

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 641**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 31/136 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2019 PCT/CN2019/095396**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2020 WO20011189**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2019 E 19833348 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024 EP 3821887**

54 Título: **Uso de liposomas de mitoxantrona para el tratamiento del linfoma no Hodgkin**

30 Prioridad:

11.07.2018 CN 201810756315

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.10.2024

73 Titular/es:

**CSPC ZHONGQI PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY(SHIJIAZHUANG) CO., LTD.
(100.0%)
No. 226, Huanghe Street Shijiazhuang
Hebei 050035, CN**

72 Inventor/es:

**LI, CHUNLEI;
PENG, YUEYING;
LOU, KUN;
WANG, YAJUAN;
WANG, YUMEI;
CHEN, SHAN;
MENG, ZHIBIN;
XUE, JIANFEI;
YUAN, JING;
LUO, HONGMEI;
YAO, XUEKUN y
WANG, SHIXIA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 980 641 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

Uso de liposomas de mitoxantrona para el tratamiento del linfoma no Hodgkin

Campo técnico

5 Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico). La invención pertenece al campo antitumoral, y se relaciona específicamente con liposomas de mitoxantrona para uso en un método para tratar linfoma en un sujeto que lo necesite, en donde el linfoma es linfoma difuso de células B grandes o linfoma de células T periféricas.

10 Antecedentes de la técnica

1. Antecedentes de la enfermedad

Linfoma maligno (ML) es un término general para un gran grupo de neoplasias malignas complejas del sistema hematopoyético linfoide, dividido en dos categorías: Linfoma de Hodgkin (HL) y linfoma no Hodgkin (NHL).

15 El NHL es un grupo de linfomas proliferativos y malignos de tejido linfoide heterogéneo con diferentes manifestaciones clínicas y respuestas al tratamiento. Los NHL pueden dividirse a su vez en dos categorías: linfomas agresivos y linfomas indolentes de acuerdo con la velocidad de progresión y el grado de malignidad. Los linfomas agresivos incluyen principalmente el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma de Burkitt, linfoma folicular transformado (TFL) y linfoma periférico de células T (PTCL), etc. (Pralatrexate in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results From the Pivotal PROPEL Study, J Clin Oncol, O'Connor et al., 2011, Vol. 29, pp. 1182-1189).

20 La mayoría de los NHL derivan de células B, y el linfoma difuso de células B grandes es el subtipo más común de NHL. En los países europeos y americanos, la incidencia de DLBCL representa aproximadamente 30 % o más de los NHL (The aggressive peripheral T-cell lymphomas, Journal of Am J Hematol, Joe Shapiro et al., 2017, Vol. 92, pp. 706-715. How I treat the peripheral T-cell lymphomas, Journal of BLOOD, Alison J. Moskowitz et al., 2014, Vol. 123, pp. 2636-2644). De acuerdo con las directrices (2016) de tratamiento del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de Estados Unidos, los regímenes de quimioterapia que contienen antraciclinas, como el RCHOP (rituximab-ciclofosfamida + adriamicina + vincristina + prednisona), siguen considerándose regímenes terapéuticos de primera línea para tratar el DLBCL.

30 Aproximadamente un tercio de los casos de DLBCL son refractarios o recidivantes. En la actualidad, como en el caso de la DLBCL recidivante o refractario, existen muchos regímenes para el tratamiento de rescate en la práctica clínica, pero todavía no hay un régimen estándar. Aunque los regímenes de quimioterapia combinada de rescate con ICE (ifosfamida + carboplatino + etopósido), R-ESHAP (rituximab-etopósido + metilprednisolona + citarabina + cisplatino) y similares (Treatment challenges in the management of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma - novel and emerging therapies, Journal of Cancer Management and Research, Mark P Chao et al., 2013, Vol. 5, pp. 251-269) están disponibles, un régimen de monoterapia eficaz es raro. Además, la mayoría de los pacientes con DLBCL recidivante o refractario han sido tratados con regímenes de quimioterapia multilínea. Los pacientes con un estado sistémico deficiente, especialmente con una función de la médula ósea baja, en su mayoría no toleran la continuación de un régimen de quimioterapia combinada multiciclo. Por lo tanto, la monoterapia eficaz es un régimen terapéutico preferido para el DLBCL en recidivante o refractario.

45 Los PTCL son un grupo de enfermedades malignas del sistema linfático originadas a partir de linfocitos T maduros postmíticos, que representan aproximadamente 10-20 % de todos los casos de linfoma no Hodgkin y tienen una mayor incidencia en Asia (The aggressive peripheral T-cell lymphomas, Journal of Am J Hematol, Joe Shapiro et al., 2017, Vol. 92, pp. 706-715. How I treat the peripheral T-cell lymphomas, Journal of Blood, Alison J. Moskowitz et al., 2014, Vol. 123, pp. 2636-2644). Las terapias con base en antraciclinas se utilizan a menudo como regímenes terapéuticos de primera línea para el PTCL, como CHOP (ciclofosfamida + adriamicina + vincristina + prednisona), pero estos regímenes terapéuticos no permiten que los sujetos con PTCL alcancen una remisión sostenida (How I treat the peripheral T-cell lymphomas, Journal of Blood, Alison J. Moskowitz et al., 2014, Vol. 123, pp. 2636-2644). De acuerdo con las directrices de tratamiento de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de Estados Unidos (2016), la quimioterapia con antraciclinas (CHOP) sigue considerándose un régimen terapéutico de primera línea, y las monoterapias recomendadas para tratar el PTCL recidivante/refractario (RR-PTCL), incluido el pralatrexato (Pralatrexate in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results From the Pivotal PROPEL Study, J Clin Oncol, O'Connor et al., 2011, Vol. 29, pp. 1182-1189), romidepsina (Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: pivotal study update demonstrates durable responses, Journal of Hematology&Oncology, Coiffier et al., 2014, Vol 7, pp. 1-9), belinostat (Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study, Journal of Clinical Oncology, O'Connor et al, 2015, Vol. 33, pp. 2492-2499), chidamida (Results from a multicenter, open-label, pivotal phase II study

of chidamide in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma, *Annals of Oncology*, Y. Shi et al., 2015, Vol. 00, pp. 1-6) y otros inhibidores de HDAC se utilizan como tratamientos de segunda línea. Los anteriores inhibidores de la histona deacetilasa (inhibidores de la HDAC) se caracterizan por una baja tasa de remisión global (ORR, sólo aproximadamente 30 %), lo que significa que casi el 70 % de los pacientes que fracasaron en el tratamiento de primera línea no logran beneficiarse del tratamiento con inhibidores de la HDAC. La ORR de cada inhibidor de la HDAC se muestra en la tabla siguiente.

	Pralatrexato	Romidepsina	Belinostat	Chidamida
Criterio de valoración primario: (ORR, %)	27	26	25.8	27.8

2. Comparación de mecanismos

El clorhidrato de mitoxantrona es un fármaco ampliamente utilizado en la práctica clínica en la actualidad, que fue sintetizado por primera vez y demostró tener actividades antitumorales por investigadores estadounidenses en 1979. Se comercializó por primera vez en Estados Unidos y Canadá en 1984, y su fabricación fue aprobada por la Food and Drug Administration estadounidense a finales de 1987. Hasta ahora se ha utilizado en más de 30 países, y se fabricó y comercializó oficialmente en China en febrero de 1991. Las indicaciones aprobadas por la FDA son esclerosis múltiple, cáncer de próstata y leucemia mieloide aguda. Sus ámbitos de aplicación clínica incluyen principalmente el linfoma maligno, cáncer de mama y leucemia mieloide aguda, cáncer de pulmón, melanoma, sarcoma de tejidos blandos, mieloma múltiple, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, tumor testicular, cáncer de ovario y cáncer de cabeza y cuello, contra los que tiene cierta eficacia.

La mitoxantrona es un agente antitumoral perteneciente a la clase de los antibióticos de antraquinona, cuyo principal mecanismo de acción es la intercalación en el ácido desoxirribonucleico a través de enlaces de hidrógeno, lo que provoca entrecruzamientos y roturas de la estructura del ADN. La mitoxantrona puede interferir con el ARN y también es un potente inhibidor de la topoisomerasa II. Tiene un efecto citotóxico tanto en las células cancerosas proliferantes/propagantes como en las no proliferantes/propagantes del cuerpo humano, y es un agente inespecífico del ciclo celular.

Los inhibidores de la HDAC inhiben la proliferación de las células tumorales e inducen la diferenciación celular y (o) la apoptosis por vías como el aumento del grado de acetilación de las histonas en las células y el aumento de los niveles de expresión de genes como el p21. Los inhibidores de la histona desacetilasa se han convertido en un nuevo foco de investigación en la terapia direccionada a tumores, y también se han confirmado sus efectos inhibidores sobre la migración de células tumorales, invasión y metástasis y sus efectos antiangiogénicos tumorales. Los mecanismos de la mitoxantrona como fármaco quimioterápico y el fármaco direccionado inhibidor de HDAC apoyan el tratamiento de PTCL, pero sus mecanismos de acción son diferentes. La eficacia de los fármacos quimioterapéuticos puede mejorarse aumentando la dosificación, mientras que los fármacos direccionados presentan el fenómeno de saturación de la diana, es decir, la eficacia no aumenta necesariamente aumentando la dosificación.

