesta clínica, en las semanas 1, 4 y 12 y el tiempo de una o más exposiciones adicionales en aquellos sujetos que experimentaron recidiva.

Tabla 2: Resumen de actividad de la enfermedad de los pacientes

Paciente	Actividad de la enfermedad en la dosificación		Actividad de la enfermedad a las 4 semanas		Actividad de la enfermedad a las 12 semanas		Punto(s) temporales de exposición de DIMS0150 adicional	Seguimiento			
	CAI	Endo	Histo	CAI	Endo	Histo					
	CAI	Endo	Histo	CAI	Endo	Histo					
p1	15	10	5	8	8	4	3	2	4 meses	31 meses	
p2	10	10	5	0	5	5	4	4	4	6 y 12 meses	Sometido a colectomía después de 17 meses
p3	14	9	5	4	3	2	5	5	3	5, 10, 20, 23 y 26 meses	27 meses
p4	13	10	3	6	3	3	1	0	1	11 meses	24 meses
p5	12	10	5	4	1	3	2	1	2	16, 17 y 18 meses*	23 meses
p6	14	10	5	8	7	5					Sometido a colectomía después de 3 meses
p7	12	9	5	5	5	4	2	5	4		19 meses
p8	11	9	5	6	5	1	4	4	0		18 meses
p9	9	7	3	7	5	3	4	2	1		17 meses
p10	10	9	5	6	5	4	0	2	1		15 meses
p11	9	5	3	6	5	3	6	5	3		13 meses
p12*	9	8	5	1	5	3	0	0	0	4 y 8 semanas	12 meses
p13*	13	9	5	4	7	3	2	3	1	4 y 8 semanas	9 meses
p14*	14	10	4	0	5	5	2	2	2	4 y 8 semanas	5 meses

*Los sujetos recibieron 3 exposiciones de la SEQ ID NO:1 con 4 semanas entre cada exposición. Datos recopilados desde agosto de 2008 hasta marzo de 2011

Exposición única

Después de tratamiento con DIMS0150 (SEQ ID NO: 1), un 73 % (8/11) de los pacientes tuvo una respuesta clínica y un 27 % (3/11) estaban en remisión en la semana 4. En la semana 12, las tasas de respuesta clínica y remisión eran de un 91 % (10/11) y un 73 % (8/11) respectivamente, con 2 casos de remisión clínica completa. La figura 1 ilustra la mediana de la puntuación CAI observada en aquellos sujetos que recibieron exposiciones únicas o múltiples en el periodo de 12 semanas.

La evaluación endoscópica en la semana 4, mostró que un 64 % (7/11) de los sujetos tenía una respuesta endoscópica con un 27 % (3/11) en remisión endoscópica. En la semana 12, se observó una respuesta endoscópica en un 73 % (8/11) de los pacientes con un 45 % (5/11) en remisión. La figura 2 ilustra la mediana de las puntuaciones endoscópicas en el periodo de 12 semanas. De aquellos sujetos que recibieron una única exposición o múltiples exposiciones a la SEQ ID NO: 1. Para la evaluación histológica, se evaluaron tres piezas de biopsia que representaban tres regiones colónicas (ascendente, transversal y descendente, respectivamente) y las puntuaciones se dan en la tabla 2. En la semana cuatro, un 18 % (2/11) de los pacientes tenía una respuesta histológica y en la semana 12 este valor había aumentado hasta un 36 % (4/11) con un 9 % (1/11) en remisión histológica (véase la tabla 3). La figura 3 ilustra la mediana de las puntuaciones histológicas entre los grupos de exposiciones únicas y múltiples en el periodo de 12 semanas.

A cinco pacientes (p1-p5) se les dio exposiciones adicionales de DIMS0150 (SEQ ID NO: 1) debido a recidiva de los síntomas en los tiempos indicados (tabla 2). Todos los sujetos tuvieron una mejora en sus puntuaciones CAI después de tratamiento adicional con DIMS0150. Como consecuencia de responder a DIMS0150 todos, con la excepción de dos pacientes, habían evitado hasta el momento la necesidad de colectomía (figura 4), siendo actualmente el periodo más largo de aproximadamente 40 meses (desde finales de 2011). A pesar de responder inicialmente a DIMS0150 (SEQ ID NO: 1), los pacientes (p2 y p6) decidieron someterse a colectomía unos 17 y 3 meses después del primer tratamiento, respectivamente.

