



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0715433-0 A2



(22) Data de Depósito: 20/07/2007
(43) Data da Publicação: 23/07/2013
(RPI 2220)

(51) Int.Cl.:

A61K 31/519
A61P 37/00
A61P 37/06
A61K 9/00
A61P 11/06
A61P 17/06
A61P 19/00
A61P 19/02
A61P 25/28

(54) Título: SOLUÇÕES CONCENTRADAS DE METOTREXATO

(30) Prioridade Unionista: 21/07/2006 DE 10 2006 033 837.5

(73) Titular(es): Medac Gesellschaft Für Klinische
Spezialpräparate MBH

(72) Inventor(es): Heiner Will

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007006491 de
20/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/009476de
24/01/2008

(57) Resumo: Patente de Invenção:"SOLUÇÕES CONCENTRADAS DE METOTREXATO". Soluções concentradas de metotrexato são descritas, as quais são adequadas para o uso como uma substância ativa na produção de um medicamento parenteralmente administrado para o tratamento de doenças autoimunes inflamatórias. O metotrexato é adicionado a um solvente farmacêuticamente aceitável em uma concentração de mais do que 25 mg/ml. A invenção também se refere a uma seringa pré-preparada e um cartucho contendo uma tal formulação de solução farmacêutica, assim como um injetor de caneta compreendendo um tal cartucho e/ou seringa pré-preparada.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"SOLUÇÕES CONCENTRADAS DE METOTREXATO"**.

A presente invenção refere-se às soluções concentradas de metotrexato. Em particular, a presente invenção se refere ao uso de metotrexato na produção de um medicamento parenteralmente administrado para o tratamento de doenças autoimunes inflamatórias, em que o metotrexato está presente em um solvente farmacêuticamente aceitável em uma concentração de mais do que 25 mg/ml. A invenção também se refere a uma seringa pré-preparada e a um cartucho contendo uma tal formulação de solução farmacêutica, assim como um injetor de caneta compreendendo um tal cartucho e/ou uma seringa pré-preparada.

A substância ativa farmacêutica ácido N-{4-[(2,4-diamino-6-pteridinilmetil)metilamino]-benzoil}-L-glutâmico (INN: metotrexato, na forma abreviada: MTX) tem sido conhecida desde o início de 1950. O metotrexato é um antagonista de ácido fólico. Como um antimetabólito da síntese de ácido nucléico, causa uma inibição intracelular de di-idrofolatoredutase (ligação irreversível) com uma inibição consecutiva da síntese de purina, inibe a síntese de LTB₄ nos neutrófilos, inibe a síntese de IL-1, suprime a imunidade mediada pela célula e inibe a proliferação celular endotelial.

Devido à sua eficácia como um agente citostático, o metotrexato tem sido utilizado por muito tempo predominantemente no campo da oncologia. Em particular, foi utilizado para tratar câncer da mama, mas também para o tratamento de leucemia em crianças. Até hoje, o metotrexato é ainda altamente significativo para a última indicação. A eficácia do metotrexato no tratamento da psoríase foi descoberta recentemente. Visto que a psoríase pode acompanhar a artrite reumatóide, esta opção de terapia foi primeiro observada no final dos anos 50 também em casos individuais.

A artrite reumatóide é geralmente tratada de forma terapêutica com alívio de dor de rápida atuação e substâncias anti-inflamatórias de curto prazo. Nesta conexão, antirreumáticos não-esteróides (NSAR, por exemplo, a substância ativa diclofenac) e corticóides podem ser mencionados. No entanto, estas substâncias não influenciam o curso real da doença. Na maioria

dos pacientes, os NSAR e corticóides são apenas utilizados até que a dor e inflamação cedam consideravelmente. Depois a dosagem é frequentemente reduzida ou o medicamento é afilado completamente.

5 Apenas os fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) possuem um efeito modificador da doença na artrite reumatóide. Além do metotrexato, exemplos destas substâncias, que também são referidas como produtos terapêuticos básicos, incluem azatioprina, sulfasalazina e substâncias antimalária. Os produtos terapêuticos básicas diretamente inter-
10 vêm no curso da doença e podem desacelerar a progressão da doença, porque eles devem ser administrados o mais cedo possível. Visto que a artrite reumatóide é uma doença crônica, os produtos terapêuticos básicos geralmente devem ser tomados durante longos períodos de tempo; se os fármacos forem eficazes e bem tolerados, o tratamento é frequentemente contínuo durante toda a vida do paciente (terapia a longo prazo contínua) por meio da
15 qual a dosagem da substância ativa pode ser adaptada ao curso da doença.

