



(10) **AT 517992 A2 2017-06-15**

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: A 50120/2017
(22) Anmeldetag: 14.02.2017
(43) Veröffentlicht am: 15.06.2017

(51) Int. Cl.: **A61K 31/519** (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(71) Patentanmelder: Matt Peter 9436 Balgach (CH)
(74) Vertreter: Wildhack & Jellinek Patentanwälte OG Wien

(54) **Zusammensetzung enthaltend Methotrexat**

(57) Die Erfindung betrifft eine flüssige pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Methotrexat als Wirkstoff, gelöst in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel, dadurch gekennzeichnet, dass die Methotrexat-Konzentration 40,0 – 43,0 mg / ml oder 61,0 – 63,0 mg / ml, insbesondere 41,66 mg / ml oder 62,50 mg / ml, beträgt.

AT 517992 A2 2017-06-15

Zusammenfassung

- 5 Die Erfindung betrifft eine flüssige pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Methotrexat als Wirkstoff, gelöst in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel, dadurch gekennzeichnet, dass die Methotrexat-Konzentration 40,0 – 43,0 mg / ml oder 61,0 – 63,0 mg / ml, insbesondere 41,66 mg / ml oder 62,50 mg / ml, beträgt.

Zusammensetzung enthaltend Methotrexat

Die Erfindung betrifft eine flüssige pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend
5 Methotrexat als Wirkstoff, gelöst in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel.

Methotrexat ist ein pharmazeutischer Wirkstoff mit der Summenformel $C_{20}H_{22}N_8O_5$ und einer
molaren Masse von 454,44 g/mol. Der Arzneistoff gehört zu den Folsäure-Antagonisten und
hemmt als solcher die Dihydrofolat-Reduktase (DHFR), indem er irreversibel an das Enzym
10 bindet. Dadurch wird die Umwandlung von Dihydrofolsäure in Tetrahydrofolsäure gehemmt
und in der Folge die Biosynthese von Purinen und Thymidinen. Da diese Bausteine zur
Neusynthese der DNA und RNA benötigt werden, hemmt Methotrexat in toto die Teilung und
Proliferation von Zellen. Darüber hinaus hemmt Methotrexat weitere von Folsäure abhängige
Enzyme und führt in der Folge ebenfalls zu einer Hemmung der Zellproliferation und zu einer
15 Immunsuppression.

Aufgrund dieses biochemischen Mechanismus und seines Wirkungsspektrums wurde und
wird Methotrexat bei Erkrankungen eingesetzt, bei denen eine Hemmung der Teilung und
Proliferation von Zellen erwünscht ist. Wegen der Irreversibilität des Wirkmechanismus
20 erfolgt die Behandlung in aller Regel einmal wöchentlich, entweder oral oder parenteral.

In hohen Dosen von bis zu mehreren Gramm / Woche wird Methotrexat zur Behandlung
maligner Tumoren und Hämoplastosen eingesetzt, insbesondere beim Mammakarzinom,
beim Urothelkarzinom, bei ZNS Tumoren, beim kleinzelligen Bronchialkarzinom und beim
25 Lungenkarzinom. Während die Verwendung in diesen Indikationen zurückgegangen ist, ist
die Substanz bei der Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie, insbesondere bei
Kindern, weiterhin von Bedeutung.

In wesentlich niedrigeren Dosierungen von weniger als 50 mg / Woche wird die Substanz zur
30 Behandlung von verschiedenen entzündlichen Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Wichtige
und nicht einschränkende Beispiele solcher entzündlichen Autoimmunerkrankungen sind
Multiple Sklerose, verschiedene Formen der Psoriasis, insbesondere Psoriasis Arthritis und
Psoriasis vulgaris, Vasklitiden, Kollagenosen, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Asthma
bronchiale, Morbus Bechterew, und Gelenkarthrosen. Die wichtigste dieser Indikationen ist
35 jedoch die Rheumatoide Arthritis, insbesondere auch in ihren juvenilen Ausprägungsformen,
bei der Methotrexat in einer Dosierung von 5 – 30 mg / Woche das wichtigste
Basistherapeutikum darstellt. Da die Rheumatoiden Arthritiden chronische Erkrankungen

sind, deren Progression durch Methotrexat zwar verlangsamt wird, die aber nur in Ausnahmefällen endgültig geheilt werden können, erfolgt die Behandlung mit Methotrexat normalerweise über viele Jahre, oft auch lebenslänglich. Entsprechend hoch sind die Anforderungen an die Verträglichkeit der verwendeten Arzneimittel und an die Anwenderfreundlichkeit der Zubereitungen.

Je nach Art und Schwere der Erkrankung und nach der Konstitution des Patienten muss Methotrexat bei einmaliger, wöchentlicher Gabe individuell in einem breiten Dosisbereich von 5 – 40 mg dosiert werden. Methotrexat weist eine durchschnittliche orale Bioverfügbarkeit von 60 – 70 % auf und kann deshalb auch oral in Form von Tabletten oder Saft gegeben werden. Da die Bioverfügbarkeit aber relativ große interindividuelle Schwankungen aufweist, ist es schwierig, mit oralen Darreichungsformen zuverlässig den gewünschten Plasmaspiegel zu erreichen. In vielen Ländern haben sich deshalb als Alternative parenterale Darreichungsformen, insbesondere Fertigspritzen und Pen-Injektoren zur einmaligen oder mehrmaligen Applikation durchgesetzt. Mit diesen Darreichungsformen lassen sich nicht nur zuverlässigere Plasmaspiegel erreichen, sondern es wurde auch eine daraus folgende therapeutische Überlegenheit gezeigt.

Aus dem Stand der Technik bekannt sind flüssige, methotrexathaltige Zubereitungen zur parenteralen Anwendung mit Wirkstoffkonzentrationen von 10 mg / ml (z.B. Metex® der Firma Medac) und von 25 mg / ml (z.B. Lanterel® der Firma Pfizer). Diese Lösungen werden üblicherweise subkutan appliziert, können aber in Ausnahmefällen auch intramuskulär oder intravenös appliziert werden. Der Vorteil der subkutanen Injektion ist, dass die Resorption aus dem Unterhautfettgewebe langsamer erfolgt als aus dem Muskel, was die Verträglichkeit verbessert. Das maximale Injektionsvolumen ist dabei allerdings auf 1 bis 2 ml beschränkt und hängt sehr stark von der Konstitution des Patienten ab. Schlanke und untergewichtige Patienten und Kinder verfügen nur über eine sehr dünne Subkutis, was das mögliche Injektionsvolumen einschränkt. Außerdem besteht in diesen Fällen die Gefahr, die Subkutis mit der Kanüle zu durchstechen und versehentlich eine intramuskuläre Injektion zu setzen. Um die Injektion technisch zu erleichtern und um die Unannehmlichkeit für den Patienten möglichst klein zu halten, ist es deshalb wünschenswert, das Injektionsvolumen so gering als möglich zu halten.

