

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 935 703**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2019** **PCT/EP2019/060468**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2019** **WO19206966**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2019** **E 19724743 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2022** **EP 3784243**

54 Título: **Metotrexato para uso como medicamento**

30 Prioridad:

27.04.2018 IT 201800004922

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

09.03.2023

73 Titular/es:

GF SERVICE S.R.L. (100.0%)
PAL.A SC.5, P. II - Milanofiori
20090 Assago (MI), IT

72 Inventor/es:

BIANCHI, FEDERICA y
BIANCHI, MARIA GIOVANNA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 935 703 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

Metotrexato para uso como medicamento

Campo de la invención

La presente invención se refiere al metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, donde el metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos se administra mediante un régimen de dosificación específico.

Antecedentes de la invención

El metotrexato (MTX) es en la actualidad el fármaco de primera elección en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) con una tasa de eficacia, en monoterapia, de alrededor del 35%. La eficacia de la terapia con MTX puede aumentar si se combina con fármacos biológicos anti-TNF. Sin embargo, esta opción de tratamiento, debido al alto costo de los productos biológicos y sus efectos secundarios, se considera una segunda opción, sugerida para pacientes con enfermedad grave o con mal pronóstico o que no responden adecuadamente al tratamiento con monoterapia con MTX. Por estas razones, parece útil cualquier estudio que investigue nuevos enfoques terapéuticos que puedan mejorar la eficacia del MTX.

Se sabe que la modalidad de administración de MTX, es decir, la dosis y la vía de administración, puede influir en la eficacia de la terapia. El uso de MTX subcutáneo (SC) es, de hecho, mejor tolerado y más eficaz que el MTX oral (OR) a la misma dosificación. La eficacia del MTX depende de la dosis, ya sea solo o en combinación con fármacos anti-TNF, con una dosis que generalmente oscila entre 7,5 mg/semana y 25 mg/semana.

Hasta ahora, una dosis de MTX superior a 25 mg se probó solo ocasionalmente en pequeños grupos de pacientes, pero con buena tolerabilidad y eficacia, como se deriva de las siguientes publicaciones:

Michaels et al., "*Weekly intravenous methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis*", Arthritis and Rheumatism, 1982, 25 (3), páginas 339 a 341 divulga una dosificación intravenosa (IV) de MTX de 50 mg/semana durante 2 a 20 semanas. El 35% de las 14 personas de prueba tuvieron que reducir o interrumpir el tratamiento debido a la toxicidad en forma de ulceración oral, síntomas gastrointestinales y anomalías en las enzimas hepáticas.

Gabriel S., et al., "*Treatment of rheumatoid arthritis with higher dose intravenous methotrexate*", J. Rheumatol, 1990, 17, páginas 460 a 465 divulga una dosificación IV de MTX por medio de una dosificación basada en la superficie corporal (BSA) con una dosis inicial de 40 mg/m² y una dosis final de 26 mg/m². Sin embargo, debido a la interrupción de la dosificación de MTX en caso de problemas de tolerabilidad del paciente, la dosis media máxima de 10,5 mg/semana alcanzada durante el período de tratamiento era bastante baja. Dos de las 10 personas de prueba no completaron el estudio debido a úlceras plantares infectadas o náuseas intensas.

Shiroky J.B. et al., "*High dose intravenous methotrexate for refractory rheumatoid arthritis*", J. Rheumatol. febrero de 1992, 19(2), páginas 247 a 251 divulga una dosificación IV de 500 mg/m² para un tiempo de tratamiento de 24 semanas, y además una administración oral de 25 mg/m² de ácido fólico dentro de las 24 horas posteriores a la dosificación de MTX. El 37% de las 8 personas de prueba abandonaron el tratamiento debido a ineficacia, intolerancia gastrointestinal o ciática.

Furst D.E. et al., "*Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis*", J. Rheumatol., 1989, 16, páginas 313 a 320 divulga un régimen de dosificación de MTX con administración oral, en el que la dosificación se incrementa de 5 mg/m² a 10 mg/m² a 15 mg/m² dentro de un tiempo de tratamiento de 16 semanas. El 33% de las 36 personas de prueba interrumpieron el tratamiento debido a la alta toxicidad.

Lambert C.M. et al., "*Dose scalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial*", Arthritis Rheum., febrero de 2004, 50(2), páginas 364 a 371 divulga un régimen de dosificación de MTX con administración intramuscular, en el que la dosificación se incrementa de 15 mg/m² a 20 mg/m² a 25 mg/m² a 35 mg/m² a 45 mg/m² dentro de un tiempo de tratamiento de 22 semanas. Además de MTX, se administraron 5 mg de ácido fólico por semana dentro de las 24 horas posteriores a la dosificación de MTX. El 18,5% de las 27 personas de prueba interrumpieron el tratamiento debido a infecciones torácicas recurrentes o ineficacia del tratamiento.

El reciente metaanálisis de Bergstra S.A. et al., "*Meta-Regression of a Dose-Response Relationship of Methotrexate in Mono- and Combination Therapy in Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Early Rheumatoid Arthritis Patients*", Arthritis Care Res (Hoboken), octubre de 2017, 69(10): 1473-1483 sugiere que comenzar con dosis más altas de MTX no mejora los efectos. Sin embargo, los resultados de este estudio se ven gravemente obstaculizados por el hecho de que solo se consideró un estudio con MTX subcutáneo (SC) y, dado que la absorción oral de MTX comienza a estabilizarse con una dosificación de 15 mg/semana, estos hallazgos no se pudieron generalizar, según se analiza en Schiff M. H. et al., "*Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses > 15 mg may be overcome with subcutaneous administration*", Ann Rheum Dis. , agosto de 2014, 73(8), páginas 1549 a 1551.