Exposiciones múltiples

A tres pacientes (p12-14) se les administró tres exposiciones de 30 mg de DIMS0150 (SEQ ID NO: 1) como complemento a tratamientos actuales con intervalos de 4 semanas entre cada exposición. Los parámetros de respuesta clínica se proporcionan en la tabla 3 y, de forma interesante, hay una clara mejora en los parámetros de eficacia a las 12 semanas en comparación con los valores conseguidos con solamente una única exposición. Esta mejora también es evidente por las figuras 2, 3 y 4. Considerados colectivamente, los datos observados entre los dos grupos de sujetos sugieren que las múltiples exposiciones en un margen de tiempo de 4 semanas entre las exposiciones provocaba un resultado clínico mejorado.

Tabla 3: Tasas de mediciones de actividad de la enfermedad

	Respuesta clínica		Remisión clínica	
	4 semanas	12 semanas	4 semanas	12 semanas
Exposición única (n = 11)	73 % (8/11)	91 % (10/11)	27 % (3/11)	73 % (8/11)
Exposiciones múltiples (n = 3)	100 % (3/3)	100 % (3/3)	100 % (3/3)	100 % (3/3)
	Respuesta endoscópica		Remisión endoscópica	
	4 semanas	12 semanas	4 semanas	12 semanas
Exposición única (n = 11)	64 % (7/11)	73 % (8/11)	27 % (3/11)	45 % (5/11)
Exposiciones múltiples (n = 3)	33 % (1/3)	100 % (3/3)	0 % (0/3)	100 % (3/3)
	Respuesta histológica		Remisión histológica	
	4 semanas	12 semanas	4 semanas	12 semanas
Exposición única (n = 11)	18 % (2/11)	36 % (4/11)	0 % (0/11)	9 % (1/11)
Exposiciones múltiples (n = 3)	0 % (0/3)	67 % (2/3)	0 % (0/3)	33 % (1/3)

40 Referencias

Bauer M, Redecke V, Ellwart JW, Scherer B, Kremer JP, Wagner H, Lipford GB. Bacterial CpG-DNA triggers activation and maturation of human CD11c-, CD123+ dendritic cells. J Immunol 166, 2001.

45 Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011;140:1704-1712.

Cosnes J. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on IBD. Dig Dis 2010;28:411-7.

50 Filippi J, Allen PB, Hébuterne X, Peyrin-Biroulet L. Does Anti-TNF Therapy Reduce the Requirement for Surgery in Ulcerative Colitis? A Systematic Review. Curr Drug Targets 5 de abril de 2011.