3. Régimen terapéutico

En la técnica anterior, en el tratamiento de DLBCL y PTCL, los regímenes terapéuticos con mitoxantrona son en su mayoría regímenes terapéuticos de combinación de múltiples fármacos.

De acuerdo con las directrices de tratamiento de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) estadounidense (2016), en lo que respecta al régimen terapéutico para el DLBCL, los regímenes combinados que contienen mitoxantrona solo tienen un régimen terapéutico de segunda línea MINE (mesna + ifosfamida + mitoxantrona + etopósido).

Se ha informado de que el linfoma periférico de células T recidivante o resistente al tratamiento en pacientes de edad avanzada (de 70 a 79 años) se trató con el régimen CMD (CPT-11-irinotecán, mitoxantrona [MIT], dexametasona [DEX]) (Phase II study of the irinotecan (CPT-11), mitoxantrone and dexamethasone regimen in elderly patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma, *Journal of Cancer Sci*, Nozomi Niitsu et al., 2007, Vol. 98, pp. 109-112). Un total de 30 pacientes fueron incluidos en el estudio, y la ORR fue del 60 % entre los pacientes que fueron evaluables para la eficacia. La dosificación de mitoxantrona utilizada fue de 8 mg/m², 3 semanas por ciclo durante un total de 6 ciclos. En este estudio, 18 pacientes (60 %) desarrollaron toxicidad hematológica de grado 3-4. 8 pacientes (27 %) desarrollaron neutropenia de grado 4 a pesar del uso de agentes de aumento de leucocitos (G-CSF). 5 pacientes (16.7 %) desarrollaron trombocitopenia de grado 3-4. 2 pacientes (6.7 %) desarrollaron eritropenia de grado 3.

Se ha informado de que se utilizaron 2 ensayos de fase II (Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation,

Journal of Leukemia, P Corradini et al., 2006, Vol. 20, pp. 1533-1538). En el primer ensayo, 32 pacientes recibieron un régimen APO (doxorubicina + vincristina + prednisona) durante 2 ciclos, seguido de un régimen DHAP (cisplatino + citarabina + dexametasona) durante 2 ciclos, y recibieron condicionalmente dosis altas de mitoxantrona (60 mg/m²) combinadas con melfalán (180 mg/m²) tras el autotrasplante de médula ósea. El informe no divulgó qué pacientes eran elegibles para ese régimen de quimioterapia después del trasplante, y el uso de este régimen después del trasplante no podía reflejar la eficacia de la quimioterapia sola. En el segundo ensayo, 30 pacientes recibieron el régimen MACOP (metotrexato + doxorubicina + ciclofosfamida + vincristina + bleomicina) durante 8 semanas, luego recibieron mitoxantrona (8 mg/m²) combinada con citarabina durante 3 días, y condicionalmente recibieron carmustina combinada con etopósido después del autotrasplante de médula ósea. Antes de recibir el autotrasplante de médula ósea, de los 62 pacientes (dos ensayos se agruparon para las estadísticas y no se contabilizaron individualmente para la eficacia), 35 (56 %) lograron CR, 10 (16 %) lograron PR y 15 (24 %) mostraron PD. Sin embargo, la referencia no divulgó la eficacia de los dos ensayos individualmente, y la eficacia individual del ensayo 2 no fue divulgada. Incluso si se divulgara, no se podría mostrar la eficacia individual de este último debido a que al principio se recibió MACOP durante 8 semanas y luego se recibió mitoxantrona combinada con citarabina durante 3 días.

También se ha informado de que todos los pacientes recibieron el tratamiento de primera línea con antraciclinas y 4 sujetos en el tratamiento de segunda línea recibieron un régimen de quimioterapia combinada que contenía mitoxantrona (mitoxantrona + citarabina + etopósido + prednisona) (High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphomas, Journal of Bone Marrow Transplantation, AK Blystad et al., 2001, Vol. 27, pp. 711-716). Sin embargo, no se informó de la dosificación utilizada, el periodo y la evaluación de la eficacia tras el uso del régimen de quimioterapia. La eficacia de este régimen de quimioterapia en el linfoma periférico de células T no puede juzgarse a partir de la referencia.

4. Liposomas de mitoxantrona

La preparación liposomal de mitoxantrona utilizada en esta solicitud de patente se obtiene mediante una optimización adicional de la solicitud de patente china 200610102339.8 presentada el 29 de diciembre de 2006 y la solicitud PCT WO2008/080367 A1 presentada el 29 de diciembre de 2007.

El documento CN 103 622 909 A se relaciona con composiciones liposomales oncoterapéuticas compuestas de fosfolípido, de colesterol y de mitoxantrona para uso en el tratamiento del linfoma no Hodgkin. En resumen, en cuanto al tratamiento de DLBCL y PTCL, el régimen terapéutico actual de combinación de múltiples fármacos no es satisfactorio en cuanto a aspectos como la eficacia y tolerabilidad. Sigue habiendo una necesidad urgente en la técnica de un agente terapéutico con eficacia y tolerabilidad mejoradas.

Resumen de la invención

El preparado farmacéutico liposomal de acuerdo con la presente invención tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 30-80 nm, y comprende mitoxantrona como principio activo, en donde la mitoxantrona y el contraión multivalente dentro de los liposomas forman un precipitado poco soluble, y contiene un fosfolípido con una T_m superior a la temperatura corporal en la bicapa fosfolipídica, de modo que la temperatura de transición de fase de los liposomas es superior a la temperatura corporal. Preferiblemente, el fosfolípido es fosfatidilcolina, fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), fosfatidilcolina de yema de huevo hidrogenada, dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) o distearoilfosfatidilcolina (DSPC) o cualquier combinación de los mismos. La temperatura corporal normal del cuerpo humano es generalmente de 36-38 ° C, por ejemplo, el valor típico es de 37 ° C. La temperatura corporal varía en función de factores como edad, sexo, día y noche, estado de ánimo y lugar de medición.

En la preparación farmacéutica liposomal, el fosfolípido con una T_m superior a la temperatura corporal en la bicapa fosfolipídica representa aproximadamente 50-100 mol/mol %, preferiblemente aproximadamente 55-95 mol/mol %, más preferiblemente aproximadamente 60-90 mol/mol % en relación con el contenido total de fosfolípidos.

En la preparación farmacéutica liposomal, la bicapa fosfolipídica contiene opcionalmente otros fosfolípidos, por ejemplo, fosfolípidos con un valor T_m no superior a la temperatura corporal, como la dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC) y similares.

La preparación farmacéutica liposomal contiene opcionalmente colesterol en una cantidad de 2-60 mol/mol %, tal como 5-55 mol/mol %, especialmente 10-50 mol/mol %, particularmente 15-45 mol/mol %, más particularmente 20-40 mol/mol % en relación con los moles totales de cada componente de los liposomas.

La preparación farmacéutica liposomal puede contener opcionalmente otros excipientes, por ejemplo excipientes que modifiquen aún más las características superficiales de los liposomas, como sustancias lipídicas modificadas con polímeros hidrofílicos, que pueden seleccionarse, por ejemplo, entre distearoilfosfatidiletanolamina modificado con polietilenglicol (DSPE-PEG) distearoilfosfatidilglicerol modificado con polietilenglicol (DSPG-PEG), colesterol modificado con polietilenglicol (chol-PEG), distearoilfosfatidiletanolamina modificada con povidona (DSPE-PVP), distearoilfosfatidilglicerol modificado con

polietilenglicol (DSPG-PVP) o colesterol modificado con polietilenglicol (chol-PVP) o combinaciones de los mismos, preferentemente en una cantidad del 0.1-20 mol/mol %, como 0.3-18 mol/mol %, 0.5-15 mol/mol %, 0.8-12 mol/mol %, 1-10 mol/mol %, 2-8 mol/mol %, 2.5-7 mol/mol %, o 3-6 mol/mol % y similares en relación con fosfolípidos, sobre una base molar.

5 La preparación farmacéutica liposomal tiene un tamaño de partícula de 35-75 nm, preferiblemente 40-70 nm, especialmente 40-60 nm.

10 La preparación farmacéutica liposomal contiene fosfatidilcolina de soja hidrogenada, colesterol y distearoilfosfatidiletanolamina modificada con polietilenglicol en una proporción de masa de 3:1:1, preferiblemente, la distearoilfosfatidiletanolamina modificada con polietilenglicol es distearoilfosfatidiletanolamina modificada con polietilenglicol 2000.