El documento WO 2014/164299 A1 se refiere a un método para tratar un trastorno autoinmunitario en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una combinación de levocetirizina y montelukast. Además de esta combinación, se podría administrar MTX.

5 T. Y. WOO et al., "*Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine*", Journal of the American Academy of Dermatology, Mosby Inc., EE. UU., vol. 10, núm. 4, 1 de enero de 1984 (1984-01-01), páginas 592-600, divulga un estudio en el que se prueba la eficacia de la hidroxycloquina en personas que tienen dermatomiositis.

S. Din et al., "*Use of methotrexate in refractory Crohn's disease: The Edinburgh experience*", Inflammatory Bowel Diseases, vol. 14, núm. 6, 1 de junio de 2008 (2008-06-01), páginas 756-762, divulga un estudio en el que se probó el uso de MTX como inmunosupresor para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

10 G. Bianchi et al., "*Methotrexate and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence Regarding Subcutaneous Versus Oral Routes of Administration*", Advances in therapy, Health Communications, Metuchen, vol. 33, núm. 3, 4 de febrero de 2016, páginas 369-378, es un artículo de revisión científica que resume el estado de la técnica en el campo del uso de MTX para el tratamiento de la artritis reumatoide.

15 A. O'Connor et al., "*The rapid kinetics of optimal treatment with subcutaneous methotrexate in early inflammatory arthritis: an observational study*", BMC Musculoskeletal Disorders, vol. 17, núm. 1, 24 de agosto de 2016, páginas 1 a 7, divulga un estudio relacionado con la dosificación subcutánea de MTX para el tratamiento de la artritis reumatoide, con el objetivo de determinar la rapidez de respuesta del MTX subcutáneo en la artritis reumatoide temprana.

20 El MTX es un profármaco que produce efectos antiartríticos a través de una activación de folilpoliglutamato sintasa hasta poliglutamatos de MTX (MTX-PG). La aparición selectiva de MTX-PG de cadena larga está relacionada con la dosis, el tiempo de exposición y, por tanto, con la intensidad de la dosificación de MTX, y parece que la acumulación de MTX-PG es un determinante importante de la respuesta al tratamiento con MTX. En consecuencia, la intensidad de la administración de MTX, es decir, la dosis, la duración y la vía de administración, determina el efecto de la acumulación de MTX-PG.

25 Por lo tanto, en teoría, tendría sentido mecánico comenzar con una dosis de MTX relativamente alta y administrarla por vía subcutánea, debido a que la administración subcutánea parece ser superior en vista de la farmacocinética en comparación con otras vías de administración como la oral, la intravenosa o la intramuscular. Sin embargo, hasta ahora, no se aplicaban dosis de MTX relativamente altas, debido a que es bien sabido que las dosis de MTX relativamente altas dan como resultado efectos secundarios más graves.

30 De ahí que, en vista de las dosificaciones de MTX conocidas y sus regímenes de administración, exista la necesidad de una dosificación de MTX mejorada para tratar enfermedades, en particular enfermedades reumáticas y/o inflamatorias, y más particularmente la artritis reumática.

Objeto de la invención

35 El objeto de la presente invención es proporcionar un uso médico de MTX que proporcione un alivio eficaz del paciente de la enfermedad a tratar, mientras que la tolerabilidad al menos no cambie negativamente o incluso mejore en comparación con la dosificación de MTX de la técnica anterior.

40 En particular, los presentes inventores encontraron sorprendentemente que la dosificación de MTX puede comenzar con una dosis relativamente alta y luego disminuir gradualmente. Para la disminución gradual, se debe prestar atención a la dosis promedio de MTX, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, administrada a un paciente durante el tiempo de tratamiento. Esto es aún más sorprendente dado que los regímenes de dosificación de MTX anteriores normalmente comienzan con una dosificación de MTX relativamente baja en vista de los problemas de tolerabilidad bien conocidos con dosis de MTX relativamente altas.

De ahí que, debido al presente concepto inventivo de un uso médico de MTX, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, con una administración mediante un régimen de dosificación específico, se proporcione un uso médico de MTX que mejora significativamente con respecto a la dosificación de MTX de la técnica anterior.

45 Descripción de la invención

El objeto antes mencionado se consigue mediante la presente invención por medio de metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, donde el metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos se administra por medio de un régimen de dosificación específico como se establece en el conjunto de reivindicaciones adjunto.

50 El metotrexato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o uno de sus hidratos se administra por vía subcutánea a una dosis que se reduce dentro de un tiempo de tratamiento que comprende al menos tres periodos de tiempo secuenciales posteriores en forma de un periodo de tiempo primero, segundo y tercero, comprendiendo cada periodo de tiempo al menos dos semanas, donde la dosis administrada en el segundo periodo de tiempo es inferior a la del primer periodo de tiempo. Es decir, el régimen de dosificación antes mencionado es el siguiente:

- i) dentro de un primer período de tiempo, la dosis es de 38 a 80 mg/semana;
- ii) dentro de un segundo período de tiempo, la dosis es de 22 a 34 mg/semana; y
- iii) dentro de un tercer período de tiempo, la dosis es de 8 a 20 mg/semana,

la duración de cada uno de los períodos de tiempo primero, segundo y tercero es de al menos dos semanas, respectivamente, y el período de tiempo primero, segundo y tercero siguen posteriormente en sucesión directa.

Este régimen de dosificación se aplica con la condición de que, dentro del tiempo total de tratamiento, la dosis promedio de metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos administrada sea de 26 a 40 mg/semana.