- Ferrante M, Declerck S, De Hertogh G, et al., Outcome after proctocolectomy with ileal pouchanal anastomosis for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:20-8.
- 5 Geboes K, Riddell R, Ost A, Jensfelt B, Persson T, Lofberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis (comment). *Gut* 2000;47:404-409.
- Heller F, Fuss IJ, Nieuwenhuis EE, Blumberg RS, Strober W. Oxazolone colitis, a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis, is mediated by IL-13-producing NK-T cells. *Immunity* 2002;17:629-638.
- 10 Jahn-Schmid B, Wiedermann U, Bohle B, Repa A, Kraft D, Ebner C. Oligodeoxynucleotides containing CpG motifs modulate the allergic TH2 response of BALB/c mice to Bet v 1, the major birch pollen allergen. *J Allergy Clin Immunol*. noviembre de 1999; 104(5): 1015-23.
- 15 Klinman DM, Barnhart KM, Conover J. CpG motifs as immune adjuvants. *Vaccine*. enero de 1999; 17(1): 19-25.
- Krug A, Towarowski A, Britsch S, Rothenfusser S, Hornung V, Bals R, Giese T, Engelmann H, Endres S, Krieg AM, Hartmann G. Toll-like receptor expression reveals CpG DNA as a unique microbial stimulus for plasmacytoid dendritic cells which synergizes with CD40 ligand to induce high amounts of IL-12. *Eur J Immunol*. octubre de 2001;31(10):3026-37.
- 20 Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3-11.
- 25 Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989;298:82-86.
- Riegler G, Tartaglione MT, Carratu R, et al., Age-related clinical severity at diagnosis in 1705 patients with ulcerative colitis: *Dig Dis Sci* 2000;45:462-5. Rubin DT, Siegel CA, Kane SV, et al., Impact of ulcerative colitis from patients' and physicians' perspectives: Results from the UC: NORMAL survey. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:581-588.
- 30 Thompson AI, Lees CW. Genetics of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011:831-48.
- Schmitz H, Barmeyer C, Fromm M, et al., Altered tight junction structure contributes to the impaired epithelial barrier function in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999;116:301-9.
- 35 Sjöberg M, Walch A, Meshkat M, et al., Infiximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: A retrospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 10:1002/ibd.21680.
- 40 Tighe H, Takabayashi K, Schwartz D, Marsden R, Beck L, Corbeil J, Richman DD, Eiden JJ Jr, Spiegelberg HL, Raz E. Conjugation of protein to immunostimulatory DNA results in a rapid, long-lasting and potent induction of cell-mediated and humoral immunity. *Eur J Immunol*. julio de 2000;30(7): 1939-47.
- 45 Tokunaga T, Yano O, Kuramoto E, Kimura Y, Yamamoto T, Kataoka T, Weinryb RM, Gustavsson JP, Liljeqvist L, et al., A prospective study of the quality of life after pelvic pouch operation. *J Am Coll Surg* 1995;180:589-95. Triantafyllidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:185-210.
- 50 Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:103-110.
- Wilhelm SM, McKenney KA, Rivait KN, Kale-Pradhan PB. A review of infliximab use in ulcerative colitis. *Clin Ther* 2008;30:223-30.
- 55 Wine E, Ossa JC, Gray-Owen SD, Sherman PM. Adherent-invasive *Escherichia coli* target the epithelial barrier. *Gut Microbes* 2010;1:80-84.
- Weinryb RM, Gustavsson JP, Liljeqvist L, et al., A prospective study of the quality of life after pelvic pouch operation. *J Am Coll Surg* 1995;180:589-95.
- 60 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427-434.
- 65 Yamamoto S. Synthetic oligonucleotides with particular base sequences from the cDNA encoding proteins of *Mycobacterium bovis* BCG induce interferons and activate natural killer cells. *Microbiol Immunol*. 1992;36(1):55-66.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Index Pharmaceuticals AB

5 <120> MÉTODO PARA PREVENCIÓN DE COLECTOMÍA

<130> 21060446

10 <150> US 61/595230
<151> 06/02/2012

<150> EP11190826.5
<151> 25/11/2011

15 <160> 2

<170> PatentIn versión 3.5

20 <210> 1
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> secuencia artificial

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> el asterisco (*) indica modificación de fosforotioato en las posiciones 1, 2, 3, 16, 17 y 18:
G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C

35 <220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(11)
<223> el dinucleótido CG no está metilado.

40 <400> 1
ggaacagttc gtccatggc 19

45 <210> 2
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> artificial

50 <220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(11)
<223> el dinucleótido GC no está metilado.