La preparación farmacéutica liposomal contiene un ingrediente farmacéutico activo, preferiblemente un fármaco iónico multivalente.

15 En la preparación farmacéutica liposomal, el ingrediente farmacéutico activo tiene dos o más grupos disociables con una constante de disociación pKa entre 4.5-9.5, preferiblemente entre 5.0-9.5, más preferiblemente entre 5.5-9.5, de manera particular preferiblemente entre 6.0-9.0, especialmente entre 6.5-9.0.

En la preparación farmacéutica liposomal, el fármaco iónico multivalente es la mitoxantrona.

En la preparación farmacéutica liposomal, por el peso total de la preparación farmacéutica, el contenido del fármaco es 0.1-50 % por peso, preferentemente 0.5-40 % por peso, más preferentemente 1-35 % por peso, particularmente de manera preferida 3-30 % por peso, o 5-25 % por peso, u 8-20 % por peso.

20 La preparación farmacéutica liposomal contiene opcionalmente uno o más ingredientes farmacéuticos, y/o portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 En la preparación farmacéutica liposomal, los liposomas contienen un contraión, preferentemente un contraión multivalente, por ejemplo un radical de ácido orgánico, como el radical de un ácido orgánico saturado o insaturado seleccionado entre: ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, etc., radical de ácido inorgánico, como sulfato, fosfato o forma ionizada de aminoácido, como cistina, preferentemente citrato, sulfato o fosfato.

En la preparación farmacéutica liposomal, el contraión multivalente tiene dos o más cargas opuestas a la del ingrediente farmacéutico activo.

30 En la preparación farmacéutica liposomal, los liposomas contienen fosfatidilcolina, fosfatidilcolina de soja hidrogenada, fosfatidilcolina de yema de huevo hidrogenada, dipalmitoil fosfatidilcolina o distearoil fosfatidilcolina o una combinación de las mismas.

35 Un método de preparación de la preparación farmacéutica liposomal puede comprender las etapas de: (1) preparar los liposomas a partir de un fosfolípido con una Tm superior a la temperatura corporal y opcionalmente otros fosfolípidos y/o colesterol; y (2) encapsular el fármaco de interés, en particular un fármaco iónico multivalente, dentro del liposoma.

40 La presente invención proporciona una preparación farmacéutica liposomal que comprende liposomas de mitoxantrona que tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 30-80 nm y que comprenden mitoxantrona como ingrediente activo, en donde la mitoxantrona y el contraión multivalente dentro de los liposomas forman un precipitado poco soluble, la bicapa fosfolipídica de los liposomas comprende un fosfolípido con una temperatura de transición de fase (Tm) superior a la temperatura corporal, de modo que la temperatura de transición de fase de los liposomas es superior a la temperatura corporal.

45 Preferiblemente, en la preparación farmacéutica liposomal antes mencionada, el fosfolípido con una Tm superior a la temperatura corporal se selecciona entre fosfatidilcolina, fosfatidilcolina de soja hidrogenada, fosfatidilcolina de yema de huevo hidrogenada, dipalmitoil fosfatidilcolina, distearoil fosfatidilcolina y cualquier combinación de los mismos; y/o los liposomas tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 35-75 nm, preferiblemente 40-70 nm, más preferiblemente 40-60 nm, particularmente de manera preferible 60 nm.

50 Preferiblemente, en la preparación farmacéutica liposomal antes mencionada, la bicapa fosfolipídica contiene fosfatidilcolina de soja hidrogenada, colesterol y distearoilfosfatidiletanolamina modificada con polietilenglicol 2000 en una proporción de masa de 3:1:1, y/o los liposomas tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 60 nm, y el contraión es el ion sulfato.

La presente invención proporciona el uso de la preparación farmacéutica liposomal antes mencionada en la preparación de un medicamento para tratar linfoma, en donde el linfoma es linfoma difuso de células B grandes o linfoma periférico de células T.

ES 2 980 641 T3

La presente invención proporciona el uso de la preparación farmacéutica liposomal antes mencionada en la preparación de un medicamento para tratar linfoma, en donde el linfoma es linfoma difuso de células B grandes o linfoma periférico de células T y en donde la preparación farmacéutica liposomal se utiliza como agente terapéutico antitumoral único y no se combina con otros agentes antitumorales.

5 La presente invención proporciona el uso de la preparación farmacéutica liposomal mencionada anteriormente en la preparación de un medicamento para tratar linfoma, en donde la preparación farmacéutica liposomal se utiliza para el tratamiento de segunda línea y posterior del linfoma, preferiblemente para el tratamiento de tercera línea y posterior del linfoma difuso de células B grandes, y para el tratamiento de segunda línea y posterior del linfoma periférico de células T.

10 La presente invención proporciona el uso de la preparación farmacéutica liposomal antes mencionada en la preparación de un medicamento para tratar el linfoma, en donde la frecuencia de administración de la preparación farmacéutica liposomal es una vez cada 1-4 semanas, preferiblemente una vez cada 3-4 semanas, y aún más preferiblemente una vez cada 4 semanas.

15 La presente invención proporciona el uso de la preparación farmacéutica liposomal mencionada anteriormente en la preparación de un medicamento para tratar el linfoma, en donde la dosificación de administración de la preparación farmacéutica liposomal es de 6-30 mg/m², preferiblemente 14-24 mg/m².

20 La presente invención proporciona el uso de la preparación farmacéutica liposomal antes mencionada en la preparación de un medicamento para tratar linfoma, en donde el linfoma es linfoma difuso de células B grandes o linfoma periférico de células T y en donde el periodo de administración de la preparación farmacéutica liposomal por goteo es de 30 minutos-120 minutos, preferiblemente 60 minutos -120 minutos, más preferiblemente no menos de 60 minutos, más preferiblemente 60±5 minutos.

25 La presente invención proporciona el uso de la preparación farmacéutica liposomal mencionada anteriormente en la preparación de un medicamento para tratar el linfoma, en donde la dosificación de administración total de la preparación farmacéutica liposomal administrada a cada paciente no es superior a 200 mg/m², preferiblemente no superior a 160 mg/m², y aún más preferiblemente no superior a 140 mg/m².

La presente invención proporciona un método para tratar linfoma con el preparado farmacéutico liposomal mencionado anteriormente, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un preparado farmacéutico liposomal de mitoxantrona, en donde el linfoma es linfoma de células B grandes o linfoma de células T periféricas.

30 De acuerdo con el método para tratar linfomas mencionado anteriormente, en donde el linfoma es un linfoma difuso de células B grandes o un linfoma periférico de células T y en donde la preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona se administra como agente terapéutico antitumoral único sin combinarse con otros agentes antitumorales.

35 De acuerdo con el método para tratar linfomas mencionado anteriormente, en donde el sujeto al menos ha recibido un tratamiento de primera línea. Por ejemplo, el sujeto tiene linfoma difuso de células B grandes y al menos ha recibido un tratamiento de primera línea y/o de segunda línea, o por ejemplo el sujeto tiene linfoma periférico de células T y al menos ha recibido un tratamiento de primera línea.

40 De acuerdo con el método mencionado anteriormente para tratar linfoma, en donde el linfoma es linfoma difuso de células B grandes o linfoma periférico de células T y en donde la preparación farmacéutica liposomal se administra una vez cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas, preferiblemente una vez cada 3-6 semanas, y más preferiblemente una vez cada 4 semanas; y/o la preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona se administra al sujeto 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces, por ejemplo 2, 3, 4 o 5 veces.

45 De acuerdo con el método mencionado para tratar linfomas, en donde el linfoma es un linfoma difuso de células B grandes o un linfoma periférico de células T y en donde la dosificación de administración del preparado farmacéutico liposomal es de 6-30 mg/m², tal como 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 o 30 mg/m², preferiblemente 14-24 mg/m².

50 De acuerdo con el método mencionado anteriormente para tratar linfoma, en donde el linfoma es linfoma difuso de células B grandes o linfoma periférico de células T y en donde la preparación farmacéutica liposomal se administra al sujeto por goteo intravenoso, y el periodo de administración por goteo no es inferior a 30, 40, 45, 50, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 110 o 120 minutos, entre 30 minutos y 120 minutos, preferentemente entre 40 minutos y 80 minutos, entre 60 minutos y 120 minutos, preferentemente no inferior a 60 minutos, más preferentemente 60 minutos.

55 De acuerdo con el método mencionado anteriormente para tratar linfomas, en donde el linfoma es un linfoma difuso de células B grandes o un linfoma periférico de células T y en donde la dosis total del preparado farmacéutico liposomal administrado a cada sujeto (paciente) no es superior a 200 mg/m², preferiblemente no superior a 160 mg/m², y aún más preferiblemente no superior a 140 mg/m².