El término "metotrexato", tal como se usa en este documento, significa el compuesto orgánico que tiene el número de registro de Chemical Abstracts (CAS) 59-05-2 y el nombre IUPAC ácido (2S)-2-[[4-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metilamino]benzoil]amino]-pentanodioico. A continuación, el término "metotrexato" puede abreviarse como MTX.

Aquí y en lo que sigue, para los términos "se administra" y "administrado", igualmente, el término "para administración" puede usarse como sinónimo. Debido a que, con el presente uso médico, no se pretende ningún tratamiento del cuerpo de un ser humano o un animal mediante cirugía o métodos de terapia y diagnóstico practicados en el cuerpo del ser humano o el animal.

El término "su sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en este documento en relación con el MTX, significa cualquier sal de MTX que sea farmacéuticamente aceptable, que sea físicamente tolerable por el cuerpo de un sujeto tratado con ella. Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable de MTX es una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de manganeso o una sal de calcio, o una sal formada a partir de MTX con una base orgánica tal como amoníaco. Más preferiblemente, la sal de MTX es una sal de sodio, una sal de potasio o una sal de amonio, más preferiblemente una sal de sodio. Las sales de MTX antes mencionadas contienen preferiblemente dos de los iones conjugados indicados, es decir, ambos grupos de ácido carboxílico del MTX existen en forma de grupos carboxilato, cuyo ion conjugado es uno de los indicados anteriormente.

El término "su hidrato" significa MTX o una de sus sales que comprende además agua unida a las moléculas de MTX por fuerzas intermoleculares no covalentes. La cantidad de agua comprendida en el hidrato de MTX o el hidrato de sal de MTX puede ser no estequiométrica o estequiométrica.

La expresión "dos períodos de tiempo secuenciales posteriores", tal como se usa en relación con el tiempo de tratamiento, significa que los períodos de tiempo son "secuenciales" en el sentido de que un período de tiempo sigue al otro, donde el término "posterior" define que los períodos de tiempo se suceden entre sí en el orden indicado por su numeración: El tiempo de tratamiento comienza con un primer período de tiempo, luego sigue el segundo período de tiempo. Sigue un tercer período de tiempo. Sin embargo, dado que el tiempo de tratamiento comprende los períodos de tiempo primero, segundo y tercero antes mencionados, se entiende que antes o después de los períodos de tiempo puede haber períodos de tiempo adicionales opcionales. Sin embargo, preferiblemente, estos períodos de tiempo adicionales también cumplen con la condición de que la dosis de MTX, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos se administre a una dosis que se reduzca dentro del tiempo de tratamiento que comprende al menos los tres períodos de tiempo secuenciales posteriores. Más preferiblemente, el tiempo de tratamiento comienza con el primer período de tiempo definido en la reivindicación 1 y finaliza con el tercer período de tiempo.

El término "semana", tal como se usa en este documento en relación con al menos dos o tres períodos de tiempo secuenciales posteriores, significa un período de tiempo de 7 días, es decir, 168 horas.

El término "tiempo total de tratamiento" significa el tiempo de tratamiento que comprende todos los períodos de tiempo en los que se administra una dosis de MTX, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, es decir, el período de tiempo primero, segundo y tercero y períodos de tiempo adicionales opcionales. Preferiblemente, el comienzo del primer período de tratamiento es el punto de inicio del tiempo total de tratamiento, y el final del tercer tiempo de tratamiento es el punto final del tiempo total de tratamiento.

El término "dosis promedio", tal como se usa en el presente documento en relación con el MTX, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos administrada dentro del tiempo total de tratamiento significa el valor medio aritmético de las dosis administradas dentro de dicho tiempo total de tratamiento en promedio por semana.

Hasta ahora, existía el prejuicio técnico de que debía evitarse una dosificación de MTX relativamente alta de, p. ej., alrededor de 50 mg/semana, debido a problemas de tolerabilidad del paciente en cuanto a eventos adversos (EA). Ahora los presentes inventores superaron este prejuicio técnico. A saber, descubrieron que la dosificación de MTX se puede iniciar con una dosis relativamente alta de, p. ej., alrededor de 50 mg o incluso más, y luego disminuir gradualmente. Sin embargo, la disminución gradual por sí sola no es la única característica decisiva para el efecto sorprendente mencionado anteriormente. Más bien, en combinación con la disminución gradual, debe prestarse atención en particular a la dosis promedio de MTX, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos administrada a un paciente durante el tiempo total de tratamiento.

La alta eficacia del presente uso médico de MTX, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos está respaldada, entre otros, por los datos experimentales ilustrados en las Figuras 1 y 2.

Breve descripción de las figuras:

5 La Figura 1 muestra un diagrama que ilustra el cambio en la puntuación de actividad patológica basada en 28 articulaciones (DAS28) desde el inicio hasta la semana 12, diagrama en el que el eje x se refiere al tiempo de tratamiento en semanas y el eje y se refiere al valor de DAS28 .

La Figura 2 muestra un diagrama que ilustra el cambio en un Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ) desde el inicio hasta la semana 12, diagrama en el que el eje x se refiere al tiempo de tratamiento en semanas y el eje y se refiere al valor de HAQ.

10 En las Figuras 1 y 2, W0, W2, W4, W8 y W12 significan las semanas 0, 2, 4, 8 y 12 del tiempo de tratamiento. La abreviatura "Pt" significa paciente, por lo que Pt 1 significa paciente número 1, Pt 2 significa paciente número 2 y así sucesivamente. Es decir, cada línea trazada dentro del diagrama ilustra el cambio individual en DAS28 (cfr. la Fig. 1) y HAQ (cfr. la Fig. 2) de cada paciente.