55 <400> 2
ggaacagttc gtccatggc 19

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un oligonucleótido que tiene la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO: 1), en la que el dinucleótido CG no está metilado, para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica en un sujeto que es resistente o responde insuficientemente o es intolerante a tratamiento antiinflamatorio, en el que dicho oligonucleótido se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos o más ocasiones diferentes separadas 4 o más semanas.
- 10 2. El oligonucleótido para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho oligonucleótido se administra de forma repetitiva como una única exposición en ocasiones diferentes separadas de 4 a 8 semanas.
3. El oligonucleótido para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicho oligonucleótido se administra de forma repetitiva como una única exposición en tres ocasiones diferentes separadas 4 semanas.
- 15 4. El oligonucleótido para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la cantidad de dicho oligonucleótido está en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg, preferiblemente de 25 mg a 60 mg.
- 20 5. Una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido que tiene la secuencia 5'-G*G*A*ACAGTTCGTCCAT*G*G*C-3' (SEQ ID NO: 1), en la que el dinucleótido CG no está metilado, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o uno o más vehículos, para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa activa crónica en un sujeto que es resistente o responde insuficientemente o es intolerante a tratamiento antiinflamatorio, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en dos o más ocasiones diferentes separadas 4 o más semanas.
- 25 6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en ocasiones diferentes separadas de 4 a 8 semanas.
- 30 7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en la que dicha composición se administra de forma repetitiva como una única exposición en tres ocasiones diferentes separadas 4 semanas.
8. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en la que la cantidad de dicho oligonucleótido está en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg, preferiblemente de 25 mg a 60 mg.
- 35 9. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en la que dicha composición se administra como un complemento a un tratamiento actual.

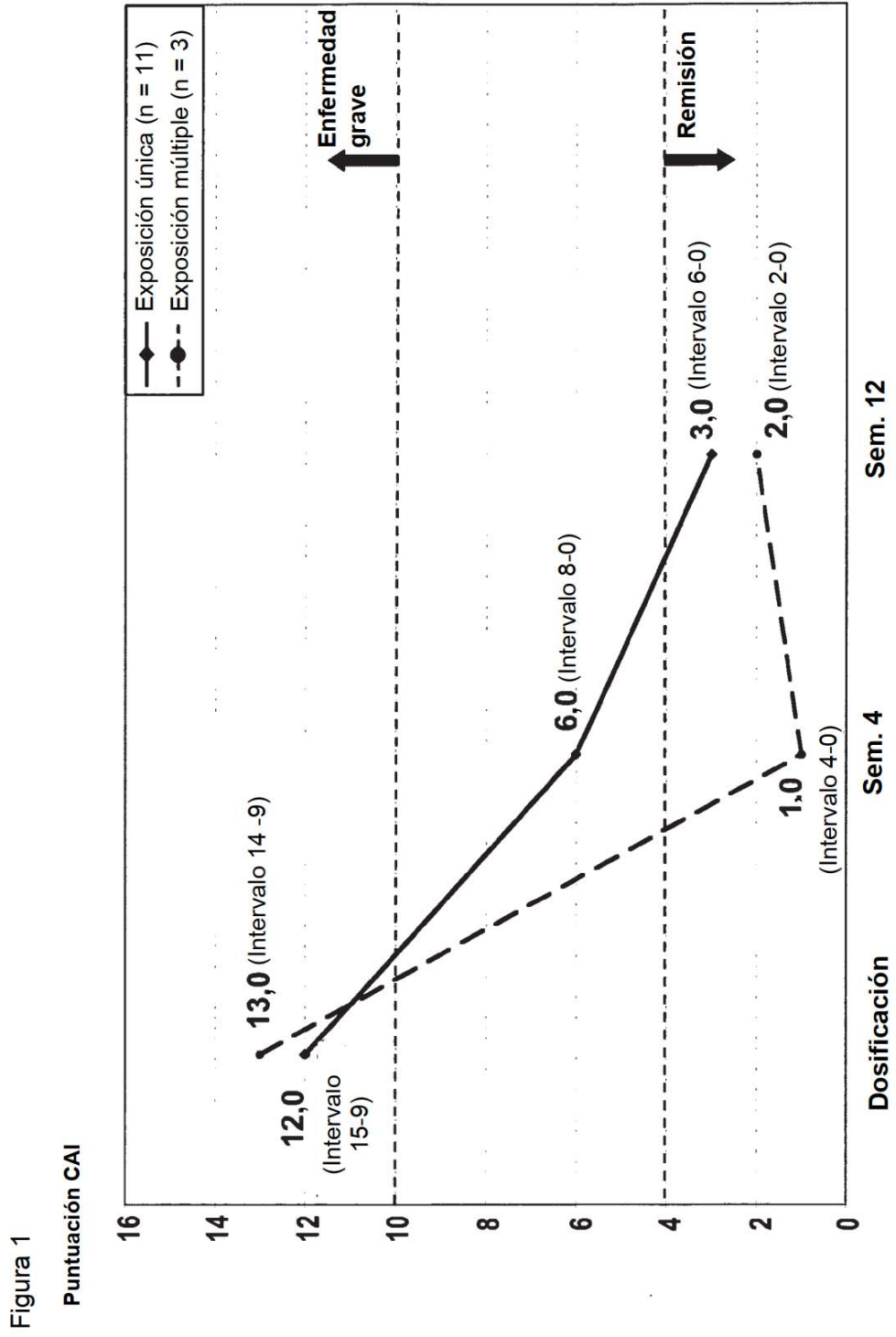


Figura 2

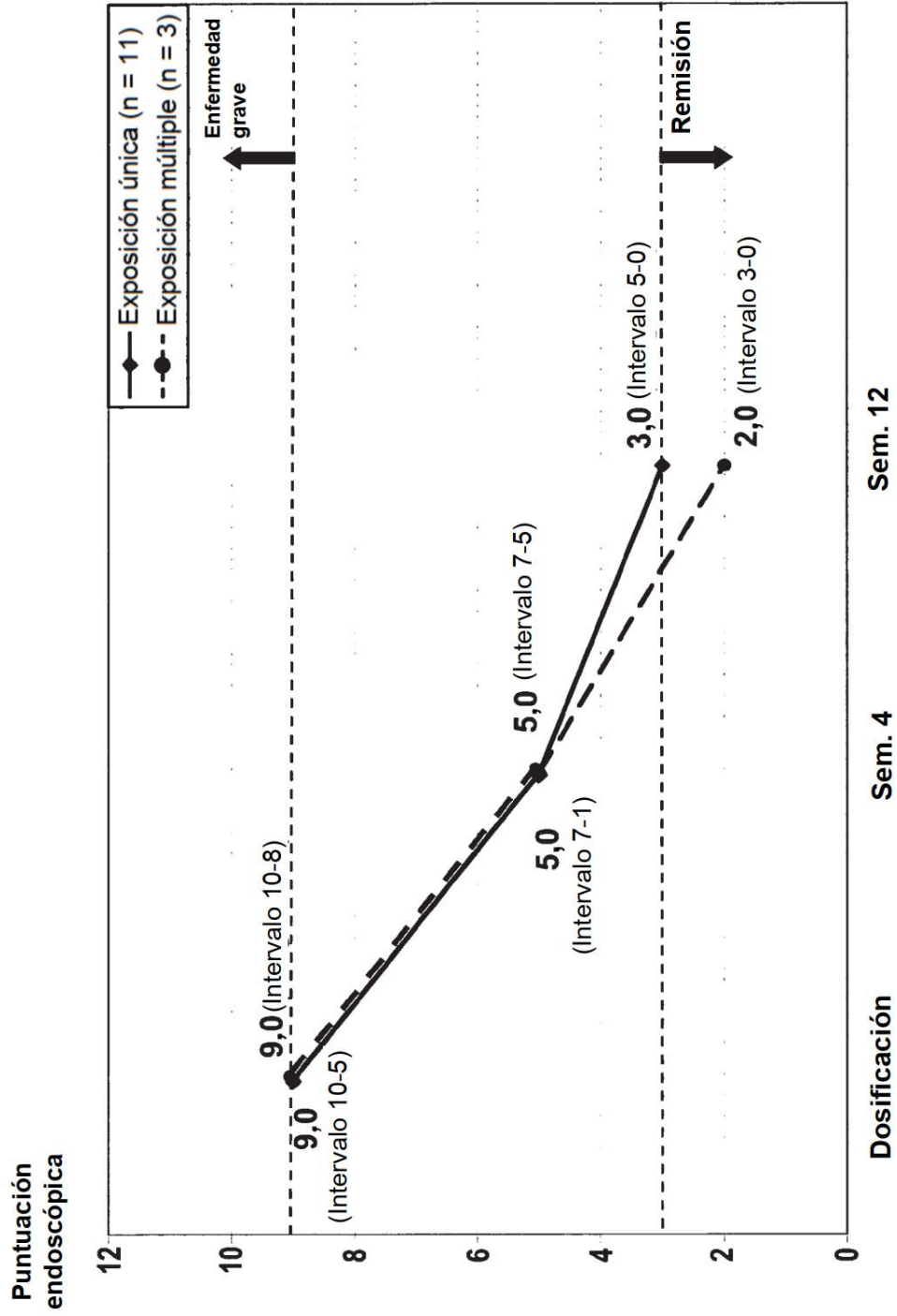


Figura 3

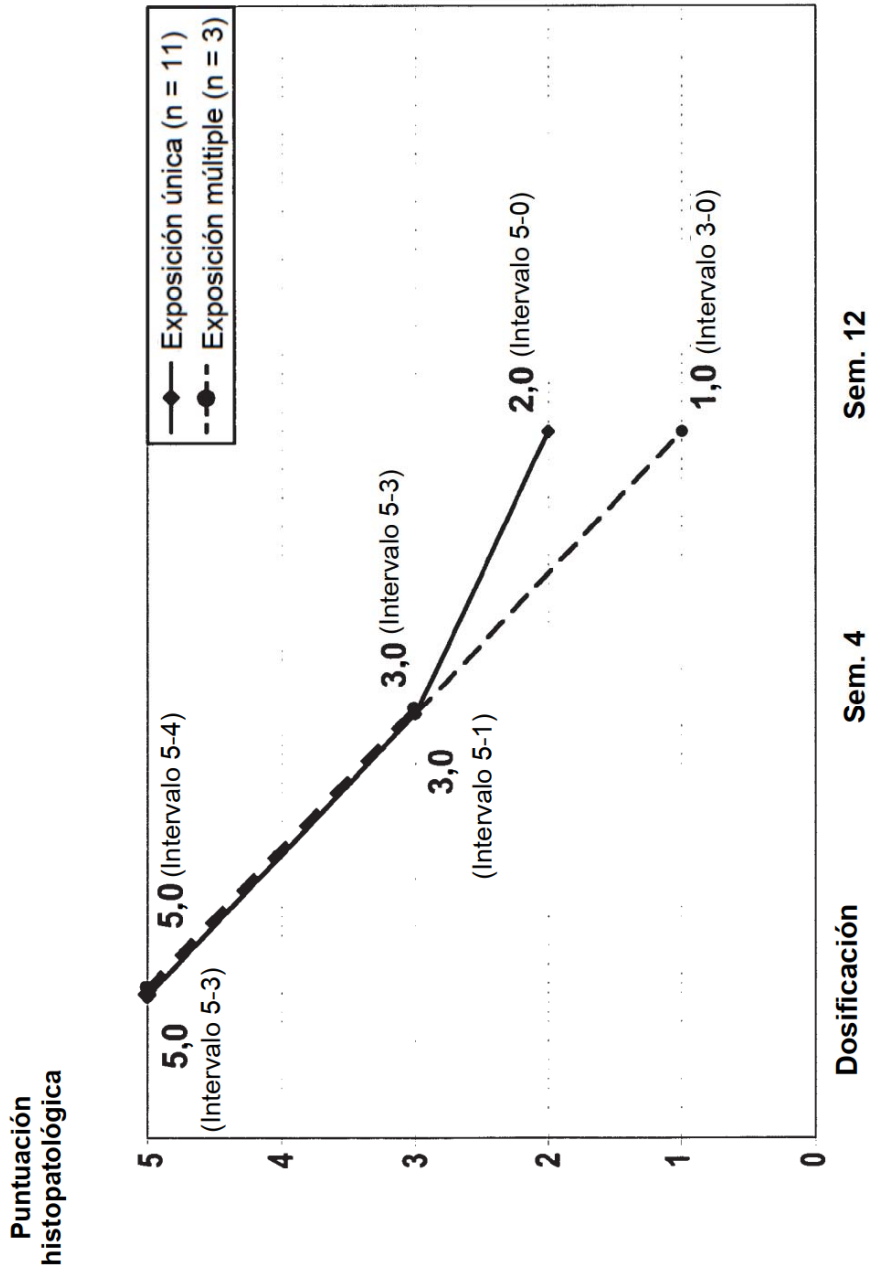


Figura 4

