

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 452**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2008** **E 08768111 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013** **EP 2155188**

54 Título: **Métodos y composiciones para tratar un cáncer recurrente**

30 Prioridad:

01.06.2007 US 932750 P

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

19.12.2013

73 Titular/es:

ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC (100.0%)
11755 Wilshire Boulevard, Suite 2100
Los Angeles, CA 90025 , US

72 Inventor/es:

DESAI, NEIL, P. y
SOON-SHIONG, PATRICK

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 435 452 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

Métodos y composiciones para tratar un cáncer recurrente

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional de EEUU n.º 60/932.750, presentada el 1 de junio de 2007.

Campo técnico

La presente invención se refiere a composiciones para su uso en un método de tratamiento de un cáncer recurrente, en particular un cáncer de ovario recurrente, que comprende la administración de composiciones que comprenden nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina).

10 **Antecedentes**

15 El cáncer de ovario se forma en los tejidos del ovario (una de una pareja de glándulas reproductoras femeninas en donde se forman los óvulos o huevos). La mayoría de los cánceres de ovario son carcinomas epiteliales ováricos (un cáncer que comienza en las células sobre la superficie del ovario) o tumores de células germinales malignos (un cáncer que comienza en las células de óvulos). Según the National Cancer Institute, le cáncer de ovario es la séptima causa más común del cáncer, calculándose unos 20.180 nuevos casos en 2006, pero es el cuarto más letal, con unas muertes estimadas de 15.310 en 2006.

20 Una posible contribución genética al riesgo de cáncer de ovario viene indicada por la mayor incidencia de este cáncer entre mujeres con una historia familiar, y por la observación de familias poco comunes en las que múltiples miembros de la familia padecen cáncer de ovario, con un patrón compatible con la herencia dominante autosómica de susceptibilidad al cáncer. Posteriormente, estudios formales de familias (análisis de conexiones) han demostrado la existencia de predisposiciones dominantes autosómicas al cáncer de ovario y han conducido a la identificación de varios genes muy penetrantes como causa del riesgo de cáncer heredado en muchas familias propensas al cáncer. Las mutaciones en estos genes son poco comunes en la población general y se calcula que son responsables de no más del 5% al 10% de los casos totales de cáncer de ovario.

25 Aunque existen factores reproductivos, demográficos y de estilo de vida que afectan al riesgo de cáncer de ovario, el mayor factor de riesgo de cáncer de ovario individual es una historia familiar de la enfermedad. Un gran metaanálisis de 15 estudios publicados calcula un cociente de probabilidades ("odds ratio", OR) de 3,1 para el riesgo de cáncer de ovario asociado con al menos un pariente de primer grado con cáncer de ovario.

30 A pesar de los recientes progresos, una quimioterapia inicial o de primera línea no produce remisión en más del 70% de las pacientes con cáncer de ovario. Además, aproximadamente 40-50% de las mujeres que logran una remisión después de una quimioterapia de primera línea sufrirán una recurrencia del cáncer en 3 años. Las pacientes con cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente en general obtienen un mal resultado con las terapias actuales. Preferiblemente, los tratamientos solucionan los defectos de los actuales tratamiento de trasplantes y fármacos, tales como las reacciones de hipersensibilidad debidas al disolvente/tensioactivo en el que se disuelven los fármacos.

35 Muchos agentes antiproliferativos se disuelven en un disolvente/tensioactivo que produce reacciones de hipersensibilidad. Se ha invertido un gran esfuerzo para el desarrollo de profármacos hidrosolubles y derivados de agentes antiproliferativos con un mayor número de grupos hidrófilos para potenciar la solubilidad en agua y, así, obviar la necesidad de utilizar disolventes/tensioactivos potencialmente tóxicos. Otra estrategia para solucionar el problema asociado con la baja solubilidad en agua de los agentes antiproliferativos es el desarrollo de diversas formulaciones, tales como nanopartículas, emulsiones de aceite en agua y liposomas. Por ejemplo, Abraxane® es una composición de nanopartículas de paclitaxel y albúmina. Se han descrito composiciones de nanopartículas de fármacos sustancialmente poco hidrosolubles y sus usos, por ejemplo, en las patentes de EEUU n.º 5.916.596; 6.096.331; 6.749.868; y 6,537,579; solicitud de patente de EEUU publicada n.º US20030199425; y solicitudes PCT publicadas n.º WO98/14174, WO99/00113, WO07/027941 y WO07/027819. La administración de Abraxane® a un paciente con cáncer de ovario recurrente se describe en Mida *et al.*, *Gynecologic Oncology*, 100:437-438 (2006).

40 Se ha descrito la administración de paclitaxel más una quimioterapia basada en platino en mujeres con cáncer de ovario en recaída (The Icon and Ago, *Lancet*, 361:2099-216). Se describen métodos de terapia de combinación para tratar enfermedades proliferativas (tales como el cáncer) en el documento WO 2006/089290 A1, que comprenden una primera terapia que comprende administrar a un individuo una cantidad eficaz de un taxano en una composición de nanopartículas, y una segunda terapia que puede incluir radiación, cirugía, la administración de agentes quimioterapéuticos o sus combinaciones. Se ha realizado un estudio no aleatorizado de fase II de abraxano más carboplatino en pacientes con cáncer peritoneal primario o de ovario sensible al platino recurrente (Al Housseini *et al.*, *Gynecologic Oncology*, 108:S129-S130 (2008)).

55

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora, para su uso en un método para tratar un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente en un individuo, en el que el individuo ha recibido una quimioterapia previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de aproximadamente tres meses antes del inicio del tratamiento, en la que el taxano es paclitaxel y en la que la proteína portadora es albúmina.

Además, la presente invención se refiere, en una combinación, a: (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora, en la que el taxano es paclitaxel y en la que la proteína portadora es albúmina; y (b) una cantidad eficaz de un agente con base de platino, para su uso en un método para tratar un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente en un individuo, en el que el individuo ha recibido una quimioterapia previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de aproximadamente tres meses antes del inicio del tratamiento.

En la presente también se describen métodos para el tratamiento de un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente) mediante la administración de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (denominada en lo sucesivo "composición de nanopartículas de taxano"). En particular, se describe un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina). De modo específico, el cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) es sensible al platino. Como alternativa, el cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) es resistente al platino. Como alternativa, el cáncer recurrente es un cáncer de pulmón recurrente.

De modo específico, el cáncer recurrente es un cáncer ginecológico recurrente. En algunas realizaciones, el cáncer ginecológico recurrente es un cáncer de ovario recurrente (tal como un cáncer de ovario epitelial recurrente). En algunas realizaciones, el cáncer ginecológico recurrente es un cáncer peritoneal recurrente. En algunas realizaciones, el cáncer ginecológico recurrente es un cáncer de trompas de Falopio recurrente (que incluye, por ejemplo, adenocarcinomas serosos papilares, sarcomas y carcinomas de células de transición). También pueden tratarse otros cánceres ginecológicos recurrentes, tales como tumor mulleriano mixto maligno y endometrial seroso recurrente.

De modo específico, el individuo es una mujer que tiene de aproximadamente 40 a aproximadamente 85 años, que incluye, por ejemplo, de aproximadamente 60 a aproximadamente 70 años. De modo específico, el individuo presenta un estado de actuación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-2 (tal como cualquiera de 0, 1 o 2) antes de la administración de la composición de nanopartículas de taxano. De modo específico, el individuo ha recibido una terapia del cáncer previa (tal como quimioterapia) y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 3, 6 o 9 meses desde la finalización de la quimioterapia previa. De modo específico, el individuo ha recibido una terapia del cáncer previa (tal como quimioterapia) y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 12, 18, 24, 36 o 48 meses desde la finalización de la quimioterapia previa. De modo específico, la quimioterapia previa tiene un mecanismo de acción diferente que el del taxano. De modo específico, el individuo solo ha sido tratado con un agente o agentes con base de platino antes de la administración de la composición de nanopartículas de taxano. De modo específico, el individuo solo ha sido tratado con un régimen de dosificación antes de la administración de la composición de nanopartículas de taxano. De modo específico, el individuo no ha sido previamente tratado con una terapia con base de taxano.

De modo específico, el individuo ha recibido una terapia del cáncer previa (tal como quimioterapia) y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 3, 6 o 9 meses antes del inicio de los métodos descritos en la presente. De modo específico, el individuo ha recibido una terapia del cáncer previa (tal como quimioterapia) y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 12, 18, 24, 36 o 48 meses antes del inicio de los métodos descritos en la presente. De modo específico, el individuo no muestra síntomas de hipersensibilidad (tal como neuropatía) antes del inicio de los métodos descritos en la presente (tal como en 12, 9, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 mes antes del inicio de los métodos descritos en la presente). De modo específico, el individuo no muestra síntomas de hipersensibilidad a lo largo del periodo de tratamiento con los métodos descritos en la presente. De modo específico, el individuo no muestra síntomas de hipersensibilidad tras finalizar el tratamiento con los métodos descritos en la presente.

De modo específico, cuando el método se dirige al tratamiento de un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente, puede confirmarse que el individuo tiene un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio de modo histológico o citológico. De modo específico, se determina que el individuo tiene un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio basándose en RECIST ("Response Evaluation Criteria in Solid Tumors", criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos). De modo específico, el individuo tiene un nivel sanguíneo elevado del antígeno del cáncer 125 (CA-125, por ejemplo, un nivel de CA-125 mayor que aproximadamente 40, 50, 60, 70, 80 o 90 unidades/ml, o aproximadamente 2x, 3x, 4x o más del límite superior del nivel normal de CA-125). De modo

específico, el individuo tiene un nivel alterado de un marcador que es indicativo de un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio.

De modo específico, el individuo cumple al menos dos de los criterios descritos anteriormente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el individuo tiene una enfermedad mensurable mediante RECIST y un nivel sanguíneo elevado de CA-125. De modo específico, se confirma que el individuo tiene un cáncer de ovario de modo histológico o citológico y solo ha sido tratado con un agente o agentes con base de platino antes de la administración de las composiciones de nanopartículas descritas anteriormente. De modo específico, el individuo cumple al menos cualquiera de dos, tres, cuatro, cinco o más de los criterios descritos anteriormente. De modo específico, el individuo cumple todos los criterios descritos anteriormente.

De modo específico, el cáncer recurrente (tal como un cáncer de ovario recurrente) es sensible al platino. Por ejemplo, el individuo ha recibido una quimioterapia basada en platino previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 3, 6 o 9 meses desde la finalización de la quimioterapia basada en platino. De modo específico, el individuo ha recibido una quimioterapia basada en platino previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 12, 18, 24, 36 o 48 meses desde la finalización de la quimioterapia basada en platino. La quimioterapia basada en platino incluye un tratamiento con carboplatino, cisplatino y oxaliplatino. En algunas realizaciones, la quimioterapia basada en platino es un tratamiento con carboplatino.

Los métodos descritos en la presente comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina). De modo específico, la composición de nanopartículas de taxano se administra junto con otro agente quimioterapéutico (tal como un agente con base de platino). Por ejemplo, la composición de nanopartículas de taxano y el otro agente quimioterapéutico (tal como un agente con base de platino) pueden administrarse de modo secuencial, simultáneo o concurrente. De modo específico, el otro agente quimioterapéutico (tal como un agente con base de platino) se administra en la misma composición que las nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora. El otro agente quimioterapéutico (tal como un agente con base de platino) también puede formularse en una composición de nanopartículas según se describe en la presente.

De modo específico, se proporciona un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo: (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), y (b) una cantidad eficaz de un agente con base de platino. En la presente se describe un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo: (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y (b) una cantidad eficaz de un agente con base de platino. Los agentes con base de platino adecuados incluyen carboplatino, cisplatino y oxaliplatino. De modo específico, el agente con base de platino es carboplatino. De modo específico, la composición de nanopartículas de taxano y el agente con base de platino se administran de modo simultáneo. De modo específico, la composición de nanopartículas de taxano y el agente con base de platino se administran de modo secuencial. De modo específico, la composición de nanopartículas de taxano y el agente con base de platino se administran de modo concurrente.

En la presente se describe un método para tratar un cáncer de ovario recurrente en un individuo, que comprende administrar al individuo: (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), y (b) una cantidad eficaz de un agente con base de platino. De modo específico, se proporciona un método para tratar un cáncer peritoneal primario en un individuo, que comprende administrar al individuo: (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), y (b) una cantidad eficaz de un agente con base de platino.

En la presente se describe un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo: (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), y (b) una cantidad eficaz de un agente con base de platino, en el que la composición de nanopartículas de taxano y el agente con base de platino se administran de modo concurrente. En la presente se describe un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo: (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y (b) una cantidad eficaz de un agente con base de platino, en el que la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente con base de platino se administran de modo concurrente.

En la presente se describe un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende

5 administrar (por ejemplo, por vía intravenosa o intraperitoneal) al individuo: (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), en la que la cantidad de paclitaxel en la composición es de al menos aproximadamente 40 mg/cm² (que incluye, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 50 mg/cm², 60 mg/cm², 70 mg/cm², 80 mg/cm², 90 mg/cm², 100 mg/cm², 150 mg/cm², o 200 mg/cm²); b) una cantidad eficaz de un agente con base de platino (tal como el agente con base de platino a una cantidad de AUC3, AUC4 o AUC6), en la que la composición de nanopartículas de taxano y el agente con base de platino se administran de modo concurrente. De modo específico, el método comprende administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) a aproximadamente 100 mg/cm², en tres de cuatro semanas, y un agente con base de platino (tal como carboplatino) AUC6 cada cuatro semanas en el mismo ciclo de tratamiento. De modo específico, el método comprende administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) a aproximadamente 100 mg/cm², en tres de cuatro semanas, y un agente con base de platino (tal como carboplatino) AUC5 cada cuatro semanas en el mismo ciclo de tratamiento. De modo específico, el método comprende administrar por vía intravenosa una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) a aproximadamente 100 mg/cm², en tres de cuatro semanas, y administrar por vía intravenosa un agente con base de platino (tal como carboplatino) AUC5 cada cuatro semanas en el mismo ciclo de tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo se trata con al menos cualquiera de aproximadamente uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más de dichos ciclos de tratamiento.

20 En la presente se describe un método para tratar un cáncer de ovario recurrente, que comprende administrar por vía intravenosa una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) a aproximadamente 100 mg/cm², en tres de cuatro semanas, y administrar por vía intravenosa un agente con base de platino (tal como carboplatino) AUC5 (o AUC6) cada cuatro semanas en el mismo ciclo de tratamiento. De modo específico, se proporciona un método para tratar un cáncer peritoneal primario, que comprende administrar por vía intravenosa una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) a aproximadamente 100 mg/cm², en tres de cuatro semanas, y administrar por vía intravenosa un agente con base de platino (tal como carboplatino) AUC5 (o AUC6) cada cuatro semanas en el mismo ciclo de tratamiento. De modo específico, el individuo se trata con al menos cualquiera de aproximadamente uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más de dichos ciclos de tratamiento.

30 De modo específico, la composición de nanopartículas de taxano no se administra junto con un agente con base de platino, es decir, la composición de nanopartículas de taxano se administra con un régimen de dosificación de monoterapia o se administra junto con un agente quimioterapéutico distinto de un agente con base de platino. De modo específico, un agente con base de platino no se administra al individuo durante el periodo de tiempo en el que el individuo está recibiendo una o más dosis de la composición de nanopartículas de taxano. De modo específico, el individuo no se trata con un agente con base de platino al mismo tiempo que la administración de la composición de nanopartículas de taxano.

40 De modo específico, la composición de nanopartículas de taxano puede administrarse por si sola, es decir, las nanopartículas de taxano se administran con un régimen de dosificación de monoterapia. Por ejemplo, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano administrada por si sola es suficiente para producir una respuesta completa en el individuo. De modo específico, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano administrada por si sola es suficiente para producir una respuesta parcial en el individuo. De modo específico, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano administrada por si sola es suficiente para producir una tasa de respuesta global mayor que cualquiera de aproximadamente 40%, 50%, 60% o 64% entre una población de individuos tratados con la composición de nanopartículas de taxano. De modo específico, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano administrada por si sola es suficiente para producir un beneficio clínico mayor que cualquiera de aproximadamente 50%, 60, 70% o 77% entre una población de individuos tratados con la composición de nanopartículas de taxano.

50 Las composiciones de nanopartículas de taxano descritas en la presente comprenden nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora. De modo específico, el taxano es paclitaxel, docetaxel, ortataxel o IDN5390. De modo específico, la proteína portadora es albúmina, tal como albúmina de suero humana. De modo específico, la proporción en peso de la proteína portadora al taxano en la composición de nanopartículas de taxano es menor que aproximadamente 18:1 (que incluye, por ejemplo, menor que cualquiera de aproximadamente 15:1, 12:1, 10:1, tal como 9.1).

55 De modo específico, las nanopartículas comprenden el taxano revestido con un revestimiento que comprende la proteína portadora (tal como albúmina). De modo específico, el revestimiento consiste o consiste fundamentalmente en la proteína portadora. De modo específico, al menos una porción de la proteína portadora en la porción de nanopartículas de la composición de nanopartículas de taxano está entrecruzada (por ejemplo, entrecruzada mediante enlaces disulfuro). De modo específico, las nanopartículas de la composición comprenden al menos 5% (que incluye, por ejemplo, al menos cualquiera de 10%, 15%, 20% o 25%) de proteína portadora que está entrecruzada.