15 Las Figuras 1 y 2 ilustran la alta eficacia del presente uso médico de MTX y su sal farmacéuticamente aceptable, a saber, que en los presentes ejemplos experimentales, en la semana 12, de nueve, cuatro pacientes (44,4%) alcanzaron la remisión de DAS28, dos (22,2%) llegaron a una actividad patológica baja, un (11,1%) paciente mostró actividad patológica moderada y dos (22,2%) todavía tenían actividad patológica alta. En conclusión, 8 de 9 pacientes (88,8%) mostraron una reducción en DAS28 > 1,2 desde el inicio. Los resultados buscados obtenidos por el valor de DAS28 se confirman además con los resultados más subjetivos de los valores de HAS representados en la Figura 2, valores de HAS que en general se correlacionan bien con los resultados de la prueba de DAS28.

La dosis promedio de metotrexato o de una sal farmacéuticamente aceptable administrada dentro del tiempo total de tratamiento depende de la edad, altura y peso del paciente a tratar, así como de la gravedad de la enfermedad del paciente. Preferiblemente, la dosis promedio de metotrexato o una sal farmacéuticamente aceptable administrada dentro del tiempo total de tratamiento es preferiblemente de 27 a 36 mg/semana, y más preferiblemente de 28 a 32 mg/semana.

25 Se prefiere que en el presente uso médico de MTX, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, el régimen de dosificación para administrar una dosis de metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos sea el siguiente:

i) dentro del primer período de tiempo, la dosis es preferiblemente de 42 a 80 mg/semana, más preferiblemente de 44 a 70 mg/semana y lo más preferiblemente de 46 a 60 mg/semana;

30 ii) dentro del segundo período de tiempo, la dosis es preferiblemente de 23 a 34 mg/semana, y más preferiblemente de 24 a 28 mg/semana; y

iii) dentro del tercer período de tiempo, la dosis es preferiblemente de 10 a 20 mg/semana, más preferiblemente de 12 a 20 mg/semana, incluso más preferiblemente de 13 a 20 mg/semana y lo más preferiblemente de 14 a 20 mg/semana.

35 Preferiblemente, las dosis indicadas en los puntos i) a iii) anteriores dadas en mg/semana se administran respectivamente en forma de dosis única o dosis múltiples seguidas en una sucesión relativamente directa, es decir, dentro de un período de tiempo relativamente corto de, p. ej., 1 a 15 min, lo más preferiblemente como una dosis única.

40 Para el régimen de dosificación descrito anteriormente, se prefiere que dentro del primer período de tiempo la dosis sea de 38 mg/semana a 70 mg/semana; dentro del segundo período de tiempo, la dosis sea de 23 mg/semana a 34 mg/semana; y dentro del tercer período de tiempo, la dosis sea de 10 mg/semana a 20 mg/semana, con la condición de que, en el tercer período de tiempo, la dosis se disminuya en comparación con la dosis del segundo período de tiempo. Más preferiblemente, para el régimen de dosificación descrito anteriormente, dentro del primer período de tiempo, la dosis es de 42 mg/semana a 60 mg/semana; dentro del segundo período, la dosis es de 23 mg/semana a 28 mg/semana; y dentro del tercer tiempo, la dosis es de 12 mg/semana a 20 mg/semana.

45 El período de tiempo primero, segundo y tercero se caracterizan respectivamente por al menos una de las siguientes particularidades a), b) y c):

a) la duración de cada uno de los períodos de tiempo primero, segundo y tercero preferiblemente al menos tres semanas, incluso más preferiblemente al menos cuatro semanas, lo más preferiblemente cuatro semanas;

b) el período de tiempo primero, segundo y tercero tienen la misma duración;

50 c) el tiempo total de tratamiento es un período de tiempo de 6 a 24 semanas, preferiblemente de 9 a 21 semanas, más preferiblemente de 12 a 18 semanas y lo más preferiblemente de 12 semanas.

El término "seguir posteriormente en sucesión directa", tal como se usa en relación con la particularidad c) antes

mencionada, significa que no se interrumpe la dosificación de MTX. Es decir, no hay un período de tiempo de una semana o más en el que no se administre MTX, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos. Esta es una gran diferencia en comparación con Gabriel S., et al., "*Treatment of rheumatoid arthritis with higher dose intravenous methotrexate*", J. Rheumatol, 1990, 17, páginas 460 a 465, que divulga una dosificación IV de MTX que se interrumpía debido a problemas de tolerabilidad del paciente.

Los presentes inventores demostraron experimentalmente que el presente uso médico de MTX y su sal farmacéuticamente aceptable es muy eficaz en el tratamiento de la artritis reumática, con efectos adversos significativamente reducidos en comparación con los tratamientos convencionales con MTX. Sin pretender limitarse a una teoría, se cree que los presentes resultados experimentales permiten extrapolar una eficacia mejorada también para otras enfermedades reumáticas, en particular la artritis idiopática juvenil y la artritis psoriásica.

El metotrexato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo se administra por vía subcutánea con cualquier composición farmacéutica adecuada para la vía de administración subcutánea. Adicionalmente, también puede administrarse por vía intramuscular, intravenosa u oral. Para el régimen de dosificación según el presente uso médico, se elige la administración subcutánea, ya que la farmacocinética de la administración subcutánea es superior a otras vías de administración, como la administración intravenosa u oral. Sorprendentemente, los presentes inventores descubrieron que, aunque la administración subcutánea tiene una farmacocinética superior, los pacientes de prueba la toleraron bien porque solo hubo efectos adversos insignificantes. Por el contrario, con las terapias convencionales de MTX, existía el prejuicio técnico de que se debería evitar una dosificación relativamente alta de MTX debido a la gran extensión y cantidad de eventos adversos. Ahora, con la presente invención, es tanto más sorprendente que existan efectos adversos insignificantes cuando se aplica MTX por medio de la vía de administración subcutánea altamente eficaz.