Einen fortgeschrittenen Stand der Technik stellen unter diesem Aspekt flüssige, methotrexathaltige Zubereitungen zur parenteralen Anwendung mit einer Wirkstoffkonzentration von 50 mg / ml dar. Solche Zubereitungen werden in der EP 2 046 332 beschrieben und entsprechende Produkte werden auch in den Markt gebracht (z.B.

unter dem Handelsnamen Metex®). Der Vorteil der erhöhten Konzentration von 50 mg / ml gegenüber dem vorhergehenden Stand der Technik besteht darin, dass sich das benötigte Injektionsvolumen entsprechend reduziert. Dies ist vor allem für die subkutane Injektion bedeutsam, bei der das Injektionsvolumen unter die Haut gebracht werden muss. Besonders

5 wichtig und vorteilhaft ist ein geringes Injektionsvolumen bei Kindern und bei Patienten, die mit einer relativ hohen Dosierung behandelt werden, da die kleineren Injektionsvolumina leichter und schneller injiziert werden können und bei der Injektion weniger Schmerzen verursachen.

10 Aus dem Stand der Technik sind auch Wirkstofflösungen mit einer Konzentration von 100 mg/ml bekannt. Sie werden allerdings nur in den onkologischen Indikationen zur Verabreichung hoher Dosierungen verwendet und dienen dabei als Konzentrate zur Herstellung von Infusionslösungen mit einer Konzentration von 1 – 2 %. Für die direkte subkutane oder auch intramuskuläre Injektion kleiner Dosierungen bietet diese Konzentration

15 keine Vorteile, einerseits weil die Lösung hyperton ist und deshalb Schmerzen bei der Injektion verursachen würde, andererseits weil die Injektionsvolumina in diese Fall so gering wären, dass eine ausreichend genau Dosierung bei geringen Dosierungen nicht möglich wäre .

20 Aus therapeutischer Sicht sollten es parenterale Methotrexat enthaltende Arzneimittel ermöglichen, Dosierungen zwischen 7,5 mg und 30,0 mg in Dosierungsintervallen von 2,5 mg zu realisieren. Wegen der niedrigen Applikationsmengen und der hohen Anforderung an die Dosiergenauigkeit kommen dafür in erster Linie einzeldosierte Arzneiformen, wie Fertigspritzen und Pen-Injektoren in Frage. Für Fälle, in denen der Patient das Medikament

25 selbst anwendet, sind einzeldosierte Arzneiformen obligatorisch. Ein weiteres gewichtiges Argument für die Verwendung einzeldosierten Arzneiformen ist die Tatsache, dass Methotrexat gesetzlich zu den Zytostatika gerechnet wird, deren Handhabung mit hohen Auflagen versehen ist. Bereits das Aufziehen einer Spritze aus einer Durchstichflasche wäre als Handhabung eines Zytostatikums zu sehen und dürfte nur innerhalb einer speziellen

30 Sicherheitswerkbank und mit weiteren Arbeitssicherheitsauflagen erfolgen. Die nötigen Einrichtungen für die Handhabung stehen beim Patienten, aber auch bei den meisten Apotheken und nicht onkologischen Praxen nicht zur Verfügung.

Fertigspritzen werden dem Anwender vorzugsweise zusammen mit Kanülen für die

35 Subkutaninjektion zur Verfügung gestellt und sind ergonomisch so gestaltet, dass sie auch von Patienten mit eingeschränkter manueller Motorik leicht und fehlerfrei angewendet werden können. Fertigspritzen, die dafür gedacht sind, von medizinischem Personal

verabreicht zu werden, können auch mit einem der dem Fachmann bekannten Nadelschutzsysteme ausgestattet sein.

- 5 Weitere Handhabungsvorteile gegenüber Fertigspritzen bieten Pen-Injektoren (Pens), die eine feste Einmaldosis von beispielsweise 15 mg Methotrexat enthalten. Sie bestehen zum einen aus einem Vorratsgefäß für die Arzneistofflösung, üblicherweise einer Karpule (Zylinderampulle), das auf der einen Seite durch ein durchstechbares Septum aus Gummi und auf der anderen Seite durch einen beweglichen Stopfen verschlossen ist. Zum anderen bestehen sie aus einer Vorrichtung, die mit einem Adapter zum Anschluss einer Kanüle
- 10 ausgestattet ist, wobei die Kanüle das Septum der Karpule durchsticht, und die eine Auslösevorrichtung beinhalten, deren Betätigung dazu führt, dass die Kanüle durch die Haut gestochen wird und der Inhalt der Karpule durch Vorschub des beweglichen Stopfens injiziert wird.
- 15 Bei der Befüllung von Fertigspritzen oder Karpulen im Zuge der Herstellung, kann aus technischer Sicht eine Füllgenauigkeit von $\pm 9 \mu\text{l}$ erreicht werden. Um bei dieser Füllgenauigkeit die pharmazeutisch geforderte Dosiergenauigkeit von 5 % zu erreichen, darf das Injektionsvolumen $180 \mu\text{l}$, entsprechend $0,18 \text{ ml}$ nicht unterschreiten. Um das Ziel einer sicheren und für den Patienten angenehmen, insbesondere schmerzarmen, subkutanen
- 20 Injektion zu erreichen, sollte das Injektionsvolumen auf der anderen Seite $0,5 \text{ ml}$ pro Einzeldosis nicht überschreiten.

Darüber hinaus sollte die Arzneistofflösung isoton sein, um einen unnötigen osmotischen Schmerzreiz zu vermeiden.

- 25 Darüber hinaus sollte die Arzneistofflösung einen isohydrischen, das heißt annähernd plasmäequivalenten pH-Wert haben, der für eine gepufferte Lösung zwischen 6,9 und 7,9 liegen sollte und für eine ungepufferte Lösung zwischen 5 und 9.
- 30 Da Puffersubstanzen zu einer Erhöhung der Osmolalität führen würden, würden sie die Konzentration an Wirkstoff reduzieren, die unter Einhaltung der Isotoniebedingung realisiert werden kann. Vorteilhafterweise werden daher ungepufferte Lösungen verwendet, deren unter Verträglichkeits- und Stabilitätsgesichtspunkten optimaler pH-Wert nur unter Verwendung einer physiologisch geeigneten Base eingestellt wird. Dies soll allerdings,
- 35 insbesondere bei der niedrig dosierten erfindungsgemäßen Lösung die Verwendung eines Puffers in geeigneter Pufferstärke und mit geeignetem pH-Wert nicht ausschließen. Möglich

wäre beispielsweise der Einsatz eines Citrat-Puffers mit einem pH-Wert von 6,4 – 8,4 in einer Konzentration von 0,01 – 0,1 M.