60 De modo específico, el diámetro medio de las nanopartículas en la composición no es mayor que aproximadamente

- 200 nm. De modo específico, el diámetro medio de las partículas está entre aproximadamente 20 nm y aproximadamente 400 nm (tal como de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 200 nm). De modo específico, las nanopartículas pueden esterilizarse mediante filtración. De modo específico, el taxano en las nanopartículas es amorfo. De modo específico, las nanopartículas están sustancialmente libres de materiales del núcleo poliméricos.
- 5 De modo específico, las nanopartículas comprenden un núcleo de taxano que está sustancialmente libre de materiales poliméricos (tales como una matriz polimérica). De modo específico, las nanopartículas en la composición tienen un núcleo sólido. De modo específico, las nanopartículas en la composición tienen un núcleo que no es acuoso (es decir, distinto de un núcleo acuoso). De modo específico, las nanopartículas en la composición están sustancialmente libres de lípidos. De modo específico, las nanopartículas en la composición están libres de lípidos.
- 10 De modo específico, la composición comprende más de aproximadamente 50% (por ejemplo, más de cualquiera de aproximadamente 60%, 70%, 80%, 90% o 95%) del taxano en forma de nanopartículas. De modo específico, el porcentaje en peso del taxano en la porción de nanopartículas de la composición de nanopartículas de taxano es de al menos cualquiera de aproximadamente 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95% del peso total de la porción de nanopartículas de la composición.
- 15 De modo específico, la composición se administra al menos aproximadamente una vez cada tres semanas, una vez cada dos semanas, una vez semanal, dos veces semanales, tres veces semanales, cuatro veces semanales, cinco veces semanales, seis veces semanales, o a diario. Otros ejemplos de frecuencias de dosificación incluyen semanal, en dos de tres semanas; semanal, en tres de cuatro semanas; y semanal, en cuatro de cinco semanas. De modo específico, la composición se administra (con o sin descansos en los ciclos de administración) durante al menos cualquiera de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más meses.
- 20 De modo específico, la composición se administra a través de cualquiera de las vías intravenosa, intraperitoneal, oral o inhalatoria. De modo específico, la composición de nanopartículas se administra con premedicación. De modo específico, la composición de nanopartículas se administra sin premedicación.
- 25 La dosis del taxano en la composición de nanopartículas dependerá del tipo de cáncer que se va a tratar, de la gravedad y el desarrollo del cáncer, de la historia clínica del individuo, y del criterio del médico encargado. Las dosificaciones adecuadas del taxano en la composición de nanopartículas de taxano incluyen cualquiera de aproximadamente 50 mg/cm², 60 mg/cm², 75 mg/cm², 80 mg/cm², 90 mg/cm², 100 mg/cm², 120 mg/cm², 125 mg/cm², 150 mg/cm², 160 mg/cm², 180 mg/cm², 200 mg/cm², 210 mg/cm², 220 mg/cm², 230 mg/cm², 240 mg/cm², 260 mg/cm², y 300 mg/cm². Los ejemplos de programas de dosificación para la administración de la composición de nanopartículas de taxano (tal como una composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina, por ejemplo, Abraxane®) incluye 260 mg/cm², cada tres semanas; 60-150 mg/cm², semanal, sin descanso; y 60-150 mg/cm², semanal, en tres de cuatro semanas. Además, el taxano puede administrarse siguiendo el régimen de dosificación metronómico descrito en la presente. De modo específico, el método comprende administrar Abraxane® a 260 mg/cm² mediante una infusión IV de 30 minutos cada tres semanas.
- 30
- 35 En la presente también se describen composiciones, kits y formas de dosificación unitaria que son adecuados para los métodos descritos en la presente. Por ejemplo, en algunas realizaciones se proporciona una composición para su uso en el tratamiento de un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente), en la que la composición comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina). De modo específico, se proporciona una composición para su uso para disminuir uno o más síntomas que resultan de un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente), en la que la composición comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina). De modo específico, se proporciona una composición para su uso en el tratamiento de un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente), junto con un agente con base de platino, en la que la composición comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina). De modo específico, se proporciona una composición para su uso para disminuir uno o más síntomas que resultan de un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente), junto con un agente con base de platino, en la que la composición comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina).
- 40
- 45
- 50

Estos y otros aspectos y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que una, algunas o todas las propiedades de las diversas realizaciones descritas en la presente pueden combinarse para formar otras realizaciones de la presente invención.

55 Breve descripción de las figuras

La figura 1a muestra la supervivencia global entre pacientes representada en términos de meses (eje de abscisas) frente a la proporción a la supervivencia (eje de ordenadas).

La figura 1b muestra la supervivencia sin progresión entre pacientes representada en términos de meses (eje de

abscisas) frente a la proporción sin progresión (eje de ordenadas).

La figura 2 muestra la comparación del nivel plasmático de paclitaxel cuando *Nab*-paclitaxel se administra por vía intraperitoneal o intravenosa (log-log).

5 La figura 3 muestra la comparación del nivel plasmático de paclitaxel cuando *Nab*-paclitaxel se administra por vía intraperitoneal o intravenosa (log-lineal).

Descripción detallada de la invención

10 La presente invención se refiere a una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora, para su uso en un método para tratar un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente en un individuo, en el que el individuo ha recibido una quimioterapia previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de aproximadamente tres meses antes del inicio del tratamiento, en la que el taxano es paclitaxel y en la que la proteína portadora es albúmina.

15 Además, la presente invención se refiere, en una combinación, a: (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora, en la que el taxano es paclitaxel y en la que la proteína portadora es albúmina; y (b) una cantidad eficaz de un agente con base de platino, para su uso en un método para tratar un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente en un individuo, en el que el individuo ha recibido una quimioterapia previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de aproximadamente tres meses antes del inicio del tratamiento.

20 En la presente se describen métodos para el tratamiento de un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente) que comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina). De modo específico, los inventores han demostrado que una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora (denominada en lo sucesivo "composición de nanopartículas de taxano"), en particular, una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina, más
25 en particular, una composición que comprende nanopartículas de paclitaxel unido a albúmina ("*Nab*-paclitaxel"), es muy activa como agente individual o en combinación con un agente con base de platino (carboplatino) en pacientes con cáncer ginecológico recurrente sensible al platino, que incluye un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente. La tasa de respuesta global para el tratamiento fue del 64%, y la tasa de beneficio clínico fue del 77%. Se logró la respuesta completa en aproximadamente 70% de las pacientes tratadas con Abraxane® y carboplatino. Esto demuestra que una composición de nanopartículas de taxano es particularmente adecuada (como
30 agente individual o en combinación con un agente con base de platino) para tratar un cáncer recurrente sensible al platino, en particular un cáncer ginecológico recurrente.

35 Por consiguiente, en la presente se describe un método para tratar un cáncer recurrente sensible al platino, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición (tal como *Nab*-paclitaxel o Abraxane®) que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina). En otro aspecto, se proporciona un método para tratar un cáncer de ovario recurrente (tal como un cáncer de ovario recurrente sensible al platino), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición (tal como *Nab*-paclitaxel o Abraxane®) que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina).

Definiciones

40 Tal como se emplea en la presente, la "composición" o "composiciones" incluyen y son aplicables a composiciones de la invención. En la presente también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden los componentes descritos en la presente.

45 La referencia al "taxano" en la presente se aplica a un taxano o sus derivados y, por consiguiente, la descripción contempla e incluye todas estas variaciones. La referencia al "taxano" se emplea para simplificar la descripción y actúa como ejemplo. Los taxanos incluyen compuestos que son similares desde el punto de vista estructural o están en la misma clase química general, tales como paclitaxel (es decir, taxol), docetaxel (es decir, taxótero), u ortataxel, y las sales farmacéuticamente aceptables, los derivados o los análogos del paclitaxel, el docetaxel y el ortataxel. Los taxanos son agentes antimicrobianos que inhiben la replicación celular estimulando el ensamblaje y la estabilización de microtúbulos a partir de dímeros de tubulina.

50 A menos que se indique claramente lo contrario, un "individuo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un ser humano.

55 Tal como se emplea en la presente, "tratamiento" o "tratar" es una estrategia para obtener resultados beneficiosos o deseados, que incluyen resultados clínicos. Para los objetivos de esta invención, unos resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen uno o más de los siguientes: disminuir uno o más síntomas que resultan de la enfermedad, disminuir el alcance de la enfermedad, estabilizar la enfermedad (por ejemplo, prevenir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad), retrasar o frenar la progresión de la enfermedad, mejorar el estado de la

enfermedad, disminuir la dosis de una o más de otras medicaciones necesarias para tratar la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia (incluyendo la supervivencia global y la supervivencia sin progresión). Tal como se describe en la presente, la composición reduce la gravedad de uno o más síntomas asociados con el cáncer en al menos cualquiera de aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 100% comparado con el correspondiente síntoma en el mismo sujeto antes del tratamiento, o comparado con el correspondiente síntoma en otros sujetos que no reciben la composición. "Tratamiento" también incluye una reducción de la consecuencia patológica del cáncer. Los métodos descritos en la presente contemplan uno cualquiera o más de estos aspectos del tratamiento.

Tal como se emplea en la presente, "retrasar" el desarrollo de un cáncer significa aplazar, dificultar, frenar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad. Este retraso puede tener una longitud de tiempo variable, dependiendo de la historia de la enfermedad y/o del individuo que se está tratando. Tal como es evidente para los ex, un retraso suficiente o significativo puede incluir, en efecto, la prevención, en el sentido de que el individuo no desarrolla la enfermedad. Un método que "retrasa" el desarrollo de un cáncer es un método que reduce la probabilidad de que la enfermedad se desarrolle en un marco temporal concreto y/o reduce el alcance de la enfermedad en un marco temporal concreto, cuando se compara con la no utilización del método. Estas comparaciones se basan generalmente en estudios clínicos, empleando un número estadísticamente significativo de sujetos. El desarrollo del cáncer puede detectarse utilizando métodos convencionales, tales como exámenes físicos rutinarios o rayos X. El desarrollo también puede referirse a la progresión de la enfermedad que puede ser inicialmente indetectable e incluye la existencia y la aparición.

Un "escenario adyuvante" se refiere a un escenario clínico en el que el individuo ha tenido una historia de cáncer de ovario, y en general (pero no necesariamente) ha respondido a la terapia, que incluye cirugía (por ejemplo, resección quirúrgica), radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, debido a su historia de cáncer, estos individuos se consideran en riesgo de desarrollo de la enfermedad. El tratamiento o la administración en un "escenario adyuvante" se refiere a un posterior modo de tratamiento. El grado de riesgo (es decir, cuando un individuo en el entorno adyuvante se considera de "alto riesgo" o de "bajo riesgo") depende de varios factores, de modo más habitual del alcance de la enfermedad cuando se trata por primera vez.

Un "escenario neoadyuvante" se refiere a un escenario clínico en el que el método se va a realizar antes de la terapia primaria/definitiva.

Tal como se emplea en la presente, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar cáncer. Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad detectable, y puede o no haber mostrado una enfermedad detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en la presente. "En riesgo" indica que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros mensurables que se correlacionan con el desarrollo del cáncer, que se describen en la presente. Un individuo que tenga uno o más de estos factores de riesgo tiene mayor probabilidad de desarrollar cáncer que un individuo sin este factor o factores de riesgo.

Tal como se emplea en la presente, un "compuesto farmacéuticamente activo" significa un compuesto químico que induce un efecto deseado, por ejemplo, tratar, estabilizar, prevenir y/o retrasar un cáncer.

Tal como se emplea en la presente, una "terapia de combinación" significa una primera terapia que incluye nanopartículas, que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (por ejemplo, paclitaxel) y una proteína portadora, junto con una segunda terapia (por ejemplo, cirugía o un agente terapéutico) útil para tratar, estabilizar, prevenir y/o retrasar el cáncer. La administración "junto con" otro compuesto incluye la administración en la misma o en diferente composición o composiciones, de modo secuencial, simultáneo o continuo. De modo específico, la terapia de combinación incluye opcionalmente uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, compuestos no farmacéuticamente activos y/o sustancias inertes.

La expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un fármaco eficaz para tratar el cáncer en el paciente. La cantidad eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, frenar en algún grado y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas hacia órganos periféricos; inhibir (es decir, frenar en algún grado y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en algún grado, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en algún grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o matar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. La cantidad eficaz puede extender la supervivencia sin progresión (por ejemplo, según se mide mediante RECIST ("Response Evaluation Criteria in Solid Tumors", criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos), o cambios en CA-125), producir una respuesta objetiva (que incluye una respuesta parcial o una respuesta completa), aumentar el tiempo de supervivencia global y/o mejorar uno o más síntomas del cáncer (por ejemplo, según se evalúa mediante FOSI).

Tal como se entiende en la técnica, una "cantidad eficaz" puede ser una o más dosis, es decir, puede necesitarse una única dosis o múltiples dosis para lograr el criterio de valoración del tratamiento deseado. Una cantidad eficaz puede considerarse en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y puede considerarse que una composición de nanopartículas (por ejemplo, una composición que incluye un taxano (por ejemplo,

paclitaxel) y una proteína portadora) se administra en una cantidad eficaz si logra o puede lograr, junto con uno o más agentes diferentes, un resultado beneficioso o deseable.

5 Tal como se describe en la presente, la cantidad de la composición es una cantidad suficiente para disminuir el tamaño de un tumor, disminuir el número de células cancerosas, o disminuir la velocidad de crecimiento de un tumor en cualquiera de al menos aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 100% comparado con el correspondiente tamaño del tumor, el número de células cancerosas, o la velocidad de crecimiento del tumor en el mismo sujeto antes del tratamiento, o comparado con la correspondiente actividad en otros sujetos que no reciben el tratamiento. Pueden emplearse métodos convencionales para medir la magnitud de este efecto, tales como ensayos *in vitro* con enzimas purificadas, ensayos basados en células, modelos animales o
10 ensayos con seres humanos.

15 El término "proteínas" se refiere a polipéptidos o polímeros de aminoácidos de cualquier longitud (que incluyen la longitud completa o fragmentos), que pueden ser lineales o ramificados, comprender aminoácidos modificados y/o estar interrumpidos por no aminoácidos. El término también incluye un polímero de aminoácidos que se ha modificado de modo natural o mediante una intervención que incluye, por ejemplo, la formación de enlaces disulfuro, la glicosilación, la lipidación, la acetilación, la fosforilación o cualquier otra manipulación o modificación. Este término también incluye, por ejemplo, polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido (que incluyen, por ejemplo, aminoácidos no naturales, etc.), así como otras modificaciones conocidas en la técnica. Las proteínas descritas en la presente pueden ser naturales, es decir, obtenidas o derivadas de una fuente natural (por ejemplo, sangre) o sintetizadas (por ejemplo, sintetizadas de modo químico o sintetizadas mediante técnicas de ADN recombinante). En la presente se describen ejemplos de proteínas portadoras.
20

25 La expresión "agente antimicrobiano" utilizada en la presente se refiere a un agente que es capaz de inhibir (por ejemplo, retrasar, reducir, frenar y/o prevenir) el crecimiento de uno o más microorganismos. Un crecimiento microbiano significativo puede medirse o viene indicado por una serie de formas conocidas en la técnica, tales como una o más de la siguientes: (i) un crecimiento microbiano en una composición que es suficiente para provocar uno o más efectos adversos en un individuo cuando la composición se administra al individuo; (ii) un aumento en más de aproximadamente 10 veces en el crecimiento microbiano a lo largo de un periodo de tiempo concreto (por ejemplo, a lo largo de un periodo de 24 horas) tras una contaminación extrínseca (por ejemplo, la exposición a $10\text{-}10^3$ unidades formadoras de colonias a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 25 °C). Otros indicios de crecimiento microbiano significativo se describen en la publicación de solicitud de patente de EEUU n.º US20070117744 (U.S.S.N 11/514.030, presentada el 30/8/2006).
30

Un "azúcar", tal como se emplea en la presente, incluye monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y sus derivados o modificaciones. Los azúcares adecuados para las composiciones descritas en la presente incluyen, por ejemplo, manitol, sacarosa, fructosa, lactosa, maltosa y trehalosa.

35 Tal como se emplea en la presente, "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente compatible" significa un material que no es indeseable desde el punto de vista biológico o indeseable de otra forma, pudiendo incorporarse dicho material en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin provocar efectos biológicos indeseable significativos ni interactuar de modo perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en que está contenido. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables han cumplido preferiblemente los estándares requeridos de ensayos toxicológicos y de fabricación y/o están incluidos en the Inactive Ingredient Guide preparada por the U.S Food and Drug Administration.
40

La "supervivencia" se refiere a que el paciente sigue vivo, e incluye la supervivencia global, así como la supervivencia sin progresión.

La "supervivencia global" se refiere a que el paciente sigue vivo durante un periodo de tiempo definido, tal como un año, 5 años, etc. desde el momento del diagnóstico o tratamiento.

45 La "supervivencia sin progresión" se refiere a que el paciente sigue vivo, sin que el cáncer progrese o empeore.

"Prolongar la supervivencia" significa aumentar la supervivencia global o sin progresión en un paciente tratado con relación a un paciente no tratado (es decir, con relación a un paciente no tratado con una composición de nanopartículas de taxano).

50 Tal como se emplea en la presente, si "no" se refiere a un valor o un parámetro, esto significa en general y describe un valor o un parámetro "distinto". Por ejemplo, si no se administra un taxano, esto significa que se administra un agente distinto de un taxano.

En la presente, si "aproximadamente" se refiere a un valor o un parámetro, esto incluye (y describe) variaciones que se dirigen a dicho valor o parámetro *per se*. Por ejemplo, una descripción referida a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

55 Tal como se emplea en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas del singular "el/la" y "un/una" incluyen las formas en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Se entiende que los aspectos

y las variaciones de la invención descritos en la presente incluyen "que consiste" y/o "que consiste fundamentalmente en" aspectos y variaciones.

Métodos

5 En la presente se describen métodos para el tratamiento de un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) mediante la administración de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora. De modo específico, se proporciona un método para tratar un cáncer recurrente en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora. De modo específico, el cáncer recurrente es sensible al platino. De modo específico, el cáncer recurrente es resistente al platino. De modo específico, el cáncer recurrente es cualquiera de un cáncer de ovario recurrente, un cáncer peritoneal recurrente, un cáncer de trompas de Falopio recurrente, un tumor mulleriano mixto maligno recurrente, y un tumor endometrial seroso.