De acuerdo con la invención, el metotrexato o una sal farmacéuticamente aceptable se administra por vía subcutánea en forma de una composición fluida que comprende agua que tiene al menos una de las siguientes particularidades:

- el agua es agua de grifo, agua destilada, agua de ósmosis, agua de ósmosis inversa o una de sus mezclas;
- el agua contiene una sal inorgánica fisiológicamente aceptable, preferiblemente cloruro de sodio;
- el agua contiene una sal inorgánica fisiológicamente aceptable en una cantidad de 6 a 12 g/l, más preferiblemente de 8 a 10 g/l.

Además de los componentes indicados anteriormente, la composición fluida para administración subcutánea puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. El término "excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, significa cualquier material fisiológicamente inerte, farmacológicamente inactivo conocido en la técnica que sea compatible con las características físicas y químicas del presente agente farmacéuticamente activo MTX. Excipientes farmacéuticamente aceptables preferidos incluyen, entre otros, disolventes, sistemas tamponadores, tensioactivos, colorantes o pigmentos y conservantes.

En la composición fluida antes mencionada, el metotrexato o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está preferiblemente comprendido en una concentración de al menos 10 mg/ml, más preferiblemente de 13 a 120 mg/ml, incluso más preferiblemente de 14 a 60 mg/ml, y lo más preferiblemente de 15 mg/ml. a 30 mg/ml. En particular, son deseables concentraciones relativamente altas de MTX, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, debido a que con una concentración alta, la dosis se puede administrar al paciente inyectando solo una jeringa en lugar de dos o más.

En el presente uso médico del metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, además del metotrexato, se administra ácido folínico y, preferiblemente, el ácido folínico se administra por vía oral. La administración de ácido folínico para reducir significativamente o incluso evitar por completo los efectos adversos en el cuerpo de un paciente. A este respecto, se observa que los efectos adversos dependen en gran medida de la diferente tolerabilidad de los diferentes pacientes. Por lo tanto, para los pacientes que tienen una buena tolerancia al MTX, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, se puede prescindir de la administración de ácido folínico.

Si se administra ácido folínico, entonces se prefiere que el ácido folínico se administre a una dosis de al menos 6 mg, preferiblemente al menos 8 mg, más preferiblemente de 9 a 20 mg, incluso más preferiblemente de 10 a 16 mg, lo más preferiblemente de 11 a 13 mg. mg. En los presentes ejemplos experimentales, se encontró sorprendentemente que una dosis de aproximadamente 12 mg de ácido folínico es particularmente adecuada.

El ácido folínico se puede administrar después de la dosis de MTX, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos. Preferiblemente, el ácido folínico se administra de 3 a 24 horas después de la dosis de metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, más preferiblemente de 6 a 20 horas, incluso más preferiblemente después de 8 a 16 horas, aún más preferiblemente después de 10 a 14 horas, y lo más preferiblemente después de 11 a 13 horas.

Se prefiere que en el presente uso médico, además de la administración opcional de ácido folínico, no se administre

ningún ingrediente farmacéutico activo adicional en combinación con MTX.

Ejemplos experimentales

Métodos

Diseño del estudio

- 5 La terapia con metotrexato descendente en la artritis (STEMETRA) fue un estudio piloto abierto, monocéntrico, con el objetivo principal de evaluar la seguridad y la tolerabilidad de dosis altas de MTX subcutáneo (SC) en pacientes con AR. El estudio tuvo una duración de 12 semanas. En vista de la naturaleza exploratoria de este estudio, la inclusión prevista era de 10 pacientes. Los pacientes recibieron una formulación de MTX SC disponible comercialmente (Reumaflex®, Alfaisigma, Italia), dispensado en jeringas precargadas de 25 mg, 20 mg y 15 mg. Para alcanzar la dosificación de 50 mg al inicio del estudio, a los pacientes se les inyectaron dos jeringas de 25 mg de MTX SC consecutivamente.

- 10 En los presentes ejemplos experimentales, se llevó a cabo la prueba de puntuación de la actividad patológica basada en 28 articulaciones (DAS28) según los protocolos descritos en Fransen J. et al., "Rheumatoid Arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI)", Arthritis Rheum 2003; 49, Suplemento 9: páginas 214 a 224, así como se describe en van der Heijde D. M. et al., "Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists", J Rheumatol. marzo de 1993, 20(3), páginas 579 a 581.

- 15 En los ejemplos experimentales presentes, la prueba del Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ) se llevó a cabo según los protocolos descritos en Dr. Ramey et al. en "Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials, 2nd ed, The Health Assessment Questionnaire 1995 -- Status and Review" de B. Spilker, Filadelfia: Lippincott-Raven Pub., 1996, páginas 227 a 237, así como se describe en Fries J.F. et al., "Measurement of Patient Outcome in Arthritis. Arthritis and Rheumatism", 1980, 23, páginas 137 a 145.

- 20 El programa de tratamiento del protocolo comprendía la administración de 50 mg/semana de MTX SC durante 4 semanas consecutivas, seguido de 25 mg/semana durante 4 semanas y luego 15 mg/semana durante 4 semanas. Todos los pacientes recibieron suplementos orales de 12 mg de ácido fólico (leucovorina), doce horas después de la inyección de MTX SC. Ninguno de los pacientes tenía que tener tratamiento previo con MTX; el tratamiento previo con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (cs)DMARD se permitió solo si ya se habían retirado, por ineficacia o tolerabilidad, antes de la visita inicial.

- 25 En la semana 12, los pacientes que no hayan alcanzado un DAS28<3,2, podrían aumentar nuevamente MTX SC hasta 20 mg/semana (incremento) o podrían recibir un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico bDMARD, según criterio del médico responsable.

