

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 390**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/02** (2006.01)

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2004 E 04752284 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 1638589**

54 Título: **Terapia de combinación con acetato de glatiramer y mitoxantrona para el tratamiento de la esclerosis múltiple**

30 Prioridad:

**14.05.2003 US 470640 P**

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

**10.06.2014**

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED  
(100.0%)  
5 BASEL STREET, BOX 3190  
PETAH TIKVAH 49131, IL**

72 Inventor/es:

**VOLLMER, TIMOTHY**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 466 390 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

Terapia de combinación con acetato de glatiramer y mitoxantrona para el tratamiento de la esclerosis múltiple

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la terapia de combinación para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

**5 Antecedentes de la invención**

Una de las enfermedades neurológicas más comunes en los adultos humanos es la esclerosis múltiple. Esta afección es una enfermedad del SNC inflamatoria, crónica, caracterizada patológicamente por la desmielinización. Hay cinco formas principales de esclerosis múltiple: 1) esclerosis múltiple benigna; 2) esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR); 3) esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMSP); 4) esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP); y 5) esclerosis múltiple progresiva recidivante (EMPR). La esclerosis múltiple benigna se caracteriza por 1-2 exacerbaciones con recuperación completa, discapacidad no duradera y sin progresión de la enfermedad durante 10-15 años después de la aparición inicial. Sin embargo, la esclerosis múltiple benigna puede evolucionar a otras formas de esclerosis múltiple. Los pacientes que padecen EMRR experimentan exacerbaciones o recaídas esporádicas, así como periodos de remisión. Las lesiones y signos de pérdida axonal pueden ser o no visibles en la RM para los pacientes con EMRR. La EMSP puede evolucionar a EMRR. Los pacientes aquejados de EMSP tienen recaídas, un grado de recuperación decreciente durante las remisiones, remisiones menos frecuentes y deficiencias neurológicas más pronunciadas que los pacientes de EMRR. Son visibles en la RM ventrículos agrandados, que son marcadores de atrofia del cuerpo caloso, centro de la línea media y médula espinal, de los pacientes con EMSP. La EMPP se caracteriza por una progresión constante de deficiencias neurológicas crecientes sin brotes o remisiones definidos. Son evidentes las lesiones cerebrales, daño difuso de la médula espinal y signos de pérdida axonal en la RM de los pacientes con EMPP. La EMPP tiene periodos de exacerbaciones agudas a la vez que avanza junto con el desarrollo de deficiencias neurológicas crecientes sin remisiones. Las lesiones son evidentes en las RM de los pacientes que padecen EMPP (Esclerosis múltiple: su diagnóstico, síntomas, tipos y etapas).

Los investigadores han planteado la hipótesis de que la esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmunitaria (Compston; Hafler and Weiner; Olsson). Una hipótesis autoinmunitaria está apoyada por el modelo de encefalomiелitis alérgica experimental (EAE) de esclerosis múltiple, donde la inyección de determinados componentes de mielina en animales genéticamente susceptibles conduce a la desmielinización del SNC mediada por linfocitos T (Parkman). Otra teoría relacionada con la patogénesis de la esclerosis múltiple es que un virus, bacteria u otro agente, precipita una respuesta inflamatoria en el SNC, que conduce a la destrucción de la mielina directa o indirecta ("*bystander*"), potencialmente con un componente autoinmunitario inducido (Lampert; Martyn). Otro modelo experimental de esclerosis múltiple, el virus de la encefalomiелitis murina de Theiler (TMEV) (Dal Canto and Lipton; Rodriguez et al.), apoya la teoría de que un agente extraño inicia la esclerosis múltiple. En el modelo de TMEV, la inyección del virus produce desmielinización de la médula espinal.

El acetato de glatiramer (GA), también conocido como Copolímero-1, ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) (Lampert, P.W.). Las inyecciones subcutáneas diarias de acetato de glatiramer (20 mg/inyección) reducen las tasas de recaída, la progresión de la discapacidad, aparición de nuevas lesiones por resonancia magnética (RM), (Johnson, K.P. et al.) y la aparición de "agujeros negros" (Filippi, M. et al.).

COPAXONE® es la marca de producto de una formulación que contiene acetato de glatiramer como principio activo. El acetato de glatiramer está aprobado para reducir la frecuencia de las recaídas en la esclerosis múltiple remitente-recurrente. El acetato de glatiramer consiste en sales de acetato de polipéptidos sintéticos que contienen 4 aminoácidos naturales: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina, con una fracción molar media en COPAXONE® de 0,141, 0,427, 0,095 y 0,338, respectivamente. En COPAXONE®, el peso molecular medio del acetato de glatiramer es 4.700-11.000 daltons. Químicamente, el acetato de glatiramer se denomina polímero de ácido L-glutámico con L-alanina, L-lisina y L-tirosina, acetato (sal). Su fórmula estructural es:

(Glu, Ala, Lys, Tyr) x·CH<sub>3</sub>COOH

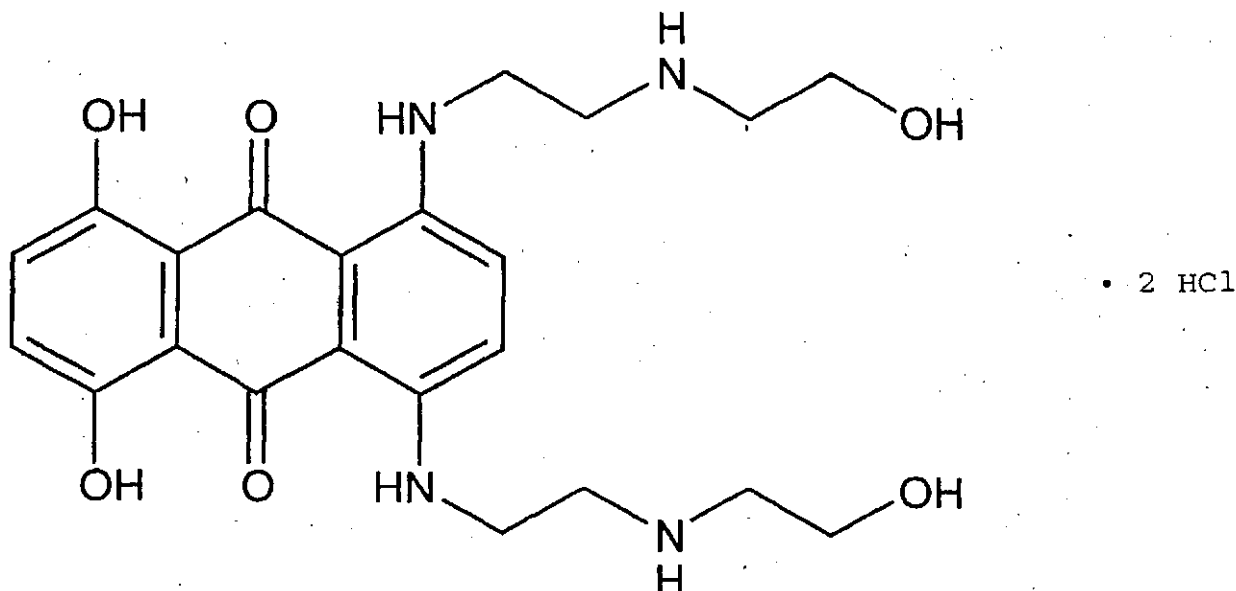
(C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>·C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>)<sub>x</sub>·XC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

CAS - 147245-92-9.

El régimen de administración recomendado de COPAXONE® para la esclerosis múltiple remitente-recurrente es 20 mg por día inyectados por vía subcutánea (Physician's Desk Reference; véase también las patentes de EE.UU. 3.849.550; 5.800.808; 5.858.964. 5.981.589; 6.048.898; 6.054. 430; 6.214.791; 6.342.476; y 6.362.161).

NOVANTRONE®, la realización comercial de la mitoxantrona, está indicada para reducir la discapacidad neurológica y/o la frecuencia de recaídas clínicas en pacientes con esclerosis múltiple progresiva (crónica) secundaria, progresiva recidivante o remitente-recurrente que empeora (es decir, pacientes cuyo estado neurológico es significativamente anormal entre recaídas). NOVANTRONE® no está indicado en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria (Physician's Desk Reference).

NOVANTRONE® (dihidrocloruro de mitoxantrona) es una antracenodiona antineoplásica sintética para uso intravenoso. La fórmula molecular es  $C_{22}H_{28}N_4O_6 \cdot 2HCl$  y el peso molecular es 517,41. El nombre químico es dihidrocloruro de 1,4-dihidroxi-5,8-bis[[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etil]amino]-9,10-antracenodiona y la fórmula estructural es:



5

La dosificación recomendada de NOVANTRONE® es 12 mg/m<sup>2</sup> dada como una infusión intravenosa corta (aproximadamente de 5 a 15 minutos) cada 3 meses (Physician's Desk Reference).

Un artículo de revisión de Weilbach, F.X. et al (*CNS Drugs*, 1999, 11 (2), p. 133-167) describe las opciones de tratamiento que se están investigando para la modificación del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple. Esta revisión describe alrededor de 80 agentes, incluyendo el acetato de glatiramer y la mitoxantrona, que se han usado en ensayos clínicos de la esclerosis múltiple. Los autores contemplan el uso de combinaciones de fármacos para dirigirse a diferentes fases de la enfermedad, y sugieren que son de interés varias combinaciones de IFN- $\beta$  con otros fármacos. Sin embargo, los autores advierten que las combinaciones de tratamientos pueden producir efectos impredecibles que pueden incluso emporar el curso de la enfermedad en pacientes individuales.

La administración de dos fármacos para tratar una afección dada, tal como una forma de esclerosis múltiple, provoca una serie de potenciales problemas. Las interacciones in vivo entre dos fármacos son complejas. Los efectos de cualquier fármaco individual están relacionados con su absorción, distribución y eliminación. Cuando se introducen dos fármacos en el cuerpo, cada fármaco puede afectar a la absorción, distribución y eliminación del otro, y por lo tanto, alterar los efectos del otro. Por ejemplo, un fármaco puede inhibir, activar o inducir la producción de enzimas implicadas en una ruta metabólica de eliminación del otro fármaco (Guidance for Industry. In vivo drug metabolism/drug interaction studies - study design, data analysis, and recommendations for dosing and labeling). Por lo tanto, cuando se administran dos fármacos para tratar la misma afección, es impredecible si cada uno complementará, no tendrá efecto o interferirá con la actividad terapéutica del otro en un sujeto humano.

La interacción entre dos fármacos no solo puede afectar a la actividad terapéutica prevista de cada fármaco, sino que la interacción puede aumentar los niveles de metabolitos tóxicos (Guidance for Industry. In vivo drug metabolism/drug interaction studies - study design, data analysis, and recommendations for dosing and labeling). La interacción también puede aumentar o reducir los efectos secundarios de cada fármaco. Por lo tanto, tras la administración de dos fármacos para tratar una enfermedad, son impredecibles los cambios que se producirán en el perfil de efectos secundarios negativos de cada fármaco.

Además, es difícil predecir con precisión cuando se pondrán de manifiesto los efectos de la interacción entre dos fármacos. Por ejemplo, las interacciones metabólicas entre fármacos pueden ponerse de manifiesto tras la administración inicial del segundo fármaco, después de que los dos hayan llegado a la concentración de estado estacionario o tras la suspensión de uno de los fármacos (Guidance for Industry. In vivo drug metabolism/drug interaction studies - study design, data analysis, and recommendations for dosing and labeling).

Por lo tanto, el éxito de un fármaco o de cada fármaco solo en un modelo in vitro, un modelo animal, o en seres humanos, puede no correlacionarse con la eficacia cuando se administran ambos fármacos a seres humanos.

De acuerdo con la presente invención, el acetato de glatiramer y la mitoxantrona son eficaces en combinación para tratar una forma de esclerosis múltiple, específicamente la esclerosis múltiple remitente-recurrente.