 Ao contrário da quimioterapia no tratamento de tumores, o metotrexato como um produto terapêutico básico no tratamento da artrite reumatóide é dosado significativamente mais baixo, às vezes até 1000 vezes mais baixo, isto porque a terapia antirreumática também é referida como a "terapia de metotrexato de baixa dosagem". Na Alemanha, uma faixa de dosagem de 5,0 a 30,0 mg por semana é comum para a terapia antirreumática, em outros países da Europa, as dosagens de até 40,0 mg per semana são administradas. É extremamente importante que o metotrexato seja apenas
20 administrado uma vez por semana.

25 Em princípio, o metotrexato pode ser administrado oral e parenteralmente. No entanto, após um longo tempo de terapia oral à base de comprimidos, as formulações parenterais estão sendo agora usadas, uma vez que foi observado que o metotrexato é reabsorvido mais confiantemente a partir de comprimidos e assim nenhuma precisão suficiente pode ser ga-
30 rantida na terapia dependente da dosagem. Citostáticos adequados para a administração parenteral são geralmente preparados mediante a dissolução da substância ativa em um solvente adequado usando uma quantidade es-

pecífica de substância ativa para cada paciente individual. No entanto, a manipulação de citostáticos e a preparação de medicamentos contendo citostáticos não estão sem objeções e sujeitos a restrições legais severas. Por exemplo, os citostáticos não podem ser preparados fora de um sistema de ventilação adequado fornecido especialmente para este propósito. Visto que os reumatologistas e médicos gerais geralmente não possuem tais sistemas à sua disposição, eles próprios não são autorizados a preparar o metotrexato, por meio do qual mesmo dispondo de uma seringa proveniente de um frasco (por exemplo, um frasco de injeção contendo a solução de substância ativa) é considerada uma preparação.

Por esta razão, seringas pré-preparadas foram desenvolvidas de modo a eliminar esta etapa de disposição de uma seringa. Por enquanto, o requerente na presente invenção foi capaz de ter tais seringas pré-preparadas para aplicação subcutânea aprovadas em toda a Europa. Estas seringas pré-preparadas permitem o uso pelo médico, auxiliar médico, ou, no caso de autoaplicação, pelo próprio paciente sem um farmacêutico tendo um sistema de ventilação adequado à sua disposição como um intermediário.

As seringas pré-preparadas para a administração parenteral contendo soluções de metotrexato em que a substância ativa está presente em uma concentração de até 25 mg/ml em um solvente farmacêuticamente aceitável (nomes comerciais: Lantarel® da companhia Wyeth, Metex® do requerente) são conhecidas da técnica anterior para o tratamento de artrite reumatóide, em que a solução de injeção Lantarel® com a concentração de 25 mg/ml (nome comercial: Lantarel® FS 25 mg) não é aprovada para aplicação subcutânea. Durante anos, o metotrexato tem se tornado o padrão ouro no tratamento da artrite reumatóide.

Como foi anteriormente descrito acima, uma terapia básica bem-sucedida com metotrexato requer que o paciente reumático seja administrado com uma dose adequada de metotrexato uma vez por semana durante um período de tempo muito longo, às vezes durante toda a sua vida. Devido à sua biodisponibilidade mais vantajosa, a aplicação parenteral é superior à

aplicação oral. Além disso, as crianças, em particular, apresentam uma certa aversão ao tomar comprimidos. No entanto, foi observado que uma administração subcutânea, em particular, possui suas dificuldades. Quando tratados com as preparações conhecidas da técnica anterior, os pacientes apresentaram uma atitude de desaprovação. Isto foi devido ao problema de ter que injetar a quantidade requerida relativamente grande da solução de substância ativa (por exemplo, até 3 ml no caso de uma certa dosagem) sob a pele a cada semana, que foi especialmente difícil para conduzir em crianças, incluindo a visita semanal ao médico.

Existe portanto, uma necessidade para formulações farmacêuticas de metotrexato que possam ser administradas ao paciente, incluindo crianças, tão facilmente e livre de dor quanto possível, enquanto fornece boa biodisponibilidade, durante um longo período de tempo em intervalos regulares, em particular semanalmente, o que, portanto, leva a um elevado grau de consentimento do paciente. Como uma vantagem adicional, o paciente seria capaz de autoadministrar a formulação farmacêutica.

O objetivo básico da presente invenção é, portanto, fornecer uma formulação farmacêutica para o tratamento de doenças autoimunes inflamatórias, em particular artrite reumatóide, que supera as desvantagens das preparações da técnica anterior descritas acima.

O objetivo básico da presente invenção é alcançado pelo assunto das reivindicações de patentes.