15 En la presente se describe un método para tratar un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora. En la presente se describe un método para tratar un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente sensible al platino en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora. De modo específico, el cáncer recurrente es un cáncer de ovario recurrente (tal como un cáncer ovárico epitelial recurrente). De modo específico, el cáncer recurrente es un cáncer peritoneal recurrente. De modo específico, el cáncer recurrente es un cáncer de trompas de Falopio recurrente (que incluye, por ejemplo, adenocarcinomas serosos papilares, sarcomas y carcinomas de células de transición).

25 En la presente se describe un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que el individuo ha recibido una quimioterapia previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 3, 6 o 9 meses desde la finalización de la quimioterapia previa. En la presente se describe un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que el individuo ha recibido una quimioterapia previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 12, 18, 24, 36 o 48 meses desde la finalización de la quimioterapia previa. De modo específico, la quimioterapia previa tiene un mecanismo de acción diferente que el de la terapia con base de taxano. De modo específico, el individuo solo ha sido tratado con un agente o agentes con base de platino antes de la administración de la composición de nanopartículas de taxano. De modo específico, el individuo solo ha sido tratado con un régimen de dosificación antes de la administración de la composición de nanopartículas de taxano. De modo específico, el individuo no ha sido previamente tratado con una terapia con base de taxano.

40 En la presente se describe un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que el individuo ha recibido una quimioterapia basada en platino previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 3, 6 o 9 meses desde la finalización de la quimioterapia basada en platino. De modo específico, se proporciona un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que el individuo ha recibido una quimioterapia basada en platino previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 12, 18, 24, 36 o 48 meses desde la finalización de la quimioterapia basada en platino. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al individuo una cantidad eficaz de un agente con base de platino (tal como carboplatino). De modo específico, la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora no se administra junto con un agente de platino, es decir, la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora se administra sola o se administra junto con un agente quimioterapéutico distinto de un agente con base de platino.

55 En la presente se describe un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que el individuo ha recibido una quimioterapia previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 3, 6 o 9 meses antes del inicio del método de tratamiento con la composición de nanopartículas de taxano. De modo específico, se proporciona un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente,

por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que el individuo ha recibido una quimioterapia previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 12, 18, 24, 36 o 48 meses antes del inicio del método de tratamiento con la composición de nanopartículas de taxano. De modo específico, la quimioterapia previa tiene un mecanismo de acción diferente que el de la terapia con base de taxano. En algunas realizaciones, el individuo solo ha sido tratado con un agente o agentes con base de platino antes de la administración de la composición de nanopartículas de taxano. De modo específico, el individuo solo ha sido tratado con un régimen de dosificación antes de la administración de la composición de nanopartículas de taxano. De modo específico, el individuo no ha sido previamente tratado con una terapia con base de taxano.

En la presente se describe un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que el individuo ha recibido una quimioterapia basada en platino previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 3, 6 o 9 meses antes del inicio del método de tratamiento con la composición de nanopartículas de taxano. En la presente se describe un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que el individuo ha recibido una quimioterapia basada en platino previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 12, 18, 24, 36 o 48 meses antes del inicio del método de tratamiento con la composición de nanopartículas de taxano. De modo específico, el método comprende además administrar al individuo una cantidad eficaz de un agente con base de platino. En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora no se administra junto con un agente de platino, es decir, la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora se administra sola o se administra junto con un agente quimioterapéutico distinto de un agente con base de platino.

En la presente se describe un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que el individuo no muestra un síntoma de hipersensibilidad (tal como neuropatía) antes del inicio del método de tratamiento con la composición de nanopartículas de taxano. En la presente se describe un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que el individuo no muestra un síntoma de hipersensibilidad durante el periodo de tratamiento. En la presente se describe un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que el individuo no muestra un síntoma de hipersensibilidad tras finalizar el tratamiento.

De modo específico, la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora se administra sola. Por ejemplo, se proporciona un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que la cantidad de la composición administrada sola al individuo es eficaz para producir una respuesta completa en el individuo. De modo específico, se proporciona un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que la cantidad de la composición administrada sola al individuo es eficaz para producir una respuesta parcial en el individuo.

En la presente se describe un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que la cantidad de la composición administrada sola al individuo es suficiente para producir una tasa de respuesta global de más de cualquiera de aproximadamente 40%, 50%, 60% o 64% entre una población de individuos tratados con la composición. De modo específico, se proporciona un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende

administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que la cantidad de la composición administrada sola al individuo es suficiente para producir un beneficio clínico de más de cualquiera de aproximadamente 50%, 60%, 70% o 77% entre una población de individuos tratados con la composición.

- 5 De modo específico, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina. De modo específico, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que el diámetro medio de las nanopartículas en la composición es menor que aproximadamente 200 nm. De modo específico, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que las nanopartículas comprenden taxano revestido con un revestimiento que comprende la proteína portadora. De modo específico, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un *Nab*-paclitaxel (tal como Abraxane®). Por ejemplo, se proporciona un método para tratar un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente sensible al platino en el individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-paclitaxel o Abraxane®.

También se describe en la presente un método para tratar un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente (tal como un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio resistente al platino) en un individuo, que comprende administrar al individuo de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 300 mg/m² (que incluye, por ejemplo, aproximadamente 260 mg/m²) de *Nab*-paclitaxel o Abraxane®. De modo específico, el *Nab*-paclitaxel o Abraxane® se administra cada tres semanas. De modo específico, el *Nab*-paclitaxel o Abraxane® se administra por vía intravenosa (tal como mediante una infusión IV a lo largo de un periodo de aproximadamente 30 minutos o menos). De modo específico, el *Nab*-paclitaxel o Abraxane® se administra por vía intraperitoneal.

Los métodos descritos en la presente son útiles para uno cualquiera o más de los siguientes (y así, en diversas realizaciones pueden lograr y/o incluir uno cualquiera o más de los siguientes): 1) disminuir uno o más síntomas que resultan de un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio recurrente); 2) aumentar la tasa de respuesta global de un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio recurrente); 3) aumentar la tasa de respuesta parcial de un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio recurrente); 4) aumentar la tasa de respuesta completa de un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio recurrente); 5) retrasar la progresión de la enfermedad en un individuo con un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio recurrente); 6) aumentar la calidad de vida de un individuo con un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio recurrente); 7) prolongar la supervivencia global de un individuo que tiene un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio recurrente); y 8) prolongar la supervivencia sin progresión de un individuo que tiene un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio recurrente).

Por consiguiente, en la presente se describe un método para disminuir uno o más síntomas que resultan de un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio recurrente), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina). De modo específico, se proporciona un método para disminuir uno o más síntomas que resultan de un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio recurrente), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-paclitaxel o Abraxane®.

También se describe en la presente un método para aumentar la tasa de respuesta de un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio recurrente), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina). De modo específico, se proporciona un método para aumentar la tasa de respuesta de un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio recurrente), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-paclitaxel o Abraxane®.

También se describe en la presente un método para retrasar la progresión de la enfermedad en un individuo con un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio recurrente), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina). De modo específico, se proporciona un método para retrasar la progresión de la enfermedad en un individuo con un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario,

peritoneal y de trompas de Falopio recurrente), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab-paclitaxel* o *Abraxane*®.

5 También se describe en la presente un método para prolongar la supervivencia de un individuo que tiene un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio recurrente), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina). De modo específico, se proporciona un método para prolongar la supervivencia de un individuo con un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio recurrente), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab-paclitaxel* o *Abraxane*®.

10 También se describe en la presente un método para tratar un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora, en el que disminuyen uno o más síntomas que resultan del cáncer recurrente. De modo específico, se proporciona un método para tratar un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente en un individuo, que comprende administrar al individuo una
15 cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora, en el que el individuo presenta una respuesta parcial al tratamiento tras su finalización menor que cualquiera de aproximadamente uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho ciclos de tratamiento. De modo específico, se proporciona un método para tratar un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende
20 nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora, en el que el individuo presenta una respuesta completa al tratamiento tras su finalización menor que cualquiera de aproximadamente uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho ciclos de tratamiento. De modo específico, el ciclo de tratamiento es de cuatro semanas. En algunas realizaciones, el ciclo de tratamiento es de tres semanas.

25 También se describe en la presente un método para tratar un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora, en el que el individuo está libre de la enfermedad durante al menos cualquiera de aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, o 24 meses tras la finalización del tratamiento. De modo específico, se proporciona un método para tratar un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una
30 proteína portadora, en el que el individuo no muestra un síntoma que resulta del cáncer recurrente durante al menos cualquiera de aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, o 24 meses tras la finalización del tratamiento. De modo específico, se proporciona un método para tratar un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una
35 composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora, en el que el individuo tiene un nivel de CA-125 reducido (tal como un nivel menor que cualquiera de aproximadamente 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% del nivel anterior al tratamiento) tras la finalización del tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo tiene un nivel de CA-125 reducido durante al menos cualquiera de aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, o 24 meses tras la finalización del tratamiento.

40 También se describe en la presente un método para tratar un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente en un individuo, que comprende administrar (por ejemplo, por vía intravenosa o intraperitoneal) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), en el que la cantidad del taxano por administración es de al menos aproximadamente 50 mg/m² (tal como de al menos cualquiera de aproximadamente 70 mg/m², 100 mg/m², 150 mg/m², 200 mg/m², o 260 mg/m²), y en el que disminuyen uno o más síntomas que resultan del cáncer recurrente. De modo específico, se proporciona un método para tratar un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente en un individuo, que comprende administrar (por ejemplo, por vía intravenosa o intraperitoneal) al individuo una cantidad eficaz de *Abraxane*®, en el que la cantidad de paclitaxel por administración es de al menos
45 aproximadamente 50 mg/m² (tal como de al menos cualquiera de aproximadamente 70 mg/m², 100 mg/m², 150 mg/m², 200 mg/m², o 260 mg/m²), y en el que disminuyen uno o más síntomas que resultan del cáncer recurrente. De modo específico, la composición se administra una vez cada tres semanas. De modo específico, la composición se administra semanalmente. De modo específico, la composición se administra en tres de cuatro semanas. De modo específico, el individuo no muestra un síntoma de hipersensibilidad (tal como neuropatía) antes del inicio del tratamiento. De modo específico, el individuo no muestra un síntoma de hipersensibilidad a lo largo del periodo de
50 tratamiento. De modo específico, el individuo no muestra un síntoma de hipersensibilidad tras la finalización del tratamiento.

De modo específico, la composición de nanopartículas de taxano se administra junto con otro agente quimioterapéutico (tal como un agente con base de platino). Por ejemplo, la composición de nanopartículas de taxano y el otro agente terapéutico (tal como un agente con base de platino) se administran de modo simultáneo. La expresión "administración simultánea", tal como se emplea en la presente, significa que la composición de
60 nanopartículas de taxano y el otro agente quimioterapéutico se administran con una separación de tiempo no mayor

que aproximadamente 15 minutos, tal como no mayor que cualquiera de aproximadamente 10, 5 o 1 minuto. Cuando los fármacos se administran de modo simultáneo, el taxano en las nanopartículas y el otro agente quimioterapéutico pueden estar contenidos en la misma composición (por ejemplo, una composición que comprenda las nanopartículas y el otro agente quimioterapéutico) o en composiciones distintas (por ejemplo, las nanopartículas están contenidas en una composición, y el otro agente quimioterapéutico está contenido en otra composición). Por ejemplo, el taxano y el otro agente quimioterapéutico pueden estar presentes en una única composición que contenga al menos dos nanopartículas diferentes, en la que algunas de las nanopartículas en la composición comprenden el taxano y una proteína portadora, y algunas de las otras nanopartículas en la composición comprenden el otro agente quimioterapéutico y una proteína portadora. De modo específico, solo el taxano está contenido en nanopartículas. De modo específico, la administración simultánea del fármaco en la composición de nanopartículas y el otro agente quimioterapéutico puede combinarse con dosis suplementarias del taxano y/o del otro agente quimioterapéutico.

De modo específico, la composición de nanopartículas y el otro agente quimioterapéutico (tal como un agente con base de platino) se administran de modo secuencial. La expresión "administración secuencial", tal como se emplea en la presente, significa que el taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente quimioterapéutico se administran con una separación de tiempo mayor que aproximadamente 15 minutos, tal como mayor que cualquiera de aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60 o más minutos. Tanto la composición de nanopartículas como el otro agente quimioterapéutico pueden administrarse en primer lugar. La composición de nanopartículas y el otro agente quimioterapéutico están contenidos en composiciones diferentes, que pueden estar contenidas en el mismo envase o en envases diferentes.

De modo específico, la administración de la composición de nanopartículas y el otro agente quimioterapéutico es concurrente, es decir, el periodo de administración de la composición de nanopartículas y el del otro agente quimioterapéutico se solapan. De modo específico, la composición de nanopartículas y el otro agente quimioterapéutico se administran en el mismo ciclo o ciclos de tratamiento.

La frecuencia de dosificación de la composición de nanopartículas que contiene fármaco y el otro agente quimioterapéutico puede ajustarse a lo largo del desarrollo del tratamiento, basándose en el criterio del médico encargado. Cuando se administran por separado, la composición de nanopartículas que contiene fármaco y el otro agente quimioterapéutico pueden administrarse en diferentes intervalos o frecuencias de dosificación. Por ejemplo, la composición de nanopartículas que contiene fármaco puede administrarse semanalmente, mientras que un agente quimioterapéutico puede administrarse con más o menos frecuencia. De modo específico, puede utilizarse una formulación de liberación continua sostenida de las nanopartículas que contienen fármaco y/o agente quimioterapéutico. En la técnica son conocidas diversas formulaciones y dispositivos para lograr una liberación sostenida.

En la presente también se describe un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de un agente con base de platino. De modo específico, se proporciona un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un agente con base de platino. Los agentes con base de platino adecuados incluyen carboplatino, cisplatino y oxaliplatino. De modo específico, el agente con base de platino es carboplatino. De modo específico, la composición de nanopartículas de taxano y el agente con base de platino se administran de modo simultáneo. De modo específico, la composición de nanopartículas de taxano y el agente con base de platino se administran de modo secuencial. De modo específico, la composición de nanopartículas de taxano y el agente con base de platino se administran de modo concurrente.

También se describe en la presente un método para tratar un cáncer de ovario recurrente en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de un agente con base de platino. De modo específico, se proporciona un método para tratar un cáncer peritoneal primario en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de un agente con base de platino.

También se describe en la presente un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), y b) una cantidad eficaz de un agente con base de platino, en el que la composición de nanopartículas de taxano y el agente con base de platino se administran de modo concurrente. De modo específico, se proporciona un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de

Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un agente con base de platino, en el que la composición de nanopartículas de paclitaxel y el agente con base de platino se administran de modo concurrente.

5 También se describe en la presente un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo, que comprende administrar (por ejemplo, por vía intravenosa o intraperitoneal) al individuo: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), en el que la cantidad de paclitaxel en la composición es de al menos aproximadamente 40 mg/cm² (que incluye, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 50 mg/cm², 60 mg/cm², 70 mg/cm², 80 mg/cm², 90 mg/cm², 100 mg/cm², 150 mg/cm², o 200 mg/cm²); b) una cantidad eficaz de un agente con base de platino (tal como el agente con base de platino a una cantidad de AUC3, AUC4 o AUC6), en la que la composición de nanopartículas de taxano y el agente con base de platino se administran de modo concurrente. De modo específico, el método comprende administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) a aproximadamente 100 mg/cm², en tres de cuatro semanas, y un agente con base de platino (tal como carboplatino) AUC6 cada cuatro semanas en el mismo ciclo de tratamiento. De modo específico, el método comprende administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) a aproximadamente 100 mg/cm², en tres de cuatro semanas, y un agente con base de platino (tal como carboplatino) AUC5 cada cuatro semanas en el mismo ciclo de tratamiento. De modo específico, el método comprende administrar por vía intravenosa una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) a aproximadamente 100 mg/cm², en tres de cuatro semanas, y administrar por vía intravenosa un agente con base de platino (tal como carboplatino) AUC5 cada cuatro semanas en el mismo ciclo de tratamiento. De modo específico, el individuo se trata con al menos cualquiera de aproximadamente uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más de dichos ciclos de tratamiento.

25 También se describe en la presente un método para tratar un cáncer de ovario recurrente, que comprende administrar por vía intravenosa una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), a 100 mg/cm² en tres de cuatro semanas, y administrar por vía intravenosa un agente con base de platino (tal como carboplatino) AUC5 (o AUC6) cada cuatro semanas en el mismo ciclo de tratamiento. De modo específico, se proporciona un método para tratar un cáncer peritoneal primario, que comprende administrar por vía intravenosa una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), a 100 mg/cm² en tres de cuatro semanas, y administrar por vía intravenosa un agente con base de platino (tal como carboplatino) AUC5 (o AUC6) cada cuatro semanas en el mismo ciclo de tratamiento. De modo específico, el individuo se trata con al menos cualquiera de aproximadamente uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más de dichos ciclos de tratamiento.

35 **Individuo que tiene cáncer recurrente**

En la presente se describe un método para tratar un cáncer recurrente (tal como un cáncer ginecológico recurrente, por ejemplo, un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) en un individuo. Un cáncer "recurrente" es un cáncer que ha vuelto a crecer, en el sitio inicial o en un sitio distante, después de una respuesta a la terapia inicial. De modo específico, la longitud de tiempo entre la finalización de la terapia inicial y el desarrollo de la enfermedad recurrente es mayor que aproximadamente 3 meses, que incluye, por ejemplo, mayor que cualquiera de aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 meses. De modo específico, la longitud de tiempo entre la finalización de la terapia inicial y el desarrollo de la enfermedad recurrente es mayor que aproximadamente 12 meses, que incluye, por ejemplo, mayor que cualquiera de aproximadamente 14, 16, 18, 20, 22, 24, 36 o 48 meses.