- De acuerdo con el método mencionado anteriormente para tratar linfoma, en donde el linfoma es linfoma difuso de células B grandes o linfoma periférico de células T y en donde la vía de administración puede seleccionarse entre administración oral, administración por inyección y administración local, preferiblemente administración por inyección; además, la administración por inyección puede seleccionarse entre inyección intravenosa, inyección subcutánea, inyección intramuscular, preferiblemente inyección intravenosa; además, la inyección intravenosa puede seleccionarse entre goteo intravenoso e inyección intravenosa en bolo, preferiblemente goteo intravenoso.
- De acuerdo con el método mencionado anteriormente para tratar linfoma, en donde el linfoma es linfoma difuso de células B grandes o linfoma periférico de células T y en donde la vía de administración es goteo intravenoso. El método comprende diluir los liposomas en inyección de cloruro de sodio o inyección de glucosa, preferentemente en inyección de glucosa; y luego administrar al sujeto; en donde la concentración de la inyección de cloruro de sodio es de 0.5 %-1 %, preferentemente 0.9 %; la concentración de la inyección de glucosa es de 1 %-10 %, preferentemente 5 %.
- De acuerdo con el método mencionado anteriormente para tratar linfoma, en donde el linfoma es linfoma difuso de células B grandes o linfoma periférico de células T y comprende formular el fármaco liposomal en una solución que se puede infundir directamente antes de administrar al sujeto, en donde la concentración de la solución formulada de liposomas que se puede infundir directamente es 0.05 mg/ml - 0.5 mg/ml, preferiblemente 0.08 mg/ml - 0.4 mg/ml, más preferiblemente 0.1 mg/ml - 0.3 mg/ml, más preferiblemente 0.1 mg/ml, 0.15 mg/ml, 0.2 mg/ml, 0.25 mg/ml o 0.3 mg/ml.
- De acuerdo con el método para tratar linfomas mencionado anteriormente, en donde el linfoma es un linfoma difuso de células B grandes o un linfoma periférico de células T y después de 3 o más ciclos de tratamiento (cada ciclo significa que la formulación liposomal del fármaco se administra una vez), se puede conseguir una tasa de remisión global (ORR) mayor que con el inhibidor de HDAC utilizado solo.
- De acuerdo con el método de tratamiento del linfoma mencionado anteriormente, en donde el linfoma es un linfoma difuso de células B grandes o un linfoma periférico de células T y después de 3 o más ciclos de tratamiento, la tasa de remisión global (ORR) del método es de al menos el 30 %, preferiblemente de al menos el 40 %; además, la tasa de remisión global es del 30 %-60 %.
- Entre ellos, el paciente ha experimentado previamente uno, dos o más tratamientos seleccionados entre: CHOP (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona), DICE (dexametasona + ifosfamida + carboplatino + etopósido), Gemox (gemcitabina + oxaliplatino), R-CHOP (rituximab-ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona), EP (etopósido + cisplatino), etopósido, R-CHOP + ibrutinib (rituximab-ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona + ibrutinib), ICE (ifosfamida + carboplatino + etopósido), R-EPOCH (rituximab-etopósido + vincristina + pirarrubicina + ciclofosfamida + prednisona), FC (fluorouracilo + carboplatino), GCP (gemcitabina + ciclofosfamida + dexametasona), CHOP + Mesna (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona + mesna), R-MTX (rituximab-metotrexato), GEMOX + TNF (gemcitabina + oxaliplatino + factor de necrosis tumoral humano), ECOP (etopósido, ciclofosfamida, vincristina, prednisona), CTP (ciclofosfamida + talidomida + prednisona), EPP (etopósido + cisplatino + dexametasona), OB (bleomicina + vincristina), ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina), CDOP (ciclofosfamida + doxorubicina liposomal + vincristina + prednisona), GDP (gemcitabina + cisplatino + dexametasona), DICE + Chidamida (dexametasona + ifosfamida + carboplatino + etopósido + chidamida), R-DA-EPOCH (rituximab-daunorubicina + citarabina-etopósido + vincristina + pirarrubicina + ciclofosfamida + prednisona), GDE (gemcitabina + cisplatino + etopósido), R-GDP (rituximab-gemcitabina + cisplatino + dexametasona), R (rituximab), R-GDE (rituximab-gemcitabina + cisplatino + etopósido).
- La presente invención proporciona una preparación farmacéutica liposomal que comprende liposomas de mitoxantrona que contienen mitoxantrona como principio activo, y en donde la mitoxantrona y el contraión multivalente dentro de los liposomas forman un precipitado poco soluble. La bicapa fosfolípida de los liposomas comprende un fosfolípido con una temperatura de transición de fase (T_m) superior a la temperatura corporal, de modo que la temperatura de transición de fase de los liposomas es superior a la temperatura corporal.
- Los liposomas tienen un tamaño de partícula de unos 30-80 nm, por ejemplo, unos 35-75 nm, preferiblemente 40-70 nm, más preferiblemente 40-60 nm, de manera particular preferiblemente 60 nm.
- En otra realización, el fosfolípido con una T_m superior a la temperatura corporal se selecciona entre fosfatidilcolina, fosfatidilcolina de soja hidrogenada, fosfatidilcolina de yema de huevo hidrogenada, dipalmitoil fosfatidilcolina, distearoil fosfatidilcolina y cualquier combinación de los mismos.
- En otra realización, la bicapa de fosfolípidos contiene fosfatidilcolina de soja hidrogenada, colesterol y distearoilfosfatidiletanolamina modificada con polietilenglicol 2000 en una proporción de masa de 3:1:1, y el contraión es el ion sulfato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar linfoma, en donde el linfoma es linfoma difuso de células B grandes o linfoma periférico de células T, que comprende administrar una preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona, tal como la preparación farmacéutica liposomal descrita en el aspecto anterior de acuerdo con la presente invención a un sujeto que la necesita.

5 En una realización, la administración significa que la preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona se administra como agente terapéutico antitumoral único sin combinarse con otros agentes antitumorales.

En otra realización, el sujeto al menos ha recibido un tratamiento de primera línea. Por ejemplo, el sujeto tiene linfoma difuso de células B grandes y al menos ha recibido un tratamiento de primera línea y/o de segunda línea, o por ejemplo, el sujeto tiene linfoma periférico de células T y al menos ha recibido un tratamiento de primera línea.

En otra realización, el paciente ha experimentado previamente uno, dos o más tratamientos seleccionados entre: CHOP (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona), DICE (dexametasona + ifosfamida + carboplatino + etopósido), Gemox (gemcitabina + oxaliplatino), R-CHOP (rituximab-ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona), EP (etopósido + cisplatino), etopósido, R-CHOP + ibrutinib (rituximab-ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona + ibrutinib), ICE (ifosfamida + carboplatino + etopósido), R-EPOCH (rituximab-etopósido + vincristina + pirarrubicina + ciclofosfamida + prednisona), FC (fluorouracilo + carboplatino), GCP (gemcitabina + ciclofosfamida + dexametasona), CHOP + Mesna (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona + mesna), R-MTX (rituximab-metotrexato), GEMOX + TNF (gemcitabina + oxaliplatino + factor de necrosis tumoral humano), ECOP (etopósido, ciclofosfamida, vincristina, prednisona), CTP (ciclofosfamida + talidomida + prednisona), EPP (etopósido + cisplatino + dexametasona), OB (bleomicina + vincristina), ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina), CDOP (ciclofosfamida + doxorubicina liposomal + vincristina + prednisona), GDP (gemcitabina + cisplatino + dexametasona), DICE + Chidamida (dexametasona + ifosfamida + carboplatino + etopósido + chidamida), R-DA-EPOCH (rituximab-daunorrubicina + citarabina-etopósido + vincristina + pirarrubicina + ciclofosfamida + prednisona), GDE (gemcitabina + cisplatino + etopósido), R-GDP (rituximab-gemcitabina + cisplatino + dexametasona), R (rituximab) y R-GDE (rituximab-gemcitabina + cisplatino + etopósido).

En el método de tratamiento de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, el tratamiento puede realizarse como sigue:

la preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona se administra una vez cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas, preferiblemente una vez cada 3-6 semanas, y aún más preferiblemente una vez cada 4 semanas; y/o

la preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona se administra al sujeto 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces, por ejemplo 2, 3, 4 o 5 veces; y/o

la preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona se administra al sujeto a una dosificación de 6-30 mg/m², tal como 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 o 30 mg/m², preferiblemente 14-24 mg/m².

En una realización, la preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona se administra al sujeto mediante goteo intravenoso, y el periodo de goteo no es inferior a 30, 40, 45, 50, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 110 o 120 minutos, preferiblemente 40-80 minutos, más preferiblemente aproximadamente 60 minutos.

En otra realización, la dosificación total de la preparación farmacéutica liposomal administrada al sujeto no es superior a 200 mg/m², por ejemplo no más de 120, 140, 160, 180 o 200 mg/m², preferiblemente no más de 160 mg/m², y aún más preferiblemente no más de 140 mg/m².