Em uma primeira modalidade, a invenção refere-se ao uso de metotrexato na produção de um medicamento parenteralmente administrado para o tratamento de doenças autoimunes inflamatórias, em que o metotrexato está presente em um solvente farmacêuticamente aceitável em uma concentração de mais do que 25 mg/ml.

Em uma outra modalidade, a invenção se refere a uma seringa pré-preparada contendo uma tal formulação de solução farmacêutica de metotrexato em um solvente farmacêuticamente aceitável em uma concentração de mais do que 25 mg/ml.

Além disso, em uma outra modalidade, a invenção se refere a

um cartucho contendo uma formulação de solução farmacêutica de metotrexato em um solvente farmacêuticamente aceitável em uma concentração de mais do que 25 mg/ml, assim como um injetor de caneta que compreende um tal cartucho.

5 De acordo com a presente invenção, os medicamentos ou formulações de solução farmacêuticas são fornecidos os quais compreendem metotrexato em uma concentração de mais do que 25 mg/ml em um solvente farmacêuticamente aceitável. Em uma modalidade, o metotrexato está presente no medicamento em uma concentração de mais do que 25 mg/ml a
10 cerca de 150 mg/ml. Além disso, as faixas de concentração de 30 mg/ml a 100 mg/ml, e em particular de 40 mg/ml a 80 mg/ml e ademais de 50 mg/ml a 75 mg/ml, são preferidas. Em uma forma de realização especialmente preferida, o metotrexato está presente no medicamento em uma concentração de cerca de 50 mg/ml em um solvente farmacêuticamente aceitável.

15 Todos os solventes que são farmacêuticamente aceitáveis e não são incompatíveis com a substância ativa ou outros possíveis componentes do medicamento ou a formulação de solução farmacêutica podem ser usados como o solvente farmacêuticamente aceitável. De acordo com a presente invenção, os solventes especialmente adequados incluem água, em parti-
20 cular água para propósitos de injeção, água compreendendo aditivos de isotonização e solução de cloreto de sódio, em particular solução de cloreto de sódio isotônica. A água para propósitos de injeção é especialmente preferida. Exemplos de aditivos de isotonização incluem sais solúveis (cloreto de sódio, cloreto de potássio), açúcares (glicose, lactose), álcoois de açúcar
25 (manitol, sorbitol) assim como combinações destes aditivos.

Além dos aditivos de isotonização, o medicamento de acordo com a presente invenção pode compreender aditivos comuns no campo de formulações de solução farmacêuticas. Em particular, o medicamento de acordo com a presente invenção pode compreender aditivos com a seguinte
30 funcionalidade: Eu-/iso-hidratação (tampões de acetato, fosfato, citrato), antioxidantes (ácido ascórbico, compostos de enxofre comuns no campo técnico), promotores da solubilidade (agentes complexos, solubilizantes, co-

solventes: por exemplo, polividona, polissorbato, lecitina, glicocolato), aumento da viscosidade, ajuste do pH (ácidos, bases, ou sais acídicos ou básicos). Em uma modalidade especialmente preferida, o valor do pH do medicamento de acordo com a presente invenção está entre 7,5 e 9.

5 Os medicamentos de acordo com a presente invenção são direcionados para o tratamento de doenças autoimunes inflamatórias. O termo "doença autoimune inflamatória" abrange todas as doenças autoimunes inflamatórias que podem ser razoavelmente tratadas com metotrexato. Exemplos de doenças autoimunes inflamatórias que podem ser tratadas com o medicamento de acordo com a presente invenção incluem, mas não são limitados a eles, artrite reumatóide, artrite juvenil, vasculite, collagenoses, doença de Crohn, colite ulcerosa, asma brônquica, doença de Alzheimer, esclerose múltipla, doença de Bechterew, artroses das juntas ou psoríase, assim como artrite psoriática e em particular psoríase vulgar tipo placa. Os
10 medicamentos da presente invenção são especialmente preferidos para o tratamento de artrite reumatóide, incluindo artrite juvenil, tal como especificamente a forma oligoartrítica e poliartrítica da artrite juvenil.

Os medicamentos da presente invenção são administrados parenteralmente. Em particular, os medicamentos são administrados por injeção intravenosa, intramuscular ou subcutânea. De acordo com uma modalidade preferida da presente invenção, o medicamento está presente em uma tal forma que é adequada para a administração subcutânea. É, além disso, preferível que o medicamento esteja presente em uma forma que permita a autoadministração subcutânea pelo paciente (auto-aplicação). Um tal tratamento de autoadministração subcutânea tem, por exemplo, comprovado bem-sucedido na administração de insulina pelo próprio diabético e leva a um grau elevado de aceitação do tratamento pela parte do paciente (consentimento do paciente). No caso de reumatismo, a autoaplicação também possui a vantagem de que a visita médica semanal não é mais necessária.