5 In einer speziellen Ausführungsform sollte die Arzneistofflösung darüber hinaus konserviert sein, um einzeldosierte Darreichungsformen in Mehrdosenbehältern realisieren zu können. Dazu geeignet sind Pen-Injektoren, die eine mehrfache Applikation ermöglichen, entweder einer festen Dosis oder von variablen Dosen. Dabei enthält das im Pen integrierte Vorratsgefäß für die Arzneistofflösung eine Menge an Arzneistofflösung, die für mehrere Applikationen ausreicht, und die Pen-Vorrichtung ist so ausgestaltet, dass eine mehrfache
10 Bestätigung des Auslösemechanismus möglich ist. Nicht einschränkend könnte die Karpule beispielsweise 1 - 3 ml der Arzneistofflösung, entsprechend 20 – 200 mg Methotrexat, enthalten und für 6 – 12 Anwendungen ausgelegt sein. Da das übliche Applikationsintervall eine Woche beträgt, muss die Arzneistofflösung in diesem Fall konserviert sein, da die Zubereitung nach der Erstverletzung des sterilen Vorratsbehältnisses noch bis zu 3 Monate
15 weiter verwendet werden soll.

Die Möglichkeit Methotrexat mittels eines Pens mit variabler Dosierung zu verabreichen, erscheint insbesondere deshalb sehr vorteilhaft, da bei den Fertigspritzen und Pens mit fixer Dosierung zehn verschiedene Produkte benötigt würden, um den gesamten benötigten
20 Dosierungsbereich abzudecken. Die aus dem Stand der Technik bekannten Pens mit einer fixen Einzeldosis von 15 mg (Methoject PEN 15 mg Injektionslösung in einem Fertigpen) stellen zwar das derzeit patientenfreundlichste Applikationssystem dar, können aber nur eingesetzt werden, wenn die Therapie eine stabile Dosierung von 15 mg / Woche vorsieht. Selbst in diesem Fall wird aber diese Dosierung normalerweise am Anfang der Therapie
25 langsam aufgebaut, wobei mit einer Dosis von 7,5 mg begonnen wird und die Dosierung in Schritten von 2,5 mg langsam erhöht wird. Für die Gesamttherapie muss deshalb auch in diesem Fall mit einer Kombination verschieden dosierter Fertigspritzen und dem Pen mit fixer Dosierung gearbeitet werden. Ein Pen zur Mehrfachapplikation mit variabler Dosierung würde die Dosiseinstellung des Patienten wesentlich vereinfachen und wäre auch
30 wirtschaftlich vorteilhaft.

Keine nach dem Stand der Technik bekannten Zubereitungen ist in der Lage, alle die genannten Anforderungen zu erfüllen. Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, ein System von Darreichungsformen zu entwickeln, das alle genannten Anforderungen
35 erfüllt,

- das also insbesondere alle Dosierungen zwischen 7,5 und 30,0 mg mit einem Injektionsvolumen zwischen 0,18 und 0,50 ml realisieren kann,

- das isotone Arzneistofflösungen zur Verfügung stellt,
- das Arzneistofflösungen mit einem geeigneten, isohydrischen pH-Wert zur Verfügung stellt,
- das optional konservierte Arzneistofflösungen zur Verfügung stellt.

5

Bereits die erste Anforderung, alle Dosierungen zwischen 7,5 und 30,0 mg mit einem Injektionsvolumen zwischen 0,18 und 0,50 ml zu realisieren, kann mit einer einzigen Wirkstofflösung nicht erreicht werden.

10 Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die kennzeichnenden Merkmale des Anspruchs 1 gelöst. Dabei ist vorgesehen, dass die Methotrexat-Konzentration in der Zusammensetzung 40,0 bis 43,0 mg / ml oder 61,0 bis 63,0 mg / ml ist. Insbesondere ist die Methotrexat-Konzentration in der Zusammensetzung 41,66 mg / ml oder 62,50 mg / ml.

15 Das pharmazeutisch verträgliche Lösungsmittel ist vorzugsweise Wasser, Wasser für Injektionszwecke und Wasser umfassend Isotonisierungszusätze, insbesondere Kochsalz, in einer geeigneten Menge, sodass die gesamte Zusammensetzung isoton ist.

Der pH-Wert der Zusammensetzung ist vorzugsweise pH = 5 - 9, vorzugsweise pH = 7,5 -

20 8,5, besonders bevorzugt pH = 8,0.

Die Zusammensetzung ist vorzugsweise isoton; ihre Osmolalität ist vorzugsweise ca. 270 – 330 mosmol / kg, vorzugsweise 285 - 315 mosmol / kg.

25 Die Zusammensetzung ist als subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Darreichungsform hergerichtet und/oder sie liegt, vorzugsweise als subkutane Darreichungsform, in einer zur Verabreichung durch den Patienten selbst geeigneten Form vor.

Optional ist ein Konservierungsmittel, insbesondere Benzylalkohol, vorzugsweise in einer
30 Konzentration von 0,4 – 1,0 Gewichts-%, insbesondere 0,9 Gewichts-%, jeweils bezogen auf die Gesamtmenge der Zusammensetzung, enthalten.

Eine vorteilhafte Zusammensetzung enthält oder besteht qualitativ aus

- Methotrexat, wasserfrei
- 35 - Natriumhydroxid
- Natriumchlorid
- Wasser

- und gegebenenfalls Benzylalkohol.

Anders ausgedrückt, wird die gestellte Aufgabe dadurch gelöst, dass der gesamte, therapeutische benötigte Dosierungsbereich durch zwei ungepufferte Wirkstofflösungen abgedeckt werden, von denen die niedriger konzentrierte eine Konzentration von 40,0 – 43,0 mg / ml, insbesondere 41,66 mg / ml, Methotrexat und die höher konzentrierte eine Konzentration von 61,0 – 63,0 mg / ml, insbesondere 62,5 mg / ml, Methotrexat aufweist. Beide Lösungen erfüllen die Bedingung der Isotonie, spezifiziert durch eine Osmolalität von 270 – 330 mosmol / kg, und die Bedingung der Isohydrie, spezifiziert durch einen pH-Wert von 5 – 9 in ungepufferter Lösung.

Die erfindungsgemäßen Konzentrationen der Wirkstofflösung zeichnen sich vorteilhaft durch folgende Eigenschaften aus:

Die Konzentration von 41,66 mg / ml ist die höchste mögliche Konzentration, bei der für die Dosierung von 7,5 mg das vorteilhafte Injektionsvolumen von 0,18 ml nicht unterschritten wird.