45 De modo específico, el cáncer recurrente es un cáncer ginecológico recurrente. Un "cáncer ginecológico", tal como se emplea en la presente, se refiere a un cáncer que se origina en los órganos reproductores femeninos. Incluye cánceres del cuello del útero, las trompas de Falopio, los ovarios, el útero, la vagina y la vulva. De modo específico, el cáncer recurrente es un cáncer de ovario recurrente. De modo específico, el cáncer es un cáncer epitelial ovárico. Los ejemplos de clasificaciones histológicas del cáncer epitelial ovárico incluyen: cistomas serosos (por ejemplo, cistoadenomas serosos benignos, cistoadenomas serosos con actividad proliferativa de las células epiteliales y anomalías nucleares pero sin crecimiento destructor infiltrante, o cistoadenocarcinomas serosos), cistomas mucinosos (por ejemplo, cistoadenomas mucinosos benignos, cistoadenomas mucinosos con actividad proliferativa de las células epiteliales y anomalías nucleares pero sin crecimiento destructor infiltrante, o cistoadenocarcinomas mucinosos), tumores endometrioides (por ejemplo, quistes endometrioides benignos, tumores endometrioides con actividad proliferativa de las células epiteliales y anomalías nucleares pero sin crecimiento destructor infiltrante, o adenocarcinomas endometrioides), tumores de células claras (mesonefroides) (por ejemplo, tumores de células claras benignos, tumores de células claras con actividad proliferativa de las células epiteliales y anomalías nucleares pero sin crecimiento destructor infiltrante, o cistoadenocarcinomas de células claras), tumores sin clasificar que no pueden asignarse a uno de los anteriores grupos, u otros tumores malignos.

60 De modo específico, el cáncer recurrente es un tumor de células germinales ováricas recurrente. Los ejemplos de subtipos histológicos incluyen disgerminomas u otros tumores de células germinales (por ejemplo, tumores del seno

endodérmico, tales como tumores hepatoideos o intestinales, carcinomas embrionarios, oliembriomas, coriocarcinomas, teratomas, o tumores de forma mixta). Los ejemplos de teratomas son teratomas inmaduros, teratomas maduros, teratomas sólidos, y teratomas quísticos (por ejemplo, quistes dermoides, tales como teratomas quísticos maduros, y quistes dermoides con transformación maligna). Algunos teratomas son monodérmicos y muy especializados, tales como estruma ovárico, carcinoides, estruma ovárico y carcinoides, u otros (por ejemplo, tumor neuroectodérmico maligno y ependimomas).

De modo específico, el cáncer recurrente es un cáncer peritoneal recurrente. De modo específico, el cáncer recurrente es un cáncer de trompas de Falopio recurrente (que incluye, por ejemplo, adenocarcinomas serosos papilares, sarcomas y carcinomas de células de transición). También pueden tratarse otros cánceres recurrentes, tales como tumor mulleriano mixto maligno y endometrial seroso recurrente.

La recurrencia del cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio puede determinarse, por ejemplo, basándose en exámenes pélvicos bimanuales, mediciones en serie de CA-125 u otros marcadores tumorales, una o más reevaluaciones de estudios de formación de imágenes, y laparotomía de revisión. También pueden emplearse estudios de formación de imágenes, tales como CT, PET, o una combinación de CT/PET. En algunas realizaciones, la recurrencia del cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio puede determinarse basándose en RECIST ("Response Evaluation Criteria in Solid Tumors", criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos).

Un "individuo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un ser humano. De modo específico, el individuo es una mujer que tiene de aproximadamente 40 a aproximadamente 85 años, que incluye, por ejemplo, de aproximadamente 60 a aproximadamente 70 años. De modo específico, el individuo presenta un estado de actuación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-2 (tal como cualquiera de 0, 1 o 2) antes de la administración de la composición de nanopartículas de taxano. De modo específico, el individuo ha recibido una quimioterapia previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 3, 6 o 9 meses desde la finalización de la quimioterapia previa. De modo específico, el individuo ha recibido una quimioterapia previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 12, 18, 24, 36 o 48 meses desde la finalización de la quimioterapia previa. De modo específico, la quimioterapia previa tiene un mecanismo de acción diferente que el del taxano. En algunas realizaciones, el individuo solo ha sido tratado con un agente o agentes con base de platino antes de la administración de la composición de nanopartículas de taxano. De modo específico, el individuo solo ha sido tratado con un régimen de dosificación antes de la administración de la composición de nanopartículas de taxano. De modo específico, el individuo no ha sido previamente tratado con una terapia con base de taxano.

De modo específico, cuando el método se dirige al tratamiento de un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente, puede confirmarse que el individuo tiene un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio de modo histológico o citológico. De modo específico, se determina que el individuo tiene un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio basándose en RECIST ("Response Evaluation Criteria in Solid Tumors", criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos). En algunas realizaciones, el individuo tiene un nivel sanguíneo elevado del antígeno del cáncer 125 (CA-125, por ejemplo, un nivel de CA-125 mayor que aproximadamente 40, 50, 60, 70, 80 o 90 unidades/ml, o aproximadamente 2x, 3x, 4x o más del límite superior del nivel normal de CA-125). De modo específico, el individuo tiene un nivel de expresión alterado de otro marcador que es indicativo de un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente.

El individuo que se está tratando puede presentar uno o más factores de riesgo asociados con una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio. Estos factores de riesgo incluyen la edad, el sexo, la raza, la dieta, una historia de enfermedad previa, la presencia de una enfermedad precursora, consideraciones genéticas (es decir, hereditarias), y exposición ambiental. De modo específico, el individuo puede ser un ser humano que está genéticamente predispuesto o predispuesto de otro modo a desarrollar un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio, en particular un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio recurrente.

Los individuos en riesgo de desarrollar un cáncer de ovario, peritoneal y de trompas de Falopio incluyen, por ejemplo, los que tienen parientes que han sufrido esta enfermedad, y aquellos cuyo riesgo se determina mediante el análisis de marcadores genéticos o bioquímicos. Por ejemplo, el individuo puede ser un ser humano que tiene un gen, una mutación genética o un polimorfismo asociado con el cáncer de ovario (por ejemplo, BRCA1 o BRCA2) o que tiene una o más copias extra de un gen asociado con el cáncer de ovario (por ejemplo, una o más copias extra del gen HER2). De modo específico, el individuo es HER2-positivo. Como alternativa, el individuo es HER2-negativo. De modo específico, el cáncer de ovario está asociado con el síndrome de nevus de células basales (Gorlin), la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1), o el cáncer de colon hereditario no poliposo (HNPCC).

De modo específico, el individuo cumple al menos dos de los criterios descritos anteriormente. Por ejemplo, el individuo tiene una enfermedad mensurable mediante RECIST y un nivel sanguíneo elevado de CA-125. De modo específico, se confirma que el individuo tiene un cáncer de ovario de modo histológico o citológico y solo ha sido tratado con un agente o agentes con base de platino antes de la administración de las composiciones de nanopartículas descritas anteriormente. De modo específico, el individuo cumple al menos cualquiera de dos, tres, cuatro, cinco o más de los criterios descritos anteriormente. De modo específico, el individuo cumple todos los

5 criterios descritos anteriormente.

En algunas realizaciones, el cáncer recurrente es sensible al platino. Por ejemplo, el individuo ha recibido una quimioterapia basada en platino previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 3, 6 o 9 meses desde la finalización de la quimioterapia basada en platino. De modo específico, el individuo ha recibido una quimioterapia basada en platino previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de cualquiera de aproximadamente 12, 18, 24, 36 o 48 meses desde la finalización de la quimioterapia basada en platino. En algunas realizaciones, el cáncer recurrente es un cáncer de ovario sensible al platino. En algunas realizaciones, el cáncer recurrente es un cáncer de trompas de Falopio sensible al platino.

De modo específico, el cáncer recurrente (tal como un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente) es resistente al platino. Un cáncer "resistente al platino" significa que el individuo con cáncer ha avanzado mientras recibía una quimioterapia basada en platino (es decir, el paciente es "refractario al platino").

Una "quimioterapia basada en platino" significa una terapia con uno o más agentes quimioterapéuticos con base de platino, opcionalmente en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos distintos. Un "agente quimioterapéutico con base de platino" comprende un compuesto orgánico que contiene platino como parte integral de la molécula. Se cree que estos agentes inhiben el crecimiento celular formando complejos de platino reactivos que forman entrecruzamientos intracatenarios e intercatenarios de moléculas de ADN e inhiben la síntesis de ADN. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos con base de platino incluyen carboplatino, cisplatino y oxaliplatino. De modo específico, la quimioterapia basada en platino comprende un tratamiento solo con agentes con base de platino. En algunas realizaciones, la quimioterapia basada en platino comprende un tratamiento con carboplatino.

20 **Dosificación y método de administración**

La cantidad de la composición administrada a un individuo (tal como un ser humano) puede variar dependiendo de la composición concreta, el método de administración y el tipo concreto de cáncer recurrente que se está tratando. La cantidad debería ser suficiente para producir un efecto beneficioso deseable. Por ejemplo, la cantidad de la composición es eficaz si produce una respuesta objetiva (tal como una respuesta parcial o una respuesta completa). De modo específico, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano es suficiente para producir una respuesta completa en el individuo. De modo específico, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano es suficiente para producir una respuesta parcial en el individuo. De modo específico, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano administrada (por ejemplo, cuando se administra sola) es suficiente para producir una tasa de respuesta global mayor que cualquiera de aproximadamente 40%, 50%, 60% o 64% entre una población de individuos tratados con la composición de nanopartículas de taxano. Las respuestas de un individuo al tratamiento con los métodos descritos en la presente puede determinarse, por ejemplo, basándose en RECIST o el nivel de CA-125. Por ejemplo, cuando se emplea CA-125, una respuesta completa puede definirse como un regreso a un valor en el intervalo normal de al menos 28 días desde el valor de pretratamiento. Una respuesta parcial puede definirse como una reducción sostenida mayor que 50% desde el valor de pretratamiento.

De modo específico, la cantidad de la composición es suficiente para prolongar la supervivencia sin progresión del individuo (por ejemplo, medida mediante RECIST o cambios en CA-125). La cantidad de la composición es suficiente para prolongar la supervivencia global del individuo. La cantidad de la composición (por ejemplo, cuando se administra sola) es suficiente para producir un beneficio clínico mayor que cualquiera de aproximadamente 50%, 60, 70% o 77% entre una población de individuos tratados con la composición de nanopartículas de taxano.

De modo específico, la cantidad de taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición es menor que el nivel que induce un efecto toxicológico (es decir, un efecto por encima de un nivel clínicamente aceptable de toxicidad), o está a un nivel en el que un efecto secundario potencial puede controlarse o tolerarse cuando la composición se administra al individuo. De modo específico, la cantidad de la composición se acerca a una dosis máxima tolerada (MTD) de la composición que sigue el mismo régimen de dosificación. De modo específico, la cantidad de la composición es mayor que cualquiera de aproximadamente 80%, 90%, 95% o 98% de la MTD.

De modo específico, la cantidad de taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición se incluye en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg, o de aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg. De modo específico, la cantidad de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) o un derivado de este en la cantidad eficaz de la composición (por ejemplo, una forma de dosificación unitaria) está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, tal

como de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg. De modo específico, la concentración del taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición está diluida (aproximadamente 0,1 mg/ml) o concentrada (aproximadamente 100 mg/ml), e incluye, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, y aproximadamente 5 mg/ml. De modo específico, la concentración del taxano (por ejemplo, paclitaxel) es de al menos cualquiera de aproximadamente 0,5 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, o 50 mg/ml.

Los ejemplos de cantidades eficaces de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición de nanopartículas incluyen cualquiera de aproximadamente 25 mg/m², 30 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 125 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 180 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 250 mg/m², 260 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 540 mg/m², 750 mg/m², 1000 mg/m², o 1080 mg/m² de un taxano (por ejemplo, paclitaxel). De modo específico, la composición incluye menos de cualquiera de aproximadamente 350 mg/m², 300 mg/m², 250 mg/m², 200 mg/m², 150 mg/m², 120 mg/m², 100 mg/m², 90 mg/m², 50 mg/m², o 30 mg/m² de un taxano (por ejemplo, paclitaxel). De modo específico, la cantidad del taxano (por ejemplo, paclitaxel) por administración es menor que cualquiera de aproximadamente 25 mg/m², 22 mg/m², 20 mg/m², 18 mg/m², 15 mg/m², 14 mg/m², 13 mg/m², 12 mg/m², 11 mg/m², 10 mg/m², 9 mg/m², 8 mg/m², 7 mg/m², 6 mg/m², 5 mg/m², 4 mg/m², 3 mg/m², 2 mg/m², o 1 mg/m². De modo específico, la cantidad eficaz de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición se incluye en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/m², de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/m², de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg/m², de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg/m², de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg/m², de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg/m², de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg/m², de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg/m², de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg/m², de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg/m², de aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg/m², de aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg/m², de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg/m², de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg/m², o de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg/m². Preferiblemente, la cantidad eficaz de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición es de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg/m², tal como de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg/m², aproximadamente 120 mg/m², aproximadamente 130 mg/m², o aproximadamente 140 mg/m².

De modo específico, para cualquiera de los anteriores aspectos, la cantidad eficaz de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición incluye al menos cualquiera de aproximadamente 1 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, o 20 mg/kg. De modo específico, la cantidad eficaz de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición incluye menos de cualquiera de aproximadamente 350 mg/kg, 300 mg/kg, 250 mg/kg, 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7,5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 2,5 mg/kg, o 1 mg/kg de un taxano (por ejemplo, paclitaxel).

Los ejemplos de frecuencias de dosificación incluyen semanalmente sin descanso; semanalmente, en tres de cuatro semanas; una vez cada tres semanas; una vez cada dos semanas; semanalmente, en dos de tres semanas. De modo específico, la composición se administra aproximadamente una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 6 semanas, o una vez cada 8 semanas. De modo específico, la composición se administra al menos cualquiera de aproximadamente 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x o 7x (es decir, a diario) cada semana. De modo específico, los intervalos entre cada administración son menores que cualquiera de aproximadamente 6 meses, 3 meses, 1 mes, 20 días, 15 días, 12 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días, o 1 día. De modo específico, los intervalos entre cada administración son mayores que cualquiera de aproximadamente 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses, o 12 meses. De modo específico, no hay descansos en el programa de dosificación. De modo específico, el intervalo entre cada administración no es mayor que aproximadamente una semana.

La administración de la composición puede extenderse a lo largo de un periodo extenso de tiempo, tal como de aproximadamente un mes a aproximadamente siete años. De modo específico, la composición se administra a lo largo de un periodo de al menos cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, u 84 meses. De modo específico, el taxano (por ejemplo, paclitaxel) o su derivado se administra a lo largo de un periodo de al menos un mes, en el que el intervalo entre cada administración no es mayor que aproximadamente una semana, y en el que la dosis del taxano (por ejemplo, paclitaxel) en cada administración es de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 75 mg/m², tal como de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m² o de aproximadamente 25 mg/m² a aproximadamente 50 mg/m².

De modo específico, la dosificación de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de 5-400 mg/m² cuando se administra con un programa de 3 semanas, o de 5-250 mg/m² cuando se administra con un programa semanal. Por ejemplo, la cantidad de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) es de aproximadamente 60 a aproximadamente 300 mg/m² (por ejemplo, aproximadamente 260 mg/m²).

Otros ejemplos de programas de dosificación para la administración de la composición de nanopartículas (por

ejemplo, una composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina) incluye 100 mg/m², semanalmente, sin descansos; 75 mg/m² semanalmente, en 3 de cuatro semanas; 100 mg/m², semanalmente, en 3 de 4 semanas; 125 mg/m², semanalmente, en 3 de 4 semanas; 125 mg/m², semanalmente, en 2 de 3 semanas; 130 mg/m², semanalmente, sin descansos; 175 mg/m², una vez cada 2 semanas; 260 mg/m², una vez cada 2 semanas; 260 mg/m², una vez cada 3 semanas; 180-300 mg/m², cada tres semanas; 60-175 mg/m², semanalmente, sin descansos; 20-150 mg/m² dos veces semanales; y 150-250 mg/m² dos veces semanales. La frecuencia de dosificación de la composición puede ajustarse a lo largo del tratamiento basándose en el criterio del médico encargado.

De modo específico, el individuo se trata durante al menos cualquiera de aproximadamente uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez ciclos de tratamiento.

Las composiciones descritas en la presente permiten la infusión de la composición a un individuo a lo largo de un tiempo de infusión que es menor que aproximadamente 24 horas. Por ejemplo, la composición se administra a lo largo de un periodo de infusión menor que cualquiera de aproximadamente 24 horas, 12 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 20 minutos o 10 minutos. En algunas realizaciones, la composición se administra a lo largo de un periodo de infusión de aproximadamente 30 minutos.

En la presente se describe un método para tratar un cáncer en un individuo mediante la administración parenteral al individuo (por ejemplo, un ser humano) de una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (por ejemplo, paclitaxel) y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina, tal como albúmina de suero humana). En la presente también se describe un método para tratar un cáncer en un individuo mediante la administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, por inhalación, oral, intraperitoneal, nasal o intratraqueal al individuo (por ejemplo, un ser humano) de una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (por ejemplo, paclitaxel) y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina, tal como albúmina de suero humana). De modo específico, la vía de administración es intraperitoneal. De modo específico, la vía de administración es intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea. De modo específico, se administra de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, tal como de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg del taxano (por ejemplo, paclitaxel) o un derivado de este, por dosis. El taxano (por ejemplo, paclitaxel) o un derivado de este es el único agente farmacéuticamente activo para el tratamiento de un cáncer que está contenido en la composición. De modo específico, el método comprende administrar por vía intraperitoneal una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (por ejemplo, paclitaxel) y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina, tal como albúmina de suero humana) a una dosis de cualquiera de aproximadamente 60 mg/m², 80 mg/m², 100 mg/m², 125 mg/m², y 150 mg/m².