30 Em uma modalidade preferida da presente invenção, o medicamento de acordo com a presente invenção está contido em um dispositivo de injeção para uma única aplicação, em particular uma seringa pré-

preparada. De acordo com a presente invenção, um dispositivo de injeção para uma aplicação única é um dispositivo que além de um frasco contendo a formulação de solução farmacêutica de acordo com a presente invenção, compreende uma agulha de injeção (agulha hipodérmica) através da qual o medicamento pode ser administrado ao paciente. Além disso, um tal dispositivo de injeção compreende uma parte mecânica (por exemplo, uma matriz ou uma empola flexível), por meio da qual o medicamento pode ser empurrado do recipiente através da agulha de injeção. Um tal dispositivo de injeção para uma única aplicação é, além disso, caracterizado pelo fato de que contém uma dose única específica da substância ativa e assim durante a aplicação o recipiente contendo a formulação de solução farmacêutica de acordo com a presente invenção deve ser completamente esvaziado de modo a administrar a dosagem prescrita. Devido a este fato, é geralmente desnecessário nesta modalidade adicionar um conservante na formulação de solução farmacêutica de metotrexato.

Um dispositivo de injeção para uma única aplicação de acordo com a presente invenção preferivelmente contém uma dose da substância ativa metotrexato de 5 mg a 40 mg. É especialmente preferível que um dispositivo de injeção para uma única aplicação de acordo com a presente invenção contenha uma dose de 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15,0, 17,5, 20,0, 22,5, 25,0, 27,5, 30,0, 32,5, 35,0, 37,5 ou 40,0 mg. O volume do líquido necessário para fornecer a dose desejada, que deve estar contida no dispositivo de injeção para uma aplicação única, depende da concentração da solução de substância ativa e é óbvio para a pessoa versada na técnica. Desta maneira, de modo a fornecer uma dose de substância ativa de 30,0 mg em uma concentração de metotrexato no solvente farmacêuticamente aceitável de, por exemplo, 50 mg/ml, um dispositivo de injeção para uma aplicação única teria que conter um volume líquido de 0,6 ml.

Um exemplo especialmente preferido de um dispositivo de injeção para uma aplicação única de acordo com a presente invenção é uma seringa pré-preparada. As seringas pré-preparadas são bem-conhecidas no campo farmacêutico, em particular também no tratamento de artrite reuma-

tóide com metotrexato. As seringas pré-preparadas contendo soluções de metotrexato com concentrações de 7,5 mg/ml, 10,0 mg/ml e 25 mg/ml já são distribuídas no mercado Alemão (nomes comerciais: Lantarel® da companhia Wyeth, Metex® do requerente, por meio dos quais o produto comercial

5 Lantarel® FS 25 mg não é aprovado para aplicação subcutânea). Embora a provisão de soluções de metotrexato nas seringas pré-fabricadas, algumas para autoaplicação, tenha tido um impacto positivo na submissão do paciente, as preparações da técnica anterior que são aprovadas para aplicação subcutânea possuem a desvantagem de que, dependendo da quantidade de

10 substância ativa a ser administrada a cada semana, quantidades relativamente grandes de líquido devem ser injetadas sob a pele do paciente. No caso de uma dosagem semanal comum da substância ativa de 30 mg, isto significa que baseado na concentração correntemente mais elevada de solução de substância ativa para a aplicação subcutânea da técnica anterior, a

15 saber, 10 mg/ml (no produto comercial Metex® 10 mg/ml do requerente), um volume de 3 ml deve ser injetado sob a pele. Esta grande quantidade de líquido é frequentemente difícil para conduzir ao paciente, em particular crianças, que leva a um consentimento reduzido do paciente.

Os medicamentos fornecidos pela presente invenção por outro

20 lado contêm soluções altamente concentradas da substância ativa metotrexato que resulta em uma redução da quantidade de líquido a ser administrada com uma certa dosagem de substância ativa semanal. Por exemplo, no caso de uma concentração especialmente preferida de 50 mg/ml de acordo com a presente invenção, seria suficiente administrar um volume líquido de

25 apenas 0,6 ml subcutaneamente de modo a manter uma dosagem de substância ativa semanal de 30 mg. Pode ser esperado que isto tenha um impacto positivo sobre a submissão do paciente.