En una realización, el método de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprende administrar al sujeto la preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona 3 o más veces para el tratamiento, y el método consigue una tasa de remisión global (ORR) mayor que el inhibidor de HDAC utilizado solo.

En una realización, el método de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprende administrar al sujeto la preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona 3 o más veces para el tratamiento, y la tasa de remisión global (ORR) del método es al menos del 30 %, preferiblemente al menos del 40 %; además, la tasa de remisión global es del 30 %-60 %.

Ejemplos

50 Ejemplo 1 Preparación de liposomas de mitoxantrona

HSPC, Chol y DSPE-PEG2000 se pesaron en una proporción de masa de 3:1:1 y se disolvieron en etanol al 95 % para obtener una solución clara. La solución etanólica de fosfolípidos se mezcló con una solución de sulfato de amonio 300 mM, se agitó y se hidrató durante 1 hora a 60-65 ° C para obtener liposomas multilamelares heterogéneos. A continuación, se utilizó un microfluidizador para reducir el tamaño de partícula

de los liposomas. La muestra obtenida se diluyó 200 veces con una solución de NaCl al 0.9 % y, a continuación, se detectó con NanoZS. El tamaño promedio de las partículas era de unos 60 nm, y el pico principal se situaba entre 40 nm y 60 nm. Posteriormente, se utilizó un dispositivo de ultrafiltración para eliminar el sulfato de amonio en la fase externa de los liposomas en blanco, y la fase externa se sustituyó por sacarosa 290 mM y glicina 10 mM para formar un gradiente transmembrana de sulfato de amonio. Se añadió una solución de clorhidrato de mitoxantrona (10 mg/mL) a los liposomas en blanco en una proporción lípido:fármaco de 16:1, y el fármaco se cargó a 60-65 ° C. Tras incubar durante aproximadamente 1 hora, se utilizó cromatografía de exclusión en gel para comprobar que la eficacia de encapsulación era de aproximadamente el 100 %. La proporción en peso de HSPC: Chol: DSPE-PEG2000: mitoxantrona fue de 9.58: 3.19: 3.19: 1, y la presión osmótica de la solución de sacarosa y glicina se aproximó al valor fisiológico.

Ejemplo 2 Investigación sobre la estabilidad de los liposomas de mitoxantrona

Los liposomas de mitoxantrona preparados por el método antes mencionado se prepararon en dos muestras a la concentración de 0.1 mg/ml y 0.2 mg/ml utilizando inyección de glucosa al 5 % e inyección de cloruro de sodio al 0.9 % (solución salina normal) como diluyentes y utilizando botellas de infusión de vidrio como recipientes, respectivamente. Los parámetros como el pH de la solución, tamaño promedio de las partículas de los liposomas, concentración del fármaco encapsulado, fosfolípidos, lisolecitina, sustancias relacionadas y el contenido se examinaron a 30 ° C, a 30 ° C en la oscuridad y bajo condiciones de refrigeración a 2-8 ° C en seis puntos temporales de 0 horas, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 24 horas, respectivamente. Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 1-4 a continuación.

Tabla 1-Estabilidad de los liposomas de mitoxantrona diluidos con inyección de glucosa al 5 %, frasco de infusión de vidrio, 0.1 mg/mL

Condicción	Punto de tiempo (h)	pH	Tamaño promedio de las partículas (nm)	Concentración de fármaco encapsulado (mg/mL)	Fosfolípidos (mg/mL)			Lisolecitina (mg/mL)	Sustancia relacionada (%)		Contenido (mg/mL)
					Colesterol	HSPC C16-18	HSPC C18-18		Pureza pico de mitoxantrona	Impureza máxima única	
30° C	0	6.47	63.1	0.085	0.279	0.192	0.669	no detectado	99.82	0.06	0.091
	2	6.45	63.6	0.087	0.286	0.197	0.678	ND	99.85	0.05	0.091
	4	6.46	63.3	0.087	0.289	0.199	0.671	ND	99.86	0.06	0.090
	6	6.46	63.4	0.086	0.289	0.199	0.670	ND	99.89	0.04	0.089
	8	6.47	63.5	0.086	0.291	0.200	0.674	ND	99.90	0.04	0.093
	24	6.48	63.5	0.088	0.287	0.191	0.661	No detectado	99.94	0.03	0.090
	Valor promedio	6.5	63	0.087	0.287	0.196	0.670	N/A	99.88	0.05	0.091
	RS D (%)	0.2	0.3	1.1	1.4	2.0	0.8	N/A	0.1	26.8	1.3
30° C En la oscu	0	6.46	62.9	0.086	0.286	0.197	0.669	no detectado	99.87	0.05	0.091
	2	6.47	63.4	0.087	0.289	0.193	0.675	ND	99.88	0.05	0.091
	4	6.47	63.9	0.086	0.292	0.200	0.686	ND	99.89	0.04	0.091

ES 2 980 641 T3

ríd	6	6.45	62.9	0.088	0.288	0.197	0.665	ND	99.90	0.04	0.092
	8	6.46	63.6	0.086	0.288	0.200	0.678	ND	99.87	0.05	0.091
	24	6.46	64.0	0.088	0.283	0.194	0.675	no detectado	99.94	0.03	0.091
	Valor promedio	6.5	63	0.087	0.288	0.197	0.675	N/A	99.89	0.04	0.091
	RS D (%)	0.1	0.7	1.3	1.0	1.5	1.1	N/A	0.1	19.6	0.5
Refrigerado a 2-8° C	0	6.46	63.8	0.084	0.287	0.192	0.687	no detectado	99.66	0.06	0.091
	2	6.47	62.9	0.088	0.291	0.192	0.683	ND	99.81	0.06	0.091
	4	6.47	63.4	0.087	0.287	0.195	0.672	ND	99.81	0.06	0.091
	6	6.47	63.7	0.088	0.297	0.198	0.682	ND	99.76	0.07	0.091
	8	6.46	62.8	0.087	0.282	0.187	0.681	ND	99.77	0.07	0.092
	24	6.46	63.6	0.087	0.283	0.193	0.686	no detectado	99.84	0.06	0.090
	Valor Valor Valor	6.5	63	0.087	0.288	0.193	0.682	N/A	99.77	0.06	0.091
	RS D	0.1	0.7	1.7	1.8	2.0	0.8	N/A	0.1	8.2	0.8

N/A: No aplicable; ND: No detectado

Tabla 2-Estabilidad de liposomas de mitoxantrona diluidos con cloruro de sodio 0.9 % inyectable, frasco de infusión de vidrio, 0.1 mg/mL

Condicón	Punto de tiempo (h)	pH	Tamaño promedio de las partículas (nm)	Concentración de fármaco encapsulado (mg/mL)	Fosfolípidos (mg/mL)			Lisocitina (mg/mL)	Sustancia relacionada (%)		Contenido (mg/mL)
					Colesterol	HSPC C16-18	HSPC C18-18		Pureza pico de mitoxantrona	Impureza máxima única	
30 °C	0	6.56	62.0	0.088	0.284	0.196	0.694	no detectado	99.82	0.11	0.093
	2	6.57	62.3	0.088	0.287	0.195	0.711	ND	99.80	0.10	0.093
	4	6.56	63.4	0.087	0.291	0.198	0.703	ND	99.84	0.11	0.094
	6	6.58	63.8	0.088	0.287	0.192	0.713	ND	99.85	0.11	0.094
	8	6.57	63.2	0.088	0.289	0.201	0.697	ND	99.82	0.11	0.093
	24	6.55	65.4	0.089	0.287	0.201	0.693	no detectado	99.84	0.10	0.093

ES 2 980 641 T3

	Valor promedio	6.6	63	0.088	0.288	0.197	0.702	N/A	99.83	0.11	0.093
	RSD (%)	0.2	1.9	0.7	0.9	1.7	1.2	N/A	0.1	4.2	0.7
30 °C en la oscuridad	0	6.5 8	61.9	0.088	0.282	0.197	0.681	no detectado	99.84	0.06	0.094
	2	6.5 6	62.1	0.087	0.282	0.200	0.694	ND	99.85	0.06	0.094
	4	6.5 6	63.5	0.089	0.288	0.190	0.702	ND	99.82	0.07	0.093
	6	6.5 9	63.4	0.088	0.289	0.194	0.701	ND	99.85	0.06	0.094
	8	6.5 7	64.3	0.088	0.283	0.192	0.688	ND	99.79	0.10	0.093
	24	6.5 8	66.1	0.088	0.290	0.196	0.700	no detectado	99.81	0.09	0.094
	Valor promedio	6.6	64	0.088	0.286	0.195	0.694	N/A	99.83	0.07	0.093
RSD (%)	0.2	2.4	0.7	1.3	1.8	1.2	N/A	0.1	24.2	0.7	
Refrigerado a 2-8° C	0	6.5 9	61.6	0.089	0.280	0.195	0.694	no detectado	99.83	0.06	0.093
	2	6.6 1	62.7	0.089	0.288	0.204	0.717	ND	99.82	0.07	0.095
	4	6.5 8	62.9	0.087	0.283	0.198	0.702	ND	99.82	0.07	0.094
	6	6.5 8	63.9	0.088	0.283	0.198	0.690	ND	99.83	0.08	0.093
	8	6.6 1	64.0	0.088	0.283	0.196	0.684	ND	99.76	0.12	0.093
	24	6.5 9	63.0	0.088	0.284	0.194	0.680	no detectado	99.82	0.08	0.093
	Valor promedio	6.6	63	0.088	0.284	0.198	0.694	N/A	99.81	0.08	0.093
RSD (%)	0.2	1.4	0.8	0.9	1.8	1.9	N/A	0.1	24.1	0.8	
N/A: No aplicable; ND: No detectado											