Cualquiera de las composiciones descritas en la presente puede administrarse a un individuo (tal como un ser humano) a través de diversas vías que incluyen, por ejemplo, la vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, por inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucósica y transdérmica. De modo específico, puede utilizarse una formulación de liberación continua sostenida de la composición. En una variación de la invención, las nanopartículas (tales como las nanopartículas de albúmina) de los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, que incluye la vía oral, intramuscular, transdérmica, intravenosa, a través de un inhalador u otros sistemas de administración aéreos y similares.

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas que contienen paclitaxel puede administrarse con un segundo compuesto terapéutico y/o una segunda terapia. La frecuencia de dosificación de la composición de nanopartículas que contienen paclitaxel y el segundo compuesto puede ajustarse a lo largo del tratamiento basándose en el criterio del médico encargado. En algunas realizaciones, la primera y la segunda terapia se administran de modo simultáneo, secuencial o concurrente. Cuando se administran por separado, la composición de nanopartículas que contienen un taxano (por ejemplo, paclitaxel) y el segundo compuesto pueden administrarse en diferentes intervalos o frecuencias de dosificación. Por ejemplo, la composición de nanopartículas que contienen un taxano (por ejemplo, paclitaxel) puede administrarse semanalmente, mientras que el segundo compuesto puede administrarse con mayor o menor frecuencia. De modo específico, puede utilizarse una formulación de liberación continua sostenida de las nanopartículas que contienen un taxano (por ejemplo, paclitaxel) y/o un segundo compuesto. En la técnica se conocen diversas formulaciones y dispositivos para lograr una liberación sostenida. Puede utilizarse una combinación de las configuraciones de administración descritas en la presente.

Cuando las composiciones de nanopartículas de taxano se administran junto con otro agente quimioterapéutico, la composición de nanopartículas y el otro agente quimioterapéutico pueden administrarse utilizando la misma vía de administración o vías de administración diferentes. De modo específico (para las administraciones simultáneas y secuenciales), el taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente quimioterapéutico se administran a una proporción predeterminada. Por ejemplo, la proporción en peso del taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente quimioterapéutico es de aproximadamente 1 a 1. En algunas realizaciones, la proporción en peso puede ser de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1, y de aproximadamente 1000 a aproximadamente 1, o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1, y de 100 a aproximadamente 1. De modo específico, la proporción en peso del taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente quimioterapéutico es menor que

cualquiera de aproximadamente 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, y 1:1. De modo específico, la proporción en peso del taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente quimioterapéutico es mayor que cualquiera de aproximadamente 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1.

5 Las dosis requeridas para el taxano y/o el otro agente quimioterapéutico pueden ser menores (pero no necesariamente) que lo que se requiere normalmente cuando cada agente se administra solo. Así, se administra una cantidad subterapéutica del fármaco en la composición de nanopartículas y/o el otro agente quimioterapéutico. Una "cantidad subterapéutica" o un "nivel subterapéutico" se refiere a una cantidad que es menor que la cantidad terapéutica, es decir, menor que la cantidad que se emplea normalmente cuando el fármaco en la composición de nanopartículas y/o el otro agente quimioterapéutico se administran solos. La reducción puede reflejarse en términos de la cantidad administrada en una administración concreta y/o la cantidad administrada a lo largo de un periodo de tiempo concreto (frecuencia reducida).

15 De modo específico, se administra el suficiente agente quimioterapéutico para permitir una reducción de la dosis normal del fármaco en la composición de nanopartículas requerida para lograr el mismo grado de tratamiento en al menos cualquiera de aproximadamente 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o más. De modo específico, se administra el suficiente fármaco en la composición de nanopartículas para permitir una reducción de la dosis normal del otro agente quimioterapéutico requerida para lograr el mismo grado de tratamiento en al menos cualquiera de aproximadamente 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o más.

20 De modo específico, la dosis del taxano en la composición de nanopartículas y del otro agente quimioterapéutico se reducen comparado con la correspondiente dosis normal de cada uno cuando se administran solos. De modo específico, el taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente quimioterapéutico se administran a un nivel subterapéutico, es decir, reducido. De modo específico, la dosis de la composición de nanopartículas y/o del otro agente quimioterapéutico es sustancialmente menor que la dosis máxima tóxica (MTD) establecida. Por ejemplo, la dosis de la composición de nanopartículas y/o del otro agente quimioterapéutico es menor que aproximadamente 50%, 40%, 30%, 20%, o 10% de la MTD.

25 **Regímenes de terapia metronómica**

En la presente también se describen regímenes de terapia metronómica para cualquiera de los métodos de tratamiento y los métodos de administración descritos en la presente. Los ejemplos de regímenes de terapia metronómica y del uso de regímenes de terapia metronómica se analizan a continuación y se describen en el documento U.S.S.N. 11/359.286, presentado el 21/2/2006, publicado como publicación de EEUU n.º 2006/0263434 (tales como los descritos en los párrafos [0138] a [0157]). De modo específico, la composición de nanopartículas se administra a lo largo de un periodo de al menos un mes, en el que el intervalo entre cada administración no es mayor que aproximadamente una semana, y en el que la dosis del taxano (por ejemplo, paclitaxel) en cada administración es de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 25% de su dosis máxima tolerada siguiendo un régimen de dosificación tradicional. De modo específico, la composición de nanopartículas se administra a lo largo de un periodo de al menos dos meses, en el que el intervalo entre cada administración no es mayor que aproximadamente una semana, y en el que la dosis del taxano (por ejemplo, paclitaxel) en cada administración es de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% de su dosis máxima tolerada siguiendo un régimen de dosificación tradicional. De modo específico, la dosis de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) por administración es menor que cualquiera de aproximadamente 25%, 24%, 23%, 22%, 20%, 18%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, o 1% de la dosis máxima tolerada. En algunas realizaciones, cualquier composición de nanopartículas se administra en al menos cualquiera de aproximadamente 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, o 7x (es decir, a diario) cada semana. De modo específico, los intervalos entre cada administración son menores que cualquiera de aproximadamente 6 meses, 3 meses, 1 mes, 20 días, 15 días, 12 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días, o 1 día. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son mayores que cualquiera de aproximadamente 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses, o 12 meses. De modo específico, la composición se administra a lo largo de un periodo de al menos cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, o 84 meses.

Proteínas portadoras

50 En la presente también se proporcionan composiciones que comprenden nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora para su uso en los métodos de tratamiento, los métodos de administración, y los regímenes de dosificación descritos en la presente. En algunas realizaciones, la proteína portadora es albúmina. En algunas realizaciones, la proteína portadora es albúmina de suero humana.

55 Los ejemplos de proteínas portadoras adecuadas incluyen proteínas que se encuentran normalmente en la sangre o el plasma, que incluyen albúmina, inmunoglobulinas que incluyen IgA, lipoproteínas, apolipoproteína B, α -glicoproteína ácida, macroglobulina β -2, tiroglobulina, transferrina, fibronectina, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X y similares. En algunas realizaciones, la proteína portadora es una proteína que no está en sangre, tal como caseína, α -lactoalbúmina o β -lactoalbúmina. Las proteínas portadoras pueden tener un origen natural o pueden producirse de modo sintético. El portador farmacéuticamente aceptable comprende albúmina, tal como albúmina de suero humana (HSA). La HSA es una proteína globular muy soluble de 65 K de M y consiste en 585 aminoácidos. La HSA es la

proteína más abundante en el plasma y es responsable del 70-80% de la presión osmótica coloidal del plasma humano. La secuencia de aminoácidos de la HSA contiene un total de 17 puentes disulfuro, un tiol libre (Cys 34) y un único triptófano (Trp 214). Se contemplan otras albúminas, tales como albúmina de suero bovina. El uso de dichas otras albúminas no humanas puede resultar apropiado, por ejemplo, en el contexto del uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, tales como animales veterinarios (que incluyen mascotas domésticas y animales agrícolas).

La albúmina de suero humana (HSA) tiene múltiples sitios de unión hidrófobos (un total de ocho para ácidos grasos, un ligando endógeno de la HSA) y se une a un conjunto diverso de fármacos, en especial compuestos hidrófobos neutros y con carga negativa (Goodman *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª ed., McGraw-Hill New York (1996)). Se han propuesto dos sitios de unión de alta afinidad en los subdominios IIA y IIIA de HSA, que son bolsillos hidrófobos muy alargados con restos arginina y lisina cargados cerca de la superficie, que actúan como puntos de unión para características de ligandos polares (véase, por ejemplo, Fehske *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 30, 687-692 (1981); Vorum, *Dan. Med. Bull.*, 46, 379-399 (1999); Kragh-Hansen, *Dan. Med. Bull.*, 1441, 131-140 (1990); Curry *et al.*, *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827-835 (1998); Sugio *et al.*, *Protein. Eng.*, 12, 439-446 (1999); He *et al.*, *Nature*, 358, 209-215 (1992); y Carter *et al.*, *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203 (1994)).

La proteína portadora (por ejemplo, albúmina) en la composición en general actúa como portadora para el taxano (por ejemplo, paclitaxel) o un derivado de este, es decir, la proteína portadora en la composición hace que el taxano (por ejemplo, paclitaxel) o un derivado de este pueda suspenderse con más facilidad en un medio acuoso, o ayuda a mantener la suspensión, comparado con composiciones que no comprenden una proteína portadora. Esto puede evitar el uso de disolventes tóxicos para solubilizar el taxano (por ejemplo, paclitaxel) y, con ello, reducir uno o más efectos secundarios de la administración del taxano (por ejemplo, paclitaxel) a un individuo (por ejemplo, un ser humano). De modo específico, la composición está sustancialmente libre (por ejemplo, libre) de disolventes orgánicos o tensioactivos. Una composición está "sustancialmente libre de disolventes orgánicos" o "sustancialmente libre de tensioactivos" si la cantidad de disolventes orgánicos o tensioactivos en la composición no es suficiente para provocar uno o más efectos secundarios en un individuo cuando la composición se administra al individuo. De modo específico, las nanopartículas en la composición tienen un núcleo sólido. De modo específico, las nanopartículas en la composición tienen un núcleo que no es acuoso (es decir, distinto de un núcleo acuoso). De modo específico, las nanopartículas en la composición no tienen una matriz polimérica. De modo específico, las nanopartículas en la composición puede esterilizarse mediante filtración. De modo específico, las nanopartículas en la composición comprenden al menos una proteína portadora reticulada. De modo específico, las nanopartículas en la composición comprenden al menos 10% de la proteína portadora que está reticulada.

El taxano (por ejemplo, paclitaxel) está "estabilizado" en una suspensión acuosa si permanece suspendido en un medio acuoso (por ejemplo, sin precipitación o sedimentación visible) durante un periodo de tiempo largo, tal como durante al menos cualquiera de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60, o 72 horas. La suspensión en general, pero no necesariamente, es adecuada para la administración a un individuo (por ejemplo, un ser humano). La estabilidad de la suspensión en general (pero no necesariamente) se evalúa a la temperatura de conservación, tal como la temperatura ambiente (por ejemplo, 20-25 °C) o condiciones refrigeradas (por ejemplo, 4 °C). Por ejemplo, una suspensión es estable a la temperatura de conservación si no muestra floculación o aglomeración de partículas visible al ojo desnudo o cuando se contempla bajo un microscopio óptico a 1000 aumentos, aproximadamente 15 minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad también puede evaluarse bajo condiciones de ensayo aceleradas, tal como a una temperatura mayor que aproximadamente 40 °C.

De modo específico, la composición comprende nanopartículas que comprenden (en algunas realizaciones, que comprenden esencialmente) un taxano (por ejemplo, paclitaxel) y una proteína portadora. Cuando el taxano (por ejemplo, paclitaxel) está en forma líquida, las partículas o nanopartículas también se denominan gotitas o nanogotas. De modo específico, el taxano está revestido con la proteína portadora. Se han descrito partículas (tales como nanopartículas) de agentes farmacéuticos poco hidrosolubles, por ejemplo, en las patentes de EEUU n.º 5.916.596; 6.506.405; y 6.537.579, y también en la publicación de solicitud de patente de EEUU n.º 2005/0004002A1.

La cantidad de proteína portadora en la composición descrita en la presente varía dependiendo del taxano (por ejemplo, paclitaxel) o un derivado de este, y otros componentes en la composición. De modo específico, la composición comprende una proteína portadora en una cantidad que es suficiente para estabilizar el taxano (por ejemplo, paclitaxel) en una suspensión acuosa, por ejemplo, en forma de una suspensión coloidal estable (por ejemplo, una suspensión estable de nanopartículas). De modo específico, la proteína portadora está en una cantidad que reduce la velocidad de sedimentación del taxano (por ejemplo, paclitaxel) en un medio acuoso. La cantidad de proteína portadora también depende del tamaño y la densidad de las partículas del taxano (por ejemplo, paclitaxel).

Tal como se describe en la presente, los taxanos en las nanopartículas están revestidos con una proteína portadora, tal como albúmina (por ejemplo, albúmina de suero humana). En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel. De modo específico, la composición comprende más de cualquiera de aproximadamente 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99% del taxano o un derivado de este en forma de nanopartículas. En algunas realizaciones, el taxano o un derivado de este constituye más de cualquiera de aproximadamente 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99% de las

nanopartículas en peso. De modo específico, las nanopartículas están sustancialmente libres de materiales del núcleo poliméricos. De modo específico, el taxano en las nanopartículas es amorfo. De modo específico, el taxano utilizado para fabricar las composiciones de nanopartículas está en forma anhidra. De modo específico, la proporción en peso de proteína portadora (tal como albúmina) a taxano en la composición de nanopartículas de taxano es de cualquiera de aproximadamente 18:1 o menor, 15:1 o menor, 14:1 o menor, 13:1 o menor, 12:1 o menor, 11:1 o menor, 10:1 o menor, 9:1 o menor, 8:1 o menor, 7,5:1 o menor, 7:1 o menor, 6:1 o menor, 5:1 o menor, 4:1 o menor, o 3:1 o menor. De modo específico, la proporción en peso de albúmina a taxano es entre cualquiera de aproximadamente 18:1 a 1:18, de 10:1 a 1:10, de 9:1 a 1:1, de 8:1 a 1:1, de 7,5:1 a 1:1, de 7,1:1 a 1:1, de 6:1 a 1:1, de 5:1 a 1:1, de 4:1 a 1:1, o de 3:1 a 1:1. De modo específico, la composición comprende una suspensión acuosa estable de partículas (por ejemplo, nanopartículas) que comprenden un taxano y una proteína portadora (tal como albúmina, por ejemplo, partículas de paclitaxel revestido con albúmina).

De modo específico, la composición comprende nanopartículas con cualquier forma (por ejemplo, una forma esférica o no esférica) con un diámetro medio no mayor que aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tal como no mayor que cualquiera de aproximadamente 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, 100 nm, 90 nm, 80 nm, 70 nm, 60 nm, o 50 nm. En algunas realizaciones, el diámetro medio de las partículas no es mayor que aproximadamente 200 nm. De modo específico, la composición puede esterilizarse mediante filtración. De modo específico, la composición se esteriliza mediante filtración. De modo específico, el diámetro medio de las partículas no es mayor que aproximadamente 100 nm. De modo específico, el diámetro medio de las partículas es entre aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm. De modo específico, el diámetro medio de las partículas es entre aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm. De modo específico, las partículas pueden esterilizarse mediante filtración. De modo específico, la composición comprende nanopartículas con un diámetro de cualquiera de aproximadamente 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, 100 nm, 90 nm, 80 nm, 70 nm, 60 nm, o 50 nm. De modo específico, la composición comprende nanopartículas con un diámetro de entre cualquiera de aproximadamente 50 nm y 150 nm, entre 50 nm y 75 nm, entre 50 nm y 100 nm, entre 75 nm y 100 nm, entre 100 nm y 125 nm, entre 125 nm y 150 nm, entre 100 nm y 150 nm, entre 150 nm y 175 nm, o entre 175 nm y 200 nm. De modo específico, el diámetro de cualquiera de aproximadamente 50% o mayor, 65% o mayor, 75% o mayor, 80% o mayor, 90% o mayor, 95% o mayor, 98% o mayor, 99% o mayor, 99,5% o mayor, o 99,9% o mayor de las nanopartículas se encuentra dentro del intervalo especificado. Los diámetros medios de las partículas pueden determinarse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, dispersión lumínica de láser.

Las nanopartículas descritas en la presente pueden estar presentes en una formulación seca (por ejemplo, una composición liofilizada) o estar suspendidas en un medio biocompatible. Los medios biocompatibles adecuados incluyen agua, medio acuoso tamponado, disolución salina, disolución salina tamponada, disoluciones opcionalmente tamponadas de aminoácidos, disoluciones opcionalmente tamponadas de proteínas, disoluciones opcionalmente tamponadas de azúcares, disoluciones opcionalmente tamponadas de vitaminas, disoluciones opcionalmente tamponadas de polímeros sintéticos, emulsiones que contienen lípidos y similares.

De modo específico, las nanopartículas no comprenden un gas insoluble en sangre o no comprenden microburbujas rellenas de gas.