- 30 A los pacientes se les permitió recibir prednisona (PDN) oral a una dosis máxima de 7,5 mg/día si la dosis permanecía estable en el último mes antes de la visita inicial.

- Si un paciente experimenta fatiga (con una intensidad $\geq$ grado 2), podría recibir una dosis doble de ácido fólico: 12 mg a las 12 y 24 horas después del MTX SC, respectivamente.

- 35 El estudio fue aprobado por un comité local y se realizó según las pautas de Buenas Prácticas Clínicas (GCP).

Pacientes

- 40 Los pacientes elegibles tenían $\geq$ 18 años y estaban afectados por artritis reumática (AR), según los criterios de clasificación del American College of Pharma/European league against rheumatism (ACR/EULAR) de 2010¹², sin tratamiento previo con MTX y con enfermedad activa, definida como un valor de la puntuación de actividad patológica (DAS)28 $\geq$ 3,2, con al menos cuatro articulaciones dolorosas y cuatro articulaciones inflamadas. Los principales criterios de exclusión fueron: tratamiento previo o en curso con bDMARD, anemia grave (definida como hemoglobina <8,0 mg/dl), trombocitopenia grave (definida como número de plaquetas <100.000/mm³), leucopenia o neutropenia graves (definidas como número de glóbulos blancos <3.000 mm³ o número de granulocitos <1.000 mm³), disfunción hepática grave [definida como aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) $\geq$ 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN)], deterioro de la función renal (definido como aclaramiento de creatinina <40 ml/min), consumo de alcohol > 70 g/semana, embarazo o lactancia, infecciones graves en curso, infección previa por hepatitis B (VHB) o hepatitis C (VHC), positividad de la prueba de Quantiferon o Mantoux.

Medidas de seguridad y eficacia

- 50 Todos los eventos adversos (EA) ocurridos durante los períodos de estudio y seguimiento se registraron según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (versión 4.0).

Durante cada visita, se evaluaron y calcularon como medidas de eficacia la puntuación de la actividad patológica basada en 28 articulaciones (DAS28) [con tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) y proteína C reactiva (CRP)], el índice de actividad patológica simplificado (SDAI), el índice de actividad patológica clínico (CDAI) y el Cuestionario de

Evaluación de la Salud (HAQ).

Resultados

Características de los pacientes

5 Las características de los pacientes se enumeran en la Tabla 1 a continuación. De la Tabla 1 se deriva que se inscribieron diez pacientes, ocho mujeres y dos hombres, con una mediana de edad de 58 (intervalo 42-79). Nueve de los 10 pacientes tenían una duración de la enfermedad < 12 meses. El último paciente se sometió a una visita de cribado e inicial, pero retiró el consentimiento antes de recibir MTX SC; por lo tanto, los siguientes resultados se refieren a los nueve pacientes que recibieron el fármaco del estudio.

10 Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes al inicio. N (%): N es el número de pacientes de prueba a los que se aplica la característica indicada respectivamente, y el valor porcentual indicado entre paréntesis es la porción porcentual de estos pacientes dentro del grupo de prueba de 10 personas; IMC: Índice de Masa Corporal; AINE: medicamentos antiinflamatorios no esteroideos; FR: factor reumatoide; ACPA: Anticuerpos anti-proteína citrulinada; HAQ: Cuestionario de Evaluación de la Salud; DAS28: puntuación de actividad patológica basada en 28 articulaciones; EVA: escala analógica visual; CRP: proteína C reactiva; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: Gamma-glutamyl transpeptidasa.

Característica:	N (%)	Media y desviación estándar (DE)
Edad (años)	-	58,1 (12,1)
Mujer	7 (77,8%)	-
IMC	-	24,6 (4,17)
Pacientes que toman prednisona	8 (80%)	-
Dosis media diaria de prednisona (mg)	-	5,1 (2,2)
Toma de AINE	4 (40%)	-
Positivos a FR	7 (70%)	-
Positivos a ACPA	6 (60%)	-
HAQ	-	1,5 (0,8)
DAS28	-	5,9 (1,0)
DAS28 (CRP)	-	6,2 (1,3)
EVA (mm)	-	55 (29)
CRP (mg/l)	-	
AST (U/l)	-	18(5)
ALT (U/l)	-	22 (18)
GGT (U/l)	-	26 (12)
Hemoglobina (g/dl)	-	12,6 (1,4)

Seguridad

20 Los nueve pacientes completaron la parte de 12 semanas del estudio. Ocurrieron un total de 5 EA en 4 pacientes; ninguno de los EA ocurrió en las primeras 4 semanas mientras los pacientes tomaban 50 mg/semana de MTX SC, y ninguno de los EA fue grave. El paciente nº 6 experimentó un aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) en la semana 4 (<2 LSN), que se resolvió espontáneamente; en la semana 8, las enzimas hepáticas eran normales. El mismo paciente, en la semana 8, presentó vértigo de intensidad moderada, tras lo cual el paciente decidió suspender el MTX. El paciente nº 7 informó de fatiga moderada en la semana 8, que se resolvió después del aumento de ácido fólico por protocolo. La paciente nº 8 presentó en la semana 16, mientras tomaba 20 mg de MTX SC (incremento por protocolo), una infección del tracto urinario que se resolvió después de la terapia con antibióticos orales. El paciente nº 9 presentó lumbalgia en la semana 8, que se resolvió tras tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y un relajante muscular prescrito por su médico de cabecera.

Eficacia

30 Los cambios a lo largo del tiempo en DAS28 y HAQ se representan en las Figuras 1 y 2. La Figura 1 muestra que en la semana 12, de nueve, cuatro pacientes (44,4%) lograron la remisión de DAS28, dos (22,2%) alcanzaron una actividad patológica baja, un (11,1%) paciente mostró una actividad patológica moderada, y dos (22,2%) todavía tenían

una actividad patológica alta. En general, 8 de 9 pacientes (88,8%) mostraron una reducción en DAS28 > 1,2 desde el inicio. Los resultados buscados obtenidos por el valor de DAS28 se confirman aún más con los resultados más subjetivos de los valores de HAS representados en la Figura 2, valores de HAS que en general se correlacionan bien con los resultados de la prueba de DAS28, excepto por los datos del paciente nº 5.

5 Análisis

Los resultados del estudio anterior confirman el buen perfil de seguridad de MTX, incluso a una dosis significativamente mayor que la aplicada en los tratamientos de la técnica anterior. Algunos de los EA más temidos son la citopenia y la elevación de las enzimas hepáticas, pero solo un paciente presentó un aumento leve (y transitorio) de la ALT en la semana 4. Este perfil de seguridad tranquilizador podría ser consecuencia de la suplementación con ácido fólico¹³. A partir de los presentes ejemplos experimentales, se puede derivar que la infrautilización de MTX está más relacionada con las preocupaciones tanto de los médicos como de los pacientes que con un riesgo real de seguridad. Por ejemplo, los datos a largo plazo sugirieron que más del 10% de los pacientes podrían experimentar una elevación de las enzimas hepáticas, pero menos del 5% tuvo que suspender el MTX por ese motivo¹⁴. Por tanto, la presente invención supera el prejuicio técnico en el campo de la medicina de que dosis superiores de MTX, p. ej., dentro de un intervalo de 46 a 90 mg/semana, no dan como resultado un aumento de los EA. Más bien, como puede deducirse de los presentes ejemplos experimentales, tales dosis relativamente altas fueron bien toleradas por las personas de prueba.

A pesar de que los presentes experimentos se llevaron a cabo con un número relativamente pequeño de pacientes y el diseño abierto de los presentes experimentos, los experimentos muestran que cuando se comienza con dosis relativamente altas de MTX SC y se aplica el presente régimen de dosificación gradual y decreciente, esto daba como resultado muy buenos resultados de eficacia, con una reducción significativa de DAS28 en casi el 90% de los pacientes. En un reciente análisis de metarregresión¹⁵, se ha presentado que las dosis superiores de MTX no parecieron aumentar la eficacia; sin embargo, todos menos uno de los estudios incluidos usaron OR-MTX, cuya absorción se sabe que se estabiliza con más de 15 mg¹¹.

Por lo tanto, debido a los alentadores resultados experimentales presentes, se llevarán a cabo más experimentos para confirmar los presentes resultados por medio de un ensayo controlado aleatorizado.

Conclusión

El presente uso médico de MTX o una sal farmacéuticamente aceptable es un enfoque eficaz para el tratamiento de pacientes que tienen artritis reumatoide, mientras que la tolerabilidad del MTX por parte del paciente es buena, ya que solo hay unos pocos y pequeños eventos adversos.

30 Referencias citadas en los ejemplos experimentales:

1. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960-77.
2. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. In: Suarez-Almazor ME, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
3. Verstappen SMM, Jacobs JWG, van der Veen MJ, Heurkens AHM, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial)*. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1443-9.
4. Emery P, Sebba A, Huizinga TWJ. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1897-904.
5. Joensuu JT, Aaltonen KJ, Aronen P, Sokka T, Puolakka K, Tuompo R, et al. Cost-effectiveness of biologic compared with conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a Register study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1803-11.
6. Dervieux T, Zablocki R, Kremer J. Red blood cell methotrexate polyglutamates emerge as a function of dosage intensity and route of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2337-45.
7. Dervieux T, Wessels JAM, van der Straaten T, Penrod N, Moore JH, Guchelaar H-J, et al. Gene-gene interactions in folate and adenosine biosynthesis pathways affect methotrexate efficacy and tolerability in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19:935-44.
8. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Methotrexate Use and Risk of Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*. 2011;108:1362-70.
9. Rohr MK, Mikuls TR, Cohen SB, Thorne JC, O'Dell JR. Underuse of Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid

Arthritis: A National Analysis of Prescribing Practices in the US. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:794-800.

10. Idolazzi L, Adami S, Capozza R, Bianchi G, Cozzolongo A, Epis O, et al. Suboptimal methotrexate use in rheumatoid arthritis patients in Italy: the MARI study. *Clin Exp Rheumatol*. 33:895-9.
- 5 11. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1549-51.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580-8.
- 10 13. Shea B, Swinden M V, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. In: Shea B, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013.
14. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1100-4.
- 15 15. Bergstra SA, Allaart CF, Stijnen T, Landewé RBM. Meta-Regression of a Dose-Response Relationship of Methotrexate in Mono- and Combination Therapy in Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Early Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1473-83.