Tabla 3-Estabilidad de los liposomas de mitoxantrona diluidos con inyección de glucosa al 5 %, frasco de infusión de vidrio, 0.2 mg/mL

ES 2 980 641 T3

Condic ión	Punt o de tiempo (h)	pH	Tamañ o promedio de las partículas (nm)	Concen tración de fármaco encaps ulado (mg/mL)	Fosfolípidos (mg/mL)			Lisolecit ina (mg/mL)	Sustancia relacionada (%)		Con teni do (mg/mL)
					Coolest erol	HSPC C16-18	HSPC C18-18		Pureza pico de mitoxant rona	Impur eza máxi ma única	
30 °C	0	6.57	63.0	0.182	0.601	0.404	1.445	no detectado	99.87	0.10	0.186
	2	6.57	63.0	0.181	0.603	0.396	1.411	ND	99.86	0.10	0.189
	4	6.56	63.1	0.179	0.595	0.395	1.374	ND	99.85	0.11	0.189
	6	6.59	63.2	0.183	0.586	0.404	1.404	ND	99.85	0.10	0.188
	8	6.59	63.1	0.182	0.592	0.397	1.388	ND	99.85	0.11	0.188
	24	6.58	64.0	0.179	0.581	0.401	1.371	no detectado	99.86	0.10	0.186
	Valor promedio	6.6	63	0.181	0.593	0.399	1.399	N/A	99.86	0.10	0.188
	RS D (%)	0.2	0.6	1.0	1.4	1.0	2.0	N/A	0.1	4.9	0.7
30 °C en la oscuridad	0	6.55	63.3	0.179	0.605	0.398	1.405	no detectado	99.85	0.10	0.186
	2	6.56	63.6	0.180	0.589	0.400	1.392	ND	99.82	0.11	0.186
	4	6.56	63.0	0.181	0.591	0.392	1.396	ND	99.87	0.09	0.185
	6	6.57	62.7	0.181	0.599	0.381	1.387	ND	99.84	0.11	0.185
	8	6.57	63.4	0.181	0.595	0.393	1.414	ND	99.83	0.11	0.187
	24	6.56	63.3	0.179	0.579	0.398	1.347	no detectado	99.84	0.11	0.186
	Valor promedio	6.6	63	0.180	0.593	0.393	1.390	N/A	99.84	0.10	0.186
	RS D (%)	0.1	0.5	0.5	1.5	1.8	1.6	N/A	0.1	6.9	0.4
Refrigerado a 2-8°	0	6.56	63.5	0.182	0.589	0.407	1.394	no detectado	99.85	0.10	0.188
	2	6.56	62.8	0.181	0.594	0.398	1.386	ND	99.85	0.10	0.190
	4	6.55	62.8	0.180	0.598	0.395	1.417	ND	99.84	0.11	0.189
	6	6.57	63.1	0.182	0.580	0.396	1.388	ND	99.85	0.10	0.189
	8	6.56	63.6	0.180	0.585	0.389	1.395	ND	99.78	0.11	0.188
	24	6.56	63.2	0.174	0.580	0.387	1.375	no detectado	99.80	0.10	0.185

ES 2 980 641 T3

C	Valor promedio	6.6	63	0.180	0.588	0.395	1.392	N/A	99.83	0.10	0.188
	RS D (%)	0.1	0.5	1.7	1.2	1.8	1.0	N/A	0.1	2.3	0.9

N/A: No aplicable; ND: No detectado

Tabla 4-Estabilidad de los liposomas de mitoxantrona diluidos con cloruro de sodio 0.9 % inyectable, frasco de infusión de vidrio, 0.2 mg/mL

Condicción	Punto de tiempo (h)	pH	Tamaño promedio de las partículas (nm)	Concentración de fármaco encapsulado (mg/mL)	Fosfolípidos (mg/mL)			Lisolecitina (mg/mL)	Sustancia relacionada (%)		Contenido (mg/mL)
					Coolesterol	HSPC C16-18	HSPC C18-18		Pureza pico de mitoxantrona	Impureza máxima	
30 °C	0	6.58	61.8	0.183	0.568	0.407	1.394	no detectado	99.80	0.06	0.189
	2	6.57	63.1	0.182	0.574	0.411	1.401	ND	99.85	0.06	0.188
	4	6.57	62.9	0.178	0.569	0.404	1.391	ND	99.80	0.08	0.190
	6	6.59	62.6	0.182	0.569	0.405	1.385	ND	99.78	0.12	0.191
	8	6.57	63.3	0.182	0.574	0.412	1.377	ND	99.87	0.08	0.189
	24	6.57	65.3	0.179	0.577	0.392	1.419	no detectado	99.81	0.08	0.191
	Valor promedio	6.6	63	0.181	0.572	0.405	1.395	N/A	99.82	0.08	0.190
	RS	0.1	1.9	1.0	0.6	1.8	1.0	N/A	0.1	29.9	0.6
	D (%)										
30 °C en la oscuridad	0	6.59	62.5	0.178	0.564	0.409	1.385	not detectado	99.85	0.10	0.185
	2	6.58	63.4	0.180	0.568	0.401	1.382	ND	99.84	0.11	0.186
	4	6.56	63.3	0.181	0.570	0.404	1.435	ND	99.84	0.11	0.188
	6	6.55	63.2	0.172	0.572	0.411	1.404	ND	99.83	0.11	0.186
	8	6.57	63.3	0.173	0.570	0.402	1.383	ND	99.83	0.11	0.189

	24	6.58	65.9	0.175	0.579	0.400	1.393	not detected	99.81	0.11	0.189
	Valor promedio	6.6	64	0.176	0.571	0.404	1.397	N/A	99.83	0.11	0.187
	RSD (%)	0.2	1.8	1.9	0.9	1.1	1.4	N/A	0.1	2.5	0.8
Refrigerado a 2-8° C	0	6.55	62.9	0.183	0.579	0.408	1.386	no detectado	99.85	0.06	0.186
	2	6.54	62.1	0.181	0.574	0.421	1.404	ND	99.89	0.06	0.188
	4	6.59	62.3	0.180	0.578	0.406	1.425	ND	99.79	0.11	0.192
	6	6.57	62.0	0.182	0.574	0.405	1.399	ND	99.83	0.11	0.190
	8	6.58	64.6	0.179	0.573	0.401	1.418	ND	99.75	0.19	0.189
	24	6.56	62.5	0.179	0.588	0.400	1.416	no detectado	99.84	0.06	0.190
	Valor promedio	6.6	63	0.181	0.578	0.407	1.408	N/A	99.82	0.10	0.189
RSD (%)	0.3	1.6	0.9	1.0	1.9	1.0	N/A	0.1	54.0	0.9	
N/A: No aplicable; ND: No detectado											

5 Los resultados anteriores muestran que, bajo la misma concentración y la misma condición de almacenamiento, utilizando inyección de glucosa e inyección de cloruro de sodio como diluyentes, los parámetros como el pH de las soluciones obtenidas, concentración del fármaco encapsulado, fosfolípidos, lisolectina, sustancias relacionadas y contenido a lo largo del tiempo no son significativamente diferentes, mientras que los tamaños medios de las partículas de los liposomas de mitoxantrona son significativamente diferentes. Cuando se utiliza la inyección de cloruro de sodio al 0.9 % como diluyente, el tamaño promedio de las partículas de los liposomas de mitoxantrona desde las 0 horas hasta las 24 horas presenta una evidente tendencia al aumento, pero cuando se utiliza la inyección de glucosa al 0.5 % como diluyente, el tamaño promedio de las partículas del fármaco liposomal desde las 0 horas hasta las 24 horas presenta pocos cambios.

10 Además, bajo el mismo diluyente y la misma condición de almacenamiento, no hay diferencias significativas en los parámetros de los liposomas de mitoxantrona con las concentraciones del fármaco de 0.1 mg/ml y 0.2 mg/ml, como el pH de las soluciones, tamaño promedio de las partículas, concentración del fármaco encapsulado, fosfolípidos, lisolectina, sustancias relacionadas y contenido a lo largo del tiempo.