**Compendio de la invención**

5 La presente invención se refiere al uso de acetato de glatiramer en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una forma de esclerosis múltiple, que comprende administrar periódicamente a un sujeto una cantidad de acetato de glatiramer y una cantidad de mitoxantrona, en donde las cantidades cuando se consideran juntas son eficaces para aliviar un síntoma de la forma de esclerosis múltiple en el sujeto y de este modo tratar al sujeto.

10 En una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de mitoxantrona en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una forma de esclerosis múltiple, que comprende administrar periódicamente a un sujeto una cantidad de acetato de glatiramer y una cantidad de mitoxantrona, en donde las cantidades cuando se consideran juntas son eficaces para aliviar un síntoma de la forma de esclerosis múltiple en el sujeto y de este modo tratar al sujeto.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad de acetato de glatiramer y una cantidad de mitoxantrona, en donde las cantidades cuando se consideran juntas son eficaces para aliviar un síntoma de una forma de esclerosis múltiple en un sujeto.

15 Además, la presente invención proporciona un envase que comprende

i) una primera composición farmacéutica que comprende una cantidad de acetato de glatiramer y un vehículo farmacéuticamente aceptable;

ii) una segunda composición farmacéutica que comprende una cantidad de mitoxantrona y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

20 iii) instrucciones para el uso de la primera y la segunda composiciones farmacéuticas juntas para aliviar un síntoma de una forma de esclerosis múltiple en un sujeto.

**Descripción detallada de la invención**

25 La presente invención se refiere al uso de acetato de glatiramer en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una forma de esclerosis múltiple, que comprende administrar periódicamente a un sujeto una cantidad de acetato de glatiramer y una cantidad de mitoxantrona, en donde las cantidades cuando se consideran juntas son eficaces para aliviar un síntoma de la forma de esclerosis múltiple en el sujeto y de este modo tratar al sujeto.

30 En una realización adicional de la presente invención se proporciona el uso de mitoxantrona en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una forma de esclerosis múltiple, que comprende administrar periódicamente a un sujeto una cantidad de acetato de glatiramer y una cantidad de mitoxantrona, en donde las cantidades cuando se consideran juntas son eficaces para aliviar un síntoma de la forma de esclerosis múltiple en el sujeto y de este modo tratar al sujeto.

En una realización, la forma de esclerosis múltiple es la esclerosis múltiple remitente-recurrente.

En otra realización, el sujeto es un ser humano.

35 En una realización adicional, cada una de la cantidad de acetato de glatiramer cuando se considera sola y la cantidad de mitoxantrona cuando se considera sola, es eficaz para aliviar el síntoma de la forma de esclerosis múltiple.

40 En una realización, la cantidad de acetato de glatiramer cuando se considera sola, la cantidad de mitoxantrona cuando se considera sola, o cada una de estas cantidades cuando se considera sola, no son eficaces para aliviar el síntoma de la forma de esclerosis múltiple.

En otra realización más, el síntoma es la frecuencia de recaídas, la frecuencia de la exacerbación clínica o la acumulación de discapacidad física.

45 En una realización, la cantidad de acetato de glatiramer puede ser de 10 a 80 mg; o de 12 a 70 mg; o de 14 a 60 mg; o de 16 a 50 mg; o de 18 a 40 mg; o de 20 a 30 mg; o 20 mg. Para cada cantidad de acetato de glatiramer, la cantidad de mitoxantrona puede ser 1-30 mg/m<sup>2</sup>; o 3-25 mg/m<sup>2</sup>; o 5-20 mg/m<sup>2</sup>; o 7-17 mg/m<sup>2</sup>; o 9-15 mg/m<sup>2</sup>; o 10-14 mg/m<sup>2</sup>; o 12 mg/m<sup>2</sup>.

Alternativamente, la cantidad de acetato de glatiramer puede estar en el intervalo de 10 a 600 mg/semana; o de 100 a 550 mg/semana; o de 150 a 500 mg/semana; o de 200 a 450 mg/semana; o de 250 a 400 mg/semana; o de 300 a 350 mg/semana; o 300 mg/semana.

50 En otra realización, la cantidad de acetato de glatiramer puede estar en el intervalo de 50 a 150 mg/día; o de 60 a 140 mg/día; o de 70 a 130 mg/día; o de 80 a 120 mg/día; o de 90 a 110 mg/día; o 100 mg/día.

Alternativamente, la cantidad de acetato de glatiramer puede estar en el intervalo de 10 a 80 mg/día; o de 12 a 70 mg/día; o de 14 a 60 mg/día; o de 16 a 50 mg/día; o de 18 a 40 mg/día; o de 19 a 30 mg/día; o 20 mg/día.

En otra realización, la administración periódica del acetato de glatiramer se realiza cada día.

5 En otra realización, la administración periódica del acetato de glatiramer se realiza dos veces al día con una mitad de la cantidad.

En una realización adicional, la administración periódica del acetato de glatiramer se realiza una vez cada 3 a 11 días; o una vez cada 5 a 9 días; o una vez cada 7 días; o una vez cada 24 horas.

10 Para cada régimen de administración del acetato de glatiramer, la mitoxantrona se puede administrar de una vez cada año a una vez cada 5 años; o de una vez cada 2 años a una vez cada 4 años; o una vez cada 3 años. Alternativamente, la mitoxantrona se puede administrar de una vez cada mes a una vez cada 6 meses; o de una vez cada 2 meses a una vez cada 4 meses; o una vez cada 3 meses. En otra alternativa más la mitoxantrona se puede administrar una vez cada 10 a 50 días; o una vez cada 15 a 40 días; o una vez cada 20 a 30 días; o una vez cada 25 días.

15 En una realización adicional, la administración del acetato de glatiramer precede sustancialmente a la administración de la mitoxantrona.

En una realización añadida, la administración de la mitoxantrona precede sustancialmente a la administración del acetato de glatiramer.