De modo específico, la proteína portadora está presente en una cantidad eficaz para reducir uno o más efectos secundarios asociados con la administración de taxano a un ser humano, comperado con composiciones sin proteína portadora. Estos efectos secundarios incluyen mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación de la piel, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, toxicidad hematológica, y toxicidad cerebral o neurológica, y sus combinaciones. En la presente se describe un método para reducir las reacciones de hipersensibilidad asociadas con la administración del taxano (por ejemplo, paclitaxel) que incluyen, por ejemplo, erupciones graves en la piel, urticaria, enrojecimiento, dispnea, taquicardia, hipertensión pulmonar (por ejemplo, linfoma), dolor de pecho, heces negras y alquitranadas, sensación de malestar general, falta de aliento, glándulas hinchadas, pérdida de peso, piel y ojos amarillos, dolor abdominal, ansiedad inexplicable, orina sanguinolenta o turbia, dolor de huesos, escalofríos, confusión, convulsiones (ataques), tos, menor necesidad de orinar, latido cardíaco rápido, lento o irregular, fiebre, necesidad frecuente de orinar, mayor sed, pérdida de apetito, dolor lumbar o lateral, cambios de humor, calambres o dolores musculares, náuseas o vómitos, entumecimiento u hormigueo alrededor de los labios, manos o pies, micción dolorosa o difícil, erupciones, dolor de garganta, llagas o manchas blancas sobre los labios o en la boca, hinchazón de las manos, tobillos, pies o parte inferior de las piernas, glándulas hinchadas, dificultad para respirar, sangrado o hematomas inusuales, cansancio o debilidad inusuales, debilidad o pesadez en las piernas, úlceras o llagas en la piel, ganancia de peso, acné, estreñimiento, diarrea, dificultad para moverse, dolor de cabeza, pérdida de energía o debilidad, agarrotamiento o dolor muscular, dolor, temblores, dificultad para dormir, sangrado nasal y/o hinchamiento de la cara. Sin embargo, estos efectos secundarios son solo ejemplos, y pueden reducirse otros efectos secundarios, o combinaciones de efectos secundarios, asociados con el taxano (por ejemplo, paclitaxel). Los efectos secundarios pueden ser inmediatos o retrasados (por ejemplo, no aparecen durante unos pocos días, semanas, meses o años después de que comience el tratamiento).

Agentes antimicrobianos en las composiciones

Tal como se describe también en la presente, las composiciones de la invención también incluyen un agente

antimicrobiano (por ejemplo, un agente además del taxano (por ejemplo, paclitaxel)) en una cantidad suficiente para inhibir (por ejemplo, retrasar, reducir, frenar y/o prevenir) significativamente el crecimiento microbiano en la composición para su uso en los métodos de tratamiento, los métodos de administración y los regímenes de dosificación descritos en la presente. Se describen ejemplos de agentes microbianos y de variaciones para el uso de agentes microbianos en el documento U.S.S.N. 11/514.030, presentado el 30/8/2006 (tales como los descritos en los párrafos [0036] a [0058]). De modo específico, el agente antimicrobiano es un agente quelante, tal como EDTA, edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, sus derivados o sus mezclas. De modo específico, el agente antimicrobiano es un agente quelante de polidentato. De modo específico, el agente antimicrobiano es un agente no quelante, tal como cualquiera de sulfitos, ácido benzoico, alcohol bencilico, clorobutanol y parabeno. De modo específico, un antimicrobiano distinto del taxano analizado anteriormente no está contenido ni se emplea en los métodos de tratamiento, los métodos de administración y los regímenes de dosificación descritos en la presente.

Composiciones que contienen azúcares

Tal como se describe también en la presente, las composiciones incluyen un azúcar para su uso en los métodos de tratamiento descritos en la presente. De modo específico, las composiciones de la invención incluyen un azúcar y un agente antimicrobiano para su uso en los métodos de tratamiento descritos en la presente. Se describen ejemplos de azúcares y de variaciones para el uso de los azúcares en el documento U.S.S.N. 11/514.030, presentado el 30/8/2006 (tales como los descritos en los párrafos [0084] a [0090]). De modo específico, el azúcar actúa como potenciador de la reconstitución que hace que una composición liofilizada se disuelva o se suspenda en agua y/o una disolución acuosa con más rapidez de lo que se disolvería sin el azúcar. De modo específico, la composición es una composición líquida (por ejemplo, acuosa) obtenida reconstituyendo o resuspendiendo una composición seca. De modo específico, la concentración de azúcar en la composición es mayor que aproximadamente 50 mg/ml. De modo específico, el azúcar está en una cantidad que es eficaz para aumentar la estabilidad del taxano (por ejemplo, paclitaxel) o un derivado de este en la composición, comparado con una composición sin el azúcar. De modo específico, el azúcar está en una cantidad que es eficaz para mejorar la filtrabilidad de la composición, comparado con una composición sin el azúcar.

Las composiciones que contienen azúcares descritas en la presente pueden comprender también uno o más agentes antimicrobianos, tales como los agentes antimicrobianos descritos en la presente o en el documento U.S.S.N. 11/514.030, presentado el 30/8/2006. Además de uno o más azúcares, también pueden añadirse a las composiciones otros potenciadores de la reconstitución (tales como los descritos en la publicación de solicitud de patente de EEUU n.º 2005/0152979). En algunas realizaciones, el azúcar no está contenido ni se emplea en los métodos de tratamiento, los métodos de administración y los regímenes de dosificación descritos en la presente.

Agentes estabilizantes en las composiciones

Tal como se describe también en la presente, las composiciones de la invención también incluyen un agente estabilizante para su uso en los métodos de tratamiento, los métodos de administración y los regímenes de dosificación descritos en la presente. De modo específico, las composiciones descritas en la presente incluyen un agente antimicrobiano y/o un azúcar y/o un agente estabilizante para su uso en los métodos de tratamiento, los métodos de administración y los regímenes de dosificación descritos en la presente. Se describen ejemplos de agentes estabilizantes y de variaciones para el uso de agentes estabilizantes en el documento U.S.S.N. 11/513.756, presentado el 30/8/2006 (tales como los descritos en los párrafos [0038] a [0083] y [0107] a [0114]). También se describen en la presente composiciones y métodos para la preparación de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) que conserven los efectos terapéuticos deseables y sigan siendo física y/o químicamente estables tras su exposición a ciertas condiciones, tales como una conservación prolongada, una temperatura elevada, o la dilución para la administración parenteral. El agente estabilizante incluye, por ejemplo, agentes quelantes (por ejemplo, citrato, ácido málico, edetato o pentetato), pirofosfato de sodio, y gluconato de sodio. En la presente también se describen formulaciones farmacéuticas de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) que comprenden citrato, pirofosfato de sodio, EDTA, gluconato de sodio, citrato y cloruro de sodio. En la presente también se describe una composición de un taxano, en la que el taxano (por ejemplo, paclitaxel) utilizado para preparar la formulación está en una forma anhídrica antes de ser incorporado en la composición.

En algunas realizaciones, un agente estabilizante no está contenido ni se emplea en los métodos de tratamiento, los métodos de administración y los regímenes de dosificación descritos en la presente.

Formulaciones y composiciones farmacéuticas

Las composiciones descritas en la presente pueden utilizarse para la preparación de una formulación, tal como una formulación farmacéutica, combinando la composición o composiciones de nanopartículas descritas con un vehículo, excipiente, agente estabilizante u otro agente farmacéuticamente aceptable, que son conocidos en la técnica, para su uso en los métodos de tratamiento, los métodos de administración y los regímenes de dosificación descritos en la presente. Para aumentar la estabilidad, por medio de aumentar el potencial zeta negativo de las nanopartículas, pueden añadirse ciertos componentes de carga negativa. Estos componentes de carga negativa incluyen sales biliares, ácidos biliares, ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido deshídrico

y otros; fosfolípidos, que incluyen fosfolípidos con base de lecitina (yema de huevo), que incluyen las siguientes fosfatidilcolinas: palmitoileoilfosfatidilcolina, palmitoil-linoleoilfosfatidilcolina, estearoil-linoleoilfosfatidilcolina, estearoileoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidoilfosfatidilcolina, y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos incluyen L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), y otros compuestos relacionados. Los emulgentes o tensioactivos con carga negativa también son adecuados como aditivos, por ejemplo, colessterilsulfato de sodio y similares.

De modo específico, la composición es adecuada para la administración a un ser humano. Existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición de la invención (véanse, por ejemplo, las patentes de EEUU n.º 5.916.596 y 6.096.331). Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden comprender (a) disoluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz del compuesto disuelto en diluyentes, tales como agua, disolución salina o zumo de naranja; (b) cápsulas, sobres o comprimidos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, tales como sólidos o gránulos; (c) suspensiones en un líquido apropiado; (d) emulsiones adecuadas; y (e) polvos. Las formas en comprimidos pueden incluir uno o más de lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, goma arábiga, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sodio, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas en pastillas para chupar pueden comprender el ingrediente activo en un aroma, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga, emulsiones, geles y similares que contienen, además del ingrediente activo, excipientes tales como los conocidos en la técnica.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea compatible con la sangre del receptor previsto, y suspensiones acuosas y no acuosas que pueden incluir agente suspensor, solubilizantes, agentes espesantes, agentes estabilizantes y conservantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o de múltiples dosis, tales como ampollas y viales, y pueden conservarse en condición liofilizada que solo requiere la adición de un excipiente líquido estéril (es decir, agua) para la inyección inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente. Se prefieren las formulaciones inyectables.

En la presente también se describen formulaciones de composiciones de nanopartículas que comprenden el taxano (por ejemplo, paclitaxel) o un derivado de este, y un vehículo adecuado para la administración mediante inhalación para su uso en los métodos de la invención. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol que comprenden la composición de la invención incluyen disoluciones estériles isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos, así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensor, solubilizantes, agentes espesantes, agentes estabilizantes y conservantes, solos o en combinación con otros componentes adecuados, que pueden formarse en formulaciones en aerosol para ser administradas mediante inhalación. Estas formulaciones en aerosol pueden introducirse en propelentes aceptables presurizados, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También pueden formularse como productos farmacéuticos para preparaciones no presurizadas, tales como en un nebulizador o un atomizador.

De modo específico, la composición se formula para que tenga un pH en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9,0, que incluye, por ejemplo, unos intervalos de pH de cualquiera de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5, y de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0. De modo específico, el pH de la composición se formula para que sea no menor que aproximadamente 6, que incluye, por ejemplo, no menor que cualquiera de aproximadamente 6,5, 7, u 8 (por ejemplo, aproximadamente 8). La composición también puede prepararse para que sea isotónica con la sangre mediante la adición de un modificador de la tonicidad adecuado, tal como glicerol.

Las nanopartículas pueden encerrarse en una cápsula dura o blanda, pueden prensarse en comprimidos, o pueden incorporarse en bebidas o alimentos o incorporarse de otra forma en la dieta. Las cápsulas pueden formularse mezclando las nanopartículas con un diluyente farmacéutico inerte e insertando la mezcla en una cápsula de gelatina dura con el tamaño apropiado. Si se desean cápsulas blandas, una suspensión de las nanopartículas con un aceite vegetal aceptable, petróleo ligero u otro aceite inerte puede encapsularse mediante una máquina en una cápsula de gelatina.

También se proporcionan formas de dosificación unitarias que comprenden las composiciones y las formulaciones descritas en la presente. Estas formas de dosificación unitarias pueden conservarse en un envase adecuado en dosificaciones unitarias individuales o múltiples, y después también pueden esterilizarse y sellarse. Por ejemplo, la composición farmacéutica (por ejemplo, una dosificación o forma de dosificación unitaria de una composición farmacéutica) puede incluir (i) nanopartículas que comprenden un taxano (por ejemplo, paclitaxel) y una proteína portadora, y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable. De modo específico, la composición farmacéutica también incluye uno o más compuestos diferentes (o sus sales farmacéuticamente aceptables) que son útiles para tratar el cáncer. De modo específico, la cantidad de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición se incluye en

5 cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg, o de aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg. De modo específico, la cantidad de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) o un derivado de este en la composición (por ejemplo, una dosificación o forma de dosificación unitaria) está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, tal como de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg del taxano (por ejemplo, paclitaxel) o un derivado de este. De modo específico, el vehículo es adecuado para la administración parenteral (por ejemplo, administración intravenosa). De modo específico, el taxano (por ejemplo, paclitaxel) o un derivado de este es el único agente farmacéuticamente activo para el tratamiento de un cáncer que está contenido en la composición.

15 En la presente se describe una forma de dosificación (por ejemplo, una forma de dosificación unitaria) para el tratamiento de un cáncer que comprende (i) nanopartículas que comprenden una proteína portadora y un taxano (por ejemplo, paclitaxel), en la que la cantidad de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) o un derivado de este en la forma de dosificación unitaria está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la cantidad del taxano (por ejemplo, paclitaxel) o un derivado de este en la forma de dosificación unitaria incluye de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg.

25 También se proporcionan artículos manufacturados que comprenden las composiciones, las formulaciones y las dosificaciones unitarias descritas en la presente en un envase adecuado para su uso en los métodos de tratamiento, los métodos de administración y los regímenes de dosificación descritos en la presente. Los envases adecuados para las composiciones descritas en la presente son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, viales (tales como viales sellados), recipientes (tales como recipientes sellados), ampollas, botellas, tarros, envases flexibles (tales como bolsas de plástico o Mylar selladas) y similares. Estos artículos manufacturados después pueden esterilizarse y/o sellarse.

Kits

30 También se describen en la presente kits que comprenden las composiciones, las formulaciones, las dosificaciones unitarias y los artículos manufacturados descritos en la presente para su uso en los métodos de tratamiento, los métodos de administración y los regímenes de dosificación descritos en la presente. Los kits descritos en la presente incluyen uno o más recipientes que comprenden composiciones de nanopartículas que contienen un taxano (por ejemplo, paclitaxel) (formulaciones o formas de dosificación unitarias y/o artículos manufacturados) y, de modo específico, comprenden también instrucciones para su uso según cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en la presente. De modo específico, el kit comprende i) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína portadora (tal como albúmina), y ii) instrucciones para administrar las nanopartículas y los otros agentes quimioterapéuticos de modo simultáneo y/o secuencial, para el tratamiento del cáncer. De modo específico, la cantidad de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) en el kit se incluye en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg, o de aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg. De modo específico, la cantidad de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) en el kit está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, tal como de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg.

50 En algunas realizaciones, el kit incluye uno o más compuestos diferentes (es decir, uno o más compuestos diferentes del taxano) que son útiles para el cáncer.

55 Las instrucciones suministradas en los kits descritos en la presente generalmente son instrucciones escritas sobre una etiqueta o inserto del envase (por ejemplo, una hoja de papel incluida en el kit), pero también son aceptables instrucciones legibles con una máquina (por ejemplo, instrucciones portadas sobre un disco de almacenamiento magnético u óptico). Las instrucciones relacionadas con el uso de las composiciones de nanopartículas en general incluyen información sobre la dosificación, el programa de dosificación y la vía de administración para el tratamiento previsto. El kit también puede comprender una descripción de la selección de un individuo o tratamiento adecuado.

60 En la presente también se describen kits que comprenden composiciones (o formas de dosificación unitarias y/o artículos manufacturados) descritas en la presente, y también pueden comprender instrucciones sobre los métodos para utilizar la composición, tales como los usos que también se describen en la presente. De modo específico, el kit descrito en la presente comprende el envase descrito anteriormente. En otras realizaciones, el kit descrito en la

presente comprende el envase descrito anteriormente y un segundo envase que comprende un tampón. También puede incluir otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, que incluyen otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas e insertos del envase con instrucciones para realizar cualquiera de los métodos descritos en la presente.

- 5 Para las terapias de combinación descritas en la presente, el kit puede contener instrucciones para administrar la primera y la segunda terapia de modo simultáneo y/o secuencial para el tratamiento eficaz del cáncer. La primera y la segunda terapia pueden presentarse en recipientes distintos o en un único recipiente. Se entiende que el kit puede comprender una composición diferenciada o dos o más composiciones, en el que una composición comprende una primera terapia y una composición comprende una segunda terapia.
- 10 También pueden proporcionarse kits que contengan dosificaciones suficientes del taxano (por ejemplo, paclitaxel), según se describe en la presente, para proporcionar un tratamiento eficaz para un individuo durante un periodo de tiempo largo, tal como cualquiera de una semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses o más. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias de las composiciones, las composiciones farmacéuticas y las formulaciones del taxano (por ejemplo, paclitaxel) descritas en la presente, e instrucciones para el uso, envasadas en cantidades suficientes para la conservación y el uso en farmacias, por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias de fórmulas magistrales. De modo específico, el kit comprende una composición seca (por ejemplo, liofilizada) que puede reconstituirse, resuspenderse o rehidratarse para formar en general una suspensión acuosa estable de nanopartículas que comprenden un taxano (por ejemplo, paclitaxel) y albúmina (por ejemplo, un taxano (por ejemplo, paclitaxel) revestido con albúmina).
- 15
- 20

Los kits descritos en la presente están en un envase adecuado. Los envases adecuados incluyen viales, botellas, tarros, envases flexibles (tales como bolsas de plástico o Mylar selladas) y similares. Los kits pueden proporcionar opcionalmente otros componentes, tales como tampones e información interpretativa.

Métodos para fabricar las composiciones

- 25 Los métodos para fabricar composiciones que contienen proteínas portadoras y agentes farmacéuticos poco hidrosolubles son conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse nanopartículas que contengan agentes farmacéuticos poco hidrosolubles y proteínas portadoras (por ejemplo, albúmina) bajo condiciones de alta fuerza de cizallamiento (por ejemplo, sonicación, homogeneización de alta presión o similares). Estos métodos se describen, por ejemplo, en las patentes de EEUU n.º 5.916.596; 6.506.405; y 6.537.579, y también en la publicación de patente de EEUU n.º 2005/0004002A1.
- 30

- Brevemente, el taxano (por ejemplo, paclitaxel) se disuelve en un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, disolventes clorados y otros disolventes conocidos en la técnica. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser cloruro de metileno, cloroformo/etanol, o cloroformo/t-butanol (por ejemplo, en una proporción de cualquiera de aproximadamente 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, o 9:1, o en una proporción de cualquiera de aproximadamente 3:7, 5:7, 4:6, 5:5, 6:5, 8:5, 9:5, 9,5:5, 5:3, 7:3, 6:4, o 9,5:0,5). La disolución se añade a una proteína portadora (por ejemplo, albúmina de suero humana). La mezcla se somete a una homogeneización de alta presión (por ejemplo, utilizando un Avestin, APV Gaulin, Microfluidizer™, tal como Microfluidizer™ Processor M-110EH de Microfluidics, Stansted, o un homogeneizador Ultra Turrax). La emulsión puede ciclarse a través del homogeneizador de alta presión durante entre aproximadamente 2 a aproximadamente 100 ciclos, tales como de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 ciclos, o de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 ciclos (por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 8, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 ciclos). Después el disolvente orgánico puede eliminarse mediante evaporación utilizando un equipo adecuado conocido por conseguir este objetivo, que incluye evaporadores rotatorios, evaporadores de película descendente, evaporadores de película renovada, secadores por pulverización y similares, que pueden hacerse funcionar en un modo discontinuo o en una operación continua. El disolvente puede retirarse a presión reducida (tal como a aproximadamente cualquiera de 25 mm Hg, 30 mm Hg, 40 mm Hg, 50 mm Hg, 100 mm Hg, 200 mm Hg, o 300 mm Hg). La cantidad de tiempo utilizada para retirar el disolvente a presión reducida puede ajustarse basándose en el volumen de la formulación. Por ejemplo, para una formulación producida a una escala de 300 ml, el disolvente puede eliminarse de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mm Hg (por ejemplo, a cualquiera de aproximadamente 5-100 mm Hg, 10-50 mm Hg, 20-40 mm Hg, o 25 mm Hg) durante aproximadamente 5 a aproximadamente 60 minutos (por ejemplo, durante cualquiera de aproximadamente, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 25 o 30 minutos).
- 35
- 40
- 45
- 50

- Si se desea puede añadirse una disolución de albúmina humana a la dispersión para ajustar la albúmina de suero humana a la proporción de taxano (por ejemplo, paclitaxel) o para ajustar la concentración del taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la dispersión. Por ejemplo, puede añadirse una disolución de albúmina de suero humana (por ejemplo, al 25% en p/v) para ajustar la albúmina de suero humana a la proporción de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) a cualquiera de aproximadamente 18:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7,5:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, o 3:1. Por ejemplo, la disolución de albúmina de suero humana (por ejemplo, al 25% en p/v) u otra disolución se añade para ajustar la concentración de un taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la dispersión a cualquiera de aproximadamente 0,5 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15
- 55
- 60

5 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, o 50 mg/ml. La dispersión puede filtrarse en serie a través de múltiples filtros, tales como una combinación de filtros de 1,2 μm y 0,8/0,2 μm ; una combinación de filtros de 1,2 μm , 0,8 μm , 0,45 μm y 0,22 μm ; o una combinación de cualquier otro filtro conocida en la técnica. La dispersión obtenida después puede liofilizarse. Las composiciones de nanopartículas pueden fabricarse utilizando un proceso discontinuo o un proceso continuo (por ejemplo, la producción de una composición a gran escala).

10 Si se desea también puede incluirse en la composición una segunda terapia (por ejemplo, uno o más compuestos útiles para tratar un cáncer), un agente antimicrobiano, un azúcar y/o un agente estabilizante. Este agente adicional puede mezclarse con el taxano (por ejemplo, paclitaxel) y/o la proteína portadora durante la preparación de la composición de taxano (por ejemplo, paclitaxel)/proteína portadora, o añadirse después de que se prepare la composición de taxano (por ejemplo, paclitaxel)/proteína portadora. En algunas realizaciones, el agente se mezcla con la composición de taxano (por ejemplo, paclitaxel)/proteína portadora antes de la liofilización. En algunas realizaciones, el agente se añade a la composición de agente farmacéutico liofilizado/proteína portadora. De modo específico, cuando la adición del agente cambia el pH de la composición, el pH en la composición se ajusta en general (pero no necesariamente) a un pH deseado. Los ejemplos de valores de pH de las composiciones incluyen, por ejemplo, el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 8,5. De modo específico, el pH de la composición se ajusta a un valor no menor que aproximadamente 6, que incluye, por ejemplo, un valor no menor que cualquiera de aproximadamente 6,5, 7 u 8 (por ejemplo, aproximadamente 8).

20 A menos que se indique lo contrario, el significado de todos los términos y las expresiones técnicas y científicas utilizadas en la presente son los que entienden habitualmente los expertos en la técnica a la cual pertenece esta invención.

Ejemplos

25 Los ejemplos, que pretenden solo ejemplificar la invención y que, por tanto, no debe considerarse que limiten la invención de ninguna manera, también describen y detallan aspectos y variaciones de la invención analizados anteriormente. Se han realizado esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, las cantidades, la temperatura, etc.) pero debe tenerse en cuenta una pequeña cantidad de errores experimentales y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular medio ponderado, la temperatura es en grados centígrados, y la presión es la presión atmosférica o cercana a esta.

30 **Ejemplo 1: Ejemplo de método para la formación de composiciones de nanopartículas con paclitaxel y albúmina**

Este ejemplo proporciona formulaciones de paclitaxel/albúmina. Las composiciones se prepararon fundamentalmente como se describe en las patentes de EEUU n.º 5.439.686 y 5.916.596. Brevemente, el paclitaxel se disolvió en un disolvente orgánico (tal como cloruro de metileno o una mezcla de cloroformo/etanol), y la disolución se añadió a una disolución de albúmina de suero humana. La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a RPM bajo para formar una emulsión bruta, y después se trasladó a un homogeneizador de alta presión. La emulsificación se realizó a 62,05-275,79 MPa mientras se recicla la emulsión durante al menos 5 ciclos. El sistema resultante se trasladó a un evaporador rotatorio, y el disolvente orgánico se retiró rápidamente a 40 °C, a presión reducida (30 mm Hg) durante 20-30 minutos. La dispersión después se volvió a liofilizar durante 48 horas. La torta resultante se reconstituyó a la dispersión original mediante la adición de agua o disolución salina estéril, que puede contener opcionalmente otro agente o agentes antimicrobianos.

45 **Ejemplo 2: Evaluación de la eficacia de nanopartículas de paclitaxel unido a albúmina (Nab-paclitaxel) para tratar pacientes sensibles al platino con cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente**

El principal objetivo de este estudio fue determinar la tasa de respuesta objetiva en pacientes sensibles al platino con cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente. El estudio también evalúa la supervivencia sin progresión, la supervivencia global, la calidad de vida durante el tratamiento, y la seguridad y toxicidad del tratamiento en esta población de pacientes.

Población de pacientes evaluada

50 Los pacientes fueron elegibles para su inclusión en este estudio si cumplían todos los siguientes criterios: tenían un cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio o peritoneo confirmado de modo histológico o citológico (cualquier etapa, grado 2-3 si era de etapa 1), presentaban una enfermedad mensurable mediante RECIST o CA-125 elevado (>70) en ausencia de enfermedad mensurable, habían recibido una quimioterapia basada en platino previa, eran considerados sensibles al platino (es decir, presentan un intervalo sin tratamiento >6 meses desde la finalización de la quimioterapia basada en platino), tienen un estado de actuación (PS) ECOG de 0-2, presentan una neuropatía periférica existente y presente que es menor o igual al grado 1, y han firmado el consentimiento informado aprobado por una comisión de evaluación institucional. Los pacientes se excluyeron de este estudio si cumplían cualquiera de los siguientes criterios: presentaban una enfermedad de etapa 1, grado 1 previamente no tratada, no habían recibido quimioterapia, habían recibido más de un régimen previo o un régimen previo no basado en platino, presentaban

una enfermedad no epitelial, presentaban una enfermedad no mensurable con CA-125 menor o igual a 70, habían recibido un taxano en los 6 meses anteriores al registro o cualquier tratamiento previo con *Nab*-paclitaxel.

Programa de tratamiento

5 Se administró una premedicación según el criterio del médico encargado. Los pacientes recibieron 260 mg/m² de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) administrados IV durante un periodo de 30 minutos en el día 1 de cada ciclo de 21 días. Los ciclos sucesivos se iniciaron cada 3 semanas y continuaron hasta que hubo pruebas de progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta los 6 ciclos. En los pacientes cuya única medición de la enfermedad era un CA-125 elevado, se administraron hasta 3 ciclos de tratamiento según el criterio del médico encargado antes de que la respuesta fuera evaluada. Los pacientes que logran una CR pueden recibir 2 ciclos más según el criterio del
10 médico encargado; por tanto, los pacientes con CR eran elegibles para recibir un máximo de 8 ciclos.

Evaluaciones

15 Línea de base: Se determinó la historia médica completa y un examen físico, la evaluación del estado de actuación ECOG y de la neuropatía periférica, CBC, CMP, CA-125, un ensayo de embarazo (si es pertinente), una evaluación clínica y radiológica de los sitios de la enfermedad, un análisis de orina, ECG, y la cumplimentación del cuestionario de calidad de vida FACT-O.

20 Durante el tratamiento (antes del inicio de cada ciclo): una breve historia médica y examen físico, la evaluación del estado de actuación ECOG y de la neuropatía periférica, CBC, CMP, CA-125, un ensayo de embarazo (si es pertinente), una evaluación clínica y radiológica de la respuesta tumoral, la evaluación de otros sitios de la enfermedad, evaluaciones de toxicidad, y la cumplimentación del cuestionario de calidad de vida FACT-O. Se realizaron las mismas evaluaciones en el momento en que los pacientes abandonaron el tratamiento del estudio y cada 3 meses durante un total de 18 meses después de la última dosis. Las respuestas se evaluaron mediante los
25 criterios RECIST, criterios CA-125, o ambos. Véase, Therasse P. *et al.*, *J. NCI*, 95:205-216 (2000). La evaluación de la respuesta utilizando RECIST se realizó según las definiciones aplicadas habitualmente.

30 Utilizando CA-125 se definió una respuesta completa como un regreso a un valor en el intervalo normal durante al menos 28 días desde el valor de pretratamiento. Véase, Rustin *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 10(11):3919-3926 (2004). Una respuesta parcial se define como una reducción sostenida mayor que 50% desde el valor de pretratamiento. La enfermedad estable se define como un aumento sostenido mayor que 50% en CA-125 a lo largo de 28 días en ausencia de cualquiera nueva enfermedad clínicamente mensurable, después de un ensayo de terapia adecuado. La enfermedad progresiva se definió como un aumento sostenido mayor que 50% en CA-125 o el desarrollo de una nueva enfermedad clínicamente mensurable después de un ensayo de terapia adecuado. Se midió un aumento desde el nadir (el valor más bajo de CA-125 desde el reclutamiento).

Los pacientes que abandonaron debido a acontecimientos adversos, PD, no cumplimiento, etc. fueron sometidos a un seguimiento solo para la supervivencia, terapia adicional, sitio y fecha de recaída o progresión. Los datos de acontecimientos adversos fueron recogidos durante 30 días después de la última dosis.

35 *Características de los pacientes*

La mayoría de los pacientes reclutados presentaban una recurrencia de la enfermedad mayor que 12 meses desde la quimioterapia basada en platino previa.

Tabla 1: Características de los pacientes

N.º de sujetos reclutados	47
Edad (años)	
Mediana	65,4
Intervalo	42-84
	N.º y porcentaje (%) de sujetos
Raza	
Blanca	41 (87,2)
Negra	1 (2,1)
Hispana	3 (6,4)
Asiática	1 (2,1)

India	1 (2,1)
Estado de actuación ECOG*	
0	38 (80,8)
1	9 (19,2)
Terapia previa**	
Quimioterapia previa mayor o igual a 12 meses	43 (91,5)
Quimioterapia previa menor o igual a 12 meses	4 (8,5)
Cirugía	44 (93,6)
Sitio de la enfermedad primaria	
Epitelial ovárico	37 (78,7)
Trompas de Falopio	1 (2,1)
Peritoneo	9 (19,2)
Grado histológico	
GX (no puede evaluarse)	1 (2,1)
G1 (bien diferenciado)	4 (8,5)
G2 (moderadamente diferenciado)	9 (19,2)
G3 (poco diferenciado)	23 (48,9)
Ausente/desconocido	10 (21,3)

* Evaluado antes del primer tratamiento.

** Es posible que los sujetos no se haya sometido a más de un régimen de quimioterapia previo.

Estado

Tabla 2: Estado de los pacientes

N.º total de sujetos	47
	N.º y porcentaje (%) de sujetos
Estado	
Vivo	44 (93,6)
Muerto	3 (6,4)
Causa de la muerte	
Enfermedad progresiva	3
Razón para el abandono	
Finalización normal	30 (63,8)
Toxicidad	1 (2,1)
Petición del paciente/abandono consentido	2 (4,2)
Decisión del investigador	3 (6,4)
Recurrencia	10 (21,3)

Otros (cirugía de bypass de la arteria coronaria)	1 (2,1)
Total de ciclos recibidos	
Mediana	6,0
Intervalo	1-8

Respuesta al tratamiento

5 Se calcularon las tasas de respuesta global utilizando RECIST o CA-125, o ambos. La ORR (CP+PR) fue del 63,2%. Tres pacientes no fueron evaluables, dos fueron considerados no aptos después del inicio del tratamiento, y un paciente nunca fue tratado. La supervivencia global y la supervivencia sin progresión se representaron gráficamente en términos de meses (eje de abscisas) frente a la proporción de supervivencia o la proporción de no progresión (eje de ordenadas), respectivamente. Véase la figura 1a y 1b.

Tabla 3: Respuesta de los pacientes

N.º total de sujetos elegibles/tratados: 44		
Mejor respuesta	n.º (%)	95% de CI
Respuesta completa	14 (31,8)	(18,1, 45,6)
Respuesta parcial	14 (31,8)	(18,1, 45,6)
Enfermedad estable	14 (31,8)	(18,1, 45,6)
SD mayor o igual a 6 meses	6	
SD menor que 6 meses	8	
Enfermedad progresiva	2 (4,5%)	(0, 10,7)
Beneficio clínico	34 (77,3)	
No evaluable	3	
Tiempo hasta la respuesta (meses)		
Mediana	1,8	
Intervalo	0,6-3,4	
Duración de la respuesta (meses)		
Mediana	6,5	
Intervalo	2,7-13,2	
95% de CI	6,6, NA	

10

Tabla 4: Mejor respuesta

Mejor respuesta	Por RECIST	Por CA-125	Por RECIST y CA-125
Respuesta completa	1	6	7
Respuesta parcial	4	3	7
Enfermedad estable	5	2	7
SD mayor o igual a 6 meses	3	0	3
SD menor que 6 meses	2	2	14

Enfermedad progresiva	1	0	1
Beneficio clínico	8	9	17

Toxicidad relacionada con el tratamiento > grado 3

Se trataron 56 pacientes. Una neuropatía de grado 3 apareció en 8,7% de los pacientes.

Tabla 5: Toxicidad relacionada con el tratamiento de grado 3-4 en mayor o igual a 2% de los pacientes

Acontecimiento adverso	Grado 3	Grado 4	Total	Total %
Hematológico				
Leucopenia	6	0	6	13,0%
Neutropenia	6	5	11	23,9%
No hematológico				
Dolor abdominal	1	0	1	2,2%
Diarrea	1	0	1	2,2%
Fatiga	1	0	1	2,2%
Neuropatía	4	0	4	8,7%
Neumonía	1	0	1	2,2%
Infección del tracto respiratorio superior	1	0	1	2,2%
Debilidad generalizada	1	0	1	2,2%

5

Tabla 6: Incidencia de la alopecia

Alopecia	
Grado 1	5 (10,8%)
Grado 2	35 (76,1%)

Calidad de vida estimada

10 Se completó el cuestionario de calidad de vida (FACT-O) en la línea de base y antes de cada ciclo. La calidad de vida global medida disminuyó desde la línea de base al inicio de la terapia. Según se mide mediante el cuestionario, la principal contribución a la disminución inicial en la calidad de vida la constituyen las evaluaciones de bienestar físico, funcional y social. Todas las mediciones mejoraron cuando finalizó la terapia y volvieron a la línea de base.

Conclusión

15 El Nab-paclitaxel es muy activo como agente único en pacientes con cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente sensible al platino. El ORR fue del 64% y la tasa de beneficio clínico fue del 77%. Las toxicidades fueron tolerables y gestionables.

Ejemplo 3: Evaluación de la eficacia de Nab-paclitaxel más carboplatino para tratar pacientes con cáncer de ovario o peritoneal primario recurrente sensible al platino

20 Este estudio no aleatorizado abierto se diseñó para determinar la eficacia y la seguridad del Nab-paclitaxel (una forma en partículas de paclitaxel unido a albúmina de 130 nm) más carboplatino en pacientes con carcinoma peritoneal primario u ovárico metastásico tras una quimioterapia basada en platino.

Métodos

Los pacientes elegibles deben tener una enfermedad mensurable (basándose en criterios RECIST) o unos niveles antes del tratamiento de CA-125 >2 veces mayores que el límite superior del nivel normal en ausencia de una enfermedad mensurable. Los pacientes también debía presentar un estado de actuación bueno, función hepática/renal adecuada, neuropatía periférica < grado 1, y esperanza de vida < 6 meses. Los pacientes pudieron haber recibido una quimioterapia previa para el cáncer de ovario, que incluye regímenes que contienen taxano, con la condición de que el tratamiento hubiese finalizado al menos 6 meses antes del reclutamiento. El *Nab*-paclitaxel 100 mg/m² se administró IV a lo largo de 30 minutos en los días 1, 8 y 15 cada 28 días. El carboplatino AUC 6 se administró IV a lo largo de 1-2 horas en el día 1 cada 28 días. El tratamiento continuó durante 6 ciclos (o durante más tiempo en ausencia de toxicidad inaceptable). El tamaño de muestra planeado fue de 43 pacientes (39 evaluables). La eficacia se determinó mediante los cambios en el tamaño de los tumores para los pacientes con enfermedad mensurable o cambios en los niveles de CA-125 para los que tienen una enfermedad no mensurable.

Resultados

Hasta la fecha se han reclutado 10 pacientes, 2 de los cuales completaron 2 ciclos de tratamiento; ambos pacientes presentaban una reducción del 50% en su enfermedad (respuesta parcial). Un paciente presentaba neutropenia de grado 4; los acontecimientos hematológicos de grado 3 fueron neutropenia (2 pacientes), trombocitopenia (3), y anemia (1). Se indicaron dolores de cabeza graves y náuseas graves en 2 pacientes para cada acontecimiento; los cuatro acontecimientos requirieron medicación.

Conclusiones

Los resultados preliminares indican que *Nab*-paclitaxel 100 mg/m² más carboplatino AUC 6 tendrán actividad antitumoral en pacientes con cáncer peritoneal primario u ovárico recurrente sensible al platino, y que parece que el tratamiento se tolera bien.

Ejemplo 3B: Abraxane® más carboplatino en pacientes con cáncer de ovario o peritoneal primario recurrente sensible al platino: evaluación de la respuesta y supervivencia y supervivencia sin progresión

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de Abraxane® más carboplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario o peritoneal primario recurrente sensible al platino.

Métodos

Pacientes con carcinoma peritoneal primario u ovárico recurrente sensible al platino con enfermedad mensurable o pruebas biológicas de enfermedad recibieron Abraxane® 100 mg/m² en los días 1, 8 y 15, y carboplatino AUC 5 en el día 1, cada 28 días, por vía intravenosa durante seis ciclos. En este estudio de pacientes con cáncer de ovario avanzado, se realizó un análisis de datos provisional de los primeros 29 de 43 pacientes que habían completado seis ciclos de tratamiento. Los pacientes se evaluaron con respecto a la seguridad, la tolerabilidad y el efecto antitumoral de Abraxane® más carboplatino por vía intravenosa. La eficacia se midió como cambios desde la línea de base del tamaño tumoral medidos mediante CT utilizando criterios RECIST, supervivencia, supervivencia sin progresión, y supervivencia sin recurrencia durante el tratamiento y después del estudio. La seguridad y la tolerabilidad se controlaron mediante los acontecimientos adversos y los valores de laboratorio clínicos, así como mediante exámenes físicos durante la dosificación del fármaco del estudio.

Resultados

Veintiséis de 29 pacientes completaron seis ciclos de quimioterapia. Se logró una respuesta completa en 20 de 29 (68,9%) pacientes. Se logró una respuesta parcial, basándose en la evaluación de CT, en cuatro de 29 (13,8%) pacientes. En uno de 29 (3,4%) pacientes, el tamaño tumoral aumentó después del segundo ciclo y después disminuyó. Dos de 29 (6,8%) pacientes progresaron y abandonaron el tratamiento: uno (1/29, 3,4%) abandonó el tratamiento después de mostrar toxicidad al carboplatino, y el otro (1/29, 3,4%) paciente abandonó el tratamiento después de mostrar trombocitopenia grave. El Abraxane® más carboplatino puede utilizarse para tratar con eficacia el cáncer peritoneal primario u ovárico recurrente sensible al platino.

Ejemplo 4: Comparación de la farmacocinética de la administración intravenosa e intraperitoneal

El objetivo de este estudio fue comparar la farmacocinética de la administración intravenosa e intraperitoneal de *Nab*-paclitaxel. Para la administración intravenosa, 20 ratas fueron dosificadas con Abraxane® a 50 mg/kg. El volumen de dosis de 10 ml/kg fue administrado por vía intravenosa a través de la vena de la cola. Se extrajo sangre en los siguientes intervalos para un análisis de LC/MS/MS de paclitaxel: 0,0, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72 hr. Para la administración intraperitoneal, 3 ratas fueron dosificadas con Abraxane® a 50 mg/kg. El volumen de dosis de 10 ml/kg fue administrado por vía intraperitoneal. Se extrajo sangre en los siguientes intervalos para un análisis de LC/MS/MS de paclitaxel: 0,0, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72 hr.

Resultados

El nivel plasmático de paclitaxel se midió mediante análisis de LC/MS/MS (figura 2 y figura 3). Tal como se indica en la tabla 7, la administración intraperitoneal condujo a una absorción lenta del paclitaxel hacia la circulación, apareciendo la t_{max} a aproximadamente 3 horas. Las semividas terminales del paclitaxel, cuando se administra por vía intraperitoneal o intravenosa, son aproximadamente las mismas. La exposición sistémica después de la administración IP fue de aproximadamente 50% de IV (a lo largo de 72 horas), lo cual indica una sustancial exposición intraperitoneal local del fármaco, en especial en la fase temprana (0-4 horas) después de la administración. Puede haber una exposición sostenida después de 72 horas; sin embargo, este estudio terminó a las 72 horas.

Tabla 7: Parámetros farmacocinéticos de la administración intravenosa e intraperitoneal

	HL (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC final (h*ng/ml)	AUC inf. (h*ng/ml)	% AUC extrapolado	F (%)
IP (N = 3)	6,31 ± 0,20	3,33 ± 1,16	3207 ± 717	26233 ± 3848	26770 ± 3904	2,0 ± 1,2	53
IV (N = 2)	7,96 ± 4,05	0,083 ± 0,000	25060 ± 3573	50038 ± 6134	50146 ± 6137	0,2 ± 0,1	

Ejemplo 5: Administración intraperitoneal de Abraxane® en un cáncer mulleriano recurrente

La terapia intraperitoneal para enfermedades recurrentes es un área que requiere mayor estudio. El objetivo de este experimento es determinar la seguridad, la eficacia y la dosis máxima tolerable de Nab-paclitaxel cuando se administra por vía intraperitoneal.

Métodos

Se realiza un ensayo de escala de dosis de fase I con 6 pacientes por cohorte para proporcionar suficientes puntos de datos farmacocinéticos. Cada 4 semanas, las dosificaciones se escalaron de modo que pudiera evaluarse la toxicidad acumulada del tratamiento semanal. Cuando se alcanza la MTD, se tratan 10 pacientes más para obtener mayor información acerca de la tolerabilidad a esta dosis de modo continuo (o $\frac{3}{4}$ semanas), así como información preliminar relacionada con la eficacia.

La dosificación intraperitoneal del Abraxane® comienza a 60 mg/m². La dosis se escala como sigue: nivel de dosificación 1: 60 mg/m², nivel de dosificación 2: 80 mg/m², nivel de dosificación 3: 100 mg/m², nivel de dosificación 4: 125 mg/m², y nivel de dosificación 5: 150 mg/m². Se añadieron diez pacientes a DLT, y se espera que el estudio acumule aproximadamente 30-40 pacientes.

Población de pacientes

Los pacientes se incluyen en el estudio si cumplen los siguientes criterios: tienen un cáncer mulleriano recurrente (ovárico, peritoneal, de trompas de Falopio, tumor mulleriano mixto maligno, endometrial seroso), tienen una enfermedad <1 cm mediante CT/MRI o SLO, muestran una función hemo/hepática/renal adecuada, y PS 0-1. Los pacientes se excluyen si cumplen los siguientes criterios: tienen una obstrucción intestinal (o es inminente), existencia de una infección intraabdominal, tienen significativas loculaciones/adhesiones u otras contraindicaciones a la colocación de un puerto IP, existencia de neuropatía > grado 1, tienen una enfermedad extraperitoneal, o muestran una incapacidad para tolerar el paclitaxel y el docetaxel IV, lo cual sugiere una alergia al taxano.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora, para su uso en un método de tratamiento de un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente en un individuo, en la que el individuo ha recibido una quimioterapia previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de aproximadamente tres meses antes del inicio del tratamiento, en la que el taxano es paclitaxel y en la que la proteína portadora es albúmina.
- 2.- La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente es sensible al platino.
- 10 3.- La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora se administra sola.
- 4.- La composición para su uso según la reivindicación 1 a 3, en la que el método comprende administrar también una cantidad eficaz de un agente con base de platino.
- 5.- En una combinación:
- 15 (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora, en la que el taxano es paclitaxel y en la que la proteína portadora es albúmina; y
- (b) una cantidad eficaz de un agente con base de platino,
- para su uso en un método para tratar un cáncer de ovario, peritoneal o de trompas de Falopio recurrente en un individuo, en el que el individuo ha recibido una quimioterapia previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de aproximadamente tres meses antes del inicio del tratamiento.
- 20 6.- La combinación para su uso según la reivindicación 5, en la que la composición que comprende nanopartículas y el agente con base de platino se administran de modo secuencial, simultánea o concurrente.
- 7.- La combinación para su uso según la reivindicación 5, en la que el agente con base de platino es carboplatino.
- 8.- La composición o la combinación para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el individuo ha recibido una quimioterapia basada en platino previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de aproximadamente 12 meses desde la finalización de la quimioterapia basada en platino.
- 25 9.- La composición o la combinación para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que las nanopartículas en la composición tienen un diámetro medio menor que aproximadamente 200 nm.
- 10.- La composición o la combinación para su uso según la reivindicación 9, en la que la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína portadora es *Nab*-paclitaxel.
- 30 11.- La composición para su uso según la reivindicación 1 o la combinación para su uso según la reivindicación 5, en la que el individuo ha recibido una quimioterapia previa y presenta un intervalo sin tratamiento de más de aproximadamente 6 meses antes del inicio del tratamiento.
- 12.- La composición o la combinación para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el individuo no muestra un síntoma de hipersensibilidad antes del inicio del tratamiento.
- 35 13.- La composición o la combinación para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el individuo no muestra un síntoma que resulta del cáncer recurrente tras finalizar el tratamiento.
- 14.- La composición o la combinación para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el individuo tiene un nivel de CA-125 reducido tras finalizar el tratamiento.

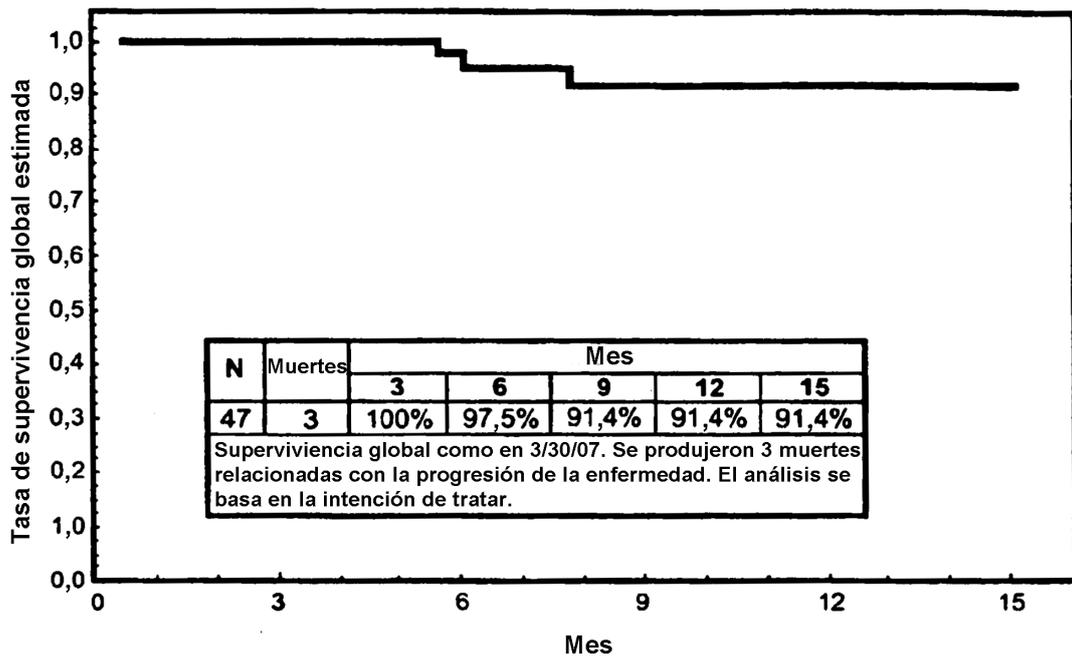


FIGURA 1A

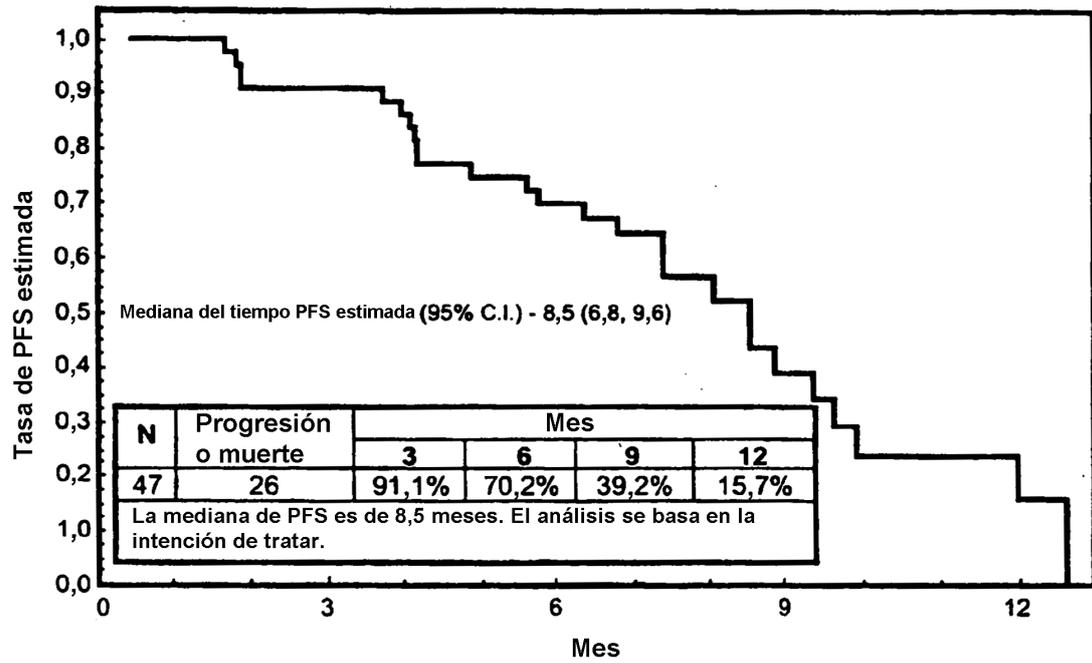


FIGURA 1B

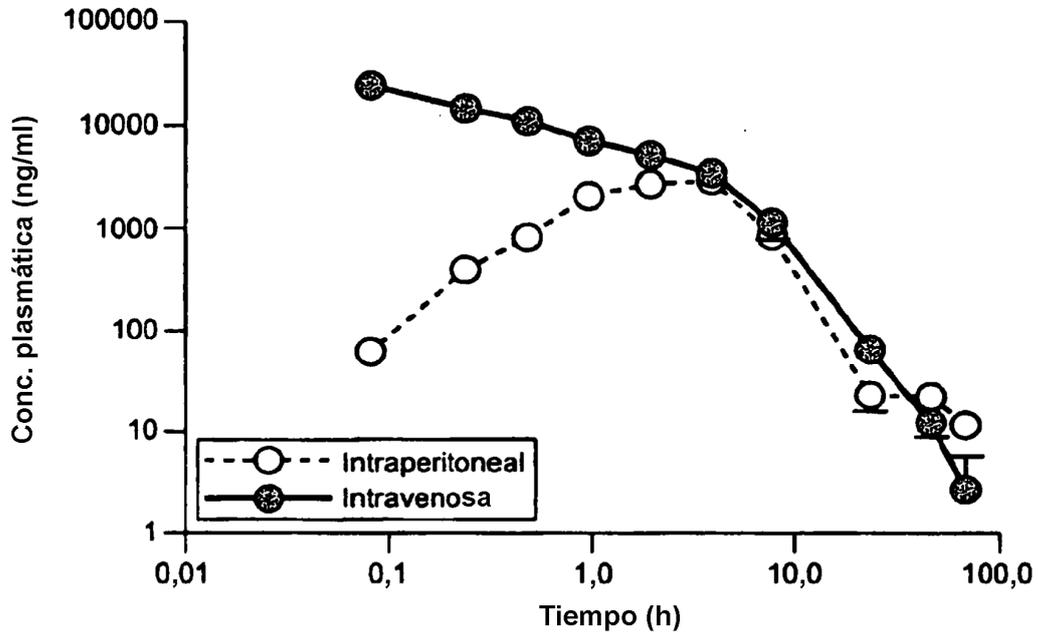


Figura 2

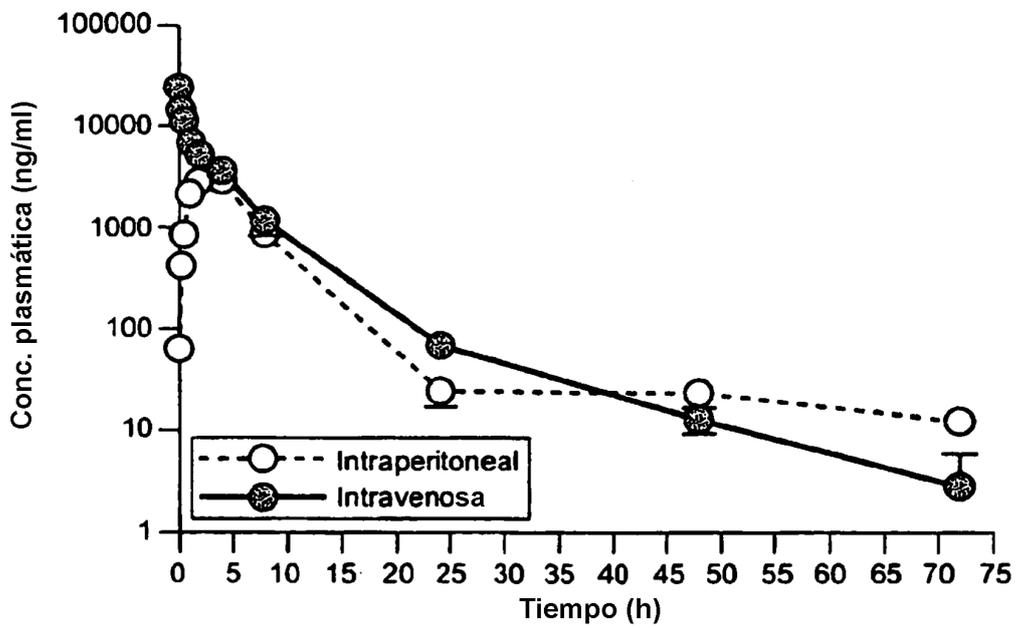


Figura 3