15 Ejemplo 3 Ejemplo de método de administración

Los liposomas de mitoxantrona (especificación: 10 mg/10 ml/vial) obtenidos como se indicó anteriormente se disolvieron en 250 ml de inyección de glucosa al 5 %, y el período de goteo fue de 60 minutos. El goteo intravenoso se llevó a cabo en el antebrazo a un lado, y se adoptó la posición semiacostada durante la administración. Todo el proceso de administración intravenosa fue supervisado por personal clínico.

20 Ejemplo 4 Tratamiento de DLBCL mediante el uso de solo liposomas de mitoxantrona. Criterios de inclusión:

Se realizó un estudio clínico de fase II de liposomas de mitoxantrona para el tratamiento de DLBCL y linfoma periférico de células T/NK. Los criterios de inclusión para este estudio son los siguientes:

ES 2 980 641 T3

- 1) se sometieron voluntariamente a la prueba y firmaron un consentimiento informado;
- 2) entre 18 y 75 años, sin limitación de sexo;
- 3) Puntuación ECOG de 0-2 grados;
- 4) tiempo de supervivencia esperado ≥ 3 meses;
- 5) 5) linfomas no Hodgkin de células B grandes difusas y células T/NK periféricas confirmados por histopatología, en donde los linfomas de células T/NK periféricas se limitan a los siguientes tipos: linfoma periférico de células T (tipo inespecífico), linfoma angioinmunoblástico de células T, linfoma anaplásico sistémico de células T grandes ALK+, linfoma anaplásico sistémico de células T grandes ALK-, linfoma extranodal de células NK/T, de tipo nasal, linfoma de células T asociado a enteropatía, linfoma hepatoesplénico primario de células T $\gamma\delta$ y linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis;
- 6) Pacientes que hayan experimentado al menos un fracaso del tratamiento sistémico o una recidiva en el pasado y no puedan someterse a un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas de sangre periférica;
- 7) existe al menos una lesión medible, y el diámetro largo de una única lesión medible es ≥ 1.5 cm;
- 8) el tumor diana está al menos 4 semanas alejado de la última quimioterapia, radioterapia, terapia biológica, trasplante de células madre u otro tratamiento farmacológico experimental;
- 9) los sujetos en edad fértil aceptan tomar medidas anticonceptivas eficaces durante el ensayo; los resultados de las pruebas de embarazo en sangre de las mujeres son negativos (excepto en caso de infertilidad posmenopáusica o inducida por cirugía);
- 10) el nivel de funcionamiento de los órganos es básicamente normal.

Evaluación de seguridad:

La evaluación de seguridad incluye eventos adversos, examen físico y otras pruebas (rutina de sangre, rutina de orina, bioquímica sanguínea, electrocardiograma, UCG), y retiro anticipado debido a razones de seguridad o tolerancia. Norma de evaluación de seguridad: NCI-CTC4.0.

25 Evaluación de eficacia:

Método de evaluación de eficacia: los pacientes se sometieron a una evaluación tumoral durante el periodo basal, y debían prevalecer los resultados de la tomografía computarizada del lugar del tumor. La evaluación de la eficacia se realizó de acuerdo con las normas del International Workshop Criteria (IWC) for Malignant Lymphoma (2007).

30 Análisis de eficacia:

En este estudio, se analizaron pacientes con DLBCL. Los sujetos recibieron un promedio de 3.0 ± 2.0 ciclos de fármacos para el tratamiento. Los liposomas de mitoxantrona se administraron a una dosificación de 16 mg/m^2 o 20 mg/m^2 una vez cada 28 días. De los 19 pacientes con DLBCL con eficacia evaluable, 10 alcanzaron CR o PR, con una ORR del 52.6 %.

- 35 La ORR del régimen de quimioterapia combinada es de aproximadamente el 60 %-70 % (régimen ICE: la combinación de tres fármacos, es decir, ifosfamida, carboplatino y etopósido tiene una ORR del 66 %; la combinación de cinco fármacos, es decir, rituximab, etopósido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino tiene una ORR del 73 %) (Treatment challenges in the management of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma - novel and emerging therapies, Journal of Cancer Management and Research, Mark P Chao et al., 2013, Vol. 5, pp. 251-269), lo que equivale a la eficacia de los liposomas de mitoxantrona utilizados solos en este ejemplo, y no hay diferencias estadísticas.

La eficacia de los liposomas de mitoxantrona utilizados clínicamente solos para tratar el DLBCL se muestra en detalle en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5 Eficacia de los liposomas de mitoxantrona utilizados clínicamente solos para el tratamiento de DLBCL

No.	Dosificación (mg/m^2)	Número de ciclos de administración	Antecedentes de quimioterapia	Mejor eficacia
1	20	1	CHOP×3 DICE×2 Gemox×4	PR

ES 2 980 641 T3

2	20	5	CHOP×UK	PR
3	16	6	HLX01/R-CHOP× 6	PR
4	16	2	HLX01/ R-CHOP×6 EP×2 etopósido×UK	PD
5	16	4	CHOP×4	PR
6	20	2	R-CHOP+ibrutinib ×5 ICE×2	SD
7	16	2	R-EPOCH×6 DICE×6	SD
8	16	2	R-CHOP×6 FC×UK	PD
9	16	2	R-CHOP×1 CHOP×2 ICE×2 GCP×1 CHOP+ Mesna×1	PD
10	16	2	R-IVITX×2 R-CHOP×6 GEMOX+TNF×4 FC×1	PD
11	16	2	CHOP×6 CHOP×4 ECOP×2 CTP×1 EPP×4 EP×1	PR
12	16	1	OB×3 CHOP×4 ABVD×2	PD
13	16	6	R-CHOP×6	CR
14	16	2	CDOP×7 GDP×1 DICE×4	PR
15	16	1	R-CHOP×6 DICE+ Chidamida× 3	PD
16	16	5	R-CHOP×4 R-DA-EPOCH×4 GDE×4 R-GDP×1 R-GDP×4 R×UK R-GDE×2	PR
17	16	6	CHOP×4 DICE×5 R-NP×3	PR
18	16	1	R-CHOP×4 R-EPOCH×2	PD
19	16	6	CHOP×6 Gemox x3	PR

Nota: el significado de las abreviaturas anteriores es el siguiente:
 CR: remisión completa, definida como la desaparición de todas las evidencias de la enfermedad.
 PR: remisión parcial, definida como una reducción medible de la lesión sin aparición de una nueva lesión.
 PD: progresión de la enfermedad, definida como la aparición de cualquier lesión nueva, o un aumento de ≥ 50 % en comparación con el punto más bajo de la lesión original.
 SD: enfermedad estable, definida como no perteneciente a ninguna de las situaciones.
 Rata de remisión global (ORR) = $(CR+PR)/\text{numero total de casos evaluables} \times 100$ %

Ejemplo 5 Análisis de las reacciones adversas de los liposomas de mitoxantrona utilizados solos para tratar el DLBCL:

Análisis de seguridad:

- 5 Se analizaron las reacciones adversas ocurridas en los sujetos con DLBCL antes mencionados, y la reacción adversa más frecuente fue la toxicidad hematológica.
- 10 En cuanto a la toxicidad hematológica, el 31.4 % de los sujetos desarrollaron leucopenia de grado 3 o superior, el 28.6 % de los sujetos desarrollaron neutropenia de grado 3 o superior y el 5.7 % de los sujetos desarrollaron trombocitopenia de grado 3 o superior. Esto es mucho más bajo que la toxicidad hematológica divulgada en la referencia analizada en los antecedentes de la técnica (Phase II study of the irinotecan (CPT-11), mitoxantrone and dexamethasone regimen in elderly patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma, Journal of Cancer Sci, Nozomi Niitsu et al., 2007, Vol. 98, pp. 109-112) (en este estudio, 18 casos (60 %) desarrollaron toxicidad hematológica de grados 3-4. 8 casos (27 %) desarrollaron neutropenia de grado 4 a pesar del uso de agentes de aumento de leucocitos (G-CSF). 5 casos (16.7 %) desarrollaron trombocitopenia de grado 3-4).
- 15 En cuanto a la toxicidad no hematológica, el 5.7 % de los sujetos desarrollaron hipoalbuminemia de grado 3 o superior, el 5.7 % de los sujetos desarrollaron infecciones pulmonares de grado 3 o superior, el 2.9 % de los sujetos desarrollaron obstrucción intestinal de grado 3 o superior, y el 2.9 % de los sujetos desarrollaron pérdida de apetito de grado 3.