20 En una realización, el acetato de glatiramer y la mitoxantrona se pueden administrar durante un periodo de tiempo de al menos 4 días. En una realización adicional, el periodo de tiempo puede ser de 5 días a 5 años; o de 10 días a 3 años; o de 2 semanas a 1 año; o de 1 mes a 6 meses; o de 3 meses a 4 meses. En otra realización más, el acetato de glatiramer y la mitoxantrona se pueden administrar durante toda la vida del sujeto.

25 La administración de la mitoxantrona o el acetato de glatiramer puede ser cada una independientemente por vía oral, nasal, pulmonar, parenteral, intravenosa, intraarticular, transdérmica, intradérmica, subcutánea, tópica, intramuscular, rectal, intratecal, intraocular, bucal o por alimentación por sonda. Para la mitoxantrona, la vía de administración preferida es la intravenosa. La vía de administración preferida para el acetato de glatiramer es la subcutánea o la oral. Un experto en la técnica reconocerá que pueden ser necesarias dosis mayores que el extremo del intervalo para la administración oral.

30 En una realización, la administración del acetato de glatiramer puede ser subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, intraocular u oral y la administración de la mitoxantrona puede ser intravenosa. En otra realización, la administración del acetato de glatiramer puede ser subcutánea y la administración de la mitoxantrona puede ser intravenosa.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad de acetato de glatiramer y una cantidad de mitoxantrona, en donde las cantidades cuando se consideran juntas son eficaces para aliviar un síntoma de una forma de esclerosis múltiple en un sujeto.

35 En una realización de la composición farmacéutica, cada una de la cantidad de acetato de glatiramer cuando se considera sola y la cantidad de mitoxantrona cuando se considera sola, es eficaz para aliviar el síntoma de la esclerosis múltiple.

40 En otra realización de la composición farmacéutica, la cantidad de acetato de glatiramer cuando se considera sola, o la cantidad de mitoxantrona cuando se considera sola, o cada una de dichas cantidades cuando se considera sola, no son eficaces para aliviar el síntoma de la esclerosis múltiple.

En una realización de la composición farmacéutica, la cantidad de acetato de glatiramer puede estar en el intervalo de 10 a 600 mg; o de 100 a 550 mg; o de 150 a 500 mg; o de 200 a 450 mg; o de 250 a 400 mg; o de 300 a 350 mg; o 300 mg.

45 En una realización adicional de la composición farmacéutica, la cantidad de acetato de glatiramer puede estar en el intervalo de 10 a 80 mg; o de 12 a 70 mg; o de 14 a 60 mg; o de 16 a 50 mg; o de 18 a 40 mg; o de 19 a 30 mg; o 20 mg.

Alternativamente, la cantidad de acetato de glatiramer en la composición farmacéutica puede estar en el intervalo de 50 a 150 mg; o de 60 a 140 mg; o de 70 a 130 mg; o de 80 a 120 mg; o de 90 a 110 mg; o 100 mg.

50 Para cada cantidad de acetato de glatiramer en la composición farmacéutica, la cantidad de mitoxantrona en la composición farmacéutica puede ser 1-30 mg/m<sup>2</sup>; o 3-25 mg/m<sup>2</sup>; o 5-20 mg/m<sup>2</sup>; o 7-17 mg/m<sup>2</sup>; o 9-15 mg/m<sup>2</sup>; o 10-14 mg/m<sup>2</sup>; o 12 mg/m<sup>2</sup>.

La presente invención también proporciona un envase que comprende

i) una primera composición farmacéutica que comprende una cantidad de acetato de glatiramer y un vehículo farmacéuticamente aceptable;

5 ii) una segunda composición farmacéutica que comprende una cantidad de mitoxantrona y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

iii) instrucciones para el uso de la primera y la segunda composiciones farmacéuticas juntas para aliviar un síntoma de una forma de esclerosis múltiple en un sujeto.

En una realización del envase, la cantidad de acetato de glatiramer puede estar en el intervalo de 10 a 600 mg; o de 100 a 550 mg; o de 150 a 500 mg; o de 200 a 450 mg; o de 250 a 400 mg; o de 300 a 350 mg; o 300 mg.

10 En otra realización del envase, la cantidad de acetato de glatiramer puede estar en el intervalo de 10 a 80 mg; o de 12 a 70 mg; o de 14 a 60 mg; o de 16 a 50 mg; o de 18 a 40 mg; o de 19 a 30 mg; o 20 mg.

Alternativamente, la cantidad de acetato de glatiramer en el envase puede estar en el intervalo de 50 a 150 mg; o de 60 a 140 mg; o de 70 a 130 mg; o de 80 a 120 mg; o de 90 a 110 mg; o 100 mg.

15 Para cada cantidad de acetato de glatiramer en el envase, la cantidad de mitoxantrona en el envase puede ser 1-30 mg/m<sup>2</sup>; o 3-25 mg/m<sup>2</sup>; o 5-20 mg/m<sup>2</sup>; o 7-17 mg/m<sup>2</sup>; o 9-15 mg/m<sup>2</sup>; o 10-14 mg/m<sup>2</sup>; o 12 mg/m<sup>2</sup>.

La presente invención proporciona además una combinación farmacéutica que comprende formas farmacéuticas separadas de una cantidad de acetato de glatiramer y una cantidad de mitoxantrona, cuya combinación es útil para aliviar un síntoma de una forma de esclerosis múltiple en un sujeto.

20 En una realización de la combinación farmacéutica, cada una de la cantidad de acetato de glatiramer cuando se considera sola y la cantidad de mitoxantrona cuando se considera sola, es eficaz para aliviar el síntoma de la esclerosis múltiple.

En una realización adicional de la combinación farmacéutica, la cantidad de acetato de glatiramer cuando se considera sola, la cantidad de mitoxantrona cuando se considera sola, o cada una de dichas cantidades cuando se considera sola, no son eficaces para aliviar el síntoma de la esclerosis múltiple.

25 En una realización adicional, la combinación farmacéutica puede ser para el uso simultáneo, separado o secuencial para tratar la forma de esclerosis múltiple en un sujeto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, píldoras, comprimidos, polvos, gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (que usan una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o como enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del compuesto o compuestos activos.