Die Konzentration von 62,5 mg / ml ist die höchste mögliche Konzentration, die, auch bei Zugabe eines Konservierungsmittels in der mikrobiologisch nötigen Konzentration, die Formulierung einer isotonen Wirkstofflösung erlaubt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich unter Verwendung dieser ausgezeichneten Wirkstoffkonzentrationen, Arzneistofflösungen herstellen lassen, die die vorteilhaften Eigenschaften der Isotonie, der Isohydrie und der Konservierbarkeit vereinen und die es ermöglichen, alle therapeutisch benötigten Dosierungen mit Injektionsvolumina zwischen 0,18 ml und 0,50 ml zu realisieren.

Dadurch wird die Voraussetzung geschaffen, Methotrexat in einer für den Patienten angenehmen, sicheren und schmerzarmen Weise zu verabreichen und dabei als Applikationssystem nicht nur die bereits bekannten Fertigspritzen und Einmal-Pens zu verwenden, sondern auch einen Mehrdosen-Pen, wahlweise mit variabler Dosierung. Dadurch wird für die große Zahl von Patienten, die manuell und intellektuell in der Lage sind, das Arzneimittel selbstständig zu applizieren, eine wesentliche Erleichterung und Vereinfachung in der Anwendung erreicht.

In einem weiteren vorteilhaften Aspekt betrifft die Erfindung die therapeutische Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen mit den genannten Methotrexat-Lösungen, bzw. betrifft eine zuvor beschriebene Zusammensetzung oder Methotrexat gelöst in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel, zur Anwendung in einem Verfahren für die

5 Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen, wobei das Methotrexat in einer Konzentration von 41,66 mg / ml oder 62,50 mg / ml, in einem pharmazeutisch verträglichen Lösungsmittel vorliegt.

Die zu behandelnden Autoimmunerkrankungen sind unter anderem rheumatoide Arthritis,

10 juvenile Arthritiden, Vaskulitiden, Kollagenosen, Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Astma bronchiale, Multiple Sklerose, Morbus Bechterew, Gelenkarthrosen oder verschiedene Formen der Psoriasis, insbesondere Psoriasis Arthritis und Psoriasis vulgaris.

Die Zusammensetzung mit einer Methotrexat-Konzentration von 40,0 – 43,0 mg / ml,

15 insbesondere von 41,66 mg / ml, wird besonders vorteilhaft zur Anwendung in einem Verfahren für die Behandlung von rheumatoider Arthritis, Psoriasis vulgaris oder Arthritis psoriatica bei Erwachsenen oder juveniler idiopathischer Arthritis bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt.

20 Die Zusammensetzung mit einer Methotrexat-Konzentration von 61,0 – 63,0 mg / ml, insbesondere von 62,5 mg / ml, wird besonders vorteilhaft zur Anwendung in einem Verfahren für die Behandlung von Morbus Crohn eingesetzt.

Besonders vorteilhaft ist die Zusammensetzung in einer Injektionsvorrichtung, vorzugsweise

25 in einer Fertigspritze oder einem Pen-Injektor, beispielsweise einem Eindosen-Pen oder einem Mehrdosen-Pen, enthalten, insbesondere in einer Injektionsvorrichtung zur Einfachapplikation oder zur Mehrfachapplikation von Einzeldosierungen.

Dabei ist es besonders vorteilhaft, wenn die Injektionsvorrichtung eine Dosierung von 7,5,

30 10,0, 12,5, 15,0 oder 17,5 mg Methotrexat mit einer Konzentration von 40,0 – 43,0 mg / ml, insbesondere 41,66 mg / ml, enthält oder zur Applikation dieser Dosierungen einstellbar ist oder wenn die Injektionsvorrichtung eine Dosierung von 20,0, 22,5, 25,0, 27,5, 30,0 mg Methotrexat mit einer Konzentration von 61,0 – 63,0 mg / ml, insbesondere 62,50 mg / ml, enthält oder zur Applikation dieser Dosierungen einstellbar ist.

35 Vorteilhafterweise liegen alle Injektionsvolumina innerhalb eines Bereichs von 0,18 – 0,50 ml.

Vorteilhafterweise wird die Methotrexat-Lösung mit der Konzentration von 40,0 – 43,0 mg / ml, insbesondere 41,66 mg /ml, für Dosierungen im Bereich von 7,5 mg – 17,5 mg und die Methotrexat-Lösung mit der Konzentration von 61,0 – 63,0 mg / ml, insbesondere 62,50 mg /ml, für Dosierungen im Bereich von 20,0 mg – 30,0 mg angewendet.

In einem noch weiteren vorteilhaften Aspekt betrifft die Erfindung eine Fertigspritze, Karpule oder einen Pen-Injektor enthaltend eine der genannten Zusammensetzungen.

10 Ein besonderer Vorteil der Verabreichung von Methotrexat mittels eines Pens mit variabler Dosierung besteht darin, dass die handelsüblichen Pens in der Lage sind, die abgegebene Zubereitungsmenge in sehr kleinen Schritten zu variieren. So gibt es beispielsweise Pens, bei denen die Abgabemenge zwischen 0,01 ml und 0,6 ml in 60 Schritten von 0,01 ml eingestellt werden kann. Dies ermöglicht zum Beispiel bei Kindern eine feinere Abstimmung der Dosierung auf das Alter und die Konstitution, als es mit den üblichen Fertigspritzen möglich ist, die nur in Dosisabständen von 2,5 mg zur Verfügung stehen.

Erfindungsgemäß wird somit auch ein Therapieschema vorgeschlagen, das die therapeutische Verwendung zweier flüssiger pharmazeutischer Zusammensetzungen enthaltend Methotrexat als Wirkstoff, gelöst in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel, vorsieht, wobei die zwei erfindungsgemäßen Zusammensetzungen unterschiedliche Methotrexat-Konzentrationen besitzen, wobei die erste Zusammensetzung eine Methotrexat-Konzentration von 40,0 – 43,0 mg / ml, insbesondere 41,66 mg / ml, und die zweite Zusammensetzung eine Methotrexat-Konzentration von 61,0 – 63,0 mg / ml, insbesondere 62,50 mg / ml, aufweist. Auf diese Weise ist es möglich die erfindungsgemäßen Vorteile zu erreichen.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung sowie deren therapeutische Anwendungen werden im Folgenden anhand von Beispielen näher beschrieben:

30 Für die Verwendung in Einmalspritzen oder Eindosen-Pens kann die Abfüllung aseptisch erfolgen und eine Konservierung der Zubereitungen ist nicht nötig. Das erfindungsgemäße Dosierungsschema kann in diesem Fall durch die Verwendung der in Tabelle 1 aufgeführten Formulierungen realisiert werden. Die Tabelle 1 listet die Zusammensetzung der Lösung pro ml auf und die an den Lösungen gemessenen pH-Werte und Osmolalitätswerte.