Assim, em uma modalidade preferida, a presente invenção fornece uma seringa pré-preparada contendo uma formulação de solução farmacêutica de metotrexato em uma concentração de mais do que 25 mg/ml

30 em um solvente farmacêuticamente aceitável. As seringas pré-preparadas são bem-conhecidas no campo farmacêutico e não são restritas em todo

caso na presente invenção. As seringas pré-preparadas de acordo com a presente invenção, por exemplo, também abrangem os sistemas de injeção descartáveis tais como sistema de injeção Uniject®. Em uma modalidade, a seringa pré-preparada já pode ser fornecida com uma agulha hipodérmica adequada para a injeção intravenosa, intramuscular ou subcutânea; em uma modalidade alternativa, a seringa pré-preparada é em primeiro lugar fornecida com uma ponta de borracha ou coisa parecida que antes da aplicação será substituída com uma agulha hipodérmica estéril separadamente acondicionada pelo médico, pelo auxiliar médico, ou, no caso de autoaplicação, pelo próprio paciente.

Preferivelmente, a seringa pré-preparada de acordo com a presente invenção é planejada tal que é adequada para a aplicação subcutânea da solução de substância ativa, que pode ser obtida pelo fornecimento de uma agulha hipodérmica adequada para injeção subcutânea. Em uma modalidade preferida, a seringa pré-preparada é construída tal que mesmo os pacientes reumáticos com habilidades motoras finas limitadas os quais necessariamente não podem ser capazes de se autoinjetar um medicamento com as seringas pré-preparadas convencionais, podem realizar uma autoadministração. Em particular, a matriz e a barreira são construídas dimensionadas tais que a manipulação é facilitada para o paciente reumático. As seringas pré-preparadas com este tipo de projeto são conhecidas da técnica anterior.

Em uma outra modalidade da presente invenção, o medicamento de acordo com a presente invenção está contido em um recipiente de armazenagem. Um recipiente de armazenagem de acordo com a presente invenção pode ser qualquer recipiente comumente usado no campo técnico em que o medicamento ou a formulação de solução farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser enchida e armazenada profissionalmente, isto é, em particular em uma maneira estéril. Exemplos de recipientes de armazenagem incluem, mas não são limitados a eles, um frasco de injeção, um frasco pequeno, uma bolsa, uma ampola de vidro ou um cartucho. De acordo com uma modalidade da presente invenção, de modo a administrar o medicamento ao paciente, a quantidade desejada de formulação de solução

farmacêutica em primeiro lugar deve ser puxada do recipiente de armazenagem (por exemplo, um frasco de injeção) por meio de um dispositivo de injeção (por exemplo, uma seringa descartável convencional), enquanto de acordo com uma modalidade alternativa da presente invenção a formulação de solução farmacêutica pode ser administrada diretamente a partir do recipiente de armazenagem (por exemplo, um cartucho) por meio de um dispositivo de injeção (por exemplo, um injetor de caneta).

Em uma modalidade preferida da invenção o recipiente de armazenagem compreende, além da substância ativa metotrexato dissolvida no solvente farmacêuticamente aceitável, pelo menos um conservante. O conservante adequado para uso na presente invenção não é particularmente restrito e uma pessoa versada na técnica não terá nenhuma dificuldade de selecionar um conservante adequado a partir dos conservantes comumente usados para propósitos farmacêuticos. Os conservantes preferidos incluem cresóis, álcoois benzílicos e álcoois fenil etílicos. O principal propósito do conservante é conservar a formulação de solução farmacêutica remanescente no recipiente de armazenagem de acordo com a presente invenção (por exemplo, um frasco de injeção ou um cartucho) após uma parte do medicamento ter sido removida (por exemplo, por meio de uma seringa descartável convencional ou um injetor de caneta).

A quantidade de dosagem total da substância ativa metotrexato em um recipiente de armazenagem de acordo com a presente invenção não é particularmente restrita, e além disso a concentração de metotrexato usada no solvente farmacêuticamente aceitável é largamente determinada pelas dimensões do recipiente de armazenagem e assim a quantidade de líquido do recipiente de armazenagem pode se ajustar. Preferivelmente, o recipiente de armazenagem da presente invenção contém uma quantidade de dosagem total de 5 a 5.000 mg de metotrexato.

Um exemplo preferido de um recipiente de armazenagem contendo o medicamento de acordo com a presente invenção é um cartucho. Os cartuchos, também referidos como cartuchos de seringa, são bem conhecidos na técnica. Para a pessoa versada na técnica, um cartucho é um

receptáculo de medicamento estéril preferivelmente cilíndrico preferivelmente produzido de vidro ou um plástico inerte preferivelmente transparente (por exemplo, Topas®). Por um lado o cilindro de cartucho é geralmente um tampão de extremidade móvel, e por outro lado uma membrana perfurável produzida de borracha ou um material de selagem elástico comparável. Para a aplicação do medicamento, a preparação farmacêutica no cartucho é comprimida para fora do cartucho através de uma agulha hipodérmica que perfura a membrana descrita acima por exercer pressão sobre o tampão de extremidade móvel com, por exemplo, uma matriz ou pistão externo.

Em uma outra modalidade, a presente invenção, portanto, fornece um cartucho contendo uma formulação de solução farmacêutica de metotrexato em uma concentração de mais do que 25 mg/ml em um solvente farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade preferida, o cartucho de acordo com a presente invenção contém uma quantidade de dosagem total de 5 a 500 mg, especialmente preferível de 7,5 a 300 mg, de metotrexato.

O medicamento é preferivelmente administrado a partir do cartucho por meio de um dispositivo de injeção. Em uma modalidade especialmente preferida da presente invenção, o cartucho é, portanto, adequado para a aplicação do medicamento através de um dispositivo de injeção. Tais dispositivos de injeção são bem-conhecidos na técnica. Preferivelmente, um tal dispositivo de injeção é um assim chamado injetor de caneta, em que o cartucho pode ser inserido. Os injetores de caneta geralmente parecem com grandes canetas-tinteiros e são, em particular, comumente usadas por diabéticos para confortavelmente injetar a dose de insulina que eles necessitam. Após o cartucho inserido ter sido esvaziado, um novo cartucho pode facilmente ser inserido no injetor de caneta (comparável com a substituição de um cartucho de tinta na caneta-tinteiro mencionada acima como uma comparação).

Assim, em outra modalidade, a presente invenção fornece um injetor de caneta que compreende o cartucho acima descrito da presente invenção contendo o medicamento da presente invenção.

Um injetor de caneta de acordo com a presente invenção é pre-

ferivelmente designado tal que é adequado para a aplicação subcutânea da substância ativa que pode em particular ser alcançada pela provisão de uma agulha hipodérmica adequada para a injeção subcutânea. Além disso, um injetor de caneta de acordo com a presente invenção e o cartucho nele con-

5 tido são preferivelmente designados tais que múltiplas aplicações de dosagens únicas podem ser realizadas. Para este propósito, um injetor de caneta de acordo com a presente invenção preferivelmente compreende um dispositivo estrutural (por exemplo, um indicador de controle) por meio do qual uma certa dosagem do metotrexato a ser mantida pode ser ajustada (isto é,

10 especificamente a seleção de um certo volume de aplicação em combinação com uma concentração conhecida de substância ativa de metotrexato na formulação de solução farmacêutica) pelo médico, pelo auxiliar médico, ou, no caso de autoaplicação, pelo próprio paciente. Assim, com esta forma de realização, a presente invenção também oferece a possibilidade de selecionar, se desejável, dosagens intermediárias para as quais nenhum outro reci-

15 piente de armazenagem ou dispositivo de injeção, em particular nenhum outro frasco de injeção ou seringa pré-preparada, é comercialmente disponível.

De acordo com uma forma de realização preferida da invenção, um injetor de caneta de acordo com a presente invenção é designado tal que

20 as dosagens únicas por aplicação podem ser ajustadas de 5 a 40 mg de metotrexato. Em particular, um injetor de caneta de acordo com a presente invenção pode ser ajustado tal que por aplicação uma única dosagem de 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15,0, 17,5, 20,0, 22,5, 25,0, 27,5, 30,0, 32,5, 35,0, 37,5 ou 40,0 mg pode ser administrada.

25 A invenção é descrita com maiores detalhes nos seguintes exemplos que não são destinados a restringir a invenção de qualquer maneira:

Exemplos

Exemplo 1:

30 A solução de metotrexato descrita abaixo (concentração: 50 mg/ml) foi preparada a partir dos seguintes componentes.

Metotrexato:

1.500 g

Cloreto de sódio:	120 g
Hidróxido de sódio:	300 g
Água para propósitos de injeção:	28.764 g
Total:	30.684 g = 30 litros

- 5 Para a preparação da solução (Exemplo 1), cerca de 60 % da água requerida para propósitos de injeção (20 a 25 °C) foi fornecido no recipiente de solução. O agitador foi ligado e a quantidade de cloreto de sódio listada acima foi adicionada e dissolvida completamente. O recipiente e a solução foram esguichados com nitrogênio, que essencialmente removeu o
- 10 oxigênio residual dissolvido. A quantidade de metotrexato listada acima foi colocada em suspensão na solução enquanto o agitador estava em operação. O valor do pH da solução foi ajustado para um valor entre 8,5 e 8,9 usando solução de hidróxido de sódio a 1 % (preparada de NaOH e água para propósitos de injeção). A temperatura da solução estava entre 20 e 30 °C.
- 15 Uma solução transparente é obtida cujo pH é estável entre 8,5 e 8,9. O volume final foi obtido mediante a adição da quantidade remanescente de água para propósitos de injeção.

- Por meio de filtração estéril através de um filtro estéril de 0,22 µm a solução foi carregada dentro dos receptáculos de vidro estéreis fornecidos de vidro tipo 1 (cartuchos ou seringas pré-preparadas) usando gás de proteção (nitrogênio) sob condições ambientais limpas (classe A).
- 20

Exemplo 2

A solução de metotrexato descrita abaixo (concentração: 50 mg/ml) foi preparada a partir dos seguintes componentes.

25 Metotrexato dissódio:	1.645 g
Cloreto de sódio:	120 g
Água para propósitos de injeção:	ad 30.684 g
Total:	30.684 g = 30 litros

- 30 Para a preparação da solução (Exemplo 2), cerca de 60 % da água requerida para propósitos de injeção (20 a 25 °C) foram fornecidos no recipiente de solução. O agitador foi ligado e a quantidade de cloreto de sódio listada acima foi adicionada e dissolvida completamente. O recipiente e a

solução foram esguichados com nitrogênio, que essencialmente removeu o oxigênio residual dissolvido. A quantidade de metotrexato listada acima foi dissolvida na solução enquanto o agitador estava em operação. A temperatura da solução estava entre 20 e 30 °C. Uma solução é transparente e o valor de pH é estável entre 8,5 e 8,9. O volume final foi obtido mediante a adição da quantidade remanescente de água para propósitos de injeção.

Por meio de filtração estéril através de um filtro estéril de 0,22 µm a solução foi carregada dentro dos receptáculos de vidro estéreis fornecidos de vidro tipo 1 (cartuchos ou seringas pré-preparadas) usando gás de proteção (nitrogênio) sob condições ambientais limpas (classe A).

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de metotrexato para a produção de um medicamento parenteralmente administrado para o tratamento de doenças autoimunes inflamatórias, em que o metotrexato está presente em um solvente farmaceticamente aceitável em uma concentração de mais do que 25 mg/ml.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o metotrexato está presente em uma concentração de mais do que 25 mg/ml a 150 mg/ml.

3. Uso de acordo com a reivindicação 2, em que o metotrexato está presente em uma concentração de cerca de 50 mg/ml.

4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o solvente farmaceticamente aceitável é selecionado de água, água para propósitos de injeção, água compreendendo aditivos de ionização e solução de cloreto de sódio, em particular solução de cloreto de sódio isotônica.

5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a doença autoimune inflamatória é selecionada de artrite reumatóide, artrite juvenil, vasculite, colagenoses, doença de Crohn, colite ulcerosa, asma brônquica, doença de Alzheimer, esclerose múltipla, doença de Bechterew, artroses das juntas ou psoríase.

6. Uso de acordo com a reivindicação 5, em que a doença autoimune inflamatória é artrite reumatóide, em particular artrite reumatóide juvenil.

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o medicamento está presente em uma forma adequada para a administração subcutânea.

8. Uso de acordo com a reivindicação 7, em que o medicamento está presente em uma forma adequada para a autoadministração do paciente.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o medicamento está contido em um dispositivo de injeção para uma aplicação única.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9, em que o dispositivo

de injeção contém uma dosagem de 5 a 40 mg, em particular 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15,0, 17,5, 20,0, 22,5, 25,0, 27,5, 30,0, 32,5, 35,0, 37,5 ou 40,0 mg de metotrexato.

5 11. Uso de acordo com a reivindicação 9 ou 10, em que o dispositivo de injeção é uma seringa pré-preparada.

12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, em que o medicamento está contido em um recipiente de armazenagem.

13. Uso de acordo com a reivindicação 12, em que o medicamento, além disso, compreende um conservante.

10 14. Uso de acordo com a reivindicação 12 ou 13, em que o recipiente de armazenagem contém uma quantidade de dosagem total de 5 a 5000 mg.

15 15. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 12 a 14, em que o recipiente de armazenagem é um frasco de injeção, um frasco pequeno, um saco, uma ampola de vidro ou um cartucho.

16. Uso de acordo com a reivindicação 15, em que o recipiente de armazenagem é um cartucho e em que dito cartucho é adequado para a administração do medicamento por meio de um dispositivo de injeção, em particular um injetor de caneta.

20 17. Uso de acordo com a reivindicação 16, em que o cartucho e o injetor de caneta são fornecidos de tal modo que múltiplas aplicações de dosagens únicas podem ser administradas.

25 18. Uso de acordo com a reivindicação 17, em que as dosagens únicas por aplicação podem ser ajustadas para 5 a 40 mg cada uma, em particular 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15,0, 17,5, 20,0, 22,5, 25,0, 27,5, 30,0, 32,5, 35,0, 37,5 ou 40,0 mg cada uma, de metotrexato.

19. Seringa pré-preparada, compreendendo uma formulação de solução farmacêutica de metotrexato com uma concentração de mais do que 25 mg/ml em um solvente farmaceuticamente aceitável.

30 20. Seringa pré-preparada de acordo com a reivindicação 19, em que o metotrexato está presente em uma concentração de mais do que 25 mg/ml a 150 mg/ml.

21. Seringa pré-preparada de acordo com a reivindicação 20, em que o metotrexato está presente em uma concentração ao redor de 50 mg/ml.

5 22. Seringa pré-preparada de acordo com qualquer uma das reivindicações de 19 a 21, compreendendo uma dosagem de 5 a 40 mg, em particular 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15,0, 17,5, 20,0, 22,5, 25,0, 27,5, 30,0, 32,5, 35,0, 37,5 ou 40,0 mg, de metotrexato.

10 23. Seringa pré-preparada de acordo com qualquer uma das reivindicações de 19 a 22, em que o solvente farmaceuticamente aceitável é selecionado de água, água para propósitos de injeção, água compreendendo aditivos de ionização e solução de cloreto de sódio, em particular solução isotônica de cloreto de sódio.

24. Seringa pré-preparada de acordo com qualquer uma das reivindicações de 19 a 23 para a administração subcutânea.

15 25. Seringa pré-preparada de acordo com a reivindicação 24, em que a seringa pré-preparada é construída de modo que permita a autoadministração do paciente por um paciente com habilidades motoras finas limitadas.

20 26. Cartucho, compreendendo uma formulação de solução farmacêutica de metotrexato com uma concentração de mais do que 25 mg/ml em um solvente farmaceuticamente aceitável.

27. Cartucho de acordo com a reivindicação 26, em que o metotrexato está presente em uma concentração de mais do que 25 mg/ml a 150 mg/ml.

25 28. Cartucho de acordo com a reivindicação 27, em que o metotrexato está em uma concentração ao redor de 50 mg/ml.

29. Cartucho de acordo com qualquer uma das reivindicações de 26 a 28, em que a formulação de solução farmacêutica, além disso, compreende um conservante.

30 30. Cartucho de acordo com qualquer uma das reivindicações de 26 a 29, em que dito cartucho contém uma quantidade de dosagem total de 5 a 5.000 mg, em particular de 7,5 a 300 mg, de metotrexato.

31. Cartucho de acordo com qualquer uma das reivindicações de 26 a 30, em que o solvente farmacêuticamente aceitável é selecionado de água, água para propósitos de injeção, água compreendendo aditivos de isotonização e solução de cloreto de sódio, em particular solução isotônica de cloreto de sódio.

32. Injetor de caneta compreendendo um cartucho como definido em qualquer uma das reivindicações de 26 a 31.

33. Injetor de caneta de acordo com a reivindicação 32, para a administração subcutânea.

34. Injetor de caneta de acordo com a reivindicação 32 ou 33, em que o cartucho e o injetor de caneta são fornecidos de modo que múltiplas aplicações de dosagens únicas possam ser administradas.

35. Injetor de caneta de acordo com a reivindicação 34, em que as dosagens únicas por aplicação podem ser ajustadas para 5 a 40 mg cada um, em particular 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15,0, 17,5, 20,0, 22,5, 25,0, 27,5, 30,0, 32,5, 35,0, 37,5 ou 40,0 mg cada uma, de metotrexato.

RESUMO

Patente de Invenção: "**SOLUÇÕES CONCENTRADAS DE METOTREXATO**".

5 A presente invenção refere-se a soluções concentradas de metotrexato sendo descritas, as quais são adequadas para o uso como uma substância ativa na produção de um medicamento parenteralmente administrado para o tratamento de doenças autoimunes inflamatórias. O metotrexato é adicionado a um solvente farmacêuticamente aceitável em uma concentração de mais do que 25 mg/ml. A invenção também se refere a uma seringa
10 pré-preparada e um cartucho contendo uma tal formulação de solução farmacêutica, assim como um injetor de caneta compreendendo um tal cartucho e/ou seringa pré-preparada.