Ejemplo 6 Tratamiento de PTCL con liposomas de mitoxantrona utilizados solos

- 20 Los criterios de inclusión, método de administración y la evaluación de seguridad y eficacia son los mismos que en el Ejemplo 1.
- 25 Los liposomas de mitoxantrona desarrollados por nuestra empresa se consideran un tratamiento de segunda línea para tratar el PTCL. La ORR de este producto en el estudio clínico es del 52.9 %, que es mucho mayor que la de los inhibidores de HDAC incluyendo pralatrexato, romidepsina, belinostat, chidamida y similares actualmente recomendados como tratamientos de segunda línea (los inhibidores de HDAC son preparaciones orales y se administran una vez al día. Todas las ORR son inferiores al 30 %). Los pacientes que logran la remisión en poco tiempo pueden someterse a tiempo a un trasplante de médula ósea.
- 30 Los liposomas de mitoxantrona son inyecciones, que se utilizan en dosificaciones de 14, 16, 20 mg/m² o 24 mg/m², y se administran una vez cada 28 días. Los sujetos de este estudio recibieron un promedio de 3.6 \pm 1.8 ciclos de tratamiento.

La eficacia de los liposomas de mitoxantrona utilizados clínicamente solos para tratar el PTCL se muestra en detalle en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6 Eficacia de los liposomas de mitoxantrona utilizados clínicamente solos para tratar el PTCL

Nº de paciente	Dosificación (mg/m ²)	Número de ciclos de administración	Antecedentes de quimioterapia	Mejor eficacia
1	14	3	CHOEP×3 CHOP×4 DICE×4	CR
2	24	2	Gemcitabina×4 CHOP×4, GDP×2	PD
3	20	6	CHOP+ LASPAR×3 GEMOX×2 Chidamida×2 GEMOX×2	PR

4	20	5	CHOPE×5	PR
5	20	3	CHOPE/GDP×6, Pralatrexato×5	PR
6	20	2	CHOP×4, COP+Lenalidomida×1 D-RPOCH×1 DA-EPOCH×1	NA (retirada)
7	20	6	CHOP×6	PR
8	16	6	CHOP×6 DICE×3 DHAP×1	PR
9	16	2	CHOP×1 EPOCH×6 GDP×6 DICE+ Talidomida×2 Pralatrexato×9	NA (retirada)
10	16	2	CHOPE/GDP×4 DICE×1 CE×4 CTX+VP-16×5 EPOCH×2	SD
11	16	3	CHOP×7	SD
12	16	2	CHOPE×4	SD
13	16	6	CHOP×7	PR
14	16	3	CHOP×4 ECHOP×2	PR
15	16	5	Asparaginasa+CHOP× 2 CHOP×1 Pegaspargasa+CHO×3 CHOP×2	SD
16	16	4	CHOP×1 R-mini-chop ×1 CHOP×1 R-CHOP×4	PR
17	16	1	AEOPP×1 CHOP×4	PD

Nota: entre ellos, los significados de CR, PR, PD, SD, ORR, método de evaluación de la eficacia y norma de evaluación de la eficacia son los descritos en la parte "Nota" de la Tabla 5.

Ejemplo 7 Análisis de las reacciones adversas de los liposomas de mitoxantrona utilizados solos para tratar el PTCL:

5 Se analizaron las reacciones adversas ocurridas en 15 pacientes con PTCL, y la reacción adversa más frecuente fue la toxicidad hematológica.

En cuanto a la toxicidad hematológica, 9 sujetos (60.0 %) desarrollaron leucopenia de grado 3, 3 sujetos (20 %) desarrollaron leucopenia de grado 4; 7 sujetos (46.7 %) desarrollaron neutropenia de grado 3, 1 sujeto (6.7 %) desarrolló neutropenia de grado 4; 1 sujeto desarrolló trombocitopenia de grado 3; 1 sujeto desarrolló reducción de la hemoglobina de grado 3; y 1 sujeto desarrolló eritropenia de grado 3.

10 En cuanto a la toxicidad no hematológica, no se ha producido ninguna toxicidad de grado 3 o superior.

En comparación, aunque las incidencias de toxicidad hematológica de grados 3-4 fueron similares, las incidencias de neutropenia de grado 4 y trombocitopenia de grados 3-4 fueron todas inferiores al régimen CMD informado en la referencia anterior.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona para uso en un método para tratar linfoma en un sujeto que lo necesite, en donde: la preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona comprende liposomas de mitoxantrona,
- 5 los liposomas de mitoxantrona tienen un tamaño de partícula de unos 30-80 nm, y comprenden mitoxantrona como principio activo, en donde la mitoxantrona y el contraión multivalente dentro de los liposomas forman un precipitado poco soluble, la bicapa fosfolipídica de los liposomas comprende un fosfolípido con una temperatura de transición de fase (T_m) superior a la temperatura corporal, de modo que la temperatura de transición de fase de los liposomas es superior a la temperatura corporal;
- 10 el linfoma es un linfoma difuso de células B grandes o un linfoma periférico de células T.
2. La preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el fosfolípido con una T_m superior a la temperatura corporal se selecciona entre fosfatidilcolina, fosfatidilcolina de soja hidrogenada, fosfatidilcolina de yema de huevo hidrogenada, dipalmitoil fosfatidilcolina, distearoil fosfatidilcolina y cualquier combinación de los mismos; y/o los liposomas tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 35-75 nm, preferiblemente 40-70 nm, más preferiblemente 40-60 nm, de manera particular preferiblemente 60 nm.
- 15 3. La preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la bicapa fosfolipídica contiene fosfatidilcolina de soja hidrogenada, colesterol y distearoilfosfatidiletanolamina modificada con polietilenglicol 2000 en una proporción de masa de 3:1:1, y/o los liposomas tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 60 nm, y/o el contraión es ion sulfato.
- 20 4. La preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona se administra como agente terapéutico antitumoral único sin combinarse con otros agentes antitumorales.
- 25 5. La preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el sujeto al menos ha recibido un tratamiento de primera línea, por ejemplo, el sujeto tiene linfoma difuso de células B grandes y al menos ha recibido un tratamiento de primera línea y/o de segunda línea, o por ejemplo el sujeto tiene linfoma periférico de células T y al menos ha recibido un tratamiento de primera línea.
- 30 6. La preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona se administra una vez cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas, preferentemente una vez cada 3-6 semanas, más preferentemente una vez cada 4 semanas; y/o
- la preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona se administra al sujeto 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces, por ejemplo 2, 3, 4 o 5 veces; y/o la preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona se administra al sujeto a una dosificación de 6-30 mg/m², por ejemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 o 30 mg/m², preferiblemente 14-24 mg/m².
- 35 7. La preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la preparación farmacéutica liposomal se administra al sujeto por goteo intravenoso, y el periodo de administración por goteo no es inferior a 30, 40, 45, 50, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 110 o 120 minutos, preferiblemente 40-80 minutos, más preferiblemente 60 minutos.
- 40 8. La preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la dosificación total de la preparación farmacéutica liposomal administrada al sujeto no es superior a 200 mg/m², por ejemplo, no superior a 120, 140, 160, 180 o 200 mg/m², preferiblemente no superior a 160 mg/m², y aún más preferiblemente no superior a 140 mg/m².
- 45 9. La preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la vía de administración se selecciona entre administración oral, administración por inyección y administración local, preferentemente administración por inyección; además, la administración por inyección se selecciona entre inyección intravenosa, inyección subcutánea e inyección intramuscular, preferentemente inyección intravenosa; además, la inyección intravenosa se selecciona entre goteo intravenoso e inyección intravenosa en bolo, preferentemente goteo intravenoso.
- 50 10. La preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la vía de administración es goteo intravenoso, y el método comprende disolver los liposomas de mitoxantrona en inyección de cloruro de sodio o inyección de glucosa, preferentemente en inyección de glucosa, y luego administrar al sujeto; en donde la concentración de la inyección de cloruro de

sodio es de 0.5 %-1 %, preferentemente 0.9 %; la concentración de la inyección de glucosa es de 1 %-10 %, preferentemente 5 %.

- 5 11. La preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el método comprende formular los liposomas de mitoxantrona en una solución que puede infundirse directamente antes de administrar al sujeto, en donde la concentración de la solución formulada de liposomas que puede infundirse directamente es 0.05 mg/ml - 0.5 mg/ml, preferentemente 0.08 mg/ml - 0.4 mg/ml, más preferentemente 0.1 mg/ml - 0.3 mg/ml, más preferentemente 0.1 mg/ml, 0.15 mg/ml, 0.2 mg/ml, 0.25 mg/ml o 0.3 mg/ml.
- 10 12. La preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el método comprende administrar al sujeto la preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona 3 o más veces para el tratamiento, y el método consigue una tasa de remisión global (ORR) mayor que el inhibidor de HDAC utilizado solo.
- 15 13. La preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el método comprende administrar al sujeto la preparación farmacéutica liposomal de mitoxantrona 3 o más veces para el tratamiento, y la tasa de remisión global (ORR) del método es al menos del 30 %, preferiblemente al menos del 40 %; además, la tasa de remisión global es del 30 %-60 %.