Tabelle 1: Methotrexat Lösungen, unkonserviert

Komponente	Formulierung 1 niedrig konzentriert (pro ml)	Formulierung 2 hoch konzentriert (pro ml)
Methotrexat, wasserfrei	41,66 mg	62,50 mg
Natriumhydroxid	7,34 mg	11,00 mg
Natriumchlorid	4,60 mg	2,20 mg
Wasser für Injektionszwecke	946,40 mg	924,3 mg
pH-Wert	8,0	8,0
Osmolalität	302 mosmol / kg	297 mosmol / kg

Die Herstellung dieser Arzneistofflösungen erfolgt vorteilhaft unter aseptischen Bedingungen.

- 5 Dabei wird zunächst aus Wasser und Natriumhydroxyd eine verdünnte Natronlauge hergestellt. Darin werden der Wirkstoff und der Isotonisierungszusatz gelöst und es wird der pH-Wert und die Osmolalität bestimmt und bei Bedarf auf die spezifizierten Werte eingestellt. Bei der Abfüllung der Lösungen in die vorsterilisierten Aufbewahrungsbehältnisse, z.B. Fertigspritzen, Vials oder Karpulen, werden die Lösungen
- 10 über einen 0,2 µm Sterilfilter filtriert, wobei zur Erzeugung des Filtrationsdrucks Luft, Kohlendioxid oder Stickstoff verwendet werden können.

Die erfindungsgemäße Lösung mit einer Konzentration von 41,66 mg/ml eignet sich besonders für die Verabreichung einer Initialdosis von 7,5 mg, die beispielsweise bei

15 Erwachsenen in den Indikationen rheumatoide Arthritis, Psoriasis vulgaris und Arthritis psoriatica empfohlen wird. Insbesondere eignet sie sich auch zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis, bei denen die Dosierung pro Körperoberfläche erfolgen sollte. Bei einer üblichen Initialdosierung von wöchentlich 10 mg/m² Körperoberfläche ergibt sich bei kleinen Kindern von beispielsweise 3 Jahren mit

20 einer Körperoberfläche von etwa 0,5 m² die Notwendigkeit, 5 mg Methotrexat zu dosieren. Diese Wirkstoffmenge entspricht einem Injektionsvolumen von 0,12 ml. Diese Dosierung kann von einem erfahrenen Arzt durch Teilinjektion einer Fertigspritze mit 7,5 mg Methotrexat mit hinreichender Genauigkeit realisiert werden. Bei höheren Konzentrationen der Wirkstofflösung nimmt die Dosiergenauigkeit sukzessive ab, bei niedrigerer

25 Konzentration erhöht sich das Injektionsvolumen, was gerade bei Kindern mit ihrem dünnen Unterhautfettgewebe ungünstig ist.

- Die erfindungsgemäße Lösung mit einer Konzentration von 41,66 mg/ml eignet sich auch insbesondere für die Behandlung von Patienten bei denen die Standarddosierung aus individuellen Gründen reduziert werden muss. Dies betrifft Kinder bei denen die individuelle Dosierung als Funktion der Körperoberfläche berechnet wird, was zu Dosierungen führen kann, die von dem bei Erwachsenen üblichen Dosierungsschema in Schritten von 2,5 mg abweichen. In diesem Fall erscheint die Verabreichung mittels eines Pen-Injektors, der eine variable Einstellung der Dosierung in kleinen Schritten erlaubt, besonders vorteilhaft. Dies ist aber häufig auch bei älteren Patienten nötig, die über geringe Folat-Reserven verfügen und deren Leber- und Nierenfunktion altersbedingt eingeschränkt ist. Reduzierte Dosierungen sind auch bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, bei denen die Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min liegt, indiziert, außerdem bei Patienten mit krankheitsbedingt veränderten Verteilungsvolumina, z. B. mit größeren, hydrophilen Kompartimenten im Bauchraum oder in der Lunge (Aszites, Pleuraerguss).
- 5**
- 10**
- 15** Die erfindungsgemäße Lösung mit einer Konzentration von 62,5 mg/ml eignet sich besonders für die Verabreichung von Einzeldosen von 20 mg oder mehr. Solche Dosierungen werden insbesondere für die Behandlung von Morbus Crohn verwendet. In dieser Indikation wird die Dosierung nicht wie bei der rheumatoiden Arthritis und bei der Psoriasis allmählich gesteigert, sondern die Behandlung beginnt mit einer relativ hohen
- 20** Dosis von üblicherweise 25 mg und wird dann innerhalb 2-3 Monaten auf eine Erhaltungsdosis von üblicherweise 15 mg reduziert

- In bestimmten Fällen könnten die erfindungsgemäßen Lösungen beider Konzentrationen auch in der onkologischen Therapie zum Einsatz kommen. In den onkologischen Indikationen wird das Methotrexat üblicherweise pro Körperoberfläche dosiert. In der konventionellen, niedrigdosierten Therapie liegen die Einzeldosierungen zwischen 15 und 50 mg / m² Körperoberfläche, die allerdings häufiger als einmal pro Woche gegeben werden. Da die Körperoberfläche des Menschen üblicherweise zwischen 0,5 m² (3-jähriges Kind) und 2.5 m² (Mann, 190 cm, 130 kg) liegt, ergeben sich daraus Einzeldosen von 7,5 mg bis 125 mg. Obwohl die hohen Dosierungen üblicherweise in Form einer intravenösen Infusion gegeben werden, gibt es Therapieschemata, bei denen kleinere Dosierungen oder Teile der Gesamtdosierungen auch intramuskulär oder subkutan gegeben werden. Auch dafür würden sich die erfindungsgemäßen Lösungen eignen.
- 25**
- 30**

- 35** Für die Verwendung in Mehrdosen-Pens sollten die Lösungen konserviert sein. Dafür stehen dem Fachmann eine Reihe von Konservierungsmitteln zu Gebote, die für parenterale Zubereitungen geeignet sind, beispielsweise Kresole, verschiedene Alkohole oder

Parahydroxybenzoesäureverbindungen. Als Konservierungsmittel wird vorzugsweise Benzylalkohol verwendet. Die Menge an benötigtem Benzylalkohol richtete sich auch danach, wie viele Einzeldosen der Mehrdosen-Pen enthält, wobei die Zahl der Einzeldosen der Anwendungszeit in Wochen entspricht. Da insbesondere bei Mehrdosen-Pens mit variabler Dosierung, die mögliche Anwendungsdauer auch von der Dosierung abhängt, wird vorliegend davon ausgegangen, dass ein Mehrdosen-Pen 2 – 12 Einzeldosen enthält und dementsprechend zwischen 1 und 11 Wochen verwendet wird. Für die maximale Verwendungsdauer von 11 Wochen wird zur sicheren Konservierung eine Benzylalkohol-Konzentration von 1 Gewichts-% benötigt, für die minimale Verwendungsdauer von 1 Wochen ist für eine sicheren Konservierung eine Benzylalkohol-Konzentration von 0,4 Gewichts-% ausreichend. Für viele Anwendungen geeignet und besonders bevorzugt ist eine Konzentration an Benzylalkohol von 0,9 Gewichts-%.