REIVINDICACIONES

1. Metotrexato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide,
 5 caracterizado por que el metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos se administra por vía subcutánea con un régimen de dosificación que es el siguiente:
 - i) dentro de un primer período de tiempo, la dosis es de 38 a 80 mg/semana;
 - ii) dentro de un segundo período de tiempo, la dosis es de 22 a 34 mg/semana; y
 - iii) dentro de un tercer período de tiempo, la dosis es de 8 a 20 mg/semana,
- 10 la duración de cada uno de los períodos de tiempo primero, segundo y tercero es de al menos dos semanas, respectivamente, y el período de tiempo primero, segundo y tercero siguen posteriormente en sucesión directa, con la condición de que dentro del tiempo total de tratamiento, la dosis promedio de metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptable o uno de sus hidratos administrada sea de 26 a 40 mg/semana.
- 15 2. Metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, para uso según la reivindicación 1, donde la dosis promedio de metotrexato o una sal farmacéuticamente aceptable administrada dentro del tiempo total de tratamiento es de 27 a 36 mg/semana, preferiblemente de 28 a 32 mg/semana.
- 20 3. Metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde un régimen de dosificación para administrar la dosis de metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos es el siguiente:
 - i) dentro del primer periodo de tiempo, la dosis es de 42 a 80 mg/semana, preferiblemente de 44 a 70 mg/semana y más preferiblemente de 46 a 60 mg/semana;
 - ii) dentro del segundo período de tiempo, la dosis es de 23 a 34 mg/semana, preferiblemente de 24 a 28 mg/semana; y
 - iii) dentro del tercer período de tiempo, la dosis es de 10 a 20 mg/semana, preferiblemente de 12 a 20 mg/semana, más preferiblemente de 13 a 20 mg/semana y lo más preferiblemente de 14 a 20 mg/semana.
- 25 4. Metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, para uso según la reivindicación 3, donde el periodo de tiempo primero, segundo y tercero se caracterizan respectivamente por al menos una de las siguientes particularidades a), b) y c):
 - a) la duración de cada uno de los períodos de tiempo primero, segundo y tercero es de al menos tres semanas, preferiblemente al menos cuatro semanas, más preferiblemente cuatro semanas;
 - 30 b) los periodos de tiempo primero, segundo y tercero tienen la misma duración;
 - c) el tiempo total de tratamiento es un período de tiempo de 6 a 24 semanas, preferiblemente de 9 a 21 semanas, más preferiblemente de 12 a 18 semanas y lo más preferiblemente de 12 semanas.
- 35 5. Metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, administrado por vía subcutánea en forma de una composición fluida que comprende agua que tiene al menos una de las siguientes particularidades:
 - el agua es agua de grifo, agua destilada, agua de ósmosis, agua de ósmosis inversa o una de sus mezclas;
 - el agua contiene una sal inorgánica fisiológicamente aceptable, preferiblemente cloruro de sodio;
 - el agua contiene una sal inorgánica fisiológicamente aceptable en una cantidad de 6 a 12 g/l, preferiblemente de 8 a 10 g/l.
- 40 6. Metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, para uso según la reivindicación 5, donde en la composición fluida, el metotrexato o su sal farmacéuticamente aceptable está comprendido en una concentración de al menos 10 mg/ml, preferiblemente de 13 a 120 mg/ml, más preferiblemente de 14 a 60 mg/ml y lo más preferiblemente de 15 a 30 mg/ml.
- 45 7. Metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde además de metotrexato, se administra ácido folínico, preferiblemente se administra ácido folínico por vía oral; donde, preferiblemente, el ácido folínico se administra a una dosis de al menos 6 mg, más preferiblemente de al menos 8 mg, aún más preferiblemente de 9 a 20 mg, incluso más preferiblemente de 10 a 16 mg y lo más preferiblemente de 11 a 13 mg.

- 5 8. Metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, para uso según la reivindicación 7, donde el ácido folínico se administra después de la dosis de metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, preferiblemente el ácido folínico se administra de 3 a 24 horas después de la dosis de metotrexato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus hidratos, más preferiblemente de 6 a 20 horas, aún más preferiblemente después de 8 a 16 horas, incluso más preferiblemente después de 10 a 14 horas y lo más preferiblemente después de 11 a 13 horas.

Fig. 1

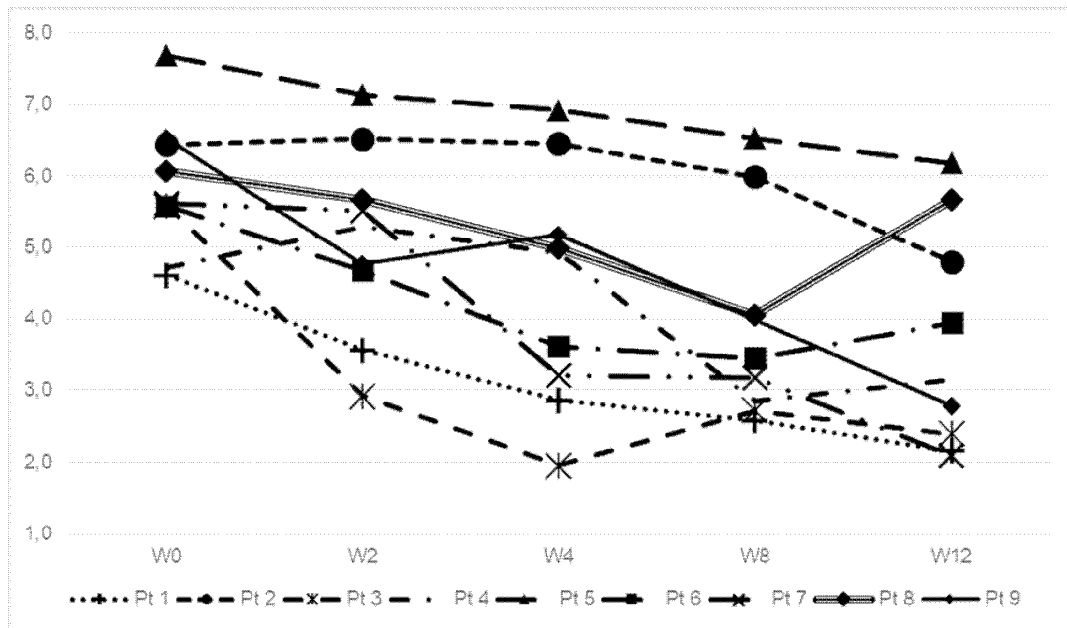


Fig. 2