35 En las formas farmacéuticas sólidas de la invención para la administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el o los principios activos se mezclan con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: cargas o diluyentes, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, fosfato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos, y carbonato sódico; agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternarios; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden comprender también agentes de tamponamiento. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

45 Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral de los principios activos incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del o de los principios activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicoles, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuate, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso y sorbitán, y mezclas de los mismos.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitol y sorbitán polioxietilénico, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

5 Las composiciones farmacéuticas, en particular las que comprenden acetato de glatiramer, también pueden incluir adyuvantes o vehículos para seres humanos conocidos por los expertos en la técnica. Dichos adyuvantes incluyen adyuvante completo de Freund y adyuvante incompleto de Freund. Las composiciones también pueden comprender agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumes y agentes conservantes.

10 El acetato de glatiramer se puede formular en composiciones farmacéuticas con vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agua o disolución salina, y se puede formular en gotas oculares. El acetato de glatiramer también se puede formular en sistemas de suministro, tales como sistemas de matriz.

Esta invención se entenderá mejor a partir de los siguientes detalles experimentales.

#### Detalles experimentales

##### Ejemplo 1: Ensayo clínico de la esclerosis múltiple

15 El objetivo primario del ensayo es determinar si la inmunosupresión a corto plazo con mitoxantrona (Novantrone®) seguido de tratamiento crónico con acetato de glatiramer (Copaxone®) en comparación con el tratamiento con Copaxone® durante el mismo periodo de tiempo sin inmunosupresión con mitoxantrona (Novantrone®) es tolerado bien y es seguro en pacientes con formas recurrentes de EM, determinado por parámetros clínicos, de laboratorio y de imágenes de resonancia magnética (RM). Los criterios de valoración primarios son la tolerabilidad y seguridad  
20 medidas por evaluaciones de laboratorio e incidencia de acontecimientos adversos. El objetivo secundario es determinar si la inmunosupresión a corto plazo con Novantrone® como una terapia de inducción acelera el inicio y potencia la eficacia del tratamiento con Copaxone® en pacientes con formas recurrentes de EM en 15 meses de tratamiento basándose en la RM y la evaluación clínica.

25 El diseño de este ensayo es un estudio de seguridad y tolerabilidad, de dos ramas, aleatorizado, multicéntrico de inducción de inmunosupresión sin enmascaramiento, con 3 tratamientos mensuales con Novantrone® seguido de tratamiento crónico con Copaxone® frente al tratamiento crónico con Copaxone® solo en pacientes con formas recurrentes de EM. No se usa enmascaramiento de la inducción. Un examinador que desconoce el tratamiento determina la Escala ampliada de estado de discapacidad (EDSS) y la Escala funcional compuesta de esclerosis múltiple (MSFC). Una rama de tratamiento (Grupo M-GA) recibe una infusión intravenosa (IV) corta (5 a 15 min) de  
30 12 mg/m<sup>2</sup> de Novantrone® los meses 0, 1 y 2, e inyecciones subcutáneas diarias de 20 mg de Copaxone® dos semanas después de la última infusión programada de Novantrone®. El tratamiento con Copaxone® continua durante 12,5 meses durante un periodo de tratamiento total de quince (15) meses. La otra rama de tratamiento (Grupo GA) recibe inyecciones diarias de 20 mg de Copaxone® durante un periodo de quince (15) meses, pero sin Novantrone®. Las pacientes fértiles también se someten a unan prueba de embarazo en suero en la selección y  
35 antes de cada infusión.

Se asignan aleatoriamente de forma igualitaria 40 pacientes en dos grupos: 20 pacientes en el grupo M-GA (Novantrone® seguido de Copaxone®) y 20 pacientes en el grupo GA (Copaxone® solo). Los pacientes en el grupo M-GA que no son capaces de completar la fase de inducción se retiran y se sustituyen. Los que se retiran del grupo GA durante los tres primeros meses también se sustituyen.

40 Los criterios de inclusión de los participantes son los siguientes: 1) pacientes hombres o mujeres de 18 a 55 años de edad; 2) pacientes que tienen EM definida determinada por el criterio de McDonald (*Ann Neurol.*, July 2001) con evolución de la enfermedad recurrente; 3) pacientes que tienen EDSS 0,0 - 6,5 (inclusive); 4) pacientes que tienen 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en T1 pero como máximo 15 lesiones realizadas con gadolinio.

45 Los criterios de exclusión de los participantes incluyen los siguientes: 1) pacientes tratados alguna vez con GA o mitoxantrona; 2) pacientes tratados con interferones o inmunoglobulinas IV (IVIg) en las 4 semanas previas antes de las consultas de selección; 3) pacientes tratados con mitoxantrona o azatioprina en los 6 meses previos a las consultas de selección; 4) pacientes tratados alguna vez con ciclofosfamida, irradiación linfode total (TLI) o cladribina para inyección o antracenedionas o antraciclina, o antes de radioterapia del mediastino; 5) pacientes tratados con esteroides IV u orales en el plazo de 30 días de la RM inicial; 6) pacientes que están embarazadas o lactantes en la consulta de selección; 7) pacientes que tienen la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 50%; 8) pacientes que usan catéteres o catéteres Foley; 9) pacientes que tienen cualquier otra enfermedad médica sistémica importante conocida que puede confundir la evaluación de los resultados del estudio tal como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), mielopatía cervical espondilítica, sífilis, arteritis, síndrome cerebelar (es decir, debido a heredodegeneración), deficiencia de B12/folato, enfermedad de Lyme, o mielopatía asociada al virus linfotrópico humano de tipo 1 (HTLV-1); 10) pacientes con deficiencia inmunitaria y otra afección médica que podría impedir el  
55 tratamiento con mitoxantrona o GA; 11) análisis de sangre de detección anormales que superan cualquiera de los siguientes límites: Alanina transaminasa (ALT) - el doble del límite superior de la normalidad (normal = 4-36 U/l) (se puede repetir una vez); Aspartato transaminasa (AST) - el doble del límite superior de la normalidad (normal = 0-35

U/L) (se puede repetir una vez), recuentos basales de neutrófilos  $< 1500 /\text{mm}^3$ , recuento total de leucocitos:  $< 2300 /\text{mm}^3$ , recuento de plaquetas:  $< 80.000 /\text{mm}^3$ , creatinina:  $> 1,5 \text{ mg/dl}$ ; tiempo de protrombina:  $> 150\%$  el límite superior de la normalidad (normal = 11,0 - 12,5 s.); 12) pacientes que tienen cualquier afección médica o psiquiátrica que harían al paciente inadecuado para esta investigación, determinado por el investigador.

- 5 La seguridad primaria se mide por: 1) Seguimiento de la inmunosupresión y la toxicidad del fármaco: recuento sanguíneo completo (CBC) con diferencial, recuento absoluto de linfocitos (ALC), recuento absoluto de neutrófilos (ANC), recuento de plaquetas (PLT), AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, glucosa, panel de electrolitos, radiografía de tórax (RXT) y análisis de orina; 2) Seguimiento de la toxicidad cardíaca: electrocardiograma (ECG) (realizado en la selección) y adquisición sincronizada múltiple (MUGA) para FEVI (realizado en la primera consulta de dosis de pre-inducción, mes 2,5 y mes 15).

Se midieron los siguientes parámetros secundarios de seguridad y eficacia por RM (en la selección y los meses 6, 9, 12 y 15): 1) número de lesiones realizadas con gadolinio; 2) volumen de las lesiones realizadas con gadolinio; 3) volumen de la lesión ponderada en T2 total; 4) volumen de la lesión ponderada en T1 total; 5) cambio en el volumen del parénquima cerebral evaluado por la relación de capacidad cerebral intracraneal (BICCR); 6) proporción de lesiones que evolucionan en agujeros negros  $> 6$  meses después de su aparición en la RM; 7) atrofia (pérdida de volumen) asociada con lesiones  $> 6$  meses después de su aparición en la RM; 8) carga global de enfermedad usando un procedimiento de mediciones combinadas semiautomáticas; 9) cambio en la MTR media global y para zonas seleccionadas. Los resultados de eficacia clínica secundarios se miden por lo siguiente: 1) tasa de recaída (número medio de recaídas confirmadas en 15 meses); 2) proporción de pacientes sin recaídas; 3) tiempo para la primera recaída; 4) cambio en la MSFC realizada en la primera consulta de inducción (valor inicial), después de inducción (mes 3) y en cada consulta de seguimiento; 5) cambio en la EDSS: análisis del "área bajo la curva" (AUC) y proporción con progresión confirmada (cambio de 1,0 en la EDSS en el grupo con EDSS inicial  $\leq 5,0$ , o cambio de 0,5 en la EDSS en el grupo con EDSS 5,5-6,5, que dura al menos 3 meses); 6) cambios en las escalas de rendimiento, etapas de la enfermedad determinadas por el paciente (PDDS), calidad de vida (SF-36®) y escala modificada del impacto de la fatiga (MFIS) (realizada en la primera consulta de inducción (valor inicial), después de inducción (mes 3), los meses 6, 9, 12 y 15). Una recaída se define como la aparición o reaparición de una o más anomalías neurológicas que persisten durante al menos 48 h y que se producen 30 días o más después de la última recaída confirmada. Una recaída se confirma solo cuando los síntomas del paciente están acompañados de cambios objetivos del examen neurológico de acuerdo con un aumento de al menos 0,5 de escala en la EDSS, dos puntos en uno de los siete sistemas funcionales o un punto en dos o más de los sistemas funcionales (FS). Un cambio en la puntuación de función de intestino/vejiga o cognitiva no es el único responsable de los cambios en las puntuaciones de la EDSS o la FS. Se excluyen los acontecimientos asociados con fiebre.

La evaluación de la potencia estadística de este estudio se basa en las diferencias esperadas entre las dos ramas del estudio en el número total de lesiones realizadas. Se usan los siguientes supuestos subyacentes: 1) el criterio de valoración de la eficacia es el número total de lesiones realizadas medidas los meses 12 y 15; 2) para maximizar el tamaño del efecto y controlar la variabilidad, solo son seleccionables para el estudio los pacientes con lesiones activas en la RM con como máximo 15 lesiones en la selección; 3) la tasa esperada de lesiones realizadas en una población activa no tratada es 3,68/barrido; 4) el número esperado de lesiones realizadas de pacientes individuales no tratados se obtiene de una distribución de Poisson con una tasa de  $\lambda_i$  ( $i=1, 2, \dots, n$ ) cuando esta tasa del paciente individual  $\lambda_i$  procede de una distribución Gamma con  $2/q=S_i/n$  y  $r=0,5$ ; 5) Se usa el nivel alfa bilateral de 5% para determinar la significación estadística; 6) el modelo de análisis usa la regresión de Poisson de cuasi-verosimilitud (sobredisperso) (SAS®PROC GENMOD) con una variable "offset" basada en el logaritmo de la exposición; 7) el efecto del tratamiento del grupo tratado solo con Copaxone® se supone que es 50%; 8) para un nivel de alfa bilateral de 5% y un efecto de tratamiento de 85% en el grupo de inducción, un total de 20 pacientes por grupo da una potencia de 75,2%; 9) para un nivel de alfa bilateral de 5% y un efecto de tratamiento de 90% en el grupo de inducción, un total de 20 pacientes por grupos da una potencia de 90,1%.

La metodología estadística para evaluar la seguridad y tolerabilidad, que se realiza para el grupo con intención de tratar (ITT), incluye lo siguiente: 1) acontecimientos adversos: la incidencia y la frecuencia de acontecimientos adversos se resume y presenta de acuerdo con el diccionario aceptado para registro. Los datos se tabulan por grupo de tratamiento, género, gravedad máxima, resultado máximo, máxima acción tomada y máxima relación con el fármaco ensayado. Se listan y discuten individualmente cualquier acontecimiento adverso grave y las hospitalizaciones; 2) pruebas analíticas: los recuentos de frecuencia y listados de datos de pruebas analíticas fuera del intervalo normal se presentan en cada consulta por grupo de tratamiento. También se presentan los estadísticos descriptivos así como los cambios respecto a los valores iniciales por grupo de estudio, en cada consulta programada. También se proporciona el análisis de la variación desde los valores iniciales al último valor observado. También se presentan los listados de las mediciones de las anomalías de las pruebas analíticas potencialmente clínicamente significativas por grupo de estudio; 3) toxicidad cardíaca: los recuentos de frecuencia y listados de datos de anomalías medidas por ECG y MUGA para la FEVI se presentan por grupo de tratamiento y consulta; 4) Signos vitales: los recuentos de frecuencia y listados de datos de mediciones de signos vitales potencialmente clínicamente significativos se presentan en cada consulta por grupo de tratamiento. Los estadísticos descriptivos, así como los cambios desde los valores iniciales de los signos vitales, también se presentan por grupo de estudio en cada consulta programada; 5) tolerabilidad: el análisis de la tolerabilidad se basa en el porcentaje (%) de sujetos que no consiguen completar el estudio, el porcentaje (%) de sujetos que no consiguen completar el estudio debido a los



acontecimientos adversos, y el porcentaje (%) de sujetos que no consiguen completar el estudio debido a anomalías de pruebas analíticas. El tiempo para la retirada del paciente se presenta por las curvas de Kaplan-Meier. La inferencia estadística se realiza usando el modelo de riesgos proporcionales de Cox para comprar entre la rama de inducción (grupo M-GA) y la rama de GA solo (grupo GA).

- 5 La metodología estadística para evaluar la eficacia se basa en el número de lesiones realizadas. El modelo de análisis usa la regresión de Poisson de cuasi-verosimilitud (sobredisperso) (SAS®PROC GENMOD) con una variable "offset" basada en el logaritmo de la exposición. El recuento de selección se usa como una covariable. El efecto de tratamiento y centro está incluido en el modelo. El término de interacción de tratamiento frente a centro se ensaya usando la prueba de -2 logaritmo del cociente de verosimilitudes. Si el término de interacción no es estadísticamente significativo (es decir, si  $p > 0,05$ ), se excluye del modelo. El análisis estadístico de la RM se realiza de acuerdo con las siguientes etapas: etapa I: el número total de lesiones realizadas contadas en los barridos tomados los meses 12 y 15 se compara entre grupos; etapa II: el número de lesiones realizadas detectadas los meses 6 y 9 se compara entre grupos. Los hallazgos negativos en el análisis de la etapa I no implican necesariamente que la inducción de la mitoxantrona no potenciara el efecto del GA. El ajuste del error de tipo I para comparaciones múltiples se hace de acuerdo con la modificación secuencial hacia arriba de Hochberg para el método de Bonferroni.

La metodología estadística para la tasa de recaídas se determina analizando el número de recaídas a lo largo del periodo de 15 meses de tratamiento, usando la regresión de Poisson como se ha indicado antes. La puntuación de EDSS inicial, número de recaídas 1 año antes, edad y género se incluyen en el modelo como covariables.

- 20 En comparación con el grupo que recibe solo Copaxone®, el grupo que recibe Novantrone® seguido de Copaxone® presentaba un resultado comparable o mayor en las medidas de seguridad primarias y secundarias. La administración de Novantrone® seguido de Copaxone® produce resultados comparables o mayores en las medidas de resultados de eficacia secundarias.

#### Referencias

- 25 Patente de EE.UU. nº 3.849.550, expedida el 19 de noviembre, 1974 (Teitelbaum, et al.).  
 Patente de EE.UU. nº 5.800.808, expedida el 1 de septiembre, 1998 (Konfino, et al.).  
 Patente de EE.UU. nº 5.858.964, expedida el 12 de enero, 1999 (Aharoni, et al.).  
 Patente de EE.UU. nº 5.981.589, expedida el 9 de noviembre, 1999 (Konfino, et al.).  
 Patente de EE.UU. nº 6.048.898, expedida el 11 de abril, 2000 (Konfino, et al.).
- 30 Patente de EE.UU. nº 6.054.430, expedida el 25 de abril, 2000 (Konfino, et al.).  
 Patente de EE.UU. nº 6.214.791, expedida el 10 de abril, 2001 (Arnon, et al.).  
 Patente de EE.UU. nº 6.342.476, expedida el 29 de enero, 2002 (Konfino, et al.).  
 Patente de EE.UU. nº 6.362.161, expedida el 26 de marzo, 2002 (Konfino et al.).
- Chabot and Yong, Interferon- $\beta$ 1b increases IL-10 in a model of T cell - microglia interaction: Relevance to MS, *Neurol.* 2000, 55: 1497-1505.
- Chabot et al., Cytokine production in T lymphocyte-microglia interaction is attenuated by glatiramer acetate: A mechanism for therapeutic efficacy in multiple sclerosis, *Mult. Scler.*, in press.
- Compston, Genetic susceptibility to multiple sclerosis, in *McAlpine's Multiple Sclerosis*, Matthews, B. ed., London: Churchill Livingstone, 1991, 301-319.
- Dal Canto, M.C., and H.L. Lipton. 1977. Multiple sclerosis. Animal model: Theiler's virus infection in mice. *Am. J. Path.* 88:497-500.
- Filippi et al., Glatiramer acetate reduces the proportion of MS lesions evolving into 'black holes', *Neurol.*, 2001, 57:731-733.
- Hafler and Weiner, MS: A CNS and systemic autoimmune disease, *Immunol. Today*, 1989, 10:104-107.

Johnson et al., Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group, *Neurol.*, 1995, 45:1268.

Lampert, Autoimmune and virus-induced demyelinating diseases. A review, *Am. J. Path.*, 1978, 91:176-208.

Martyn, The epidemiology of multiple sclerosis, in McAlpine's Multiple Sclerosis, Matthews, B., ed., London: Churchill Livingstone, 1991, 3-40.

McDonald et al., Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2001, 50:121-127.

Multiple sclerosis: its diagnosis, symptoms, types and stages, 2003 <<http://www.albany.net/~tjc/multiple-sclerosis.html>>.

Olsson, Immunology of multiple sclerosis, *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.*, 1992, 5:195-202.

Parkman, Graft-versus-host Disease, *Ann. Rev. Med.*, 1991, 42: 189-197.

Rodriguez, M. et al. 1987. Theiler's murine encephalomyelitis: a model of demyelination and persistence of virus. *Crit. Rev. Immunol.*, 7:325.

Teitelbaum et al., Suppression of Experimental Allergic Encephalomyelitis by a Synthetic Polypeptide, *Eur. J. Immunol.*, 1971, 1: 242-248.

Teitelbaum et al., Suppression of Experimental Allergic Encephalomyelitis with Basic Polymers, *Eur. J. Immunol.*, 1973, 3: 273-279.

"COPAXONE®" in Physician's Desk Reference, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ, 2003, 3214-3218.

Guidance for Industry. In vivo drug metabolism/drug interaction studies - study design, data analysis, and recommendations for dosing and labeling, U.S. Dept. Health and Human Svcs., FDA, Ctr. for Drug Eval. and Res., Ctr. for Biologics Eval. and Res., Clin. / Pharm., Nov. 1999 <<http://www.fda.gov/cber/gdlns /metabol.pdf>>.

"NOVATRONE®" in Physician's Desk Reference, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ, 2003, 1747, 1749.

## REIVINDICACIONES

- 5 1.- Uso de acetato de glatiramer en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una forma de esclerosis múltiple, que comprende administrar periódicamente a un sujeto una cantidad de acetato de glatiramer y una cantidad de mitoxantrona, en donde las cantidades cuando se consideran juntas son eficaces para aliviar un síntoma de la forma de esclerosis múltiple en el sujeto y de este modo tratar al sujeto.
- 2.- Uso de mitoxantrona en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una forma de esclerosis múltiple, que comprende administrar periódicamente a un sujeto una cantidad de acetato de glatiramer y una cantidad de mitoxantrona, en donde las cantidades cuando se consideran juntas son eficaces para aliviar un síntoma de la forma de esclerosis múltiple en el sujeto y de este modo tratar al sujeto.
- 10 3.- Uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde la forma de esclerosis múltiple es la esclerosis múltiple remitente-recurrente.
- 4.- Uso según la reivindicación 1, 2 ó 3, en donde el sujeto es un ser humano.
- 5.- Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde cada una de la cantidad de acetato de glatiramer cuando se considera sola y la cantidad de mitoxantrona cuando se considera sola, es eficaz para aliviar el síntoma de la forma de esclerosis múltiple.
- 15 6.- Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la cantidad de acetato de glatiramer cuando se considera sola, la cantidad de mitoxantrona cuando se considera sola, o cada una de dichas cantidades cuando se considera sola, no son eficaces para aliviar el síntoma de la forma de esclerosis múltiple.
- 20 7.- Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el síntoma es la frecuencia de recaídas, la frecuencia de la exacerbación clínica o la acumulación de discapacidad física.
- 8.- Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la cantidad de acetato de glatiramer está en el intervalo de 10 a 600 mg/semana.
- 9.- Uso según la reivindicación 8, en donde la cantidad de acetato de glatiramer es 300 mg/semana.
- 25 10.- Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la cantidad de acetato de glatiramer está en el intervalo de 50 a 150 mg/día, preferiblemente 100 mg/día, o en donde la cantidad de acetato de glatiramer está en el intervalo de 10 a 80 mg/día.
- 11.- Uso según la reivindicación 10, en donde la cantidad de acetato de glatiramer es 20 mg/día.
- 12.- Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la administración periódica del acetato de glatiramer se realiza cada día.
- 30 13.- El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la administración periódica del acetato de glatiramer se realiza dos veces al día con una mitad de la cantidad.
- 14.- Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la administración periódica del acetato de glatiramer se realiza una vez cada 5 a 9 días.
- 35 15.- Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la administración del acetato de glatiramer precede sustancialmente a la administración de la mitoxantrona.
- 16.- Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la administración de la mitoxantrona precede sustancialmente a la administración del acetato de glatiramer.
- 40 17.- Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde la administración del acetato de glatiramer se realiza por vía subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, intraocular u oral y la administración de la mitoxantrona se realiza por vía intravenosa.
- 18.- Uso según la reivindicación 17, en donde la administración del acetato de glatiramer se realiza por vía subcutánea y la administración de la mitoxantrona se realiza por vía intravenosa.
- 19.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o 16-18, en donde la administración del acetato de glatiramer se realiza diariamente por inyección subcutánea dos semanas después de la última administración de mitoxantrona.
- 45 20.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de acetato de glatiramer y una cantidad de mitoxantrona, en donde las cantidades cuando se consideran juntas son eficaces para aliviar un síntoma de una forma de esclerosis múltiple en un sujeto.
- 21.- La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en donde cada una de la cantidad de acetato de

glatiramer cuando se considera sola y la cantidad de mitoxantrona cuando se considera sola, es eficaz para aliviar el síntoma de la esclerosis múltiple.

5 22.- La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en donde la cantidad de acetato de glatiramer cuando se considera sola o la cantidad de mitoxantrona cuando se considera sola, o cada una de dichas cantidades cuando se considera sola, no son eficaces para aliviar el síntoma de la esclerosis múltiple.

23.- Un envase que comprende

i) una primera composición farmacéutica que comprende una cantidad de acetato de glatiramer y un vehículo farmacéuticamente aceptable;

10 ii) una segunda composición farmacéutica que comprende una cantidad de mitoxantrona y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

iii) instrucciones para el uso de la primera y la segunda composiciones farmacéuticas juntas para aliviar un síntoma de una forma de esclerosis múltiple en un sujeto.

24.- El envase de la reivindicación 23, en donde la cantidad de acetato de glatiramer es 300 mg.

25.- El envase de la reivindicación 23, en donde la cantidad de acetato de glatiramer es 20 mg.

15 26.- El envase de la reivindicación 23, 24 ó 25, en donde las instrucciones están de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19.