Das erfindungsgemäße Dosierungsschema kann im Fall von hoch konzentrierten, konservierten Arzneistofflösungen durch die Verwendung der in Tabelle 2 aufgeführten Formulierungen realisiert werden. Die Tabelle 2 listet die Zusammensetzung der Lösung pro ml auf und die an den Lösungen gemessenen pH-Werte und Osmolalitätswerte.

Tabelle 2: Methotrexat Lösungen hoch konzentriert, konserviert

Komponente	Formulierung 3 (pro ml)	Formulierung 4 (pro ml)	Formulierung 5 (pro ml)	Formulierung 6 (pro ml)	Formulierung 7 (pro ml)
Methotrexat, wasserfrei	62,50 mg	62,50 mg	62,50 mg	62,50 mg	62,50 mg
Natriumhydroxid	11,00 mg	11,00 mg	11,00 mg	11,00 mg	11,00 mg
Natriumchlorid	1,12 mg	0,58 mg	0,04 mg	0,00 mg	0,00 mg
Benzylalkohol	4,00 mg	6,00 mg	8,00 mg	9,00 mg	10,00 mg
Wasser für Injektionszwecke	921,38 mg	919,92 mg	918,46 mg	917,50 mg	916,50 mg
pH-Wert	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
Osmolalität	302 mosmol / kg	306 mosmol / kg	303 mosmol / kg	306 mosmol / kg	313 mosmol / kg

20

Das erfindungsgemäße Dosierungsschema kann im Fall von niedrig konzentrierten, konservierten Arzneistofflösungen durch die Verwendung der in Tabelle 3 aufgeführten Formulierungen realisiert werden. Die Tabelle 3 listet die Zusammensetzung der Lösung pro ml auf und die an den Lösungen gemessenen pH-Werte und Osmolalitätswerte.

Tabelle 3: Methotrexat Lösungen niedrig konzentriert, konserviert

Komponente	Formulierung 8 (pro ml)	Formulierung 9 (pro ml)	Formulierung 10 (pro ml)	Formulierung 11 (pro ml)
Methotrexat, wasserfrei	41,66 mg	41,66 mg	41,66 mg	41,66 mg
Natriumhydroxid	7,34 mg	7,34 mg	7,34 mg	7,34 mg
Natriumchlorid	3,50 mg	3,00 mg	2,50 mg	1,90 mg
Benzylalkohol	4,00 mg	6,00 mg	8,00 mg	10,00 mg
Wasser für Injektionszwecke	943,50 mg	942,00 mg	940,50 mg	939,10 mg
pH-Wert	8,0	7,9	8,0	8,0
Osmolalität	300 mosmol / kg	300 mosmol / kg	303 mosmol / kg	299 mosmol / kg

- 5 Das Ziel der Erfindung, alle Dosierungen zwischen 7,5 und 30,0 mg mit einem Injektionsvolumen zwischen 0,18 und 0.50 ml zu realisieren, wird mit Hilfe der beiden Wirkstofflösungen unterschiedlicher Konzentration in der Weise gelöst, dass für die Dosierungen von 7,5 mg – 17,5 mg die Wirkstofflösung mit der Konzentration von 41,66 mg /ml und für die Dosierungen von 20,0 mg – 30,0 mg die Wirkstofflösung mit der Konzentration von 62,50 mg /ml verwendet wird.
- 10

Es ergeben sich dabei für die therapeutisch benötigten Dosierungen die in Tabelle 4 aufgeführten Injektionsvolumina.

- 15 Tabelle 4: Injektionsvolumina versus Dosierung

Dosierung (mg)	Konzentration der Wirkstofflösung (mg / ml)	Injektionsvolumen (ml)
7,5	41,66	0,18
10,0	41,66	0,24
12,5	41,66	0,30
15,0	41,66	0,36
17,5	41,66	0,42
20,0	62,50	0,32

22,5	62,50	0,36
25,5	62,50	0,40
27,5	62,50	0,44
30,0	62,50	0,48

Alle Injektionsvolumina liegen innerhalb des vorteilhaften Bereichs von 0,18 – 0,50 ml.

Der besondere Vorteil der ausgezeichneten Wirkstoffkonzentrationen von 41,66 mg / ml und 62,5 mg / ml liegt darin, dass sich alle therapeutisch erforderlichen Dosierungen mit Applikationsvolumina realisieren lassen, die in der Einheit ml bereits auf der zweiten Nachkommastelle glatte numerische Werte aufweisen. Dies vereinfacht die Dosierung für den Anwender und reduziert die Gefahr von Dosierungsfehlern. Das Erfindungsziel ließe sich auch mit anderen, ähnlichen Wirkstoffkonzentrationen von z.B. 40,0 – 43,0 mg / ml und 61,0 – 64,0 mg / ml erreichen, allerdings mit dem Nachteil weniger übersichtlicher Injektionsvolumina.

Pen-Injektoren können alle therapeutisch benötigten Dosierungen als Einmaldosis enthalten, wobei die Lösung vorteilhafterweise unkonserviert ist. Insbesondere würden sich als Inhalt von Eindosen-Pen-Injektoren die Formulierungen 1 und 2 aus der Tabelle 1 eignen.

Eindosen-Pens können beispielsweise, aber andere Kombinationsmöglichkeiten nicht ausschließend, folgende Zusammensetzungen haben:

Dosierung (mg)	enthaltene Wirkstofflösung (gem. Tab. 1)	Injektionsvolumen (ml)
7,5	Formulierung 1	0,18
10,0	Formulierung 1	0,24
12,5	Formulierung 1	0,30
15,0	Formulierung 1	0,36
17,5	Formulierung 1	0,42
20,0	Formulierung 2	0,32
22,5	Formulierung 2	0,36
25,5	Formulierung 2	0,40
27,5	Formulierung 2	0,44
30,0	Formulierung 2	0,48

20

Pen-Injektoren können auch als Mehrdosen-Pens mit fixer Dosierung ausgeführt sein und die Wirkstofflösung in einer Menge enthalten, die die mehrfache Applikation einer fixen therapeutischen Dosis ermöglicht, wobei die Lösung vorteilhafterweise konserviert ist. Insbesondere würden sich als Inhalt von Mehrdosen-Pen-Injektoren mit fixer Dosierung die Formulierungen 3 bis 11 aus den Tabellen 2 und 3 eignen. Der Pen enthält diese Formulierungen jeweils in einer Karpule, die als Vorratsbehältnis dient und aus der die Entnahme der Lösung unter aseptischen Bedingungen möglich ist. Das Füllvolumen der Karpule kann insbesondere 0,3 – 3,0 ml betragen. Die Anzahl der Dosen pro Pen kann vorzugsweise zwischen 2 und 12 betragen, entsprechend einer Verwendungsdauer des Pens von 2 – 12 Wochen.

Mehrdosen-Pens mit einer fixen Dosierung können beispielsweise, aber andere Kombinationsmöglichkeiten nicht ausschließend, folgende Zusammensetzungen haben:

Dosierung (mg)	enthaltene Wirkstofflösung (gem. Tab. 2-3)	Injektionsvolumen (ml)	Anzahl Einzeldosen	Füllmenge der Karpule (ml)
7,5	Formulierung 11	0,18	2 - 12	0,36 – 2,16
10,0	Formulierung 11	0,24	2 - 12	0,48 – 2,88
12,5	Formulierung 6	0,20	2 - 12	0,40 – 2,40
15,0	Formulierung 6	0,24	2 - 12	0,48 – 2,88
17,5	Formulierung 6	0,28	2 - 10	0,56 – 2,80
20,0	Formulierung 6	0,32	2 - 9	0,64 – 2,88
22,5	Formulierung 6	0,36	2 - 8	0,72 – 2,88
25,5	Formulierung 6	0,40	2 - 7	0,80 – 2,80
27,5	Formulierung 4	0,44	2 - 6	0,88 – 2,64
30,0	Formulierung 4	0,48	2 - 6	0,96 – 2,88

In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform können Pen-Injektoren auch als Mehrdosen-Pens mit variabler Dosierung ausgeführt sein und die Wirkstofflösung in einer Menge enthalten, die die mehrfache Applikation einer variablen therapeutischen Dosis ermöglicht, wobei die Lösung vorteilhafterweise konserviert ist. Je nach benötigter Dosierung würden sich als Inhalt von Mehrdosen-Pen-Injektoren mit variabler Dosierung Formulierungen mit einer Konzentration von 41,66 mg/ml oder von 62,5 mg/ml eignen, beispielsweise aber nicht ausschließlich die Formulierung 10 aus der Tabelle 3 oder die Formulierung 6 aus der Tabelle 2. Der Pen enthält diese Formulierungen jeweils in einer Karpule, die als Vorratsbehältnis dient und aus der die Entnahme der Lösung unter

aseptischen Bedingungen möglich ist. Das Füllvolumen der Karpule kann insbesondere 0,3 – 3,0 ml betragen. Die Anzahl der Dosen pro Pen kann vorzugsweise zwischen 2 und 12 betragen, entsprechend einer Verwendungsdauer des Pens von 2 – 12 Wochen.

- 5 Mehrdosen-Pens mit einer variablen Dosierung können beispielsweise, aber andere Kombinationsmöglichkeiten nicht ausschließend, folgende Zusammensetzungen haben und sich für die Realisierung folgender Therapieschemata eignen:

Enthaltend eine Wirkstofflösung mit der Konzentration 41,66 mg/ml:

10

Konzentration der Wirkstofflösung:	41,66 mg / ml
Formulierung:	Nr. 10 aus Tabelle 3
Füllvolumen der Karpule:	3 ml
Mehrfachdosierung einer Dosis von 7,5 mg	12 Applikationen, entsprechend 2,16 ml, der Rest wird verworfen
Mehrfachdosierung einer Dosis von 10,0 mg	12 Applikationen, entsprechend 2,88 ml, der Rest wird verworfen
Mehrfachdosierung einer Dosis von 12,5 mg	10 Applikationen, entsprechend 3,00 ml,
Mehrfachdosierung einer Dosis von 15,0 mg	8 Applikationen, entsprechend 2,88 ml, der Rest wird verworfen
Mehrfachdosierung einer Dosis von 17,5 mg	7 Applikationen, entsprechend 2,94 ml, der Rest wird verworfen
Wöchentliche Dosiserhöhung von 7,5 mg auf 15,0 mg und Erhaltungsdosis von 15,0 mg	1 x 7,5 mg entsprechend 0,18 ml 1 x 10,0 mg entsprechend 0,24 ml 1 x 12,5 mg entsprechend 0,30 ml 6 x 15,0 mg entsprechend 2,16 ml der Rest wird verworfen
Reduktion der Dosierung von 15,0 mg auf eine Dosierung von 12,5 mg nach 4 Applikationen	4 x 15,0 mg entsprechend 1,44 ml 5 x 12,5 mg entsprechend 1,50 ml der Rest wird verworfen
Wöchentliche Dosiserhöhung von 7,5 mg auf 20,0 mg, Beibehaltung dieser Dosis für 4 Wochen und Reduktion auf eine Erhaltungsdosis von 15,0 mg	1 x 7,5 mg entsprechend 0,18 ml 1 x 10,0 mg entsprechend 0,24 ml 1 x 12,5 mg entsprechend 0,30 ml 1 x 15,0 mg entsprechend 0,36 ml 1 x 17,5 mg entsprechend 0,42 ml 3 x 20,0 mg, entsprechend 1,44 ml der Rest wird verworfen und die Therapie mit einem weiteren Mehrdosen-Pen mit variabler Dosierung weitergeführt 1 x 20,0 mg, entsprechend 0,48 ml 1 x 17,5 mg entsprechend 0,42 ml 5 x 15,0 mg entsprechend 1,80 ml der Rest wird verworfen

Enthaltend eine Wirkstofflösung mit der Konzentration 62,5 mg/ml:

Konzentration der Wirkstofflösung:	62,5 mg / ml
Formulierung:	Nr. 6 aus Tabelle 2
Füllvolumen der Karpule:	3 ml
Mehrfachdosierung einer Dosis von 15,0 mg	12 Applikationen, entsprechend 2,88 ml, der Rest wird verworfen
Mehrfachdosierung einer Dosis von 20,0 mg	9 Applikationen, entsprechend 2,88 ml, der Rest wird verworfen
Mehrfachdosierung einer Dosis von 25,0 mg	7 Applikationen, entsprechend 2,80 ml, der Rest wird verworfen
Behandlung mit 25 mg pro Woche über 10 Wochen und Weiterbehandlung mit einer Erhaltungsdosis von 15,0 mg	7 x 25,0 mg entsprechend 2,80 ml der Rest wird verworfen und die Therapie mit einem weiteren Mehrdosen-Pen mit variabler Dosierung weitergeführt 3 x 25,0 mg entsprechend 1,20 ml 7 x 15,0 mg entsprechend 1,68 ml der Rest wird verworfen
Initialbehandlung mit 2 x 30 mg pro Woche und schrittweise Reduktion der Dosis auf eine Erhaltungsdosis von 17,5 mg	2 x 30,0 mg entsprechend 0,96 ml 1 x 27,5 mg entsprechend 0,44 ml 1 x 25,0 mg entsprechend 0,40 ml 1 x 22,5 mg entsprechend 0,36 ml 1 x 20,0 mg entsprechend 0,32 ml 1 x 17,5 mg entsprechend 0,28 ml der Rest wird verworfen und die Therapie mit einem weiteren Mehrdosen-Pen mit variabler Dosierung weitergeführt 10 x 17,5 mg entsprechend 2,80 ml der Rest wird verworfen

Patentansprüche:

- 5 1. Flüssige pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Methotrexat als Wirkstoff, gelöst in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel, dadurch gekennzeichnet, dass die Methotrexat-Konzentration 40,0 – 43,0 mg / ml oder 61,0 – 63,0 mg / ml, insbesondere 41,66 mg / ml oder 62,50 mg / ml, beträgt.
- 10 2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutisch verträgliche Lösungsmittel aus Wasser, Wasser für Injektionszwecke, Wasser umfassend Isotonisierungszusätze, insbesondere Kochsalz, in einer geeigneten Menge, sodass die gesamte Zusammensetzung isoton ist, ausgewählt ist.
- 15 3. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie isoton ist.
4. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie isohydrisch ist.
- 20 5. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert der Zusammensetzung 5-9, insbesondere ca. 7,5-8,5, besonders bevorzugt 8,0, ist und/oder dass die Osmolalität der Zusammensetzung 270 – 330 mosmol / kg, insbesondere ca. 285 - 315 mosmol / kg, ist und/oder dass die Zusammensetzung frei von einem Puffer ist bzw. ungepuffert ist.
- 25 6. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer zur subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Verabreichung geeigneten Form vorliegt und/oder dass sie, vorzugsweise als subkutane Darreichungsform, in einer zur Verabreichung durch den Patienten selbst geeigneten Form vorliegt.
- 30 7. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Konservierungsmittel, insbesondere Benzylalkohol, in einer Konzentration von 0,4 – 1,0 Gewichts-%, insbesondere in einer Konzentration von 0,9 % Gewichts-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Zusammensetzung, enthält.
- 35

8. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, enthaltend oder bestehend aus
- 5
- Methotrexat, wasserfrei
 - Natriumhydroxid
 - Natriumchlorid
 - Wasser
 - und gegebenenfalls Benzylalkohol.
- 10
9. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche oder Methotrexat gelöst in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel, zur Anwendung in einem Verfahren für die Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen, wobei das Methotrexat in einer Konzentration von 40,0 – 43,0 mg / ml oder 61,0 – 63,0 mg / ml, insbesondere 41,66 mg / ml oder 62,50 mg / ml, in einem pharmazeutisch verträglichen Lösungsmittel vorliegt.
- 15
10. Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei die entzündliche Autoimmunerkrankung rheumatoide Arthritis, juvenile Arthritiden, Vaskulitiden, Kollagenosen, Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Astma bronchiale, Multiple Sklerose, Morbus Bechterew, Gelenkarthrosen oder verschiedene Formen der Psoriasis, insbesondere Psoriasis Arthritis und Psoriasis vulgaris, ist.
- 20
11. Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder 10, mit einer Methotrexat-Konzentration von 40,0 – 43,0 mg / ml, insbesondere 41,66 mg / ml, zur Anwendung in einem Verfahren für die Behandlung von rheumatoider Arthritis, Psoriasis vulgaris oder Arthritis psoriatica bei Erwachsenen oder juveniler idiopathischer Arthritis bei Kindern und Jugendlichen.
- 25
12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, mit einer Methotrexat-Konzentration von 61,0 – 63,0 mg / ml, insbesondere 62,5 mg / ml, zur Anwendung in einem Verfahren für die Behandlung von Morbus Crohn.
- 30
13. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei sie in einer zur subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Verabreichung geeigneten Form vorliegt.
- 35

14. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei sie in einer zur Verabreichung durch den Patienten selbst geeigneten Form vorliegt.
- 5 15. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei sie in einer Injektionsvorrichtung, vorzugsweise in einer Fertigspritze oder einem Pen-Injektor, beispielsweise einem Eindosen-Pen oder einem Mehrdosen-Pens, enthalten ist, insbesondere in einer Injektionsvorrichtung zur Einfachapplikation oder zur Mehrfachapplikation von Einzeldosierungen.
- 10 16. Zusammensetzung nach Anspruch 15, wobei die Injektionsvorrichtung eine Dosierung von 7,5, 10,0, 12,5, 15,0 oder 17,5 mg Methotrexat mit einer Konzentration von 40,0 – 43,0 mg / ml, insbesondere 41,66 mg / ml, enthält oder zur Applikation dieser Dosierungen einstellbar ist.
- 15 17. Zusammensetzung nach Anspruch 15, wobei die Injektionsvorrichtung eine Dosierung von 20,0, 22,5, 25,0, 27,5, 30,0 mg Methotrexat mit einer Konzentration von 61,0 – 63,0 mg / ml, insbesondere 62,50 mg / ml, enthält oder zur Applikation dieser Dosierungen einstellbar ist.
- 20 18. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9 bis 17, wobei die Injektionsvolumina innerhalb eines Bereichs von 0,18 – 0,50 ml liegen.
- 25 19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9 bis 18, wobei die Methotrexat-Lösung mit der Konzentration von 40,0 – 43,0 mg / ml, insbesondere 41,66 mg /ml, für Dosierungen im Bereich von 7,5 mg – 17,5 mg angewendet wird und die Methotrexat-Lösung mit der Konzentration von 61,0 – 63,0 mg / ml, insbesondere 62,50 mg /ml, für Dosierungen im Bereich von 20,0 mg – 30,0 mg angewendet wird.
- 30 20. Fertigspritze, Karpule oder Pen-Injektor, insbesondere Eindosen-Pen, Mehrdosen-Pen mit fixer Dosierung oder Mehrdosen-Pen mit variabler Dosierung, enthaltend eine Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche.