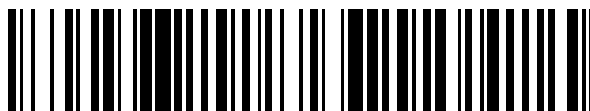


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 716**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2007** **E 07839976 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014** **EP 2097078**

54 Título: **Nanopartículas de paclitaxel y albúmina en combinación con bevacizumab contra el cáncer**

30 Prioridad:

06.11.2006 US 594417

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

18.06.2014

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 2 469 716 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

Nanopartículas de paclitaxel y albúmina en combinación con bevacizumab contra el cáncer

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a métodos y composiciones para el tratamiento de enfermedades proliferativas, que comprenden la administración de una combinación de un taxano y al menos otro u otros agentes terapéuticos, así como otras modalidades de tratamiento útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular, la invención se refiere al uso de nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tales como Abraxane®) en combinación con otros agentes quimioterapéuticos o radiación, que se pueden usar para el tratamiento del cáncer.

Antecedentes

- 10 La falta de respuesta de un número significativo de tumores a la terapia con fármaco y/o radiación es un problema grave en el tratamiento del cáncer. De hecho, esta es una de las razones principales de por qué muchas de las formas más prevalentes del cáncer humano todavía resisten la intervención quimioterapéutica eficaz, a pesar de algunos avances en el campo de la quimioterapia.

- 15 El cáncer ahora se trata principalmente con una o una combinación de 3 tipos de terapias: cirugía, radiación y quimioterapia. La cirugía es un procedimiento tradicional en el que todo o una parte de un tumor se extrae del cuerpo. En general la cirugía sólo es eficaz para el tratamiento de las etapas tempranas del cáncer. Aunque a veces la cirugía es eficaz para eliminar tumores localizados en algunos sitios, por ejemplo, en mama, colon y piel, no se puede usar en el tratamiento de tumores localizados en otras zonas inaccesibles para los cirujanos, ni en el tratamiento de afecciones neoplásicas diseminadas tales como la leucemia. Para más del 50% de los individuos con
20 cáncer, cuando son diagnosticados ya no son candidatos para un tratamiento quirúrgico eficaz. Los procedimientos quirúrgicos pueden aumentar la metástasis tumoral por la circulación sanguínea durante la cirugía. La mayoría de los individuos con cáncer no mueren de cáncer en el momento del diagnóstico o cirugía, sino que mueren por la metástasis y la recaída del cáncer.

- 25 Otras terapias a menudo también son ineficaces. La terapia con radiación sólo es eficaz para individuos que se presentan con la enfermedad clínicamente localizada en etapas tempranas y medias del cáncer, y no es eficaz para las etapas tardías del cáncer con metástasis. En general la radiación se aplica en una zona definida del cuerpo del sujeto que contiene tejido proliferativo anormal, con el fin de maximizar la dosis absorbida por el tejido anormal y minimizar la dosis absorbida por el tejido normal de alrededor. Sin embargo, es difícil (si no imposible) administrar selectivamente radiación terapéutica en el tejido anormal. Por lo tanto, el tejido normal próximo al tejido anormal
30 también está expuesto a dosis potencialmente dañinas de radiación a lo largo del curso del tratamiento. También hay algunos tratamientos que requieren la exposición del cuerpo entero del sujeto a la radiación, en un procedimiento entrado "irradiación total del cuerpo" o "ITC". La eficacia de las técnicas radioterapéuticas para destruir las células proliferativas anormales está entonces equilibrada con los efectos citotóxicos asociados en las células normales cercanas. Debido a esto, las técnicas de radioterapia tienen un índice terapéutico inherentemente estrecho, lo que da como resultado el tratamiento inadecuado de la mayoría de los tumores. Incluso las técnicas radioterapéuticas mejores pueden producir la reducción tumoral incompleta, recaída del tumor, aumento de la carga tumoral e inducción de tumores resistentes a la radiación.

- 35 La quimioterapia implica la alteración de la reproducción celular o metabolismo celular. La quimioterapia puede ser eficaz, pero tiene efectos secundarios graves, por ejemplo, vómitos, glóbulos blancos (WBC) bajos, pérdida de pelo, pérdida de peso y otros efectos tóxicos. Debido a los efectos secundarios extremadamente tóxicos, muchos individuos con cáncer no pueden terminar con éxito un régimen de quimioterapia completo. Los efectos secundarios inducidos por la quimioterapia tienen un impacto importante en la calidad de vida del individuo y pueden influir drásticamente en el cumplimiento del tratamiento. Además, los efectos secundarios adversos asociados con los agentes quimioterapéuticos en general son la principal toxicidad limitante de dosis (TLD) en la administración de
45 estos fármacos. Por ejemplo, la mucositis es una toxicidad limitante de dosis principal para varios agentes anticancerígenos, incluyendo los agentes citotóxicos antimetabolitos 5-FU, metrotexato y antibióticos antitumorales tales como la doxorubicina. Muchos de estos efectos secundarios inducidos por la quimioterapia, si son graves, pueden conducir a la hospitalización, o requerir el tratamiento con analgésicos para tratar el dolor. Algunos individuos con cáncer mueren por la quimioterapia debido a la poca tolerancia a la quimioterapia. Los efectos secundarios extremos de los fármacos anticancerígenos son causados por la poca especificidad por la diana de
50 dichos fármacos. Los fármacos circulan por la mayoría de los órganos normales de los individuos así como por los tumores diana previstos. La poca especificidad por la diana que causa efectos secundarios también disminuye la eficacia de la quimioterapia debido a que sólo una fracción del fármaco es dirigida de forma correcta. La eficacia de la quimioterapia disminuye además por la poca retención de los fármacos anticancerígenos dentro de los tumores diana.

Debido a la gravedad y extensión de neoplasmas, tumores y cáncer, hay una gran necesidad de tratamientos eficaces de dichas enfermedades o trastornos que superen los inconvenientes de la cirugía, quimioterapia y tratamiento con radiación.

Problemas de los agentes quimioterapéuticos

El problema de la resistencia a fármacos es una razón de la importancia añadida a la quimioterapia de combinación, ya que la terapia tiene que evitar tanto que surjan células resistentes como matar células preexistentes que ya son resistentes al fármaco.

- 5 La resistencia a fármacos es el nombre que se da cuando una enfermedad no responde a un tratamiento con un fármaco o fármacos. La resistencia a fármacos puede ser intrínseca, que significa que la enfermedad no ha respondido nunca al fármaco o fármacos, o puede ser adquirida, que significa que la enfermedad deja de responder a un fármaco o fármacos a los que la enfermedad ha respondido previamente. La multirresistencia a fármacos (MDR) es un tipo específico de resistencia a fármacos que se caracteriza por una resistencia cruzada de una enfermedad a más de un fármaco funcional y/o estructuralmente no relacionados. La multirresistencia al fármacos en el campo del cáncer se discute con gran detalle en "Detoxification Mechanisms and Tumor Cell Resistance to Anticancer Drugs," de Kuzmich and Tew, en particular la sección VII "The Multidrug-Resistant Phenotype (MDR)," Medical Research Reviews, Vol. 11, No. 2, 185-217, (Sección VII en las páginas 208-213) (1991); y en "Multidrug Resistance and Chemosensitization: Therapeutic Implications for Cancer Chemotherapy," de Georges, Sharom and Ling, Advances in Pharmacology, Vol. 21, 185-220 (1990).

Una forma de multirresistencia a fármacos (MDR) es mediada por una bomba de eflujo dependiente de energía de 170-180 kD unida a membrana denominada glicoproteína P (P-gp). Se ha mostrado que la glicoproteína P tiene una función principal en la resistencia intrínseca y adquirida de una serie de fármacos productos naturales hidrófobos contra tumores humanos. Los fármacos que actúan como sustratos y por lo tanto son detoxificados por la P-gp incluyen los alcaloides de la vinca (vincristina y vinblastina), antraciclinas (adriamicina) y epipodofilotoxinas (etopósido). Aunque la MDR asociada a P-gp es un determinante principal en la resistencia de células tumorales a agentes quimioterapéuticos, está claro que el fenómeno de la MDR es multifactorial e implica una serie de mecanismos diferentes.

Una complicación principal de la quimioterapia del cáncer y de la quimioterapia antiviral es el daño a las células de la médula ósea o la supresión de su función. Específicamente, la quimioterapia daña o destruye células precursoras hematopoyéticas, que se encuentran principalmente en la médula ósea y el bazo, deteriorando la producción de nuevas células sanguíneas (granulocitos, linfocitos, eritrocitos, monocitos, plaquetas, etc.). El tratamiento de los individuos con cáncer con 5-fluorouracilo, por ejemplo, reduce el número de leucocitos (linfocitos y/o granulocitos), y puede dar como resultado una mayor susceptibilidad de los individuos a la infección. Muchos individuos con cáncer mueren de infección u otras consecuencias de fallo hematopoyético después de quimioterapia.

Los agentes quimioterapéuticos también pueden dar como resultado una formación por debajo de lo normal de plaquetas, lo que produce una propensión hacia la hemorragia. La inhibición de la producción de eritrocitos puede producir anemia. Para algunos individuos con cáncer, el riesgo del daño del sistema hematopoyético u otros tejidos importantes con frecuencia limita la posibilidad de aumento de la dosis en quimioterapia de los agentes quimioterapéuticos a una dosis suficientemente alta para proporcionar una buena eficacia antitumoral o antivírica. Los ciclos de dosis repetida o alta de la quimioterapia pueden ser responsables de la reducción drástica de citoblastos conduciendo a graves secuelas hematopoyéticas a largo plazo y agotamiento de la médula.

La prevención, o protección frente a los efectos secundarios de la quimioterapia sería un gran beneficio para los individuos con cáncer. Para los efectos secundarios potencialmente mortales, los esfuerzos se han concentrado en alterar la dosis y los regímenes del agente quimioterapéutico para reducir los efectos secundarios. Otras opciones están empezando a estar disponibles, tales como el uso del factor estimulador de la colonia de granulocitos (G-CSF), CSF de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), interleuquina 11, eritropoyetina, trombopoyetina, desarrollo de megacariocitos y factor de crecimiento, Pixykin, factor de citoblastos, ligando FLT, así como interleuquinas 1, 3, 6 y 7, para aumentar el número de células normales en diferentes tejidos antes de empezar la quimioterapia (Véase, Jimenez and Yunis, *Cancer Research* 52:413-415; 1992). Los mecanismos de protección por estos factores, aunque no se entienden completamente, probablemente están asociados con un aumento del número de células diana críticas normales antes del tratamiento con agentes citotóxicos, y no con una mayor supervivencia de las células después de la quimioterapia.

Direccionamiento quimioterapéutico para el tratamiento de tumores

- 50 Tanto el crecimiento como la metástasis de tumores sólidos son dependientes de angiogénesis (Folkman, *J. Cancer Res.*, 46, 467-73 (1986); Folkman, *J. Nat. Cancer Inst.*, 82, 4-6 (1989); Folkman et al., "Tumor Angiogenesis," Chapter 10, pp. 206-32, en *The Molecular Basis of Cancer*, Mendelsohn et al., eds. (W. B. Saunders, 1995)). Se ha mostrado, por ejemplo, que los tumores que aumentan hasta más de 2 mm de diámetro deben obtener su propio suministro de sangre y hacen esto induciendo el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos capilares. Después de que estos nuevos vasos sanguíneos quedan inmersos en el tumor, proporcionan nutrientes y factores de crecimiento esenciales para el crecimiento del tumor, así como un medio para que las células tumorales entren en la circulación y metastaticen en sitios distantes, tales como el hígado, pulmón o hueso (Weidner, *New Eng. J. Med.*, 324(1), 1-8 (1991)). Cuando se usan como fármacos en animales que llevan tumores, los inhibidores naturales de la angiogénesis pueden prevenir el crecimiento de tumores pequeños (O'Reilly et al., O'Reilly et al., *Cell*, 79, 315-28

(1994)). Realmente, en algunos protocolos, la aplicación de dichos inhibidores conduce a la latencia y remisión tumoral incluso después de cesar el tratamiento (O'Reilly et al., *Cell*, 88, 277-85 (1997)). Además, suministrar inhibidores de la angiogénesis a determinados tumores puede potenciar su respuesta a otros regímenes terapéuticos (p. ej., quimioterapia) (véase, p. ej., Teischer et al., *Int. J. Cancer*, 57, 920-25 (1994)).

- 5 Las proteína tirosina quinasas catalizan la fosforilación de restos de tirosilo específicos en diferentes proteínas implicadas en la regulación del crecimiento y diferenciación celular (A. F. Wilks, *Progress in Growth Factor Research*, 1990, 2, 97-111; S. A. Courtneidge, *Dev. Suppl.*, 1993, 57-64; J. A. Cooper, *Semin. Cell Biol.*, 1994, 5(6), 377-387; R. F. Paulson, *Semin. Immunol.*, 1995, 7(4), 267-277; A.C. Chan, *Curr. Opin. Immunol.*, 1996, 8(3), 394-401). Las proteína tirosina quinasas se pueden clasificar ampliamente como quinasas receptores (p. ej. EGFr, c-erbB-2, c-met, 10 tie-2, PDGFr, FGFr) o no receptores (p. ej. c-src, lck, Zap70). Se ha mostrado que la activación inadecuada o incontrolada de muchas de estas quinasas, es decir actividad aberrante de la proteína tirosina quinasa, por ejemplo, por exceso de expresión o mutación, da como resultado el crecimiento celular incontrolado. Por ejemplo, la actividad elevada del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se ha implicado en cánceres de pulmón de células no pequeñas, vejiga y cabeza y cuello, y actividad aumentada de c-erbB-2 en cánceres de mama, ovario, gástrico y 15 pancreático. Por lo tanto, la inhibición de las proteína tirosina quinasas debería ser útil como tratamiento para tumores tales como los indicados antes.

Los factores de crecimiento son sustancias que inducen la proliferación celular, típicamente por unión a receptores específicos sobre superficies celulares. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) induce la proliferación de una 20 variedad de células in vivo, y es necesario para el crecimiento de la mayoría de las células cultivadas. El receptor del EGF es una glicoproteína transmembrana de 170-180 kD, que se puede detectar en una amplia variedad de tipos de células. El dominio N-terminal extracelular del receptor está muy glicosilado y se une a anticuerpos contra EGF que se unen selectivamente al EGFR. Se han usado agentes que se unen de forma competitiva al EGFR para tratar determinados tipos de cáncer, puesto que muchos tumores de origen mesodérmico y ectodérmico expresan en exceso el receptor de EGF. Por ejemplo, se ha mostrado que el receptor de EGF es expresado en exceso en 25 muchos gliomas, carcinomas de células escamosas, carcinomas de mama, melanomas, carcinomas de vejiga invasivos y cánceres esofágicos. Los intentos para explotar el sistema del EGFR para la terapia antitumoral en general han implicado el uso de anticuerpos monoclonales contra el EGFR. Además, los estudios con tumores mamarios humanos primarios han mostrado una correlación entre la expresión alta de EGFR y la presencia de metástasis, mayores tasas de proliferación y supervivencia individual más corta.

- 30 Herlyn et al., en la patente de EE.UU. n° 5.470.571, describen el uso del Mab 425 radiomarcado para tratar gliomas que expresan el EGFR. Herlyn et al. describen que los anticuerpos anti-EGFR pueden estimular o inhibir el crecimiento y proliferación de células de cáncer. Se han descrito otros anticuerpos monoclonales que tienen especificidad por el EGFR, solos o conjugados con un compuesto citotóxico, como eficaces para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer. Bendig et al., en la patente de EE.UU. n° 5.558.864, describe Mab anti-EGFR terapéuticos 35 para la unión competitiva al EGFR. Heimbrook et al., en la patente de EE.UU. n° 5.690.928, describe el uso de EGF fusionado con una endotoxina derivada de la especie *Pseudomonas* para el tratamiento del cáncer de vejiga. Brown et al., en la patente de EE.UU. n° 5.859.018, describe un método para tratar enfermedades caracterizadas por la hiperproliferación mediada, entre otros, por el EGF.

Modos quimioterapéuticos de administración

- 40 Las personas a las que se les diagnóstica cáncer con frecuencia se tratan con un solo agente o múltiples agentes quimioterapéuticos para matar las células cancerosas en el sitio principal del tumor o en sitios distantes donde ha metastatizado el cáncer. El tratamiento quimioterapéutico típicamente se da en una sola dosis o varias dosis grandes o a lo largo de tiempos variables de semanas a meses. Sin embargo los ciclos de dosis altas o repetidos de quimioterapia pueden ser responsables de mayores toxicidades y efectos secundarios graves.
- 45 Estudios nuevos sugieren que la quimioterapia metronómica, la administración de dosis baja y frecuente de agentes citotóxicos sin descansos prolongados sin fármaco, se dirigen a células endoteliales activadas en la vasculatura tumoral. Una serie de estudios preclínicos han demostrado la eficacia antitumoral superior, efectos antiangiogénicos potentes y menor toxicidad y efectos secundarios (p. ej., mielosupresión) de los regímenes metronómicos comparados con los homólogos de dosis máxima tolerada (DMT) (Bocci, et al., *Cancer Res*, 62:6938-6943, (2002); Bocci, et al., *PNAS*, vol, 100(22):12917-12922, (2003); y Bertolini, et al., *Cancer Res*, 63(15):4342-4346, (2003)). 50 Sigue sin estar claro si todos los fármacos quimioterapéuticos ejercen efectos similares o si algunos son más adecuados para dichos regímenes que otros. Sin embargo, parece que la quimioterapia metronómica es eficaz para superar algunos de los principales inconvenientes asociados con la quimioterapia.

Agentes quimioterapéuticos

- 55 Se ha demostrado que el paclitaxel tiene efectos antineoplásicos y anticancerígenos significativos en el cáncer de ovario refractario a fármacos y ha mostrado una actividad antitumoral excelente en una amplia variedad de modelos tumorales, y también inhibe la angiogénesis cuando se usa con dosis muy bajas (Grant et al., *Int. J. Cancer*, 2003). Sin embargo, la baja solubilidad acuosa del paclitaxel presenta un problema para la administración humana. De hecho, el suministro de fármacos que son inherentemente insolubles o muy poco solubles en un medio acuoso

puede estar gravemente afectado si el suministro oral no es eficaz. Por consiguiente, las formulaciones de paclitaxel usadas actualmente (p. ej., Taxol®) requieren Cremophor® para solubilizar el fármaco. La presencia de Cremophor® en esta formulación se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad grave en animales (Lorenz et al., *Agents Actions* 7:63-67 (1987)) y seres humanos (Weiss et al., *J. Clin. Oncol.* 8:1263-68 (1990)) y por lo tanto requiere la medicación previa de los individuos con corticosteroides (dexametasona) y antihistaminas. También se ha descrito que concentraciones clínicamente importantes del vehículo de la formulación Cremophor® EL en Taxol® anulan la actividad antiangiogénica del paclitaxel, sugiriendo que puede ser necesario usar este agente u otros fármacos anticancerígenos formulados en Cremophor® EL con dosis mucho mayores que las previstas para lograr la quimioterapia metronómica eficaz (Ng et al., *Cancer Res.*, 64:821-824 (2004)). Por tanto, puede estar comprometida la ventaja de la falta de efectos secundarios asociados con los regímenes de paclitaxel en dosis bajas frente a la quimioterapia de DMT convencional. Véase también la publicación de patente de EE.UU. n° 2004/0143004; WO00/64437.

Abraxane® es una nanopartícula de paclitaxel unido a albúmina exenta de Cremaphor®

Modelos preclínicos han mostrado una mejora significativa en la seguridad y eficacia del Abraxane® comparado con el Taxol® (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004) y en los individuos con cáncer de mama metastásico (O'Shaughnessy et al., San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract n° 1122, December 2003). Esto es posible debido a la ausencia de tensioactivos (p. ej., Cremophor® o Tween® 80, usados en el Taxol® y Taxotere®, respectivamente) en el Abraxane®, y/o el uso preferente de un mecanismo de transporte basado en albúmina que usa gp60/caveolae en células endoteliales microvasculares (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004). Además, tanto Cremophor® como Tween® 80 han mostrado que inhiben fuertemente la unión del paclitaxel a la albúmina, afectando posiblemente al transporte basado en albúmina (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004).

IDN5109 (Ortaxel) es un nuevo taxano, actualmente en fase II, seleccionado por su falta de resistencia cruzada en líneas de células tumorales que expresan el fenotipo de multirresistencia a fármacos (MDR/Pgp) y la inhibición de la glicoproteína P (Pgp) (Minderman; *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2004; 53:363-9). Debido a su hidrofobicidad, IDN5109 actualmente se formula en el tensioactivo Tween® 80 (el mismo vehículo que en Taxotere®). La eliminación de tensioactivos de las formulaciones de taxano, p. ej., en el caso de nanopartículas de paclitaxel unidas a albúmina (Abraxane®) mostró mejoras en la seguridad y eficacia frente a los homólogos que contenían tensioactivo (O'Shaughnessy et al., San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract n° 1122, December 2003). Tween® 80 también inhibe fuertemente la unión del taxano, paclitaxel, a la albúmina, comprometiendo posiblemente el transporte del fármaco basado en albúmina por el receptor de gp60 en células endoteliales de microvasos (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004).

La actividad antitumoral de la colchicina, que es el alcaloide principal del cólquico, *Colchicum autumnale*, y el lirio trepador, *Gloriosa superba*, se describió por primera vez a principios del siglo XX. La elucidación de su estructura finalmente se completó por estudios de rayos X y una serie de síntesis totales (véase, Shiau et al., *J. Pharm. Sci.* 1978, 67(3) 394-397). Se cree que la colchicina es un veneno mitótico, en particular en células tímicas, intestinales y hematopoyéticas, que actúa como un veneno en el huso y bloquea la cinesis. Su efecto en el huso mitótico se cree que representa un caso especial de su efecto en diferentes sistemas fibrilares, lábiles, organizados, relacionados con la estructura y el movimiento.

El dímero de la tiocolchicina IDN5404 se seleccionó por su actividad en la sublínea de ovario humano resistente al cisplatino y topotecán A2780-CIS y A2780-TOP. Este efecto estaba relacionado con mecanismos de acción dobles, es decir, actividad en microtúbulos como en los alcaloides de la vinca y un efecto inhibidor de la topoisomerasa I diferente de la camptotecina. (Raspaglio, *Biochemical Pharmacology* 69:113-121 (2005)).

El documento WO 2006/089290 describe un método de tratamiento del cáncer de mama metastásico que comprende administrar Abraxane® en una cantidad de 100 mg/m² en combinación con Carboplatino y Avastin® en una cantidad de 10 mg/m².

El documento WO 2006/090928 se refiere a una composición farmacéutica para usar en un método de tratamiento del cáncer y/o un método para inhibir la angiogénesis, que comprende un compuesto de sulfonamida en combinación con Bevacizumab en una cantidad de 10-6000 mg/día.

El documento EP 1650220 B1 describe MAb anti-VEGF y su uso en un método de tratamiento del cáncer, en donde el anticuerpo anti-VEGF se administra con una dosis de 1 µg/kg a 50 mg/kg.

Se ha encontrado que las composiciones de nanopartículas de taxano (tales como paclitaxel unido a albúmina (Abraxane®)) tienen toxicidades más bajas que otros taxanos como el Taxol® y Taxotere® con resultados significativamente mejorados tanto en seguridad como en eficacia.

Se ha encontrado que la quimioterapia de combinación, p. ej., combinación de uno o más agentes quimioterapéuticos u otros modos de tratamiento, p. ej., la combinación, por ejemplo, de quimioterapia con radiación o cirugía con quimioterapia, tiene más éxito que agentes quimioterapéuticos únicos o modos individuales de tratamiento, respectivamente.

Otras referencias incluyen las publicaciones de EE.UU. n° 2006/0013819; publicación de EE.UU. n° 2006/0003931; WO05/117986; WO05/117978; y WO05/000900.

Se necesitan tratamientos más eficaces para enfermedades proliferativas, en especial el cáncer.

Breve resumen de la invención

- 5 La invención proporciona en combinación: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína vehículo, y b) una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-VEGF, para usar en un método de tratamiento de un cáncer en un individuo, o para usar en un método de inhibición de la metástasis tumoral en un individuo, en donde la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es entre aproximadamente 45 mg/m² y aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es de mayor que 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, en donde el cáncer es melanoma.
- 10 En algunas realizaciones, la metástasis tumoral es metástasis a los ganglios linfáticos, o al pulmón, o metástasis del cáncer de mama.
- En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es de aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, o aproximadamente 10 mg/kg.
- 15 En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del taxano en la composición de nanopartículas es entre aproximadamente 80 mg/m² y aproximadamente 150 mg/m² de taxano en la composición de nanopartículas, o en donde la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es entre aproximadamente 200 mg/m² y aproximadamente 350 mg/m² de taxano en la composición de nanopartículas.
- 20 En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el anticuerpo anti-VEGF se administran de forma secuencial al individuo.
- En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra durante al menos un ciclo antes de la administración del anticuerpo anti-VEGF.
- En algunas realizaciones, a la administración de la composición de nanopartículas le sigue la administración de un anticuerpo anti-VEGF durante al menos aproximadamente 3 semanas.
- 25 En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el anticuerpo anti-VEGF se administran al mismo tiempo.
- En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el anticuerpo anti-VEGF se administran simultáneamente.
- 30 En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el anticuerpo anti-VEGF se administran en la misma composición.
- En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab.
- En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel.
- En algunas realizaciones, el diámetro medio de las nanopartículas en la composición no es mayor que aproximadamente 200 nm.
- 35 En algunas realizaciones, la proteína vehículo es albúmina.
- En algunas realizaciones, la proteína vehículo es albúmina humana o albúmina de suero humano.
- En algunas realizaciones, la relación en peso de la albúmina y el taxano en la composición de nanopartículas es menor de aproximadamente 9:1.
- En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas está exenta de Cremaphor.
- 40 En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende taxano recubierto con albúmina.
- En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano.
- En algunas realizaciones, se inhibe al menos aproximadamente 40% o al menos 80% de la metástasis.
- En algunas variaciones, las cantidades eficaces de la composición de nanopartículas y el anticuerpo anti-VEGF inhiben de forma sinérgica la proliferación celular o metástasis.
- 45 En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es entre aproximadamente 45 mg/m² y aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es de

mayor de 1 mg/kg a menor de 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz del taxano en la composición de nanopartículas es entre aproximadamente 80 mg/m² y aproximadamente 150 mg/m² y la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es de más de 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz del taxano (p.ej., paclitaxel) en la composición de nanopartículas es aproximadamente 100 mg/m². En algunas variaciones, el taxano en la composición de nanopartículas se administra semanalmente. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es entre aproximadamente 170 mg/m² y aproximadamente 200 mg/m² y la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es de más de 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg. En algunas variaciones, el taxano en la composición de nanopartículas se administra cada dos semanas. En algunas variaciones, la cantidad eficaz del taxano en la composición de nanopartículas es entre aproximadamente 200 mg/m² y aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es de más de 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz del taxano (p. ej., paclitaxel) en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 260 mg/m². En algunas variaciones, el taxano en la composición de nanopartículas se administra cada 3 semanas. En algunas variaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es de aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, o aproximadamente 8 mg/kg. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF se administra cada 2 semanas o cada 3 semanas. En algunas variaciones de las dosificaciones y/o administraciones anteriores, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones de las dosificaciones y/o administraciones anteriores, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (Avastin®). En algunas variaciones de las dosificaciones y/o administraciones anteriores, el taxano es paclitaxel y el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (Avastin®).

En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es una cantidad eficaz para suprimir la inducción mediada por taxano del VEGF in vivo. En algunas variaciones, la inducción mediada por taxano del VEGF in vivo es la inducción mediada por taxano del VEGF-A. En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones, el taxano es docetaxel. En algunas variaciones, la composición que comprende un taxano es una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo. En algunas variaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano son nanopartículas que comprenden paclitaxel. En algunas variaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano son nanopartículas que comprenden docetaxel.

En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición es entre aproximadamente 80 mg/m² y aproximadamente 150 mg/m² y la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano (p. ej., paclitaxel) en la composición es aproximadamente 100 mg/m². En algunas variaciones, el taxano se administra semanalmente. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición es entre aproximadamente 170 mg/m² y aproximadamente 200 mg/m² y la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición es entre aproximadamente 200 mg/m² y aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, el taxano se administra cada dos semanas. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano (p. ej., paclitaxel) en la composición es aproximadamente 260 mg/m². En algunas variaciones, el taxano se administra cada 3 semanas. En algunas variaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es de más de 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, o aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF se administra cada 2 semanas o cada 3 semanas. En algunas variaciones de las dosificaciones y/o administraciones anteriores, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones de las dosificaciones y/o administraciones anteriores, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (Avastin®). En algunas variaciones de las dosificaciones y/o administraciones anteriores, el taxano es paclitaxel y el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (Avastin®).

En algunas variaciones, la composición que comprende nanopartículas (también denominada "composición de nanopartículas") y el agente quimioterapéutico se administran de forma simultánea, en la misma composición o en composiciones separadas. En algunas variaciones la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico se administran de forma secuencial, es decir, la composición de nanopartículas se administra antes o después de la administración del agente quimioterapéutico. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico es al mismo tiempo, es decir, el periodo de administración de la composición de nanopartículas y el del agente quimioterapéutico se solapan uno con otro. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico no es al mismo tiempo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas se termina antes de administrar el agente quimioterapéutico. En algunas variaciones, la administración del agente quimioterapéutico se termina antes de administrar la composición de nanopartículas.

En algunas variaciones, la primera terapia con taxano es nanopartículas de paclitaxel unido a albúmina, descrito, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 6.566.405, y disponible en el comercio con el nombre comercial Abraxane®. Además, la primera terapia con taxano también se considera que es nanopartículas de docetaxel unido a albúmina, descrito, por ejemplo en la publicación de solicitud de EE.UU. 2005/0004002A1. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (es decir, Avastin®).

La presente invención también proporciona regímenes de terapia metronómica. En algunas variaciones, el método comprende administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo (tal como albúmina), en donde la composición de nanopartículas se administra a lo largo de un periodo de al menos 1 mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente 1 semana, y en donde la dosis de taxano en cada administración es de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 25% de su dosis máxima tolerada siguiendo un régimen de dosificación tradicional. En algunas variaciones, el método comprende administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), en donde la composición de nanopartículas se administra a lo largo de un periodo de al menos 1 mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente 1 semana, y en donde la dosis de paclitaxel en cada administración es de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 25% de su dosis máxima tolerada siguiendo un régimen de dosificación tradicional. En algunas variaciones, la dosis del taxano (tal como paclitaxel, por ejemplo Abraxane®) por administración es menor de aproximadamente cualquiera de 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 18%, 20%, 22%, 24%, o 25% de la dosis máxima tolerada. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas se administra aproximadamente en cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (es decir, diariamente) a la semana. En algunas variaciones, los intervalos entre cada administración son menores de aproximadamente cualquiera de 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días, y 1 día. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas se administra a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 y 36 meses.

En algunas variaciones, el método comprende administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo (tal como albúmina), en donde el taxano se administra a lo largo de un periodo de al menos 1 mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente 1 semana, y en donde la dosis del taxano en cada administración es de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m². En algunas variaciones, el método comprende administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) y una proteína vehículo (tal como albúmina), en donde el paclitaxel se administra a lo largo de un periodo de al menos 1 mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente 1 semana, y en donde la dosis de taxano en cada administración es de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m². En algunas variaciones, la dosis del taxano (tal como paclitaxel, por ejemplo Abraxane®) por administración es menor de aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22, y 25 mg/m². En algunas variaciones, la composición de nanopartículas se administra aproximadamente en cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (es decir, diariamente) a la semana. En algunas variaciones, los intervalos entre cada administración son menores de aproximadamente cualquiera de 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días, y 1 día. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas se administra a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 y 36 meses.

En algunas variaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro medio no mayor de aproximadamente 200 nm. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina está sustancialmente exenta (tal como, está exenta) de tensioactivo (tal como Cremophor). En algunas variaciones, la relación en peso de albúmina a paclitaxel en la composición es aproximadamente 18:1 o menos, tal como aproximadamente 9:1 o menos. En algunas variaciones, el paclitaxel está recubierto con albúmina. En algunas variaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro medio no mayor de aproximadamente 200 nm y la composición de paclitaxel/albúmina está sustancialmente exenta (tal como, está exenta) de tensioactivo (tal como Cremophor). En algunas variaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro medio no mayor de aproximadamente 200 nm y el paclitaxel está recubierto con albúmina. También están contempladas otras combinaciones de las características anteriores. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas es Abraxane®. Las composiciones de nanopartículas que comprenden otros taxanos (tales como docetaxel y ortataxel) también pueden comprender una o más de las características anteriores.

En una realización preferida, la combinación de la invención es para usar en un método para inhibir la metástasis tumoral en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína vehículo, y b) una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-VEGF, en donde la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es entre aproximadamente 45 mg/m² y aproximadamente 350 mg/m² and la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es de más de 1 mg/kg a menos de 10 mg/kg. En algunas variaciones, se proporciona un método para inhibir la metástasis tumoral en un individuo que comprende administrar al individuo: (1) una cantidad eficaz de una composición que comprende un taxano, y (2) una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-VEGF, en donde la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es una cantidad eficaz para suprimir la inducción mediada por taxano del VEGF in vivo. En algunas variaciones, la composición que comprende el taxano es una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo.

En algunas variaciones, la metástasis tumoral es metástasis a los ganglios linfáticos. En algunas variaciones, la metástasis tumoral es metástasis al pulmón. En algunas variaciones, la metástasis tumoral es metástasis del cáncer de mama. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab. En algunas variaciones, la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es aproximadamente 6 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es aproximadamente 8 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es entre aproximadamente 80 mg/m² y aproximadamente 150 mg/m² de taxano en la

composición de nanopartículas. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es entre aproximadamente 200 mg/m² y aproximadamente 350 mg/m² de taxano en la composición de nanopartículas. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas y el anticuerpo anti-VEGF se administran de forma secuencial al individuo. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas se administra durante al menos un ciclo antes de la administración del anticuerpo anti-VEGF. En algunas variaciones, a la administración de la composición de nanopartículas le sigue la administración de un anticuerpo anti-VEGF durante al menos 3 semanas. En algunas variaciones, el método comprende la administración de taxano en una composición de nanopartículas al mismo tiempo con la administración del anticuerpo anti-VEGF. En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones, el diámetro medio de las nanopartículas en la composición no es mayor que aproximadamente 200 nm. En algunas variaciones, la relación en peso de la albúmina y el taxano en la composición de nanopartículas es menor de aproximadamente 9:1. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas está exenta de Cremaphor. En algunas variaciones, el individuo es un ser humano. En algunas variaciones, se inhibe al menos aproximadamente 40% o al menos 80% de la metástasis.

Estos y otros aspectos y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1A muestra el efecto de ABI-007 en la angiogénesis del anillo aórtico de rata. La figura 1B muestra el efecto de ABI-007 en la proliferación de células endoteliales humanas. La figura 1C 1B muestra el efecto de ABI-007 en la formación de tubos de células endoteliales.

La figura 2 muestra la determinación de una dosis biológica óptima de ABI-007 para la dosificación metronómica. Se muestran los niveles de progenitores endoteliales en la circulación (CEP) viables en sangre periférica de ratones Balb/cJ en respuesta a dosis crecientes de ABI-007. No trat., testigo no tratado; S/A, testigo con vehículo disolución salina/albúmina, Barras, media $\pm$ ET. *Significativamente diferente ($p < 0,05$) del testigo no tratado.

Las figuras 3A y 3B muestran los efectos de ABI-007 y Taxol® usados en regímenes metronómicos o de DMT en el crecimiento tumoral en ratones SCID que llevan tumores MDA-MB-231 (A) y PC3 (B). Las figuras 3C y 3D muestran los efectos de ABI-007 y Taxol® usados en regímenes metronómicos o de DMT en el peso corporal de ratones MDA-MB-231 (C) y PC3 (D).

Las figuras 4A y 4B muestran cambios en los niveles de progenitores endoteliales en la circulación (CEP) viables en sangre periférica de ratones SCID que llevan tumores MDA-MB-231 (figura 4A) y PC3 (figura 4B), después de tratamiento con A, disolución salina/albúmina; B, testigo con Cremophor EL; C, Taxol® metronómico 1,3 mg/kg; D, E y F, ABI-007 metronómico 3, 6 y 10 mg/kg, respectivamente; G, Taxol® en DMT; ABI-007 en DMT. Barras, media $\pm$ ET. ^aSignificativamente ($p < 0,05$) diferente del testigo con vehículo de disolución salina/albúmina. ^bSignificativamente ($p < 0,05$) diferente del testigo con vehículo Cromphor EL.

La figura 5A muestra la densidad intratumoral de microvasos de xenoinjertos de MDA-MB-231 (■) y PC3 (□) tratados con A, disolución salina/albúmina; B, testigo con Cremophor EL; C, Taxol® metronómico 1,3 mg/kg; D, E, y F, ABI-007 metronómico 3, 6, y 10 mg/kg, respectivamente; G, Taxol con DMT; H, ABI-007 con DMT. Barras, media $\pm$ ET. Las figuras 5B y 5C muestran la correlación entre la densidad intratumoral de microvasos y el número de CEP viables en la sangre periférica en ratones SCID que llevan tumor MDA-MB-231 (Fig. 5B) y PC3 (Fig. 5C).

La figura 6 muestra los efectos de ABI-007 o Taxol usados en regímenes metronómicos o de DMT en la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) en tapones de matrigel inyectados por vía subcutánea en los flancos de ratones Balb/cJ. Tratamientos: A, disolución salina/albúmina; B, testigo con Cremophor EL; C, Taxol® metronómico 1,3 mg/kg; D, E y F, ABI-007 metronómico 3, 6, y 10 mg/kg, respectivamente; G, Taxol con DMT; H, ABI-007 con DMT. El matrigel implantado sin bFGF (-bFGF) sirvió como testigo negativo. Barras, media $\pm$ ET.

La figura 7a y la figura 7B muestran la actividad citotóxica de nab-rapamicina en combinación con Abraxane® en células de músculo liso vascular. La citotoxicidad se evaluó por tinción como homodímero de etidio-1 (figura 7A) o por tinción con calceína (figura 7B).

La figura 8 muestra la actividad citotóxica de la nab-rapamicina en combinación con Abraxane® en un modelo de xenoinjerto de carcinoma de colon humano HT29.

La figura 9 muestra la actividad citotóxica de la nab-17-AGG en combinación con Abraxane® en un modelo de xenoinjerto de carcinoma pulmonar humano H358.

Las figuras 10A y 10B muestran la necrosis en células tumorales MDA-MB-231 después de tratamiento con testigo de disolución salina o Abraxane®. Las figuras 10C y 10D muestran la hipoxia en células MDA-MB-231 después de tratamiento con testigo de disolución salina o Abraxane®. Las flechas indican los sitios de necrosis (10A y 10B) o sitios de hipoxia (10C y 10D).

Las figuras 11A y 11B muestran el efecto en células tratadas con VEGF-A y Avastin® o Abraxane® en ensayos de citotoxicidad y clonogénicos. En la figura 11A, los resultados se muestran como células viables como un porcentaje de células no tratadas. Los círculos oscuros indican células tratadas con Abraxane® solo; los círculos blancos indican células tratadas con Abraxane® y VEGF-A; los triángulos oscuros indican células tratadas con Abraxane® y Avastin®. En la figura 11B se muestran los resultados como el número medio de colonias celulares por placa.

La figura 12 muestra el efecto del tratamiento con Abraxane® y Avastin® en el crecimiento de xenoinjertos de tumor de mama MDA-MB-231. Los cuadrados oscuros indican el volumen tumoral medio de ratones tratados con disolución salina; los círculos oscuros indican el volumen tumoral medio de ratones tratados con Abraxane®; los rombos oscuros indican el volumen tumoral medio de ratones tratados con Avastin®; los rombos blancos indican el volumen tumoral medio de ratones tratados con Abraxane® + Avastin® (2 mg/kg); los círculos blancos indican el volumen tumoral medio de ratones tratados con Abraxane® + Avastin® (4 mg/kg); los triángulos indican el volumen tumoral medio de ratones tratados con Abraxane® + Avastin® (8 mg/kg). Dos barras laterales marcadas ABX indican los dos ciclos de tratamiento con Abraxane®.

Las figuras 13A y 13B muestran el efecto del tratamiento con Abraxane® y Avastin® en la metástasis de células tumorales MDA-MB-231 que expresan luciferasa a los ganglios linfáticos y pulmones en ratones que llevan tumor. Los resultados se muestran como niveles de actividad de la luciferasa en los ganglios linfáticos o extractos celulares de pulmón.

La figura 14 muestra el efecto de formulaciones de paclitaxel basadas en disolvente (es decir, Taxol®) y exentas de disolvente (es decir, nab-paclitaxel, Abraxane®) en el volumen tumoral (figura 14A) y la angiogénesis reaccionaria (figura 14B) en xenoinjertos sensibles al paclitaxel (MX-1 y MES-SA) y resistentes al paclitaxel (MES-SA/Dx5).

La figura 15 muestra que la administración de Avastin® en combinación con Abraxane® en ratones que llevan xenoinjertos de cáncer de mama humano MDA-MB-231 mejora significativamente la supresión tumoral inducida por Abraxane® solo.

La figura 16 muestra que la terapia de combinación con Abraxane® y Avastin®, pero no con Abraxane® o Avastin® solos, dio como resultado remisiones tumorales sostenibles en todos los ratones tratados durante al menos 95 días después de implantación del tumor.

La figura 17 muestra que la terapia de combinación con Abraxane® y Avastin®, pero no con Abraxane® o Avastin® solos, dio como resultado la inhibición de metástasis linfática (figura 17A) y pulmonar (figura 17B).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere en general a la terapia de combinación que comprende una primera terapia que comprende la administración de nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo (tal como albúmina), tal como Abraxane®, junto con una segunda terapia tal como la administración de al menos un agente quimioterapéutico, para tratar una enfermedad proliferativa o metástasis. La invención también proporciona métodos para la terapia metronómica.

Según la invención, un anticuerpo anti-VEGF es un segundo agente quimioterapéutico obligatorio presente en la combinación en la cantidad de más de 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Además, según la invención, el taxano está presente en las nanopartículas en la cantidad de aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m². Según la invención, la enfermedad proliferativa es el melanoma. El melanoma puede ser primario o metastásico (es decir, melanoma que ha metastatizado desde el melanoma primario). La combinación de la invención se puede usar para el tratamiento de fases avanzadas del melanoma.

La presente invención implica el descubrimiento de que el Abraxane®, debido a su actividad antitumoral superior y menor toxicidad y efectos secundarios, se puede administrar en combinación con otros fármacos terapéuticos y/o modalidades de tratamiento y también se puede usar en quimioterapia metronómica. Debido a los perfiles de seguridad significativamente mejorados con composiciones que comprenden nanopartículas de fármaco/vehículo (tales como Abraxane®), los autores de la invención creen que la combinación de la quimioterapia con dichas composiciones de nanopartículas (tales como Abraxane®) es más eficaz que la combinación de quimioterapia con otros fármacos. Además, el uso de la composición de nanopartículas (tal como Abraxane®) en combinación con radiación también se cree que es más eficaz que la combinación de otros agentes con radiación. Por lo tanto, las composiciones de nanopartículas (en especial, una composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina, tal como Abraxane®), cuando se usa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos o cuando se combinan con otras modalidades de tratamiento, debería ser muy eficaz y superar las deficiencias de la cirugía, tratamiento de radiación, y quimioterapia en el tratamiento de enfermedades proliferativas (tales como el cáncer).

Según la invención, la primera terapia que comprende un taxano y la segunda terapia, se pueden administrar a un mamífero que tiene la enfermedad proliferativa, de forma secuencial, o se pueden coadministrar, e incluso administrar de forma simultánea en la misma composición farmacéutica.

Además, se ha encontrado que un régimen de dosificación metronómico que usa Abraxane® es más eficaz que el régimen de dosificación de DMT tradicional de la misma composición de fármaco. Dicho régimen de dosificación metronómico de Abraxane® también se ha encontrado que es más eficaz que la dosificación metronómica de Taxol®.

Como se usa en la presente memoria, “tratamiento” es un procedimiento para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Para el fin de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, uno cualquiera o más de: alivio de uno o más síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, prevención o retraso de la extensión (p. ej., metástasis) de la enfermedad, prevención o retraso de la aparición o recurrencia de la enfermedad, retraso o ralentización del avance de la enfermedad, mejora del estado de la enfermedad y remisión (sea parcial o total). También está abarcado en “tratamiento” una reducción de la consecuencia patológica de una enfermedad proliferativa. Los métodos de la invención contemplan uno cualquiera o más de estos aspectos de tratamiento.

Como se usa en la presente memoria, una “enfermedad proliferativa” se define como una enfermedad tumoral (incluyendo benigna o cancerosa) y/o cualquier metástasis, dondequiera que esté localizado el tumor o metástasis, más en especial un tumor seleccionado del grupo que comprende uno o más de (y en algunas variaciones seleccionado del grupo que consiste en) cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello. En un sentido más amplio de la invención, una enfermedad proliferativa, además, se puede seleccionar de afecciones hiperproliferativas tales como hiperplasias, fibrosis (en especial pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tales como la fibrosis renal), angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis y proliferación de músculo liso en los vasos sanguíneos, tal como estenosis o reestenosis después de la angioplastia. En algunas variaciones, la enfermedad proliferativa es el cáncer. En algunas variaciones, la enfermedad proliferativa es una enfermedad no cancerosa. En algunas variaciones, la enfermedad proliferativa es un tumor benigno o maligno. Si en lo que antecede y en lo sucesivo se mencionan un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma o un cáncer, también están implicados de forma alternativa o además, la metástasis en el órgano o tejido original y/o en cualquier otra situación, dondequiera que esté el tumor y/o metástasis.

La expresión “cantidad eficaz” usada en la presente memoria, se refiere a una cantidad de un compuesto o composición suficiente para tratar un trastorno, afección o enfermedad específicos, tal como mejorar, paliar, disminuir y/o retrasar uno o más de sus síntomas. En relación con los cánceres u otra proliferación celular no deseada, una cantidad eficaz comprende una cantidad suficiente para hacer que un tumor se reduzca y/o disminuya la velocidad de crecimiento del tumor (tal como suprimir el crecimiento tumoral) o prevenir o retrasar otra proliferación celular no deseada. En algunas variaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para retrasar el desarrollo. En algunas variaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para prevenir o retrasar la aparición y/o recurrencia. Una cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones. En el caso del cáncer, la cantidad eficaz del fármaco o composición puede: (i) reducir el número de células cancerosas; (ii) reducir el tamaño tumoral; (iii) inhibir, retrasar, ralentizar en alguna medida y preferiblemente detener la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; (iv) inhibir (es decir, ralentizar en alguna medida y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; (v) inhibir el crecimiento tumoral; (vi) prevenir o retrasar la aparición y/o recurrencia del tumor; y/o (vii) aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer.

Se describe en la presente memoria por referencia un método para tratar el cáncer de mama (que puede ser positivo para HER2 o negativo para HER2), que incluye, por ejemplo, cáncer de mama avanzado, cáncer de mama en fase IV, cáncer de mama localmente avanzado y cáncer de mama metastásico. Se describe en la presente memoria por referencia un método para tratar el cáncer pulmonar, incluyendo, por ejemplo, cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP, tal como CPCNP avanzado), cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP, tal como CPCP avanzado), y tumores sólidos malignos avanzados en el pulmón. Se describe además un método para tratar cualquier cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, tumores malignos gástricos, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, y tumores sólidos (tales como tumores sólidos avanzados). En algunas variaciones, se reduce la proliferación celular y/o la migración celular. También se describe el tratamiento de cualquiera de las siguientes enfermedades: reestenosis, estenosis, fibrosis, angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis, y proliferación de células de músculo liso, así como el retraso del desarrollo de cualquiera de las enfermedades proliferativas.

El término “individuo” es un mamífero, incluyendo seres humanos. Los individuos incluyen, pero no se limitan a seres humanos, bovinos, caballos, felinos, caninos, roedores o primates. En algunas variaciones, el individuo es un ser humano. El individuo (tal como el ser humano) puede tener una enfermedad avanzada o una extensión menor de la enfermedad, tal como una carga tumoral baja. En algunas variaciones, el individuo está en un estado avanzado de la enfermedad proliferativa (tal como un cáncer avanzado). En algunas variaciones, el individuo es positivo para HER2. En algunas variaciones, el individuo es negativo para HER2.

Los métodos se pueden poner en práctica en una terapia complementaria. “Terapia complementaria” se refiere a una terapia clínica en la que un individuo con antecedentes de una enfermedad proliferativa, en particular cáncer, y que en general (pero no necesariamente) ha respondido a la terapia, que incluye, pero no se limita a cirugía (tal como extirpación quirúrgica), radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, debido a sus antecedentes de enfermedad proliferativa (tal como cáncer), se considera que estos individuos tienen riesgo de desarrollar la enfermedad. El

tratamiento o administración en la "terapia complementaria" se refiere a un modo de tratamiento posterior. El grado de riesgo (es decir, cuándo un individuo en la terapia complementaria se considera de "alto riesgo" o "bajo riesgo") depende de varios factores, lo más habitualmente de la extensión de la enfermedad cuando se trató por primera vez. Los métodos proporcionados en la presente memoria también se pueden poner en práctica un en una terapia prequirúrgica, es decir, el método se puede llevar a cabo antes de la terapia primaria/definitiva. En algunas variaciones, el individuo se ha tratado previamente. En algunas variaciones, el individuo no se ha tratado previamente. En algunas variaciones, el tratamiento es un tratamiento de primera línea.

Se entiende que los aspectos y variaciones de la invención descritos en la presente memoria incluyen "que consiste" y/o "que consiste esencialmente en" aspectos y variaciones.

Como entiende el experto en la técnica, la referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en la presente memoria incluye (y describe) realizaciones que se dirigen a ese valor o parámetro por sí mismo. Por ejemplo, la descripción que se refiere a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

Terapia de combinación con agente quimioterapéutico

La presente invención se refiere en general al tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como en cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína vehículo (tal como albúmina); y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico. En algunas variaciones, el taxano es cualquiera (y en algunas variaciones consiste esencialmente en) paclitaxel, docetaxel y ortataxel. Según la invención, un agente quimioterapéutico obligatorio en la combinación con a) es un anticuerpo anti-VEGF. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas comprende Abraxane®. Como se describe en la presente memoria, un agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de (y en algunas variaciones seleccionado del grupo que consiste en) agentes antimetabolitos (incluyendo análogos de nucleósidos), agentes basados en platino, agentes alquilantes, inhibidores de la tirosina quinasa, antibióticos antraciclínicos, alcaloides de la vinca, inhibidores de proteosoma, macrólidos e inhibidores de topoisomerasa.

En algunas variaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro medio no mayor de aproximadamente 200 nm. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina está sustancialmente exenta (tal como, está exenta) de tensioactivo (tal como Cremophor). En algunas variaciones, la relación en peso de albúmina a paclitaxel en la composición es aproximadamente 18:1 o menos, tal como aproximadamente 9:1 o menos. En algunas variaciones, el paclitaxel está recubierto con albúmina. En algunas variaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro medio no mayor de aproximadamente 200 nm y la composición de paclitaxel/albúmina está sustancialmente exenta (tal como, está exenta) de tensioactivo (tal como Cremophor). En algunas variaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro medio no mayor de aproximadamente 200 nm y el paclitaxel está recubierto con albúmina. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas es Abraxane®.

Las combinaciones de fármacos preferidas para la administración secuencial o coadministración o simultánea con Abraxane®, son las que muestran actividad antiproliferativa potenciada cuando se comparan con los componentes individuales solos, en especial combinaciones que conducen a la remisión de tejidos proliferativos y/o cura de enfermedades proliferativas.

Los agentes quimioterapéuticos descritos en la presente memoria pueden ser ellos mismos los agentes, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus ésteres farmacéuticamente aceptables, así como estereoisómeros, enantiómeros y mezclas racémicas de los mismos. El o los agentes quimioterapéuticos descritos se pueden administrar también como una composición farmacéutica que contiene el o los agentes, en donde la composición farmacéutica comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, o similares.

El agente quimioterapéutico puede estar presente en una composición de nanopartículas. Por ejemplo, en algunas variaciones, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína vehículo (tal como albúmina); y b) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden al menos otro agente quimioterapéutico y una proteína vehículo (tal como albúmina). En algunas variaciones, el método comprende administrar al individuo: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®); y b) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden al menos otro agente quimioterapéutico y una proteína vehículo (tal como albúmina). En algunas variaciones, el agente quimioterapéutico es cualquiera de (y en algunas variaciones se selecciona del grupo que consiste en) tiocolchicina y sus derivados (tal como tiocolchicina dimérica, incluyendo, por ejemplo *nab*-5404, *nab*-5800, y *nab*-5801), rapamicina o sus derivados y geldanamicina o sus derivados (tal como 17-alil-amino-geldanamicina (17-AAG)). En algunas variaciones, el agente quimioterapéutico es rapamicina. En algunas variaciones, el agente quimioterapéutico es 17-AAG.

Se proporciona en la presente memoria una lista de ejemplo y no limitante de agentes quimioterapéuticos

contemplada. Los agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen, por ejemplo, alcaloides de la vinca, agentes que alteran la formación de microtúbulos (tales como colchicina y sus derivados), agentes antiangiogénicos, anticuerpos terapéuticos, agentes que se dirigen a EGFR, agentes que se dirigen a tirosina quinasa (tales como inhibidores de tirosina quinasa), complejos de metales de transición, inhibidores de proteosoma, antimetabolitos (tales como análogos de nucleósidos), agentes alquilantes, agentes basados en platino, antibióticos antraciclínicos, inhibidores de topoisomerasa, macrólidos, anticuerpos terapéuticos, retinoides (tales como ácidos retinoicos todo trans, o uno de sus derivados); geldanamicina o uno de sus derivados (tal como 17-AAG), y otros agentes quimioterapéuticos convencionales bien reconocidos en la técnica.

En algunas variaciones, el agente quimioterapéutico es cualquiera de (y en algunas variaciones se selecciona del grupo que consiste en) adriamicina, colchicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina, metotrexato, mitoxantrona, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU), metil-CCNU, cisplatino, etopósido, interferones, camptotecina y sus derivados, fenesterina, taxanos y sus derivados (p. ej., paclitaxel y sus derivados, taxotere y sus derivados, y similares), topotecán, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, pipsulfano, nab-5404, nab-5800, nab-5801, irinotecán, HKP, Ortataxel, gemcitabina, Herceptin®, vinorelbina, Doxil®, capecitabina, Alimta®, Avastin®, Velcade®, Tarceva®, Neulasta®, Lapatinib, Sorafenib, sus derivados, agentes quimioterapéuticos conocidos en la técnica, y similares. En algunas variaciones, el agente quimioterapéutico es una composición que comprende nanopartículas que comprenden un derivado de tiocolchicina y una proteína vehículo (tal como albúmina).

En algunas variaciones, el agente quimioterapéutico es un agente antineoplásico que incluye, pero no se limita a, carboplatino, Navelbine® (vinorelbina), antraciclina (Doxil®), lapatinib (GW57016), Herceptin®, gemcitabina (Gemzar®), capecitabina (Xeloda®), Alimta®, cisplatino, 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida, Avastin®, Velcade®, etc.

En algunas variaciones, el agente quimioterapéutico es un antagonista de otros factores que están implicados en el crecimiento tumoral, tal como EGFR, ErbB2 (también conocido como Herb), ErbB3, ErbB4, o TNF. A veces puede ser beneficioso administrar también una o más citoquinas al individuo. En algunas variaciones, el agente terapéutico es un agente inhibidor del crecimiento. Las dosificaciones adecuadas para el agente inhibidor del crecimiento son las usadas actualmente y se pueden disminuir debido a la acción combinada (sinergia) del agente inhibidor del crecimiento y el taxano.

En algunas variaciones, el agente quimioterapéutico es un agente quimioterapéutico distinto de un anticuerpo anti-VEGF, un anticuerpo HER2, interferón, y un antagonista de HGFβ.

La referencia a un agente quimioterapéutico en la presente memoria se aplica al agente quimioterapéutico o sus derivados y por consiguiente la invención contempla e incluye cualquiera de estas variaciones (agente; agente o derivado(s)). "Derivados" o "análogos" de un agente quimioterapéutico u otro resto químico incluyen, pero no se limitan a compuestos que son estructuralmente similares al agente quimioterapéutico o resto. En algunas variaciones, el derivado o análogo del agente quimioterapéutico o resto retiene propiedades químicas y/o físicas similares (incluyendo, por ejemplo, funcionalidad) del agente quimioterapéutico o resto.

El agente quimioterapéutico puede ser un inhibidor de tirosina quinasa. Los inhibidores de tirosina quinasa adecuados incluyen, por ejemplo, imatinib (Gleevec®), gefitinib (Iressa®), Tarceva, Sutent® (malato de sunitinib), y Lapatinib. En algunas variaciones, el inhibidor de tirosina quinasa es lapatinib. En algunas variaciones, el inhibidor de tirosina quinasa es Tarceva. Tarceva es una molécula pequeña inhibidora del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano de tipo 1/factor de crecimiento epidérmico (HER1/EGFR) que en un ensayo clínico en fase III, demostró un aumento de la supervivencia en individuos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). En este caso, se puede tratar el cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama metastásico y cáncer de mama en una terapia prequirúrgica. En algunas variaciones, se puede tratar un tumor sólido avanzado. En algunas variaciones, la proliferación de tumores que expresan EGFR se puede inhibir en un mamífero por la administración a un mamífero infectado con dichos tumores, de Abraxane® y gefitinib, en donde el gefitinib se administra por dosificación por pulsos.

El agente quimioterapéutico puede ser un agente antimetabolito (tal como un análogo de nucleósido, incluyendo por ejemplo análogos de purina y análogos de pirimidina). Un "agente antimetabolito" es un agente que es estructuralmente similar a un metabolito, pero el cuerpo no lo puede usar de una forma productiva. Muchos agentes antimetabolitos interfieren con la producción de ácidos nucleicos, ARN y ADN. Por ejemplo, el antimetabolito puede ser un análogo de nucleósido, que incluye, pero no se limita a azacitidina, azatioprina, capecitabina (Xeloda®), citarabina, cladribina, arabinósido de citosina (ara-C, cytosar), doxifluridina, fluorouracilo (tal como 5-fluorouracilo), UFT, hidroxiurea, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, tioguanina (tal como 6-tioguanina). Otros antimetabolitos incluyen, por ejemplo, L-asparaginasa (Elspar), decarbazina (DTIC), 2-desoxi-D-glucosa, y procarbazona (matulano). En algunas variaciones, el análogo de nucleósido es cualquiera de (y en algunas variaciones se selecciona del grupo que consiste en) gemcitabina, fluorouracilo, y capecitabina. En algunas variaciones, se concibe el cáncer de mama metastásico o cáncer de mama localmente avanzado. En algunas variaciones, se puede tratar el cáncer de mama. En algunas variaciones, el cáncer de mama se puede tratar en una terapia prequirúrgica. En algunas variaciones, solo se pueden tratar el CPCNP, cáncer colorrectal metastásico,

cáncer pancreático o tumor sólido avanzado.

5 El agente quimioterapéutico puede ser un agente alquilante. Los agentes alquilantes adecuados incluyen, pero no se limitan a ciclofosfamida (Cytosan), mecloretamina, clorambucilo, melfalán, carmustina (BCNU), tiotepá, busulfano, sulfonatos de alquilo, etilen-iminas, análogos de mostazas nitrogenadas, fosfato sódico de estramustina, ifosfamida, nitrosoureas, lomustina, y estreptozocina. En algunas variaciones, el agente alquilante es ciclofosfamida. En algunas variaciones, la ciclofosfamida se administra antes de la administración de la composición de nanopartículas. En algunas variaciones, se concibe el tratamiento de un cáncer de mama en fase temprana. En algunas variaciones, el cáncer de mama se puede tratar en una terapia prequirúrgica.

10 El agente quimioterapéutico puede ser un agente basado en platino. Los agentes basados en platino adecuados incluyen, pero no se limitan a carboplatino, cisplatino y oxaliplatino. En algunas variaciones, el agente basado en platino es carboplatino. En este caso, se pueden tratar el cáncer de mama (positivo para HER2 o negativo para HER2, incluyendo cáncer de mama metastásico y cáncer de mama avanzado); cáncer de pulmón (incluyendo CPCNP avanzado, CPCNP de primera línea, CPCP y tumores malignos sólidos avanzados en el pulmón); cáncer de ovario; cáncer de cabeza y cuello; y melanoma (incluyendo melanoma metastásico).

15 El agente quimioterapéutico puede ser un antibiótico antraciclínico. Los antibióticos antraciclínicos incluyen, pero no se limitan a Doxil®, actinomicina, dactinomicina, daunorubicina (daunomicina), doxorubicina (adriamicina), epirubicina, idarubicina, mitoxantrona, valrubicina. En algunas variaciones, la antraciclina es cualquiera de (y en algunas variaciones se selecciona del grupo que consiste en) Doxil®, epirubicina, y doxorubicina. En algunas variaciones, se puede tratar un cáncer de mama de etapa temprana, o un cáncer de mama en una terapia complementaria o prequirúrgica.

20 El agente quimioterapéutico puede ser un alcaloide de la vinca. Los alcaloides de la vinca adecuados incluyen, por ejemplo, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina (Navelbine®), y VP-16. En algunas variaciones, el alcaloide de la vinca es vinorelbina (Navelbine®). En algunas variaciones, se contempla el tratamiento del cáncer de mama de fase IV y el cáncer de pulmón.

25 El agente quimioterapéutico puede ser un macrólido. Los macrólidos incluyen, por ejemplo, rapamicina, carbomicina y eritromicina. En algunas variaciones, el macrólido es rapamicina o uno de sus derivados. En algunas variaciones, se trata un tumor sólido.

30 El agente quimioterapéutico puede ser un inhibidor de topoisomerasa. Un inhibidor de topoisomerasa es por ejemplo, inhibidor de topoisomerasa I y topoisomerasa II. Los inhibidores de topoisomerasa I de ejemplo incluyen, pero no se limitan a camptotecina, tal como irinotecán y topotecán. Los inhibidores de topoisomerasa II de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, amsacrina, etopósido, etopósido fosfato y tenipósido.

El agente quimioterapéutico puede ser un agente antiangiogénico. Se puede tratar el cáncer de mama metastásico, cáncer de mama en una terapia complementaria o prequirúrgica, cáncer de pulmón (tal como CPCNP de primera línea y CPCNP), cáncer de ovario y melanoma (incluyendo melanoma metastásico).

35 Se han identificado muchos agentes antiangiogénicos y se conocen en la técnica, incluyendo los listados por Carmeliet and Jain (2000). El agente antiangiogénico puede ser natural o no natural. En algunas variaciones, el agente quimioterapéutico es un péptido antiangiogénico sintético. Por ejemplo, se ha descrito previamente que la actividad antiangiogénica de péptidos proapoptóticos sintéticos pequeños comprende dos dominios funcionales, uno que se dirige a receptores CD13 (aminopeptidasa N) en microvasos tumorales y el otro que altera la membrana mitocondrial después de internalización. *Nat. Med.* 1999, 5(9): 1032-8. Se encontró que una segunda generación de péptidos diméricos, CNGRC-GG-d(KLAKLAK)2, denominado HKP (*Hunter Killer Peptide*) tenía actividad antitumoral mejorada. Por consiguiente, en algunas variaciones, el péptido antiangiogénico es HKP. En algunas variaciones, el agente antiangiogénico es un anticuerpo anti-VEGF (tal como Avastin®).

El agente quimioterapéutico puede ser un inhibidor de proteosoma, tal como bortezomib (Velcade).

45 El agente quimioterapéutico puede ser un anticuerpo terapéutico. Los anticuerpos terapéuticos adecuados incluyen, pero no se limitan a anticuerpo anti-VEGF (tal como Avastin® (bevacizumab)), anticuerpo anti-HER2 (tal como Herceptin® (trastuzumab)), Erbitux® (cetuximab), Campath (alemtuzumab), Myelotarg (gemtuzumab), Zevalin (ibritumomab tiuxetan), Rituxan (rituximab), y Bexxar (tositumomab). En algunas variaciones, el agente quimioterapéutico es Erbitux® (cetuximab). En algunas variaciones, el agente quimioterapéutico es un anticuerpo terapéutico distinto de un anticuerpo contra VEGF o HER2. En algunas variaciones, se pueden tratar el cáncer de mama positivo para HER2, incluyendo el tratamiento del cáncer de mama avanzado, tratamiento de cáncer metastásico, tratamiento de cáncer de mama en una terapia complementaria y tratamiento del cáncer de mama en una terapia prequirúrgica, cualquiera de cáncer de mama metastásico, cáncer de mama en una terapia complementaria o terapia prequirúrgica, cáncer de pulmón (tal como CPCNP avanzado de primera línea y CPCNP),

50 cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello y melanoma (incluyendo melanoma metastásico). Por ejemplo, el cáncer de mama metastásico positivo para HER2 en un individuo se puede tratar administrando al individuo una composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina (tal como Abraxane®) en 125 mg/m² semanalmente durante 3 semanas con la cuarta semana de descanso, al mismo tiempo con la administración de Herceptin®.

Según la invención: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína vehículo, en combinación con b) una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-VEGF, en donde la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es mayor que 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, se usa para el tratamiento del melanoma. En algunas variaciones, las cantidades eficaces de la composición de nanopartículas de taxano y el anticuerpo anti-VEGF inhiben de forma sinérgica la proliferación celular (tal como el crecimiento celular). En algunas variaciones, se inhibe al menos aproximadamente 10% (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%) de la proliferación celular. En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®). En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel y el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®). En algunas variaciones, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF se administra por administración intravenosa. En algunas variaciones, tanto el taxano en la composición de nanopartículas como el anticuerpo anti-VEGF se administran por administración intravenosa.

Según otro aspecto de la invención: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína vehículo, en combinación con b) una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-VEGF, en donde la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es mayor que 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, se usa para inhibir la metástasis tumoral (tal como la metástasis en el cáncer de mama). En algunas variaciones, las cantidades eficaces de la composición de nanopartículas de taxano y el anticuerpo anti-VEGF inhiben de forma sinérgica la metástasis tumoral. En algunas variaciones, se inhibe al menos aproximadamente 10% (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%) de la metástasis. En algunas variaciones, se proporciona un método de inhibición de la metástasis a los ganglios linfáticos. En algunas variaciones, se proporciona un método de inhibición de la metástasis al pulmón. En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®). En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel y el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®). En algunas variaciones, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF se administra por administración intravenosa. En algunas variaciones, tanto el taxano en la composición de nanopartículas como el anticuerpo anti-VEGF se administran por administración intravenosa. En algunas variaciones, tanto el taxano en la composición de nanopartículas como el anticuerpo anti-VEGF se administran por administración intravenosa.

Las dosificaciones adecuadas para el anticuerpo anti-VEGF incluyen, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg (tal como aproximadamente cualquiera de 2,4, 6, 8 ó 10 mg/kg). En algunas variaciones, la dosificación del anticuerpo anti-VEGF es de aproximadamente 40 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m², incluyendo por ejemplo de aproximadamente 100 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m² (tal como aproximadamente cualquiera de 100, 200 ó 300 mg/m²). En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®). En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel y el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®).

Las combinaciones adecuadas de las cantidades de taxano y una composición de nanopartículas y el anticuerpo anti-VEGF incluyen, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg (tal como aproximadamente cualquiera de 2, 5, 10 ó 15 mg/kg) de taxano en una composición de nanopartículas y de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg (tal como aproximadamente cualquiera de 2, 4, 6, 8 ó 10 mg/kg) de anticuerpo anti-VEGF; de aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² (tal como aproximadamente cualquiera de 45, 60, 100, 150, 200 ó 300 mg/m²) de taxano en una composición de nanopartículas y de 40 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m², incluyendo por ejemplo de aproximadamente 100 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m² (tal como aproximadamente cualquiera de 100, 200 ó 300 mg/m²) de anticuerpo anti-VEGF; de aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente cualquiera de 45, 60, 100, 150, 200 ó 300 mg/m²) de taxano en una composición de nanopartículas y de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg (tal como aproximadamente cualquiera de 2, 4, 6, 8 ó 10 mg/kg) de anticuerpo anti-VEGF. En algunas variaciones, el método comprende administrar a un individuo al menos aproximadamente 200 mg/m² de taxano en una composición de nanopartículas y al menos aproximadamente cualquiera de 2, 4, 8 ó 10 mg/kg de anticuerpo anti-VEGF. En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®). En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel y el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®).

En algunas variaciones del método, la composición de nanopartículas de taxano y el anticuerpo anti-VEGF se administran de forma simultánea al individuo. En algunas variaciones del método, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico son al mismo tiempo. Un régimen de dosificación de ejemplo para la terapia de combinación de la composición de nanopartículas de taxano incluye la administración de 100 mg/m² - 300 mg/m² (tal como 200 mg/m²) de taxano en la composición de nanopartículas al menos semanalmente (incluyendo por ejemplo cada 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 días) al mismo tiempo con la administración de 2 mg/kg - 10 mg/kg (tal como cualquiera de 4, 6, 8 ó 10 mg/kg) de anticuerpo anti-VEGF cada 2 semanas o con más frecuencia (por ejemplo cada semana, dos veces por semana y tres veces por semana). En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®). En

algunas variaciones, el taxano es paclitaxel y el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®).

En algunas variaciones, la composición de nanopartículas de taxano y el anticuerpo anti-VEGF se administran de forma secuencial al individuo. Por ejemplo, En algunas variaciones, la composición de nanopartículas de taxano se administra durante al menos un (tal como, al menos cualquiera de 2, 3, 4, 5 ó 6) ciclos antes de la administración del anticuerpo anti-VEGF. A esto le sigue la administración de un anticuerpo anti-VEGF durante al menos una vez (tal como dos veces) por semana durante al menos aproximadamente 3 (tal como 4, 5 ó 6) semanas. Un régimen de dosificación de ejemplo para la terapia de combinación de la composición de nanopartículas de taxano (tal como composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina, por ejemplo Abraxane®) y el anticuerpo anti-VEGF (tal como bevacizumab, por ejemplo Avastin®) incluye la administración de 10 mg/kg de taxano en una composición de nanopartículas diariamente durante 5 días en dos ciclos separados por una semana seguido de la administración de un anticuerpo anti-VEGF con dosificaciones de 2 mg/kg, 4 mg/kg, u 8 mg/kg dos veces por semana durante 6 semanas. En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®). En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel y el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®).

En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es de aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² y la cantidad eficaz de bevacizumab es aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es aproximadamente 100 mg/m². En algunas variaciones, el Abraxane se administra semanalmente. En algunas variaciones, bevacizumab se administra cada 2 semanas o cada 3 semanas.

En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es de aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz de bevacizumab es entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es aproximadamente 260 mg/m². En algunas variaciones, Abraxane se administra cada 3 semanas. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de bevacizumab es entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, bevacizumab se administra cada 2 semanas o cada 3 semanas.

Según la invención, el melanoma se trata administrando al individuo: (1) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo, y (2) una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-VEGF, en donde la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² y la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es aproximadamente 100 mg/m². En algunas variaciones, el taxano en una composición de nanopartículas se administra semanalmente. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF se administra cada 2 semanas o cada 3 semanas. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² y la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg. En algunas variaciones, el taxano en una composición de nanopartículas se administra cada dos semanas. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es aproximadamente 260 mg/m². En algunas variaciones, el taxano en una composición de nanopartículas se administra cada 3 semanas. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF se administra cada 2 semanas o cada 3 semanas. En algunas variaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, o aproximadamente 8 mg/kg.

Según la invención, el taxano es preferiblemente paclitaxel. En algunas realizaciones, la proteína vehículo es albúmina. En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel y la proteína vehículo es albúmina. En algunas realizaciones, la albúmina es albúmina de suero humana. En algunas realizaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo son Abraxane. El anticuerpo anti-VEGF es preferiblemente bevacizumab (es decir, Avastin®). En algunas realizaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo son Abraxane y el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (es decir, Avastin®). En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es de aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz de bevacizumab es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es de aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² y la cantidad eficaz de bevacizumab es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es aproximadamente 100 mg/m². En algunas variaciones, el Abraxane se administra semanalmente. En algunas variaciones, el bevacizumab se administra cada 2 semanas o cada 3 semanas. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es de aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² y la cantidad eficaz de bevacizumab es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg. En algunas variaciones, el Abraxane se administra cada dos semanas. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es de aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz de bevacizumab es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es aproximadamente 260 mg/m². En algunas variaciones, el Abraxane se administra cada tres semanas. En algunas variaciones, el bevacizumab se administra

cada 2 semanas o cada 3 semanas. En algunas variaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la cantidad eficaz de bevacizumab es aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, o aproximadamente 8 mg/kg.

Según la invención, la metástasis tumoral (tal como metástasis de cáncer de mama) en un individuo se inhibe administrando al individuo (1) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo, y (2) una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-VEGF, en donde la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² y la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg o de mayor que 15 mg/kg a menor que 20 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es aproximadamente 100 mg/m². En algunas variaciones, el taxano en una composición de nanopartículas se administra semanalmente. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF se administra cada 2 semanas o cada 3 semanas. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² y la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg. En algunas variaciones, el taxano en una composición de nanopartículas se administra cada 2 semanas. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es aproximadamente 260 mg/m². En algunas variaciones, el taxano en una composición de nanopartículas se administra cada 3 semanas. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF se administra cada 2 semanas o cada 3 semanas. En algunas variaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, o aproximadamente 8 mg/kg.

En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones, la proteína vehículo es albúmina. En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel y la proteína vehículo es albúmina. En algunas variaciones, la albúmina es albúmina de suero humana. En algunas variaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo son Abraxane. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (es decir, Avastin®). En algunas variaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo son Abraxane y el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (es decir, Avastin®). En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es de aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz de bevacizumab es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es de aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² y la cantidad eficaz de bevacizumab es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es aproximadamente 100 mg/m². En algunas variaciones, el Abraxane se administra semanalmente. En algunas variaciones, el bevacizumab se administra cada 2 semanas o cada 3 semanas. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es de aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² y la cantidad eficaz de bevacizumab es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg. En algunas variaciones, el Abraxane se administra cada 2 semanas. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es de aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz de bevacizumab es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es aproximadamente 260 mg/m². En algunas variaciones, Abraxane se administra cada 3 semanas. En algunas variaciones, el bevacizumab se administra cada 2 semanas o cada 3 semanas. En algunas variaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la cantidad eficaz de bevacizumab es aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, o aproximadamente 8 mg/kg.

En algunas variaciones, la metástasis tumoral es cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón metastásico, cáncer de próstata metastásico, cáncer de ovario metastásico, o melanoma metastásico. En algunas variaciones, la metástasis tumoral es cáncer de mama metastásico. En algunas variaciones, el cáncer de mama metastásico se trata previamente fuertemente con antraciclinas y/o taxanos. En algunas variaciones, el cáncer de pulmón metastásico es cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico.

Según una realización de la invención, una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-VEGF es una cantidad eficaz para suprimir la inducción mediada por taxano del VEGF in vivo cuando se trata el melanoma. En algunas variaciones, la inducción mediada por taxano del VEGF in vivo es inducción mediada por taxano de VEGF-A. En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones, el taxano es docetaxel. En algunas variaciones, la composición que comprende un taxano es una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo. En algunas variaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano son nanopartículas que comprenden paclitaxel. En algunas variaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano son nanopartículas que comprenden docetaxel. En algunas variaciones, la proteína vehículo es albúmina. En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel y la proteína vehículo es albúmina. En algunas variaciones, la albúmina es albúmina de suero humana. En algunas variaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo son Abraxane. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (es decir, Avastin®). En algunas variaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo son Abraxane y el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (es decir, Avastin®). En algunas variaciones, las cantidades

eficaces del el taxano y el anticuerpo anti-VEGF inhiben de forma sinérgica la proliferación celular (tal como el crecimiento de células tumorales). En algunas variaciones, se inhibe al menos aproximadamente 10% (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%) de la proliferación celular. En algunas variaciones, el taxano se administra por administración intravenosa. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF se administra por administración intravenosa. En algunas variaciones, tanto el taxano como el anticuerpo anti-VEGF se administran por administración intravenosa.

En una realización, una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-VEGF es una cantidad eficaz para suprimir la inducción mediada por taxano del VEGF in vivo cuando se trata la metástasis. En algunas variaciones, la inducción mediada por taxano del VEGF in vivo es inducción mediada por taxano del VEGF-A. En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones, el taxano es docetaxel. En algunas variaciones, la composición que comprende un taxano es una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo. En algunas variaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano son nanopartículas que comprenden paclitaxel. En algunas variaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano son nanopartículas que comprenden docetaxel. En algunas variaciones, la proteína vehículo es albúmina. En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel y la proteína vehículo es albúmina. En algunas variaciones, la albúmina es albúmina de suero humana. En algunas variaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo son Abraxane. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (es decir, Avastin®). En algunas variaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo son Abraxane y el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (es decir, Avastin®). En algunas variaciones, se inhibe al menos aproximadamente 10% (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%) de la metástasis. En algunas variaciones, se proporciona un método para inhibir la metástasis a los ganglios linfáticos. En algunas variaciones, se proporciona un método para inhibir la metástasis al pulmón. En algunas variaciones, el taxano se administra por administración intravenosa. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF se administra por administración intravenosa. En algunas variaciones, tanto el taxano como el anticuerpo anti-VEGF se administran por administración intravenosa.

Las dosificaciones adecuadas para el anticuerpo anti-VEGF incluyen, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, incluyendo por ejemplo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg (tal como aproximadamente cualquiera de 2, 4, 6, 8 ó 10 mg/kg). En algunas variaciones, la dosificación del anticuerpo anti-VEGF es de aproximadamente 40 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m², incluyendo por ejemplo de aproximadamente 100 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m² (tal como aproximadamente cualquiera de 100, 200 ó 300 mg/m²). En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones, el taxano es docetaxel. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®). En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®) y el taxano es paclitaxel.

Las combinaciones adecuadas de las cantidades del taxano y el anticuerpo anti-VEGF incluyen, por ejemplo, de aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² (tal como aproximadamente cualquiera de 45, 60, 100, 150, 200 ó 300 mg/m²) de taxano y de 40 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m², incluyendo por ejemplo de aproximadamente 100 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m² (tal como aproximadamente cualquiera de 100, 200 ó 300 mg/m²) de anticuerpo anti-VEGF; de aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente cualquiera de 45, 60, 100, 150, 200 ó 300 mg/m²) de taxano y de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg (tal como aproximadamente cualquiera de 2, 4, 6, 8 ó 10 mg/kg) de anticuerpo anti-VEGF. En algunas variaciones, el método comprende administrar a un individuo al menos aproximadamente 200 mg/m² de taxano y al menos aproximadamente cualquiera de 2, 4, 8 ó 10 mg/kg de anticuerpo anti-VEGF. En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones, el taxano es docetaxel. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®). En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®) y el taxano es paclitaxel.

En algunas variaciones de la invención, el taxano y el anticuerpo anti-VEGF se administran de forma simultánea al individuo. En algunas variaciones, la administración del taxano y el anticuerpo anti-VEGF son al mismo tiempo. Un régimen de dosificación de ejemplo para la terapia de combinación del taxano (tal como paclitaxel) incluye la administración de 100 mg/m² - 300 mg/m² (tal como 200 mg/m²) de taxano al menos semanalmente (incluyendo por ejemplo cada 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 días) al mismo tiempo que la administración de 2 mg/kg - 10 mg/kg (tal como cualquiera de 4, 6, 8 ó 10 mg/kg) de anticuerpo anti-VEGF cada 2 semanas o con más frecuencia (por ejemplo cada semana, dos veces por semana o tres veces por semana). En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones, el taxano es docetaxel. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®). En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®) y el taxano es paclitaxel.

En algunas variaciones, el taxano y el anticuerpo anti-VEGF se administran de forma secuencial al individuo. Por ejemplo, En algunas variaciones, el taxano se administra durante al menos un (tal como al menos cualquiera de 2, 3, 4, 5 ó 6) ciclos antes de la administración del anticuerpo anti-VEGF. A esto le sigue la administración de un anticuerpo anti-VEGF durante al menos una vez (tal como dos veces) por semana durante al menos aproximadamente 3 (tal como 4, 5 ó 6) semanas. Un régimen de dosificación de ejemplo para la terapia de combinación de la composición de taxano (tal como composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina, por ejemplo Abraxane®) y anticuerpo anti-VEGF (tal como bevacizumab, por ejemplo Avastin®) incluye la administración

de 10 mg/kg de taxano en una composición de nanopartículas diariamente durante 5 días en dos ciclos separados por una semana, seguido de la administración de un anticuerpo anti-VEGF con dosificaciones de 2 mg/kg, 4 mg/kg ó 8 mg/kg dos veces por semana durante 6 semanas. En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones, el taxano es docetaxel. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®). En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®) y el taxano es paclitaxel.

Según la invención, la cantidad eficaz de taxano en la composición es de aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición es de aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² y la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición es aproximadamente 100 mg/m². En algunas variaciones, el taxano se administra semanalmente. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición es de aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² y la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición es de aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, el taxano se administra cada 2 semanas. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición es aproximadamente 260 mg/m². En algunas variaciones, el taxano se administra cada 3 semanas. En algunas variaciones of cualquiera de los métodos anteriores, la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones of cualquiera de los métodos anteriores, la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF se administra cada 2 semanas o cada 3 semanas. En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones, el taxano es docetaxel. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®). En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®) y el taxano es paclitaxel.

En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas variaciones, la proteína vehículo es albúmina. En algunas variaciones, el taxano es paclitaxel y la proteína vehículo es albúmina. En algunas variaciones, la albúmina es albúmina de suero humana. En algunas variaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo son Abraxane. En algunas variaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (es decir, Avastin®). En algunas variaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo son Abraxane y el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (es decir, Avastin®). En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es de aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz de bevacizumab es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es de aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² y la cantidad eficaz de bevacizumab es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es aproximadamente 100 mg/m². En algunas variaciones, el Abraxane se administra semanalmente. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es de aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² y la cantidad eficaz de bevacizumab es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, el Abraxane se administra cada 2 semanas. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es de aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz de bevacizumab es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es aproximadamente 260 mg/m². En algunas variaciones, el Abraxane se administra cada 3 semanas. En algunas variaciones, el bevacizumab se administra cada 2 semanas o cada 3 semanas. En algunas variaciones of cualquiera de los métodos anteriores, la cantidad eficaz de bevacizumab es de mayor que 1 mg/kg a menor que 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de bevacizumab es de aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de bevacizumab es aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, o aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de bevacizumab es aproximadamente 10 mg/kg.

En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es de aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz de bevacizumab es entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de Abraxane es aproximadamente 260 mg/m². En algunas variaciones, el Abraxane se administra semanalmente. En algunas variaciones, la cantidad eficaz de bevacizumab es entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg. En algunas variaciones, el bevacizumab se administra cada 2 semanas o cada 3 semanas.

En algunas realizaciones, la metástasis tumoral es cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón metastásico, cáncer de próstata metastásico, cáncer de ovario metastásico, o melanoma metastásico. En algunas variaciones, la metástasis tumoral es cáncer de mama metastásico. En algunas variaciones, el cáncer de mama metastásico es trata previamente fuertemente con antraciclinas y/o taxanos. En algunas variaciones, el cáncer de pulmón metastásico es cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico.

La expresión "cantidad eficaz para suprimir la inducción mediada por taxano del VEGF in vivo" como se usa en la presente memoria, se refiere e incluye tanto la supresión completa (incluyendo sustancialmente completa) como/o parcial. Los métodos que indican dicha supresión son conocidos en la técnica y se describen en la presente memoria, aunque se entiende que cuando se administran a un paciente individual, basándose en la práctica médica establecida basada en ensayos clínicos, no es necesario hacer estas mediciones en un individuo. En algunas variaciones, la expresión "cantidad eficaz para suprimir la inducción mediada por taxano del VEGF" como se usa en la presente memoria, se refiere a la prevención sustancialmente completa de la expresión y/o actividad del VEGF o reducción de la cantidad de expresión y/o actividad de VEGF (tal como VEGF-A) en células, tejidos o fluidos in vivo tras la administración de una formulación que contiene un taxano. En algunas variaciones, la reducción de la cantidad de expresión y/o actividad de VEGF en células, tejidos o fluidos in vivo tras la administración de una formulación que contiene un taxano, es al menos aproximadamente cualquiera de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 100%. En algunas variaciones, la supresión de la inducción por taxano se puede observar de forma cualitativa y/o cuantitativa por métodos conocidos en la técnica y descritos en la presente memoria.

En algunas variaciones, se administran dos o más agentes quimioterapéuticos además del taxano en la composición de nanopartículas, siendo uno de los agentes quimioterapéuticos un anticuerpo anti-VEGF. Estos dos o más agentes quimioterapéuticos pueden (pero no necesariamente) pertenecer a diferentes clases de agentes quimioterapéuticos. En la presente memoria se proporcionan ejemplos de estas combinaciones.

Se describen en la presente memoria por referencia un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo (tal como albúmina), b) una cantidad eficaz de un antimetabolito (tal como un análogo de nucleósido, por ejemplo, gemcitabina), y c) un antibiótico antraciclínico (tal como epirubicina). En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer) 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®), b) una cantidad eficaz de un antimetabolito (tal como un análogo de nucleósido, por ejemplo, gemcitabina), y c) una cantidad eficaz de un antibiótico antraciclínico (tal como epirubicina). En algunas variaciones, el método es para el tratamiento del cáncer de mama en una terapia prequirúrgica. Por ejemplo, en algunas variaciones, en la presente memoria se describe un método para tratar localmente el cáncer avanzado/inflamatorio en un individuo, que comprende administrar al individuo 220 mg/m² de composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina (tal como Abraxane®) cada 2 semanas; 2000 mg/m² de gemcitabina, cada 2 semanas; y 50 mg/m² de epirubicina, cada 2 semanas. En algunas variaciones, en la presente memoria se describe un método para tratar el cáncer de mama en un individuo en una terapia complementaria, que comprende administrar al individuo 175 mg/m² de composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina (tal como Abraxane®) cada 2 semanas, 2000 mg/m² de gemcitabina, cada 2 semanas, y 50 mg/m² de epirubicina, cada 2 semanas.

Se describe en la presente memoria por referencia un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo (tal como albúmina), b) una cantidad eficaz de un agente basado en platino (tal como carboplatino), y c) un anticuerpo terapéutico (tal como anticuerpo anti-HER2 (tal como Herceptin®) y anticuerpo anti-VEGF (tal como Avastin®)). En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer) 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®), b) una cantidad eficaz de agente basado en platino (tal como carboplatino), y c) un anticuerpo terapéutico (tal como tal como anticuerpo anti-HER2 (tal como Herceptin®) y anticuerpo anti-VEGF (tal como Avastin®)). En algunas variaciones, el método es para el tratamiento del cualquiera de cáncer de mama avanzado, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama en una terapia complementaria, y cáncer de pulmón (incluyendo CPCNP y CPCNP avanzado). En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método para tratar un cáncer metastásico en un individuo, que comprende administrar al individuo 75 mg/m² de composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina (tal como Abraxane®) y carboplatino, AUC=2, en donde la administración se lleva a cabo semanalmente durante 3 semanas con la cuarta semana de descanso. En algunas variaciones, el método comprende además administrar semanalmente aproximadamente 2-4 mg/kg de Herceptin®.

Se describe en la presente memoria por referencia un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo (tal como albúmina), b) una cantidad eficaz de un agente basado en platino (tal como carboplatino), y c) un alcaloide de la vinca (tal como Navelbine®). En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer) 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®), b) una cantidad eficaz de un agente basado en platino (tal como carboplatino), y c) un alcaloide de la vinca (tal como Navelbine®). En algunas variaciones, el método es para el tratamiento del cáncer de pulmón.

Se describe en la presente memoria por referencia un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como el

cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo (tal como albúmina), b) una cantidad eficaz de un agente alquilante (tal como ciclofosfamida) y c) un antibiótico antraciclínico (tal como adriamicina). En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina, b) una cantidad eficaz de un agente alquilante (tal como ciclofosfamida) y c) un antibiótico antraciclínico (tal como adriamicina). En algunas variaciones, el método es para el tratamiento de un cáncer de mama en fase temprana. En algunas variaciones, el método es para el tratamiento de un cáncer de mama en una terapia complementaria o prequirúrgica. Por ejemplo, En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método de tratamiento de un cáncer de mama en fase temprana en un individuo, que comprende administrar 260 mg/m² de composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina (tal como Abraxane®), 60 mg/m² de adriamicina, y 600 mg/m² de ciclofosfamida, en donde la administración se lleva a cabo una vez cada 2 semanas.

En la tabla 1 se proporcionan otros métodos de referencia. Por ejemplo, en algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método de tratamiento del cáncer de mama avanzado en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de carboplatino. En algunas variaciones, el método comprende además administrar una cantidad eficaz de Herceptin® al individuo. En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método de tratamiento del cáncer de mama metastásico 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®), b) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método de tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado 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®), b) una cantidad eficaz de carboplatino.

Se describe en la presente memoria por referencia además una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel, docetaxel u ortataxel) y una proteína vehículo (tal como albúmina) y al menos otro agente quimioterapéutico. Las composiciones descritas en la presente memoria pueden comprender cantidades eficaces del taxano y el agente quimioterapéutico para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer). En algunas variaciones, el agente quimioterapéutico y el taxano están presentes en la composición en una relación predeterminada, tal como las relaciones en peso descritas en la presente memoria. En algunas variaciones, se describe en la presente memoria una composición sinérgica de una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel, docetaxel u ortataxel) y una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico. En algunas variaciones, el otro agente quimioterapéutico es un anticuerpo anti-VEGF (tal como bevacizumab, por ejemplo, Avastin®).

En algunas variaciones, se describen en la presente memoria por referencia composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo (tal como albúmina) para usar en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), en donde dicho uso comprende la administración simultánea y/o secuencial de al menos otro agente quimioterapéutico. En algunas variaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente quimioterapéutico para usar en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer), en donde dicho uso comprende la administración simultánea y/o secuencial de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo (tal como albúmina). En algunas variaciones, se describen en la presente memoria composiciones de nanopartículas que contienen taxano y composiciones que comprenden otro agente quimioterapéutico para el uso simultáneo y/o secuencial para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer).

Modos de administración

La composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (también denominada "composición de nanopartículas") y el agente quimioterapéutico se pueden administrar de forma simultánea (es decir, administración simultánea) y/o secuencial (es decir, administración secuencial).

En algunas variaciones, la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico (incluyendo agentes quimioterapéuticos específicos descritos en la presente memoria) se administran de forma simultánea. La expresión "administración simultánea", como se usa en la presente memoria, significa que la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico se administran con una separación de tiempo no mayor de aproximadamente 15 min, tal como no mayor de aproximadamente cualquiera de 10, 5 ó 1 min. Cuando los fármacos se administran de forma simultánea, el fármaco en las nanopartículas y el agente quimioterapéutico pueden estar contenidos en la misma composición (p. ej., una composición que comprende tanto nanopartículas como el agente quimioterapéutico) o en composiciones separadas (p. ej., las nanopartículas están contenidas en una composición y el agente quimioterapéutico está contenido en otra composición). Por ejemplo, el taxano y el agente quimioterapéutico pueden estar presentes en una sola composición que contiene al menos dos nanopartículas diferentes, en donde algunas de las nanopartículas en la composición comprenden el taxano y una proteína vehículo, y algunas de las otras nanopartículas en la composición comprenden el agente quimioterapéutico y una proteína vehículo. La invención

contempla y abarca dichas composiciones. En algunas variaciones, solo el taxano está contenido en nanopartículas. En algunas variaciones, la administración simultánea del fármaco en la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico se pueden combinar con dosis complementarias del taxano y/o el agente quimioterapéutico.

En algunas variaciones, la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico se administran de forma secuencial. La expresión “administración secuencial” como se usa en la presente memoria significa que el fármaco en la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico se administran con una separación de tiempo mayor de aproximadamente 15 min, tal como mayor de cualquiera de 20, 30, 40, 50, 60 o más minutos. Se puede administrar primero cualquiera de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico. La composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico están contenidos en composiciones separadas, que pueden estar contenidas en el mismo o diferentes envases.

En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico son al mismo tiempo, es decir, el periodo de administración de la composición de nanopartículas y el del agente quimioterapéutico se superponen uno con otro. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico no son al mismo tiempo. Por ejemplo, en algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas se termina antes de administrar el agente quimioterapéutico. En algunas variaciones, la administración del agente quimioterapéutico se termina antes de administrar la composición de nanopartículas. El periodo de tiempo entre estas dos administraciones que no son al mismo tiempo puede variar de aproximadamente 2 a 8 semanas, tal como aproximadamente 4 semanas.

La frecuencia de la dosificación de la composición de nanopartículas que comprenden el fármaco y el agente quimioterapéutico se puede ajustar a lo largo del curso del tratamiento, basándose en el criterio del médico que lo administra. Cuando se administran por separado, la composición de nanopartículas que comprenden el fármaco y el agente quimioterapéutico se pueden administrar con diferente frecuencia o intervalos de dosificación. Por ejemplo la composición de nanopartículas que comprenden el fármaco se puede administrar semanalmente, mientras que el agente quimioterapéutico se puede administrar con más o menos frecuencia. En algunas variaciones, se puede usar la formulación de liberación continua sostenida de la nanopartícula que contiene fármaco y/o el agente quimioterapéutico. En la técnica se conocen diferentes formulaciones y dispositivos para lograr la liberación sostenida.

La composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico se pueden administrar usando la misma vía de administración o diferentes vías de administración. En algunas variaciones (tanto para las administraciones simultáneas como secuenciales), el taxano en la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico se administran con una relación predeterminada. Por ejemplo, en algunas variaciones, la relación en peso del taxano en la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico es aproximadamente de 1 a 1. En algunas variaciones, la relación en peso puede estar de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 y de aproximadamente 1000 a aproximadamente 1, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 y de 100 a aproximadamente 1. En algunas variaciones, la relación en peso del taxano en la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico es menor de aproximadamente cualquiera de 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. En algunas variaciones, la relación en peso del taxano en la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico es mayor de aproximadamente cualquiera de 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1. Están contempladas otras relaciones.

Las dosis requeridas para el taxano y/o el agente quimioterapéutico pueden ser (pero no necesariamente) menores que lo que se requiere normalmente cuando se administra cada agente solo. Por lo tanto, en algunas variaciones, se administra una cantidad subterapéutica del fármaco en la composición de nanopartículas y/o el agente quimioterapéutico. La “cantidad subterapéutica” o “nivel subterapéutico” se refieren a una cantidad que es menor que la cantidad terapéutica, es decir, menor que la cantidad usada normalmente cuando el fármaco en la composición de nanopartículas y/o el agente quimioterapéutico se administran solos. La reducción se puede reflejar en términos de la cantidad administrada en una administración dada y/o la cantidad administrada a lo largo de un periodo de tiempo dado (frecuencia reducida).

En algunas variaciones, se administra suficiente agente quimioterapéutico de modo que permita la reducción de la dosis normal del fármaco en la composición de nanopartículas, necesaria para hacer el mismo grado de tratamiento, en al menos aproximadamente cualquiera de 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o más. En algunas variaciones, se administra suficiente fármaco en la composición de nanopartículas para permitir reducir la dosis normal del agente quimioterapéutico, necesaria para hacer el mismo grado de tratamiento, en al menos aproximadamente cualquiera de 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o más.

En algunas variaciones, se reduce la dosis tanto del taxano en la composición de nanopartículas como del agente quimioterapéutico comparado con la correspondiente dosis normal de cada uno cuando se administran solos. En algunas variaciones, tanto el taxano en la composición de nanopartículas como el agente quimioterapéutico se administran a un nivel subterapéutico, es decir, reducido. En algunas variaciones, la dosis de la composición de nanopartículas y/o el agente quimioterapéutico es sustancialmente menor que la dosis máxima tóxica establecida (DMT). Por ejemplo, la dosis de la composición de nanopartículas y/o el agente quimioterapéutico es menor de aproximadamente 50%, 40%, 30%, 20% o 10% de la DMT.

Se puede usar una combinación de las configuraciones de administración descritas en la presente memoria. Los métodos de la terapia de combinación descritos en la presente memoria se pueden llevar a cabo solos o junto con otra terapia, tal como cirugía, radiación, quimioterapia, inmunoterapia, terapia génica, y similares. Además, una persona que tiene un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad proliferativa puede recibir tratamientos para inhibir y/o retrasar el desarrollo de la enfermedad.

Como entenderán los expertos en la técnica, las dosis adecuadas de los agentes quimioterapéuticos serán aproximadamente las ya usadas en terapias clínicas en donde el agente quimioterapéutico se administra solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. La variación en la dosificación se producirá probablemente dependiendo del estado que se va a tratar. Como se ha descrito antes, en algunas variaciones, los agentes quimioterapéuticos se pueden administrar con un nivel reducido.

Las composiciones de nanopartículas descritas en la presente memoria se pueden administrar a un individuo (tal como un ser humano) por diferentes rutas, tales como la parenteral, incluyendo intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intra-traqueal, subcutánea, intraocular, intratecal o transdérmica. Por ejemplo, la composición de nanopartículas se puede administrar por inhalación para tratar afecciones del tracto respiratorio. La composición se puede usar para tratar afecciones respiratorias tales como la fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante, cáncer de pulmón, carcinoma broncoalveolar, y similares. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas se administra por vía intravenosa. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas se administra por vía oral.

La frecuencia de la dosificación de la administración de la composición de nanopartículas depende de la naturaleza de la terapia de combinación y de la enfermedad particular que se va a tratar. Un ejemplo de frecuencia de dosificación incluye, pero no se limita a semanalmente sin interrupción; semanalmente, tres de cada cuatro semanas; una vez cada tres semanas; una vez cada dos semanas; semanalmente, dos de tres semanas. Véase también la tabla 1.

La dosis del taxano en la composición de nanopartículas variará con la naturaleza de la terapia de combinación y la enfermedad particular que se va a tratar. La dosis debe ser suficiente para producir una respuesta deseable, tal como una respuesta terapéutica o profiláctica contra una enfermedad particular. Una dosis de ejemplo del taxano (en algunas variaciones paclitaxel) en la composición de nanopartículas incluye, pero no se limita a, aproximadamente cualquiera de 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 260 mg/m², y 300 mg/m². Por ejemplo, la dosificación de paclitaxel en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de 100-400 mg/m² cuando se da con un régimen de 3 semanas, o 50-250 mg/m² cuando se da con un régimen semanal. Véase también la tabla 1.

Otros programas de dosificación de ejemplo para administrar la composición de nanopartículas (tal como composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina, por ejemplo Abraxane®) incluyen, pero no se limitan a 100 mg/m², semanalmente, sin interrupción; 75 mg/m² semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 100 mg/m², semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 125 mg/m², semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 125 mg/m², semanalmente, 2 de cada 3 semanas; 130 mg/m², semanalmente, sin interrupción; 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 3 semanas; 60-175 mg/m², semanalmente, sin descanso. Además, el taxano (solo o en terapia de combinación) se puede administrar siguiendo un régimen de dosificación metronómico descrito en la presente memoria.

Los regímenes de dosificación de ejemplo para la terapia de combinación de la composición de nanopartículas (tal como composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina, por ejemplo Abraxane®) y otros agentes incluyen, pero no se limitan a 125 mg/m² semanalmente, 2 de cada 3 semanas, más 825 mg/m² de Xeloda®, diariamente; 260 mg/m² una vez cada 2 semanas, más 60 mg/m² de adriamicina y 600 mg/m² de ciclofosfamida, una vez cada 2 semanas; 220-340 mg/m² una vez cada 3 semanas, más carboplatino, AUC=6, una vez cada 3 semanas; 100-150 mg/m² semanalmente, más carboplatino, AUC=6, una vez cada 3 semanas; 175 mg/m² una vez cada 2 semanas, más 2000 mg/m² de gemcitabina y 50 mg/m² de epirubicina, una vez cada 2 semanas; y 75 mg/m² semanalmente, 3 de cada 4 semanas, más carboplatino, AUC=2, semanalmente, 3 de cada 4 semanas.

En algunas variaciones, la composición de nanopartículas del taxano y el agente quimioterapéutico se administra de acuerdo con cualquiera de los regímenes de dosificación descritos en la tabla 1.

Se describe en la presente memoria por referencia un método de tratamiento del cáncer de mama 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 albúmina, y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico proporcionado en las filas 1 a 35 en la tabla 1. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación indicados en las filas 1 a 35 en la tabla 1. En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método de tratamiento de cáncer de mama metastásico 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 albúmina, y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico proporcionado en las filas 1 a 2, 4-8, y 10-15 en la tabla 1. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente

quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación indicados en las filas 2,4-8, y 10-15 en la tabla 1.

En algunas variaciones, se describe en la presente memoria por referencia un método de tratamiento del cáncer de mama avanzado 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 albúmina, y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico proporcionado en las filas 1 y 16 en la tabla 1. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación indicados en las filas 1 y 16 en la tabla 1. En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método de tratamiento del cáncer de mama en fase IV 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 albúmina, y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico proporcionado en la fila 3 en la tabla 1. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico pueden ser el régimen de dosificación indicado en la fila 3 en la tabla 1.

Se describe en la presente memoria por referencia un método de tratamiento de cáncer de mama en un individuo en una terapia complementaria, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una albúmina, y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico proporcionado en las filas 18 to 24 en la tabla 1. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico pueden ser cualquiera de los regímenes de dosificación indicados en las filas 18 a 24 en la tabla 1.

Se describe en la presente memoria por referencia un método de tratamiento de cáncer de mama en un individuo en una terapia prequirúrgica que comprende administrar al individuo: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una albúmina, y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico proporcionado en las filas 25 a 35 en la tabla 1. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación indicados en las filas 25 a 35 en la tabla 1.

Se describe en la presente memoria por referencia un método de tratamiento del cáncer de pulmón 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 albúmina, y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico proporcionado en las filas 36 a 48 en la tabla 1. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación indicados en las filas 36 a 48 en la tabla 1.

Se describe en la presente memoria por referencia un método de tratamiento del CPCNP (incluyendo CPCNP avanzado y CPCNP de primera línea) 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 albúmina, y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico proporcionado en las filas 36-40 y 42-43 en la tabla 1. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación indicados en las filas 36-40 y 42-43 en la tabla 1. En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método de tratamiento de tumor maligno sólido avanzado en el pulmón 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 albúmina, y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico proporcionado en la fila 41 en la tabla 1. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico pueden ser los regímenes de dosificación indicados en la fila 41 en la tabla 1. En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método de tratamiento de CPCP 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 albúmina, y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico proporcionado en la fila 48 en la tabla 1. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser los regímenes de dosificación indicados en la fila 48 en la tabla 1.

Se describe en la presente memoria por referencia un método de tratamiento del cáncer de ovario 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 albúmina, y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico proporcionado en las filas 49 a 52 en la tabla 1. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación indicados en las filas 49 a 52 en la tabla 1.

Se describe en la presente memoria por referencia un método de tratamiento del cáncer de cabeza y cuello 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 albúmina, y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico proporcionado en las filas 53 a 55 en la tabla 1. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los

regímenes de dosificación indicados en las filas 53 a 55 en la tabla 1.

Se describe en la presente memoria por referencia un método de tratamiento de tumor sólido (incluyendo tumor sólido avanzado) 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 albúmina, y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico proporcionado en las filas 56 a 59 en la tabla 1. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación indicados en las filas 56 a 59 en la tabla 1.

Se describe en la presente memoria por referencia un método de tratamiento de melanoma (incluyendo melanoma metastásico) 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 albúmina, y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico proporcionado en las filas 60-63 en la tabla 1. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación indicados en las filas 60 a 63 en la tabla 1.

Se describe en la presente memoria por referencia un método de tratamiento de cáncer colorrectal metastásico 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 albúmina, y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico proporcionado en la fila 64 en la tabla 1. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser el régimen de dosificación indicado en la fila 64 en la tabla 1.

Se describe en la presente memoria por referencia un método de tratamiento del cáncer pancreático 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 albúmina, y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico proporcionado en las filas 65 a 66 en la tabla 1. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico pueden ser cualquiera de los regímenes de dosificación indicados en las filas 65 a 66 en la tabla 1.

TABLA 1

Nº de fila	Combinación	Régimen/Dosificación	Tipo de terapia de estudio	Título de protocolo
1.	ABX + Carboplatino + Herceptin®	ABX: 100 mg/m ² D1, 8, 15 cada 4 sem. x 6 Carbo: AUC = 2 D1, 8, 15 cada 4 sem. x 6 Herceptin®: 4 mg/kg la sem. 1, 2 mg/kg todas las semanas posteriores	Cáncer de mama avanzado HER2+	Un estudio en fase II de nanopartículas de paclitaxel en dosis densa semanal (ABI-007) carboplatino™, con Herceptin® como terapia de primera o segunda línea del cáncer de mama avanzado HER2+
2.	ABX solo (+Herceptin®)	ABX: 125 mg/m ² cada sem. x 3/4	Cáncer de mama metastásico	Ensayo en fase II de monoterapia de Abraxane® semanalmente para MBC de 1ª línea (más Herceptin® en pacientes HER2+)
3.	ABX + Navelbine® (±G-CSF)	L1: ABX: 80 mg/m Nav: 15 mg/m ² L2: ABX: 90 mg/m ² Nav: 20 mg/m ² L3: ABX: 100 mg/m ² Nav: 22,5 mg/m ² L4: ABX: 110 mg/m ² Nav: 25 mg/m ² L5: ABX: 125 mg/m ² Nav: 25 mg/m ² cada semana todos los niveles	Cáncer de mama en fase IV	Estudio en fase I-II semanalmente ABX + Navelbine®, con o sin G-CSF, en cáncer de mama en fase IV
4.	ABX + Xeloda®	ABX: 125 mg/m ² semanal x 2/3 Xeloda®: 825 mg/m ² D1-14 cada 3 sem.	Cáncer de mama metastásico	Ensayo en fase II ABX + Xeloda® de 1ª línea de MBC

Nº de fila	Combinación	Régimen/Dosificación	Tipo de terapia de estudio	Título de protocolo
5.	ABX + Antraciclina		Cáncer de mama metastásico	Ensayo en fase I/II ABX más Doxil® para MBC más PK limitado
6.	ABX + Gemcitabina	ABX: 125 mg/m ² Gem: 1000 mg/m ² semanal x 2/3	Cáncer de mama metastásico	Ensayo en fase II aleatorizado de nab (nanopartícula albúmina unida)-Paclitaxel (nab- paclitaxel) semanal en combinación con Gemcitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo
7.	ABX + Lapatinib		Cáncer de mama metastásico	Fase I/II Abraxane® + GW572016
8.	ABX + Lapatinib	ABX: 100 mg/m ² semanal x 3/4 Lapatinib: empezando con 1000 mg/d x 2 días	Cáncer de mama metastásico	Estudio en fase I de aumento escalonado de dosis de un pulso de quimiosensibilización de lapatinib 2 días oral dado antes de Abraxane® intravenoso semanal en pacientes con tumores sólidos avanzados
9.	ABX +FEC (+Herceptin®)	ABX: 220 mg/m ² cada 2 sem. x 6 seguido de FEC: 4 ciclos (+Herceptin® para pacientes HER2+)	Cáncer de mama	Ensayo preoperatorio en fase II de Abraxane® seguido de FEC (+Herceptin® según convenga) en cáncer de mama
10.	ABX + Carboplatino + Avastin®	ABX: 100 mg/m ² semanal D1, 8, 15 Carbo: AUC = 2 semanal D1, 8, 15 Avastin®: 10 mg/m ² cada 2 sem.	Cáncer de mama metastásico (HER2-, ER-, PR-)	Estudio en fase II de seguridad y tolerabilidad de Abraxane®, Avastin® y carboplatino en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo
11.	ABX + Avastin®	ABX: 130 mg/m ² semanal + Avastin® frente a ABX: 260 mg/m ² cada 2 sem. + Avastin® frente a ABX: 260 mg/m ² cada 3 sem. + Avastin®	Cáncer de mama metastásico	Ensayo en fase II de tres brazos en pacientes con MBC HER2 negativos de 1ª línea
12.	ABX + Avastin®	ABX: 125 mg/m ² semanal x 3/4 + Avastin®	Cáncer de mama metastásico	Estudio de un solo brazo de Abraxane® y Avastin® en MBS de 1ª línea
13.	ABX + Avastin®	ABX + Avastin® semanal frente a Taxol® + Avastin® semanal	Cáncer de mama metastásico	Ensayo en fase III aleatorizado en MBC de 1ª línea y 2ª línea con análisis biológicos correlacionados
14.	ABX + Xeloda® + Lapatinib		Cáncer de mama metastásico	Fase II Abraxane® en combinación con Xeloda® y Lapatinib para cáncer de mama metastásico
15.	ABX + Gemcitabina	ABX: 3000 mg/m ² D1 cada 3 sem. Gem: 1250 mg/m ² D1, 8 cada 3 sem.	Cáncer de mama metastásico	Estudio en fase II de un solo brazo de Abraxane® y gemcitabina para MBC de 1ª línea
16.	ABX + RAD001		Cáncer de mama avanzado	Estudio en fase I/II de Abraxane® en combinación con RAD001 en pacientes con cáncer de mama avanzado
17.	ABX + Sutent®		Cáncer de mama	Estudio en fase I de Abraxane® en combinación con Sutent®

Nº de fila	Combinación	Régimen/Dosificación	Tipo de terapia de estudio	Título de protocolo
18.	ABX+ AC + G-CSF (+ Herceptin®)	AC + G-CSF cada 2 sem. x 4 seguido de ABX: 260 mg/m ² cada 2 sem. x 4 (+ Herceptin® para pacientes HER2+)	Cáncer de mama - Complementaria	Abraxane® en quimioterapia complementaria de dosis densa para cáncer de mama en fase temprana
19.	ABX + AC + G-CSF (+ Herceptin®)	Dosis densa de AC + G-CSF seguido de ABX (+ Herceptin® para pacientes HER2+) semanal	Cáncer de mama - Complementaria	Ensayo piloto en fase II terapia complementaria de Abraxane® en cáncer de mama
20.	ABX + AC	AC seguido de ABX: 260 mg/m ² frente a AC seguido de Taxol® Rx duración 16 semanas	Cáncer de mama - Complementaria	Ensayo para el registro de dosis densa de terapia complementaria
21.	ABX + AC (+G-CSF)	AC cada 2 sem. seguido de ABX: 260 mg/m ² + G-CSF cada 2 sem. Rx duración 16 semanas	Cáncer de mama - Complementaria	Estudio piloto terapia complementaria en fase II de dosis densa de Abraxane® en cáncer de mama
22.	ABX + AC (+ Avastin®)	Dosis densa de AC seguido de ABX (+ Avastin® en pacientes HER2+)	Cáncer de mama - Complementaria	Estudio piloto terapia complementaria de cáncer de mama
23.	ABX + AC	AC seguido de ABX cada 2 sem. o cada 3 sem.	Cáncer de mama - Complementaria	Estudio BIG: Dosis densa frente a quimioterapia complementaria convencional
24.	ABX (ABI-007) + AC + Neulasta®	AC seguido de ABX cada 2 sem. x 4	Cáncer de mama - Complementaria	Fase II - Estudio piloto que evalúa la seguridad de un régimen de dosis densa - AC x 4 => ABI-007 x 4 cada 2 semanas + Neulasta® - dado como quimioterapia complementaria de mujeres con riesgo alto con cáncer de mama temprano
25.	ABX +FEC (+Herceptin®)	ABX: 100 mg/m ² semanal x 12 seguido de 5-FU: 500 mg/m ² cada 3 sem. Epirubicina: 100 mg/m ² (sin Herceptin®) o Epirubicina: 75 mg/m ² (con Herceptin® para pacientes HER2+) Ciclofosfamida: 500 mg/m ² cada 3 sem.	Cáncer de mama avanzado localmente - terapia prequirúrgica	Un estudio en fase II de quimioterapia prequirúrgica con nanopartículas de paclitaxel unido a albúmina (Abraxane®) semanal secuencial, seguido de 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida (FEC) en cáncer de mama avanzado localmente
26.	ABX + Gemcitabina + Epirubicina	Brazo 1: ter. prequirúrgica: Gem: 2000 mg/m ² , ABX: 175 mg/m ² , Epi 50 mg/m ² cada 2 sem. x 6 Brazo 2: ter. complementaria: Gem: 2000 mg/m ² , ABX: 220 mg/m ² cada 2 sem. x 4	Cáncer de mama - terapia prequirúrgica	Ensayo en fase II de terapia prequirúrgica de dosis densa de gemcitabina, epirubicina, ABI-007 (GEA) en cáncer de mama localmente avanzado o inflamatorio
27.	ABX + Herceptin®	ABX: 260 mg/m ² cada 2 sem. + Herceptin® seguido de Navelbine® + Herceptin®	Cáncer de mama - terapia prequirúrgica	Estudio en fase II multicéntrico de terapia prequirúrgica.

Nº de fila	Combinación	Régimen/Dosificación	Tipo de terapia de estudio	Título de protocolo
28.	ABX + Carboplatino (+ Herceptin®) + AC	TAC frente a AC seguido de ABX + carbo frente a AC seguido de ABX + carbo + Herceptin®	Cáncer de mama - terapia prequirúrgica	Ensayo en fase II aleatorizado, de dosis densa, de 3 brazos, de quimioterapia prequirúrgica en pacientes con cáncer de mama
29.	ABX + Capecitabina	ABX: 260 mg/m ² cada 3 sem. x 4 Xeloda® 850 mg/m ² D1-14 cada 3 sem. x 4	Cáncer de mama - terapia prequirúrgica	Ensayo en fase II de terapia prequirúrgica de Abraxane® y capecitabina en cáncer de mama avanzado localmente
30.	ABX + Carboplatino (+ Avastin)	ABX semanal carbo semanal + Avastin® en pacientes HER2+	Cáncer de mama - terapia prequirúrgica	Ensayo en fase I/II de quimioterapia prequirúrgica (NCT) con nanopartículas de paclitaxel (ABI-007, Abraxane®) semanal, en combinación con carboplatino y Avastin® en fase clínica I-III.
31.	ABX + Carboplatino + Herceptin® + Avastin®	ABX: 100 mg/m ² semanal x 3/4 Carbo: AUC = 5 + Herceptin® + Avastin® ciclo de 4 semanas x 6	Cáncer de mama - terapia prequirúrgica	Estudio en fase II de bevacizumab semanal administrado con trastuzumab, ABI-007, y carboplatino semanales como terapia preoperatoria en tumores de cáncer de mama con gen amplificado HER2-neu
32.	ABX + Lapatinib	ABX: 260 mg/m ² cada 3 sem. Lapatinib: 1000 mg/día	Cáncer de mama - terapia prequirúrgica	Ensayo piloto de terapia con combinación de ABI-007 (Abraxane1®) y GW572016 (Lapatinib)
33.	ABX + Capecitabina	ABX: 200 mg/m ² cada 3 sem. x 4 Xeloda®: 1000 mg/m ² D1-14 cada 3 sem.x4	Cáncer de mama - terapia prequirúrgica	Ensayo en fase II de terapia prequirúrgica de Abraxane® y capecitabina en cáncer de mama avanzado localmente
34.	ABX ± Avastin® + AC (+G-CSF)	ABX semanal ± Avastin® seguido de A semanal + C diario frente a Taxol® semanal ± Avastin® seguido de A semanal + C diario	Cáncer de mama - terapia prequirúrgica	Ensayo en fase III de paclitaxel frente a Abraxane® con o sin Avastin® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida más G-CSF
35.	ABX + AC	ABX seguido de AC	Cáncer de mama - terapia prequirúrgica	Ensayo en fase II de terapia prequirúrgica con análisis de expresión de genes
36.	ABX + Carboplatino + A® Avastin	ABX: 300 mg/m ² cada 3 sem. Carbo: AUC = 6 cada 3 sem. Avastin®: 15 mg/kg 4 ciclos	CPCNP avanzado 1ª línea	Un ensayo abierto en fase II de Abraxane®, carboplatino y Avastin® en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado
37.	ABX + Carboplatino	L1: ABX: 225 mg/m ² L2: ABX: 260 mg/m ² L3: ABX: 300 mg/m ² Cohorte 1-4: ABX cada 3 sem. Cohorte 5-7: ABX semanal Cohorte 8: 75 pacientes adicionales Carbo fijado a AUC = 6 cada 3 sem.	CPCNP avanzado	Estudio piloto en fase II de toxicidad de Abraxane® y carboplatino en cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado.

Nº de fila	Combinación	Régimen/Dosificación	Tipo de terapia de estudio	Título de protocolo
38.	ABX + Carboplatino	Carbo: AUC = 6 + ABX frente a Carbo: AUC = 6 + Taxol®: 225 mg/m ²	CPCNP 1ª línea	Estudio para registro en fase III - terapia de 1ª línea de CPCNP
39.	ABX + Carboplatino	ABX: 100 mg/m ² d1, 8, 15 Carbo: AUC = 6 cada 4 sem. Revisión: ABX: 125 mg/m ² D1, 8, 15	CPCNP 1ª línea	Ensayo en fase II de Abraxane® semanal más carboplatino en CPCNP de 1ª línea
40.	ABX + Carboplatino + Avastin®	Semanal	CPCNP	
41.	ABX + Carboplatino	Brazo 1: ABX: 100, 125, 150 mg/m ² D1, 8, 15 cada 4 sem. Brazo 2: ABX 220, 260, 300, 340 mg/m ² cada 3 sem. Brazo 3: ABX 100, 125, 150 mg/m ² D1, 8 Carbo: AUC = 6 en todos los brazos	Cáncer de pulmón - Tumor maligno sólido avanzado	Ensayo en fase I de carboplatino y Abraxane® en un régimen semanal y cada 3 semanas en pacientes con tumores malignos sólidos avanzados
42.	ABX + Gemcitabina o ABX + Avastin®		CPCNP	Abraxane® en combinación con gemcitabina o Avastin®
43.	ABX + Gemcitabina		CPCNP	Ensayo en fase I de Abraxane® en combinación con gemcitabina
44.	ABX + Carboplatino + Avastin®	ABX: 225, 260, 300 mg/m ² Carbo: AUC = 6 cada 3 sem. + Avastin®	Cáncer de pulmón	Estudio en fase I/II de Abraxane® y carboplatino AUC 6, más Avastin® (diseño de fase I 3+3 convencional; Fase II: 40 pacientes)
45.	ABX + Alimta®	ABX: 220, 260, 300 mg/m ² cada 3 sem. Pemtrexed: 500mg cada 3 sem.	Cáncer de pulmón	Estudio en fase I/II de Abraxane® + Alimta® para CPCNP 2ª línea
46.	ABX + Cisplatino		Cáncer de pulmón	Ensayo en fase I/II de Abraxane® más cisplatino en CPCNP avanzado
47.	ABX + Navelbine® + Cisplatino		Cáncer de pulmón	Estudio en fase I/II de Abraxane®, Navelbine®, y Cisplatino para el tratamiento de CPCNP avanzado
48.	ABX + Carboplatino	ABX: 300 mg/m ² cada 3 sem. Carbo: AUC =6 cada 3 sem.	CPCP	Ensayo en fase II de Abraxane® y carboplatino en cáncer de pulmón de células pequeñas en fase de expansión
49.	ABX + Carboplatino	ABX: 100 mg/m ² semanal x 3/4 Carbo: AUC = 6	Cáncer de ovario	Un ensayo en fase II de Abraxane® + Carboplatino en cáncer de ovario recurrente
50.	ABX + Carboplatino	ABX: semanal ABX: cada 3 sem. Carbo: AUC = 6 ambos brazos	Cáncer de ovario	Estudio en fase I de Abraxane® más carbo para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado

Nº de fila	Combinación	Régimen/Dosificación	Tipo de terapia de estudio	Título de protocolo
51.	ABX + Carboplatino	ABX: TBD por ABI-CA034 frente a Taxol® 175 mg/m ² Carbo: AUC = 6 en ambos brazos	Cáncer de ovario	Ensayo de registro, citorreducción óptima, 1ª línea. Carbo AUC 6 + ABX frente a Carbo + Taxol® 175 mg/m ² . Criterio de valoración: supervivencia sin recaída, supervivencia
52.	ABX + Avastin®	ABX: 100 mg/m ² semanal x 3/4 Avastin®: 10 mg/m ² cada 2 sem.	Cáncer de ovario	Estudio en fase II de bevacizumab con Abraxane® en pacientes con carcinoma peritoneal primario o de ovario epitelial primario resistente a platino
53.	ABX + 5-FU + Cisplatino	ABX: D1 5-FU: 750 mg/m ² CIV x 5 cisplatino: 75 mg/m ² D1 seguido de XRT/cirugía	Cáncer de cabeza y cuello	Fase II cáncer de cabeza y cuello localizado no resecable Abraxane® en combinación con 5-FU y cisplatino
54.	ABX + 5-FU + Cisplatino	5-FU: 750 mg/m ² CIV x 5 cisplatino: 75 mg/m ² D1 ±ABXD1 seguido de XRT/cirugía	Cáncer de cabeza y cuello	Fase III cáncer de cabeza y cuello localizado no resecable 5-FU y cisplatino con o sin Abraxane®
55.	ABX + Cetuximab		Cáncer de cabeza y cuello	Ensayo en fase II multicéntrico de Abraxane® en combinación con cetuximab en tratamiento de 1ª línea de cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado o metastásico
56.	ABX + Rapamicina	ABX: 100 mg/m ² semanal Rapamicina: 5-40 mg aumento escalonado de la dosis	Tumores sólidos	Estudio en fase I de Rapamicina en combinación con Abraxane® en tumores sólidos avanzados
57.	ABX + Satraplatino		Tumores sólidos	Ensayo en fase I de Abraxane® y Satraplatino
58.	ABX + Gemcitabina	ABX: 180, 220, 260, 300, 340 mg/m ² cada 3 sem. Gemcitabina: 1000 mg/m ² D1 y D8	Tumores sólidos avanzados	Ensayo en fase I de Abraxane® en combinación con Gemcitabina
59.	ABX + Gefitinib	ABX: 100 mg/m ² semanal x 3/4 Gefitinib empezando con 1000 mg/d x 2	Tumores sólidos avanzados	Estudio en fase I de aumento escalonado de la dosis de pulso de quimiosensibilización de gefitinib dado antes de Abraxane® semanal
60.	ABX + Avastin®		Melanoma metastásico	Estudio en fase II de Abraxane® y Avastin® en melanoma metastásico
61.	ABX + Avastin®		Melanoma	Abraxane® y Avastin® como terapia para pacientes con melanoma maligno
62.	ABX + Carboplatino		Melanoma metastásico	Estudio en fase II de Abraxane® y carboplatino en melanoma metastásico
63.	ABX + Sorafenib + Carboplatino	ABX: semanal Sorafenib: D2-19 Carbo: AUC = 6 D1	Melanoma metastásico	Estudio en fase II de Abraxane® en combinación con carboplatino y sorafenib en melanoma metastásico

Nº de fila	Combinación	Régimen/Dosificación	Tipo de terapia de estudio	Título de protocolo
64.	ABX + Capecitabina		Cáncer colorrectal metastásico (después de fracaso de terapia basada en oxaliplatino y terapia basada en irinotecán)	Ensayo en fase II de Abraxane® en combinación con Xeloda® para pacientes tratados previamente con cáncer colorrectal avanzado o metastásico
65.	ABX + Gemcitabina	Semanal	Cáncer pancreático	Estudio en fase I de Abraxane® en combinación con gemcitabina en cáncer pancreático
66.	ABX + Gemcitabina	ABX + Gem frente a Gem	Cáncer pancreático	Ensayo para registro en fase III en cáncer pancreático
67.	ABX + agentes antiangiogénicos			Abraxane® combinado con agentes antiangiogénicos, p. ej. Avastin®
68.	ABX + inhibidores de proteasoma			Abraxane® combinado con inhibidores de proteasoma, p. ej. Velcade
69.	ABX + inhibidores de EGFR			Abraxane® combinado con inhibidores de EGFR, p. ej. Tarceva®

Como se usa en la presente memoria (por ejemplo en la tabla 1), ABX se refiere a Abraxane®; GW572016 se refiere a lapatinib; Xel se refiere a capecitabina o Xeloda®; bevacizumab se conoce también como Avastin®; trastuzumab se conoce también como Herceptin®; pemetrexed se conoce también como Alimta®; se conoce también como Erbitux®; gefitinib se conoce también como Iressa®; FEC se refiere a una combinación de 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida; AC se refiere a una combinación de adriamicina más ciclofosfamida; TAC se refiere a un régimen para el cáncer de mama complementario aprobado por la FDA; RAD001 se refiere a un derivado de rapamicina; CPCNP se refiere al cáncer de pulmón de células no pequeñas; y CPCP se refiere al cáncer de pulmón de células pequeñas.

Como se usa en la presente memoria (por ejemplo en la tabla 1), AUC se refiere al área bajo la curva, cada 4 sem. se refiere a una dosis cada 4 semanas; cada 3 sem. se refiere a una dosis cada 3 semanas; cada 2 sem. se refiere a una dosis cada 2 semanas; cada sem. se refiere a una dosis semanal; cada sem. x 3/4 se refiere a una dosis semanal durante 3 semanas con la 4ª semana de descanso; cada sem. x 2/3 se refiere a una dosis semanal durante 2 semanas con la 3ª semana de descanso.

Terapia de combinación con terapia de radiación y cirugía (solo por referencia)

Se describe en la presente memoria por referencia un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer) que comprende una primera terapia que comprende administrar un taxano (en particular nanopartículas que comprenden un taxano) y una proteína vehículo y una segunda terapia que comprende radiación y/o cirugía.

En algunas variaciones, el método comprende: a) una primera terapia que comprende administrar al individuo una composición que comprende nanopartículas que comprenden una cantidad eficaz de un taxano y una proteína vehículo (tal como albúmina) y b) una segunda terapia que comprende terapia de radiación, cirugía o combinaciones de las mismas. En algunas variaciones, el taxano está recubierto con la proteína vehículo (tal como albúmina). En algunas variaciones, la segunda terapia es terapia de radiación. En algunas variaciones, la segunda terapia es cirugía.

En algunas variaciones, el método comprende a) una primera terapia que comprende administrar al individuo una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina; y b) una segunda terapia que comprende terapia de radiación, cirugía o combinaciones de las mismas. En algunas variaciones, la segunda terapia es terapia de radiación. En algunas variaciones, la segunda terapia es cirugía. En algunas variaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro medio no mayor que aproximadamente 200 nm. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina está sustancialmente exenta (tal como está exenta) de tensioactivo (tal como Cremophor). En algunas variaciones, la relación en peso de la albúmina al paclitaxel en la composición es aproximadamente 18:1 o menos, tal como aproximadamente 9:1 o menos.

En algunas variaciones, la composición de nanopartículas del taxano y/o el agente quimioterapéutico se administra junto con radiación de acuerdo con cualquiera de los regímenes de dosificación descritos en la tabla 2.

5 En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método de tratamiento del CPCNP en un individuo, que comprende a) una primera terapia que comprende administrar al individuo una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (tal como paclitaxel) y una albúmina; y b) una segunda terapia que comprende radiación, proporcionado en las filas 1 a 5 en la tabla 2. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación indicados en las filas 1 a 5 en la tabla 2.

10 En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método de tratamiento del cáncer de cabeza y cuello en un individuo, que comprende a) una primera terapia que comprende administrar al individuo una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (tal como paclitaxel) y una albúmina; y b) una segunda terapia que comprende radiación, proporcionado en las filas 6 a 9 en la tabla 2. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación indicados en las filas 6 a 9 en la tabla 2.

15 En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método de tratamiento del cáncer pancreático en un individuo que comprende a) una primera terapia que comprende administrar al individuo una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (tal como paclitaxel) y una albúmina; y b) una segunda terapia que comprende radiación, proporcionado en la fila 10 en la tabla 2. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser los regímenes de dosificación indicados en la fila 10 en la tabla 2.

20 En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método de tratamiento de tumores malignos gástricos en un individuo, que comprende a) una primera terapia que comprende administrar al individuo una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (tal como paclitaxel) y una albúmina; y b) una segunda terapia que comprende radiación, proporcionado en la fila 11 en la tabla 2. En algunas variaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser los regímenes de dosificación indicados en la fila 11 en la tabla 2.

TABLA 2

Nº de fila	Combinación	Régimen/Dosificación	Tipo de terapia de estudio	Título de protocolo
1	ABX + Radiación		CPCNP	Ensayo en fase I/II de Abraxane® combinado con radiación
2	ABX + Carboplatino + Radiación		CPCNP	Ensayo en fase I/II de Abraxane® y carboplatino combinado con radiación.
3	ABX + Carboplatino + Radiación	1 ciclo inducción ABX/Carbo seguido de 2 ó 3 veces semanales pulso ABX + radiación	CPCNP	Quimiorradiación en fase II en CPCNP
4	ABX + Carboplatino + Radiación		CPCNP	inducción Abraxane® /carboplatino seguido de Abraxane® + radiación en fase III pacientes de CPCNP PS2 A&B
5	ABX + Carboplatino + Radiación	ABX semanal + carbo + radiación seguido de ABX cada 3 sem. + carbo	CPCNP	Estudio en fase II
6	ABX + Radiación		Cáncer de cabeza y cuello	Abraxane® como un radiosensibilizador en cáncer de cabeza y cuello
7	ABX + Cetuximab + Radiación		Cáncer de cabeza y cuello	Fase I/II Abraxane® en combinación con cetuximab y radiación

Nº de fila	Combinación	Régimen/Dosificación	Tipo de terapia de estudio	Título de protocolo
8	ABX + Carboplatino + 5-FU + Hidroxiurea + Radiación	Inducción: ABX 135 mg/m ² semanal + carbo: AUC = 2 seguido de quimiorradiación al mismo tiempo: ABX: 100 mg/m ² 5-FU: 600 mg/m ² hidroxiurea: 5000 mg BID	Cáncer de cabeza y cuello	Estudio en fase I/II de quimioterapia de inducción con Abraxane® y carboplatino seguido de fluorouracilo, hidroxiurea, Abraxane® y IMRT simultáneo para cánceres de cabeza y cuello localmente avanzados
9	ABX + Carboplatino + Erbitux® + Radiación	ABX: 20-50 mg/m ² semanal x 7 aumento escalonado de la dosis Eribitux®: 400 mg/m ² día 7, 250 mg/m ² semanal x 7 Carbo: AUC = 1,5 semanal x 7 IMRT	Cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado	Ensayo en fase I de Abraxane® en combinación con carboplatino, cetuximab y IMRT en cáncer de cabeza y cuello de células escamosas localmente avanzado
10	ABX + Gemcitabina + Radiación	semanal	Cáncer pancreático	Un ensayo aleatorizado en fase II de gemcitabina, Abraxane®, e irradiación externa semanales, para cáncer pancreático localmente avanzado
11	ABX + Cisplatino + Radiación		Tumores malignos gástricos	Fase I/II en combinación con Abraxane /cisplatino y radiación para pacientes con tumores malignos gástricos/GEJ resecaados

En algunas variaciones, se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína vehículo (tal como albúmina) para usar en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer), en donde dicho uso comprende una segunda terapia que comprende terapia de radiación, cirugía o combinaciones de las mismas.

5 Terapia metronómica

Dentro del alcance de la invención, se puede aplicar el régimen de terapia metronómica.

El “régimen de dosificación metronómico” usado en la presente memoria se refiere a la administración frecuente de un taxano sin interrupciones prolongadas de una dosis por debajo de la dosis máxima tolerada establecida por un régimen tradicional con interrupciones (en lo sucesivo denominado también una “régimen de DMT convencional” o un “régimen de DMT convencional”). En la dosificación metronómica, finalmente se puede administrar la misma, menor o mayor dosis acumulada, a lo largo de un determinado periodo de tiempo, como se administraría por un régimen de DMT convencional. En algunos casos, esto se logra prolongando el marco de tiempo y/o frecuencia durante la que se lleva a cabo el régimen de dosificación mientras se disminuye la cantidad administrada de cada dosis. En general, el taxano administrado por el régimen de dosificación metronómico de la presente invención es tolerado mejor por el individuo. La dosificación metronómica también se puede denominar dosificación de mantenimiento o dosificación crónica.

En algunas variaciones, la composición de nanopartículas que comprende un taxano y una proteína vehículo 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 donde la dosis del taxano en cada administración es de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 25% de su dosis máxima tolerada siguiendo un régimen de dosificación tradicional. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina se administra a lo largo de un periodo de al menos 1 mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente 1 semana, y en donde la dosis del taxano en cada administración es de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 25% de su dosis máxima tolerada siguiendo un régimen de dosificación tradicional.

En algunas variaciones, la dosificación del taxano (tal como paclitaxel) en la composición de nanopartículas por administración es menor que aproximadamente cualquiera de 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 18%, 20%, 22%, 24% o 25% de la DMT para el mismo taxano (tal como paclitaxel) en la misma formulación siguiendo un régimen de dosificación tradicional dado. El régimen de dosificación tradicional se

refiere al régimen de dosificación que está establecido en general en un marco clínico. Por ejemplo, el régimen de dosificación tradicional para el Abraxane® es un régimen de 3-semanas, es decir, administrar la composición cada 3 semanas.

En algunas variaciones, la dosificación del taxano (tal como paclitaxel) por administración es de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 25% del correspondiente valor de DMT, incluyendo por ejemplo cualquiera de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 20%, y de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 25%, del correspondiente valor de DMT. El valor de la DMT para un taxano siguiendo un régimen de dosificación tradicional se conoce o lo puede determinar fácilmente un experto en la técnica. Por ejemplo, el valor de la DMT cuando se administra Abraxane® siguiendo un régimen de dosificación tradicional de 3-semanas es aproximadamente 300 mg/m².

En algunas variaciones, la composición de nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo se administra a lo largo de un periodo de al menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor que aproximadamente una semana, y en el que la dosis del taxano en cada administración es de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m². En algunas variaciones, se proporciona un método para administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina, en donde la composición de nanopartículas se administra a lo largo de un periodo de al menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor que aproximadamente una semana, y en donde la dosis del taxano en cada administración es de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m².

En algunas variaciones, la dosis del taxano (tal como paclitaxel) en cada administración es menor que aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22, 25 y 30 mg/m². Por ejemplo, la dosis del taxano (tal como paclitaxel) puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 30 mg/m², de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m², de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 15 mg/m², de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 10 mg/m², y de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 5 mg/m².

La frecuencia de la dosificación para el taxano (tal como paclitaxel) en la composición de nanopartículas incluye, pero no se limita a al menos aproximadamente cualquiera de 1 vez por semana, 2 veces por semana, 3 veces por semana, 4 veces por semana, 5 veces por semana, 6 veces por semana o diariamente. Típicamente, el intervalo entre cada administración es menor que aproximadamente una semana, tal como menor que aproximadamente cualquiera de 6, 5, 4, 3, 2 ó 1 día. En algunas variaciones, el intervalo entre cada administración es constante. Por ejemplo, la administración se puede llevar a cabo diariamente, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días o semanalmente. En algunas variaciones, la administración se puede llevar a cabo 2 veces al día, 3 veces al día, o más frecuente.

Los regímenes de dosificación metronómicos descritos en la presente memoria se pueden prolongar a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, tal como de aproximadamente 1 mes hasta aproximadamente 3 años. Por ejemplo, el régimen de dosificación se puede prolongar a lo largo de un periodo de cualquiera de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 y 36 meses. En general, no hay descansos en el régimen de dosificación.

La dosis acumulada del taxano (tal como paclitaxel) administrada por el régimen metronómico puede ser más alta que la del taxano administrado de acuerdo con un régimen de dosificación de DMT convencional a lo largo del mismo periodo de tiempo. En algunas variaciones, la dosis acumulada del taxano administrada por el régimen metronómico se igual o es menor que la del taxano administrada de acuerdo con un régimen de dosificación de DMT convencional a lo largo del mismo periodo de tiempo.

Se entiende que la enseñanza proporcionada en la presente memoria es solo como ejemplo, y que el régimen de dosificación metronómico se puede diseñar de forma rutinaria de acuerdo con las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria y basadas en el régimen de DMT convencional individual, y que el régimen de dosificación metronómico usado en estos experimentos sirve simplemente como un ejemplo de los posibles cambios en el intervalo de dosificación y duración que se hacen en un régimen de DMT convencional para llegar a un régimen de dosificación metronómico óptimo.

El régimen de dosificación metronómico descrito en la presente memoria se puede usar solo como un tratamiento de una enfermedad proliferativa, o realizar en un contexto de terapia de combinación, tal como las terapias de combinación descritas en la presente memoria. En algunas variaciones, el régimen de dosificación metronómico se puede usar en combinación o junto con otras terapias establecidas administradas mediante regímenes de DMT convencionales. Por “en combinación o junto con” se entiende que el régimen de dosificación metronómico de la presente invención se lleva a cabo al mismo tiempo que el régimen de DMT convencional de terapias establecidas, o entre tandas de terapia de inducción para mantener el beneficio obtenido por el individuo por la terapia de inducción, siendo la intención continuar inhibiendo el crecimiento tumoral pero no comprometer excesivamente la salud individual o la capacidad individual para aguantar la siguiente tanda de terapia de inducción. Por ejemplo, se puede adoptar un régimen de dosificación metronómico después de una tanda inicial de quimioterapia de DMT.

Las composiciones de nanopartículas administradas basadas en el régimen de dosificación metronómico descritas en la presente memoria, se pueden administrar a un individuo (tal como un ser humano) por diferentes vías, tales como parenteral, incluyendo intravenosa, intraarterial, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal o transdérmica. Por ejemplo, la composición de nanopartículas se puede administrar por inhalación para tratar afecciones del tracto respiratorio. La composición se puede usar para tratar afecciones respiratorias tales como fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante, cáncer de pulmón, carcinoma bronquioalveolar y similares.

A continuación se proporcionan diferentes variaciones de ejemplo.

En algunas variaciones, la composición de nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo se administra a lo largo de un periodo de al menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor que aproximadamente una semana, y en donde la dosis del taxano en cada administración es de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 25% de su dosis máxima tolerada siguiendo un régimen de dosificación metronómico tradicional. En algunas variaciones, el taxano está recubierto con la proteína vehículo (tal como albúmina). En algunas variaciones, la dosis del taxano por administración es menor que aproximadamente cualquiera de 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 18%, 20%, 22%, 24% o 25% de la dosis máxima tolerada. En algunas variaciones, el taxano se administra al menos aproximadamente cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (es decir, diariamente) por semana. En algunas variaciones, los intervalos entre cada administración son menores que aproximadamente cualquiera de 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días, y 1 día. En algunas variaciones, el taxano se administra a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 y 36 meses.

En algunas variaciones, la composición de nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina se administra a lo largo de un periodo de al menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor que aproximadamente una semana, y en donde la dosis del taxano en cada administración es de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 25% de su dosis máxima tolerada siguiendo un régimen de dosificación tradicional. En algunas variaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro medio no mayor que aproximadamente 200 nm. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina está sustancialmente exenta (tal como exenta) de tensioactivo (tal como Cremophor). En algunas variaciones, la relación en peso de la albúmina a paclitaxel en la composición es aproximadamente 18:1 o menos, tal como aproximadamente 9:1 o menos. En algunas variaciones, el paclitaxel está recubierto con albúmina. En algunas variaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro medio no mayor que aproximadamente 200 nm y la composición de paclitaxel/albúmina está sustancialmente exenta (tal como exenta) de tensioactivo (tal como Cremophor). En algunas variaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro medio no mayor que aproximadamente 200 nm y el paclitaxel está recubierto con albúmina. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas es Abraxane®.

En algunas variaciones, la composición de nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo se administra a lo largo de un periodo de al menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor que aproximadamente una semana, y en donde la dosis del taxano en cada administración es de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m². En algunas variaciones, el taxano está recubierto con la proteína vehículo (tal como albúmina). En algunas variaciones, la dosis del taxano por administración es menor que aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22, y 25 mg/m². En algunas variaciones, el taxano se administra al menos aproximadamente cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x (es decir, diariamente) por semana. En algunas variaciones, los intervalos entre cada administración son menores que aproximadamente cualquiera de 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días y 1 día. En algunas variaciones, el taxano se administra a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 y 36 meses.

En algunas variaciones, la composición de nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina se administra a lo largo de un periodo de al menos un mes, en donde el intervalo entre cada administración no es mayor que aproximadamente una semana, y en donde la dosis del taxano en cada administración es de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m². En algunas variaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro medio no mayor que aproximadamente 200 nm. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina está sustancialmente exenta (tal como exenta) de tensioactivo (tal como Cremophor). En algunas variaciones, la relación en peso de la albúmina a paclitaxel en la composición es aproximadamente 18:1 o menos, tal como aproximadamente 9:1 o menos. En algunas variaciones, el paclitaxel está recubierto con albúmina. En algunas variaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro medio no mayor que aproximadamente 200 nm y la composición de paclitaxel/albúmina está sustancialmente exenta (tal como exenta) de tensioactivo (tal como Cremophor). En algunas variaciones, las nanopartículas de paclitaxel/albúmina tienen un diámetro medio no mayor que aproximadamente 200 nm y el paclitaxel está recubierto con albúmina. En algunas variaciones, la composición de nanopartículas es Abraxane®.

En algunas variaciones, el Abraxane® (u otras composiciones de nanopartículas de paclitaxel/albúmina) se administra con la dosis de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg diarios. En algunas variaciones, el Abraxane® se administra con la dosis de aproximadamente 6 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg diarios. En

algunas variaciones, el Abraxane® se administra con la dosis de aproximadamente 6 mg/kg diarios. En algunas variaciones, el Abraxane® se administra con la dosis de aproximadamente 3 mg/kg diarios.

Otros aspectos de la descripción

5 En otros aspectos, se describen en la presente memoria métodos para tratar enfermedades proliferativas que comprenden administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (incluyendo paclitaxel, docetaxel u ortataxel) y una proteína vehículo (tal como albúmina). En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método de tratamiento del cáncer que comprende administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden ortataxel y una proteína vehículo (tal como albúmina).

10 En algunas variaciones, se describen en la presente memoria métodos para tratar enfermedades proliferativas que comprenden administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden un tiocolchicina o su derivado (tal como tiocolchicina dimérica) y una proteína vehículo (tal como albúmina). En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método de tratamiento del cáncer que comprende administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden colchicinas diméricas y una proteína vehículo (tal como albúmina). En algunas variaciones, la composición de nanopartículas es cualquiera de (y en algunas variaciones seleccionada del grupo de) Nab-5404, Nab-5800, y Nab-5801.

15 En algunas variaciones, se describe en la presente memoria un método de tratamiento del cáncer que comprende administrar una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel, en donde la composición de nanopartículas se administra de acuerdo con cualquiera de los regímenes de dosificación descritos en la tabla 3. En algunas variaciones, el cáncer es un cáncer de mama metastásico refractario al taxano.

20

TABLA 3

Nº de fila	Combinación	Régimen/Dosificación	Tipo de terapia de estudio	Título de protocolo
1.	ABX solo	ABX: 125 mg/m ² semanal x 3/4	Cáncer de mama metastásico	Estudio en fase II tratamiento con Abraxane® semanal en pacientes de MBC refractarios al taxano
2.	ABX solo	Brazo 1: ABX 130 mg/m ² semanal Brazo 2: ABX 260 mg/m ² cada 2 sem. Brazo 3: ABX 260 mg/m ² cada 3 sem.	Cáncer de mama metastásico	Ensayo en fase II de 3 brazos en 1ª línea en pacientes de MBC Her-2-.
3.	ABX solo (Capxol)	ABX: 260 mg/m ² cada 3 sem. frente a Taxol: 175 mg/m ² cada 3 sem.	Cáncer de mama metastásico	Estudio abierto, aleatorizado, controlado, en fase II para evaluar la eficacia y seguridad del Capxol (una nanopartícula de paclitaxel exenta de Cremophor) e inyección de paclitaxel formulada con Cremophor en paciente con cáncer de mama metastásico
4.	ABX solo	Brazo 1: ABX semanal Brazo 2: ABX cada 3 sem. Brazo 3: Taxol semanal	Cáncer de mama metastásico	Ensayo en fase II de 3 brazos en MBC 1ª línea y 2ª línea con análisis biológicos de correlación
5.	ABX solo	ABX: 300 mg/m ² cada 3 sem.	Cáncer de mama Fase IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV	Ensayo en fase II de quimioterapia prequirúrgica (NCT) con nanopartículas de paclitaxel (ABI-007, Abraxane®) en mujeres con cánceres de mama en fase clínica IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV (con primario intacto)
6.	ABX solo	ABX: 125 mg/m ² semanal x 3/4	CPCNP avanzado 1ª línea	Estudio en fase I/II de monoterapia de Abraxane® en CPCNP avanzado 1ª línea

Nº de fila	Combinación	Régimen/Dosificación	Tipo de terapia de estudio	Título de protocolo
7.	ABX solo	ABX 260 mg/m ² cada 3 sem.	CPCNP 1ª línea	Fase II mono ABX en CPCNP 1ª línea
8.	ABX solo	Brazo 1: ABX cada 3 sem. Brazo 2: ABX semanal Dosis TBD	CPCNP 2ª línea	Estudio en fase II de monoterapia de Abraxane® en CPCNP 2ª línea
9.	ABX solo	ABX: 100 mg/m ² semanal frente a ABX: 260 mg/m ² cada 3 sem.	Cáncer de próstata	Estudio en fase II aleatorizado de Abraxane® semanal frente a cada 3 semanas en HRP primera línea
10.	ABX solo	ABX semanal	Cáncer de próstata	Fase II Abraxane en cáncer de próstata 1ª línea
11.	ABX solo	ABX: 150 mg/m ² semanal x 3/4 durante 2 ciclos	Cáncer de próstata	Estudio en fase II de terapia prequirúrgica
12.	ABX solo	ABX: 100 mg/m ² semanal (sin descanso)	Cáncer de próstata	Fase II Abraxane® 100 mg semanales sin descanso
13.	ABX solo	ABX: 100 mg/m ² (previamente tratado) ABX: 150 mg/m ² (no tratado) semanal x 3/4	Melanoma maligno	Fase II pacientes con melanoma metastásico previamente tratados y no tratados
14.	ABX solo	ABX: 125 mg/m ² semanal x 3/4	Carcinoma de cuello uterino	Estudio en fase II de Abraxane® en el tratamiento de carcinoma de cuello uterino persistente o recurrente
15.	ABX solo		Cáncer de ovario	Estudio en fase II de Abraxane® para el tratamiento de cáncer de ovario avanzado (3ª línea)
16.	ABX solo (ABI-007)		Tumores malignos no hematológicos	Fase II uso de tratamiento único de ABI-007 (Abraxane®) para el tratamiento de tumores malignos no hematológicos. Uso compasivo

Composiciones de nanopartículas

Las composiciones de nanopartículas descritas en la presente memoria comprenden nanopartículas que comprenden (en diferentes variaciones que consisten esencialmente en) un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína vehículo (tal como albúmina). Las nanopartículas de fármacos poco solubles en agua (tal como taxano) se han descrito, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. 5.916.596; 6.506.405; y 6.537.579 y también en la publicación de patente de EE.UU. n° 2005/0004002A1. Aunque la descripción proporcionada a continuación es específica del taxano, se entiende que se aplica lo mismo a otros fármacos, tales como la rapamicina, 17-AAG, y tiocolchicina dimérica.

En algunas variaciones, la composición comprende nanopartículas con un diámetro promedio o medio no mayor que aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tal como no mayor que aproximadamente cualquiera de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 y 100 nm. En algunas variaciones, los diámetros promedio o medio de las nanopartículas no son mayores que aproximadamente 200 nm. En algunas variaciones, los diámetros promedio o medio de las nanopartículas no son mayores que aproximadamente 150 nm. En algunas variaciones, los diámetros promedio o medio de las nanopartículas no son mayores que aproximadamente 100 nm. En algunas variaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es de aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm. En algunas variaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es de aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm. En algunas variaciones, las nanopartículas se pueden esterilizar por filtración.

Las nanopartículas descritas en la presente memoria pueden estar presentes en una formulación seca (tal como composición liofilizada) o suspendidas en un medio biocompatible. Los medios biocompatibles incluyen, pero no se limitan a agua, medio acuoso tamponado, disolución salina, disolución salina tamponada, disoluciones de aminoácidos opcionalmente tamponadas, disoluciones de proteínas opcionalmente tamponadas, disoluciones de azúcares opcionalmente tamponadas, disoluciones de vitaminas opcionalmente tamponadas, disoluciones de polímeros sintéticos opcionalmente tamponadas, emulsiones que contienen lípidos, y similares.

El término "proteínas" se refiere a polipéptidos o polímeros de aminoácidos de cualquier longitud (incluyendo longitud completa o fragmentos), que pueden ser lineales o ramificados, comprender aminoácidos modificados y/o estar interrumpidos por no aminoácidos. El término también abarca cualquier polímero de aminoácidos que se ha modificado de forma natural o por intervención; por ejemplo formación de enlace disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación o modificación. También están incluidos en este término, por ejemplo, los polipéptidos que contienen uno o más análogos de aminoácidos (incluyendo, por ejemplo, aminoácidos no naturales, etc.) así como otras modificaciones conocidas en la técnica. Las proteínas descritas en la presente memoria pueden ser naturales, es decir, obtenidas o derivadas de una fuente natural (tal como sangre), o sintetizadas (tal como sintetizadas químicamente o sintetizadas por técnicas de ADN recombinantes).

Los ejemplos de proteínas vehículo adecuadas incluyen proteínas encontradas normalmente en la sangre o el plasma, que incluyen, pero no se limitan a albúmina, inmunoglobulina, incluyendo IgA, lipoproteínas, apolipoproteína B, alfa-glicoproteína ácida, beta-2-macroglobulina, tiroglobulina, transferina, fibronectina, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X, y similares. En algunas variaciones, la proteína vehículo no es una proteína de la sangre, tal como caseína, α -lactalbúmina, y β -lactoglobulina. Las proteínas vehículo pueden ser de origen natural o preparadas de forma sintética. En algunas variaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende albúmina, tal como albúmina de suero humana. La albúmina de suero humana (HSA) es una proteína globular muy soluble de Mr 65 K y consiste en 585 aminoácidos. La HSA es la proteína más abundante en el plasma y da cuenta de 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 triptófano único (Trp 214). El uso intravenoso de la disolución de HSA se ha indicado para la prevención y tratamiento del choque hipovolémico (véase, por ejemplo, Tullis, *JAMA*, 237, 355-360, 460-463, (1977)) y Houser et al., *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 150, 811-816 (1980)) y en conjunto con transfusión de intercambio en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal (véase, por ejemplo, Finlayson, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 6, 85-120, (1980)). Están contempladas otras albúminas, tales como albúmina de suero bovina. El uso de albúminas no humanas podría ser adecuado, por ejemplo, en el contexto del uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, tales como el veterinario (incluyendo mascotas domésticas y en el contexto agrícola).

La albúmina de suero humano (HSA) tiene múltiples sitios de unión hidrófobos (un total de 8 para ácidos grasos, un ligando endógeno de HSA) y se une a un conjunto diverso de taxanos, en especial compuestos hidrófobos neutros y con carga negativa (Goodman et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)). Se han propuesto dos sitios de unión de alta afinidad en los subdominios IIA y IIIA de la HSA, que son bolsillos hidrófobos muy alargados con restos de arginina y lisina cargados cerca de la superficie que funcionan como puntos de unión para características de ligandos polares (véase, por ejemplo, Fehske et al., *Biochem. Pharmacol.*, 30, 687-92 (198a), Vorum, *Dan. Med. Bull.*, 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, *Dan. Med. Bull.*, 1441, 131-40 (1990), Curry et al., *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827-35 (1998), Sugio et al., *Protein. Eng.*, 12, 439-46 (1999), He et al., *Nature*, 358, 209-15 (199b), y Carter et al., *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203 (1994)). Se ha mostrado que el paclitaxel y propofol se unen a la HSA (véase, por ejemplo, Paal et al., *Eur. J. Biochem.*, 268(7), 2187-91 (200a), Purcell et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1478(a), 61-8 (2000), Altmayer et al., *Arzneimittelforschung*, 45, 1053-6 (1995), y Garrido et al., *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.*, 41, 308-12 (1994)). Además, se ha mostrado que el docetaxel se une a proteínas del plasma humano (véase, por ejemplo, Urien et al., *invest. New Drugs*, 14(b), 147-51 (1996)).

La proteína vehículo (tal como albúmina) en la composición, en general sirve como un vehículo para el taxano, es decir, la proteína vehículo en la composición hace que el taxano se pueda suspender más fácilmente en un medio acuoso o ayuda a mantener la suspensión comparado con las composiciones que no comprenden una proteína vehículo. Esto evita el uso de disolventes tóxicos (o tensioactivos) para solubilizar el taxano, y de esta forma se pueden reducir uno o más efectos secundarios de la administración del taxano a un individuo (tal como un ser humano). Por lo tanto, en algunas variaciones, la composición descrita en la presente memoria está sustancialmente exenta (tal como exenta) de tensioactivos, tales como Cremophor (incluyendo Cremophor EL® (BASF)). En algunas variaciones, la composición de nanopartículas está sustancialmente exenta (tal como exenta) de tensioactivos. Una composición está "sustancialmente exenta de Cremophor" o "sustancialmente exenta de tensioactivo" si la cantidad de Cremophor o tensioactivo en la composición no es suficiente para causar uno o más efectos secundarios en un individuo cuando la composición de nanopartículas se administra al individuo.

La cantidad de proteína vehículo en la composición descrita en la presente memoria variará dependiendo de otros componentes en la composición. En algunas variaciones, la composición comprende una proteína vehículo en una cantidad que es suficiente para estabilizar el taxano en una suspensión acuosa, por ejemplo en forma de una suspensión coloidal estable (tal como una suspensión de nanopartículas estable). En algunas variaciones, la proteína vehículo está en una cantidad que reduce la velocidad de sedimentación del taxano en un medio acuoso. Para composiciones que contienen partículas, la cantidad de la proteína vehículo también depende del tamaño y

densidad de las nanopartículas de taxano.

Un taxano está “estabilizado” en una suspensión acuosa si permanece suspendido en un medio acuoso (tal como sin precipitación o sedimentación visible) durante un periodo de tiempo prolongado, tal como durante al menos aproximadamente cualquiera de 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 ó 72 h. La suspensión en general es, peso no necesariamente, adecuada para la administración a un individuo (tal como un ser humano). La estabilidad de la suspensión se evalúa en general (pero no necesariamente) a una temperatura de almacenamiento (tal como temperatura ambiente (tal como 20-25°C) o condiciones refrigeradas (tal como 4°C). por ejemplo, una suspensión es estable a una temperatura de almacenamiento si no presenta floculación o aglomeración de partículas visible a simple vista o cuando se observa con el microscopio óptico con 1000 aumentos, aproximadamente a los 15 min después de preparar la suspensión. La estabilidad también se puede evaluar en condiciones de ensayo aceleradas, tal como a una temperatura que es mayor que aproximadamente 40°C.

En algunas variaciones, la proteína vehículo está presente en una cantidad que es suficiente para estabilizar el taxano en una suspensión acuosa en una determinada concentración. Por ejemplo, la concentración del taxano en la composición es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/ml, incluyendo 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, aproximadamente 5 mg /ml. En algunas variaciones, la concentración del taxano es al menos aproximadamente cualquiera de 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, y 50 mg/ml. En algunas variaciones, la proteína vehículo está presente en una cantidad que evita el uso de tensioactivos (tal como Cremophor), de modo que la composición está exenta o sustancialmente exenta de tensioactivo (tal como Cremophor).

En algunas variaciones, la composición, en forma líquida, comprende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50% (p/v) (p. ej. aproximadamente 0,5% (p/v), aproximadamente 5% (p/v), aproximadamente 10% (p/v), aproximadamente 15% (p/v), aproximadamente 20% (p/v), aproximadamente 30% (p/v), aproximadamente 40% (p/v), o aproximadamente 50% (p/v)) de proteína vehículo. En algunas variaciones, la composición, en forma líquida, comprende de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% (p/v) de proteína vehículo.

En algunas variaciones, la relación en peso de proteína vehículo, p. ej., albúmina, al taxano en la composición de nanopartículas es tal que una cantidad suficiente de taxano se une a, o es transportado por, la célula. Aunque habrá que optimizar la relación en peso de la proteína vehículo al taxano para diferentes combinaciones de proteína vehículo y taxano, en general la relación en peso de proteína vehículo, p. ej., albúmina, a taxano (p/p) es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 50:1, de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 20:1, de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 20:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, o aproximadamente 9:1. En algunas variaciones, la relación en peso de la proteína vehículo al taxano es aproximadamente cualquiera de 18:1 o menos, 15:1 o menos, 14:1 o menos, 13:1 o menos, 12:1 o menos, 11:1 o menos, 10:1 o menos, 9:1 o menos, 8:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos, y 3:1 o menos.

En algunas variaciones, la proteína vehículo permite administrar la composición a un individuo (tal como un ser humano) sin efectos secundarios significativos. En algunas variaciones, la proteína vehículo (tal como albúmina) está en una cantidad que es eficaz para reducir uno o más efectos secundarios de la administración del taxano a un ser humano. La expresión “reducir uno o más efectos secundarios de la administración del taxano” se refiere a la reducción, alivio, eliminación o evitar uno o más efectos indeseables causados por el taxano, así como efectos secundarios causados por el suministro de vehículos (tal como disolventes que hacen a los taxanos adecuados para la inyección) usados para suministrar el taxano. Los efectos secundarios incluyen, por ejemplo, mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación de la piel, neuropatía periférica, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, trombosis venosa, extravasación, y combinaciones de los mismos. Sin embargo, los efectos secundarios son simplemente de ejemplo, y se pueden reducir otros efectos secundarios, o combinación de efectos secundarios, asociados con los taxanos.

En algunas variaciones, la composición comprende Abraxane®. Abraxane® es una formulación de paclitaxel estabilizada por albúmina humana USP, que se puede dispersar en disolución fisiológica directamente inyectable. Cuando se dispersa en un medio acuoso adecuado, tal como cloruro sódico al 0,9% para inyección o dextrosa al 5% para inyección, el Abraxane® forma una suspensión coloidal estable de paclitaxel. El tamaño medio de partículas de las nanopartículas en la suspensión coloidal es aproximadamente 130 nanómetros. Puesto que la HSA es totalmente soluble en agua, el Abraxane® se puede reconstituir en una amplia variedad de concentración que van desde diluido (0,1 mg/ml de paclitaxel) a concentrado (20 mg/ml de paclitaxel), incluyendo por ejemplo de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml.

Los métodos para hacer composiciones de nanopartículas son conocidos en la técnica. Por ejemplo, las nanopartículas que contienen taxanos (tal como paclitaxel) y proteína vehículo (tal como albúmina), se pueden

preparar en condiciones de fuerzas de cizalladura alta (p. ej., tratamiento con ultrasonidos, homogeneización a alta presión, o similares). Estos métodos se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n° 5.916.596; 6.506.405; y 6.537.579 y también en la publicación de patente de EE.UU. n° 2005/0004002A1.

Brevemente, el taxano (tal como docetaxel) se disuelve en un disolvente orgánico, y la disolución se puede añadir a una disolución de albúmina de suero humano. La mezcla se somete a homogeneización a alta presión. Después el disolvente orgánico se puede separar por evaporación. La dispersión obtenida se puede además liofilizar. 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 y cloroformo/etanol (por ejemplo con una relación de 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:a).

Otros componentes en las composiciones de nanopartículas

Las nanopartículas descritas en la presente memoria pueden estar presentes en la composición que incluye otros agentes, excipientes o estabilizantes. Por ejemplo, para aumentar la estabilidad aumentando el potencial zeta negativo de las nanopartículas, se pueden añadir determinados componentes con carga negativa. Dichos componentes con carga negativa incluyen, pero no se limitan a sales biliares de los ácidos biliares que consisten en ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido deshdrocólico y otros; fosfolípidos incluyendo lecitina (yema de huevo) basada en fosfolípidos que incluyen las siguientes fosfatidilcolinas: palmitoiloleoilfosfatidilcolina, palmitoil-linoleoilfosfatidilcolina, estearoil-linoleoilfosfatidilcolina, estearoiloleoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidilfosfatidilcolina, y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos, que incluyen L- α -dimiristilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), y otros compuestos relacionados. Los tensioactivos o emulsionantes con carga negativa también son adecuados como aditivos, p. ej., colesteril-sulfato sódico y similares.

En algunas variaciones, la composición es adecuada para administrar a un ser humano. En algunas variaciones, la composición es adecuada para la administración a un mamífero tal como, en el contexto veterinario, mascotas domésticas y animales agrícolas. Hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición de nanopartículas (véase, p. ej. las patentes de EE.UU. n° 5.916.596 y 6.096.331). Las siguientes formulaciones y métodos son simplemente de ejemplo y no son de ninguna manera limitantes. Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en (a) disoluciones líquidas, tal como una cantidad eficaz del compuesto disuelto en diluyentes, tales como agua, disolución salina, o zumo de naranja, (b) cápsulas, sobres o comprimidos, que contiene cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, en forma de sólidos o gránulos, (c) suspensiones en un líquido adecuado, y (d) emulsiones adecuadas. Las formas de 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 sódica, talco, estearato magnésico, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes de tamponamiento, agentes humectantes, conservantes, agentes de sabor, y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastillas pueden comprender el principio activo en un aroma, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, así como pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga, emulsiones, geles y similares, que contienen, además del principio activo, excipientes como son conocidos en la técnica.

Los ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, disolución salina, jarabe, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato magnésico y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir además agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes de sabor.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles isotónicas, acuosas o no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos para hacer la formulación compatible con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes sellados de una dosis o de múltiples dosis, tales como a ampollas y viales, y se pueden almacenar en un estado liofilizado que requiere solo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de usar. Las disoluciones y suspensiones para inyecciones extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente. Se prefieren las formulaciones inyectables.

En algunas variaciones, la composición se formula para tener un intervalo de pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9,0, incluyendo por ejemplo 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. En algunas variaciones, el pH de la composición se formula a no menos de aproximadamente 6, incluyendo por ejemplo no menos de aproximadamente cualquiera de 6,5, 7 u 8 (tal como aproximadamente 8). La composición también se puede hacer que sea isotónica con la sangre por la adición de un modificador de la

tonicidad adecuado, tal como glicerol.

Kits (solo por referencia)

En la presente memoria también se describen kits para usar en los métodos descritos. Los kits de la invención incluyen uno o más recipientes que comprenden composiciones de nanopartículas que contienen taxano (o formas de dosificación unitaria y/o artículos de fabricación) y/o un agente quimioterapéutico, y en algunas variaciones, comprenden además instrucciones para el uso de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria. El kit puede comprender además una descripción de la selección de un individuo adecuado o tratamiento. Las instrucciones suministradas en los kits de la invención típicamente están escritas en una etiqueta o inserto del envase (p. ej., una hoja de papel incluida en el kit), pero también son aceptables instrucciones legibles con máquina (p. ej., instrucciones en un disco de almacenamiento magnético u óptico).

En algunas variaciones, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo (tal como albúmina), b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico, y c) instrucciones para administrar las nanopartículas y los agentes quimioterapéuticos de forma simultánea y/o secuencial, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer). En algunas variaciones, el taxano es cualquiera de paclitaxel, docetaxel, y ortataxel. En algunas variaciones, el kit comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad eficaz de al menos otro agente quimioterapéutico, y c) instrucciones para administrar las nanopartículas y los agentes quimioterapéuticos de forma simultánea y/o secuencial, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer).

En algunas variaciones, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehículo (tal como albúmina), b) una composición que comprende nanopartículas que comprenden al menos otro agente quimioterapéutico y una proteína vehículo (tal como albúmina), y c) instrucciones para administrar las composiciones de nanopartículas de forma simultánea y/o secuencial, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer). En algunas variaciones, el kit comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®), b) una composición que comprende nanopartículas que comprenden al menos otro agente quimioterapéutico y una proteína vehículo (tal como albúmina), y c) instrucciones para administrar las composiciones de nanopartículas de forma simultánea y/o secuencial, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer).

Las nanopartículas y los agentes quimioterapéuticos pueden estar presentes en recipientes separados o en un solo recipiente. Se entiende que el kit puede comprender una composición o dos o más composiciones distintas, en donde una composición comprende nanopartículas y una composición comprende un agente quimioterapéutico.

Los kits descritos en la presente memoria están en un envase adecuado. El envase adecuado incluye, pero no se limita a viales, botellas, jarras, envase flexibles (p. ej., bolsas de plástico o Mylar selladas) y similares. Los kits pueden proporcionar opcionalmente componentes adicionales tales como tampones e información explicativa.

Las instrucciones relacionadas con el uso de las composiciones de nanopartículas en general incluye información sobre la dosificación, régimen de dosificación y vía de administración para el tratamiento previsto. Los recipientes pueden ser de dosis unitarias, envases a granel (p. ej. envase de múltiples dosis) o dosis en subunidades. Por ejemplo, se pueden proporcionar kits que contienen suficientes dosificaciones del taxano (tal como taxano) como se describe en la presente memoria, para proporcionar el tratamiento eficaz de un individuo durante un periodo prolongado, tal como cualquiera de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses o más. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias del taxano y composiciones farmacéuticas e instrucciones para usar y envasado en cantidades suficientes para almacenar y usar en farmacias, por ejemplo, farmacias hospitalarias y farmacias de compuestos.

La invención ahora se describirá con más detalle por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1. Respuesta mejorada y toxicidades reducidas para Abraxane® comparado con Taxol® en un estudio en fase III de Abraxane® dado cada 3 semanas (solo por referencia)

Incidencia significativamente reducida de neutropenia e hipersensibilidad, ausencia de requisito de premedicación con esteroides, duración más corta de la neuropatía, tiempo de infusión más corto y dosis más alta.

ABI-007 (Abraxane®), el primer paclitaxel unido a albúmina biológicamente interactivo en una forma de nanopartícula, exento de cualquier disolventes, se comparó con el paclitaxel basado en Cremophor® (Taxol®) en individuos con cáncer de mama metastásico (MBC). Este estudio en fase III se llevó a cabo para confirmar los estudios preclínicos que demostraban la eficacia superior y toxicidad reducida de ABI-007 cuando se comparaba con Taxol®. Los individuos se asignaron aleatoriamente a ciclos de 3 semanas de ABI-007 260 mg/m² (iv) a lo largo de 30 minutos sin premedicación (n = 229) o Taxol® 175 mg/m² IV a lo largo de 3 h con premedicación (n = 225). ABI-

007 demostró tasas de respuesta significativamente más altas comparado con el Taxol® (33% frente a 19%; $p = 0,001$) y tiempo significativamente más prolongado para el avance tumoral (23,0 frente a 16,9 semanas; HR = 0,75; $p = 0,006$). Había una tendencia para una supervivencia general más prolongada en individuos que recibieron ABI-007 (65,0 frente a 55,7 semanas; $p = 0,374$). En un análisis no planificado, ABI-007 mejoró la supervivencia en individuos que recibían tratamiento como terapia de segunda línea o superior (56,4 frente a 46,7 semanas; HR = 0,73; $p = 0,024$). La incidencia de la neutropenia de grado 4 era significativamente menor en el grupo de ABI-007 (9% frente a 22%; $p < 0,001$) a pesar de una dosis de paclitaxel 49% más alta. La neuropatía sensorial de grado 3 era más común en el grupo de ABI-007 que en el grupo de Taxol® (10% frente a 2%; $p < 0,001$) pero se trataba fácilmente y mejoraba más rápidamente (mediana, 22 días) que para el Taxol® (mediana, 73 días). No se produjeron reacciones de hipersensibilidad graves (grado 3 ó 4) relacionadas con el tratamiento en ninguno de los individuos en el grupo de ABI-007 a pesar de la ausencia de premedicación y tiempo de administración más corto. En cambio, se produjeron reacciones de hipersensibilidad de grado 3 en el grupo del Taxol® a pesar de la premedicación convencional (dolor en el pecho: 2 individuos; reacción alérgica: 3 individuos). Por protocolo, no se administraron corticosteroides ni antihistaminas de forma rutinaria a los individuos en el grupo de ABI-007; sin embargo, se administró premedicación para la emesis, mialgia/artralgia o anorexia en 18 individuos (8%) en el grupo de ABI-007 en el 2% de los ciclos de tratamiento, mientras que 224 individuos (>99%) en el grupo de Taxol® recibieron premedicación el 95% de los ciclos. El único valor químico clínico que era notablemente diferente entre los 2 brazos de tratamiento era niveles de glucosa en el suero más altos en los individuos tratados con Taxol®, que también tenía una incidencia más alta de hiperglicemia reseñado como un AE (efectos adversos) (15 [7%] frente a 3 [1%]; $p = 0,003$). En general, ABI-007 demostró una eficacia más alta y un perfil de seguridad favorable comparado con el Taxol® en esta población individual. El índice terapéutico mejorado y la eliminación de la premedicación con esteroides necesaria para los taxanos basados en disolvente hace de este paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas un importante avance en el tratamiento del MBC.

Ejemplo 2. Abraxane® semanal en individuos con cáncer de mama metastásico refractario a taxano (solo por referencia)

Un estudio clínico en fase II reciente mostró que la administración semanal de Abraxane® (nanopartícula de paclitaxel unido a albúmina) con una dosis de 125 mg/m² producía el control de la enfermedad a largo plazo en individuos con cáncer de mama metastásico cuya enfermedad había avanzado mientras se trataban con Taxol® o Taxotere® (es decir, individuos que son refractarios al taxano).

Se cree que Abraxane® representa la primera composición biológicamente interactiva que explota la ruta mediada por receptor (gp60) encontrada que es integral para lograr concentraciones tumorales intracelulares altas del principio activo, paclitaxel. El estudio en fase II incluía 75 individuos con cáncer de mama metastásico refractario a taxano. Abraxane® se administró semanalmente mediante una infusión de 30 min de 125 mg/m² sin premedicación de esteroide/antihistamina o profilaxis de G-CSF. Los individuos recibieron 3 dosis semanales seguido de 1 semana de descanso, repetido cada 28 días. A diferencia del Taxol® o Taxotere®, que contienen detergentes que pueden inhibir la absorción de tumor, el mecanismo de acción del paclitaxel en nanopartículas unido a albúmina puede dar mejores resultados, en especial en esta población de individuos difícil de tratar.

Específicamente, los datos mostraron que a pesar de esta dosis semanal alta de 125 mg/m² en esta población de individuos con pretratamiento alto y expuestos previamente a taxano, solo 3 de 75 individuos (4%) tuvieron que interrumpir Abraxane® debido a neuropatía periférica. Además, de los que experimentaron neuropatía periférica de grado 3, el 80% típicamente pudo reanudar el tratamiento después de un retraso de solo 1 ó 2 semanas y continuó recibiendo Abraxane® con una dosis reducida, durante una media de 4 meses adicionales. Esta mejora rápida estaba de acuerdo con la observación de los autores de la invención del ensayo en fase III, de que la neuropatía periférica inducida por paclitaxel solo (es decir, sin Cromophor®) mejora rápidamente comparado con la inducida por Taxol®. Estas experiencias en el ensayo clínico con Abraxane® proporcionan la primera oportunidad clínica para evaluar los efectos del propio agente quimioterapéutico, paclitaxel, separado de los efectos de los disolventes. Basándose en la experiencia la fase II y III, los datos ahora sugieren que la neuropatía periférica de Abraxane® no es comparable con la neuropatía periférica del tratamiento con Taxol® o Taxotere®, Abraxis Oncology recientemente completó un estudio de 200 oncólogos a los que se preguntó cuánto tiempo pensaban que tardaba la neuropatía periférica inducida por Taxol® en mejorar y/o desaparecer: se informó de 25% "7-12 meses" y otro 23% "no desapareció nunca"; para el Taxotere® los porcentajes respectivos eran 29% y 7%. Estos datos estaban de acuerdo con las declaraciones en los insertos del envase de Taxotere® y Taxol®.

El análisis de los datos de la fase II demostraron que Abraxane® era activo en esta población de individuos de mal pronóstico (87% de enfermedad visceral (pulmón e hígado), 69% >3 sitios metastásicos, 88% de crecimiento tumoral durante el tratamiento con taxanos), de individuos refractarios al taxano con cáncer de mama metastásico. Las observaciones incluían un 44% de control de la enfermedad con Taxotere® - individuos refractarios y 39% de control de la enfermedad con Taxol® - individuos refractarios. De estos individuos cuya enfermedad avanzaba mientras estaban en tratamiento con Taxotere® solo en el tratamiento metastásico (n=27) se observó una tasa de respuesta de 19% después de recibir Abraxane® semanalmente. De estos individuos cuya enfermedad avanzó con Taxol® solo en el tratamiento metastásico (n=23), se observó una tasa de respuesta de 13% después de recibir Abraxane® semanalmente.

Se encontró que Abraxane® era bien tolerado cuando se administraba semanalmente a lo largo de 30 min sin profilaxis con esteroideos o G-CSF: neutropenia de grado 4 = 3% (sin G-CSF); anemia de grado 4 = 1%; no había reacciones de hipersensibilidad graves (a pesar de la ausencia de premedicación). En esta población de individuos fuertemente tratados previamente, 75% de los individuos se trataron con la dosis alta completa de 125 mg/m² de Abraxane® semanalmente, sin reducción de dosis debido a toxicidades/sucesos adversos. De los individuos que desarrollaron neuropatía sensorial de grado 3, 77% pudieron reanudar Abraxane® con una dosis reducida (75-100 mg/m²) y recibieron una media de 12,2 (intervalo, 1-28) dosis adicionales de Abraxane®. Es importante destacar que de estos individuos que reanudaron Abraxane®, 80% (8 de 10) pudieron reanudar el fármaco en los siguientes 14 días después de la mejora de la neuropatía de grado 1 ó 2. Estos resultados apoyan las observaciones en el ensayo en fase III central de 260 mg/m² de Abraxane® administrado cada 3 semanas, en el que también se observó la rápida mejora de la neuropatía (mediana de 22 días). Considerados juntos, estos dos ensayos clínicos sugieren que cuando el paclitaxel se da solo, parece que la neuropatía que se produce es más corta y más fácil de manejar.

Abraxane® usa la ruta basada en el receptor gp60 en las células endoteliales de los microvasos para transportar el complejo de albúmina-paclitaxel fuera del vaso sanguíneo y dentro del intersticio del tumor, y se ha mostrado que el Taxol® no era transportado por este mecanismo. Además, una proteína de unión a la albúmina, SPARC, era expresada en exceso en los tumores de mama y pudo tener una función en la mayor acumulación intratumoral de Abraxane®. El mecanismo propuesto sugería que una vez en el intersticio tumoral, el complejo de albúmina-paclitaxel se uniría a SPARC que estaba presente en la superficie de la célula tumoral y sería rápidamente internalizado en la célula tumoral por un mecanismo no lisosomal.

Además, los tensioactivos/disolventes usados habitualmente en formulaciones de taxano actuales tales como Cremophor®, Tween® 80 y TPGS, inhiben fuertemente la unión del paclitaxel a la albúmina limitando así el transporte transendotelial. Datos adicionales presentados mostraron una eficacia estadísticamente mejorada del Abraxane® frente al Taxotere® en el xenoinjerto de carcinoma de mama mamario MX-1 con la misma dosis.

Como conclusión, 75% de los individuos se trataron con la dosis alta completa sin reducciones de dosis. Los datos indican la mejora rápida de la neuropatía periférica cuando la nanopartícula de paclitaxel unido a albúmina se administra sola, sin el disolvente Cremophor®. Datos adicionales proporcionan pruebas de que el mecanismo de acción puede tener una función importante en la potenciación de los resultados individuales.

Ejemplo 3. Abraxane® (ABI-007) actúa de forma sinérgica con péptidos proapoptóticos antiangiogénicos dirigidos (HKP) en xenoinjertos de tumor humano MDA-MB-435 (solo por referencia)

La actividad antiangiogénica de péptidos proapoptóticos sintéticos pequeños compuestos de dos dominios funcionales, uno que se dirige a receptores de CD13 (aminopeptidasa N) en microvasos tumorales y el otro que altera la membrana mitocondrial después de internalización, se han descrito previamente. Véase, *Nat Med.* 1999 Sep; 5(9): 1032-8. Se encontró que una segunda generación de péptido dimérico, CNGRC-GG-d(KLAKLAK)₂, denominado HKP (*Hunter Killer Peptide*) tenía actividad antitumoral mejorada. Puesto que los agentes antiangiogénicos tales como Avastin® presentan sinergia en combinación con agentes citotóxicos tales como 5-fluorouracilo, los autores de la invención evaluaron la combinación del HKP antiangiogénico con Abraxane® (ABI-007), un paclitaxel con albúmina en nanopartículas que es transportado por el receptor de gp60 en el endotelio vascular (Desai, SABCS 2003), en xenoinjertos de tumor de mama humano MDA-MB-435.

Métodos: los xenoinjertos de tumor humano MDA-MB-435 se establecieron con un volumen tumoral medio de 100 mm³, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en grupos de 12-13 animales y se trataron con HKP, Abraxane® o HKP y Abraxane®. HKP se suministró por i.v. (250 ug), una vez por semana, durante 16 semanas. Abraxane® se administró por i.v., diariamente durante 5 días con 10 mg/kg/día solo durante la primera semana de tratamiento. La dosis de Abraxane® usada era sustancialmente inferior a su DMT (30 mg/kg/día, cada día x 5) para prevenir la remisión completa del tumor de modo que se pudiera ver el efecto del HKP.

Resultados: A las 19 semanas de tratamiento, el volumen tumoral había disminuido significativamente entre el grupo de referencia (10,298 mm³ ± 2,570) y HKP (4,372 mm³ ± 2,470; p < 0,05 frente al testigo) o ABI-007 (3,909 mm³ ± 506; p < 0,01 frente al testigo). La combinación de ABI-007 y HKP redujo significativamente el volumen tumoral con cualquiera de las terapias (411 mm³ ± 386; p < 0,01 frente a monoterapia con Abraxane® o monoterapia con HKP). Los tratamientos eran bien tolerados.

Conclusión: La combinación de Abraxane® (ABI-007), un paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas, con el péptido dimérico antiangiogénico director vascular HKP (CNGRC-GG-d(KLAKLAK)₂) contra el xenoinjerto de tumor de mama MDA-MB-435 mostró una reducción significativa del volumen tumoral comparado con la monoterapia de cualquiera de los agentes solos. Los resultados de los autores de la invención sugieren que la combinación de Abraxane® con agentes antiangiogénicos tales como HKP o quizás Avastin®, puede ser beneficiosa.

Ejemplo 4. Terapia metronómica con ABI-007: actividad antiangiogénica y antitumoral de una nanopartícula de paclitaxel unido a albúmina (solo por referencia)

Ejemplo 4a

Métodos: La actividad antiangiogénica de ABI-007 se evaluó por el anillo aórtico de rata, proliferación de células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) y ensayos de formación de tubo. La dosis óptima de ABI-007 para la terapia metronómica se determinó midiendo los niveles de progenitores endoteliales en la circulación (CEP) en sangre periférica de ratones Balb/c que no llevan tumor (n=5/grupo; dosificación: 1-30 mg/kg, i.p., diario x 7) por citometría de flujo (Shaked et al., *Cáncer Cell*, 7:101-111 (2005)). Posteriormente, se evaluaron los efectos antitumorales de ABI-007 y Taxol® metronómico (diario; i.p.) y con la DMT (diario x 5, 1 ciclo; i.v.) y se compararon con ratones SCID que llevaban xenoinjertos de cáncer de mama MDA-MD-231 y próstata PC3 humanos.

Resultados: ABI-007 5 nM inhibió significativamente ($p < 0,05$) el crecimiento de microvasos aórticos de rata, la proliferación de células endoteliales humanas y la formación de tubo en 53%, 24% y 75%, respectivamente. Se observó que la dosis óptima de ABI-007 para la terapia metronómica era 6-10 mg/kg basado en las mediciones de CEP. ABI-007 metronómico (6 mg/kg) pero no Taxol® (1,3 mg/kg) suprimió significativamente ($p < 0,05$) el crecimiento tumoral en ambos modelos de xenoinjerto. Ni ABI-007 ni Taxol® administrados de forma metronómica indujeron ninguna pérdida de peso. Aunque ABI-007 en la DMT (30 mg/kg) inhibía el crecimiento tumoral de forma más eficaz que el Taxol® con DMT (13 mg/kg), se observó una pérdida de peso significativa con el primero. Es interesante que el efecto antitumoral de ABI-007 metronómico se acercaba al del Taxol® con DMT.

Conclusión: ABI-007 presenta una actividad antiangiogénica y antitumoral potente cuando se usaba en un régimen metronómico.

Ejemplo 4b

Ensayo de anillo aórtico de rata. Se recubrieron placas de cultivo tisular de 12 pocillos con Matrigel (Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA) y se dejaron gelificar durante 30 min a 37°C y 5% de CO₂. Se extirparon las aortas torácicas de ratas Sprague-Dawley macho de 8 a 10 semanas de edad, se cortaron en cortes transversales de 1 mm de largo, se pusieron en pocillos recubiertos con Matrigel y se cubrieron con Matrigel adicional. Después de asentarse la segunda capa de Matrigel, los anillos se cubrieron con EGM-II y se incubaron durante la noche a 37°C y 5% de CO₂. EGM-II consiste en medio basal de células endoteliales (EBM-II; Cambrex, Walkersville, MD) más factores de crecimiento endoteliales proporcionados como el EGM-II Bulletkit (Cambrex). Posteriormente, el medio de cultivo se cambió a EBM-II complementado con FBS al 2%, anfotericina B 0,25 µg/ml y gentamicina 10 µg/ml. Los anillos aórticos se trataron con EBM-II que contenía el vehículo (disolución salina/albúmina al 0,9%), carboxiamidotriazol (CAI; 12 µg/ml) o ABI-007 (paclitaxel 0,05-10 nM) durante 4 días y se fotografió el quinto día. El CAI, un agente antiangiogénico conocido, se usó con una concentración mayor que la clínicamente disponible como un testigo positivo. Los experimentos se repitieron 4 veces usando aortas de 4 ratas diferentes. El área de brote angiogénico descrito en píxeles cuadrados, se cuantificó usando Adobe Photoshop 6.0.

Como se muestra en la figura 1A, ABI-007 inhibió significativamente el crecimiento de microvasos aórticos de rata de una forma dependiente de la concentración con respecto al testigo con vehículo, alcanzando la significación estadística ($p < 0,05$) con 5 nM (53% de inhibición) y 10 nM (68% de inhibición). La cantidad de albúmina presente en cada concentración de ABI-007 solo no inhibió la angiogénesis.

Ensayo de proliferación de células endoteliales. Las células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC; Cambrex) se mantuvieron en EGM-II a 37°C y 5% de CO₂. Las HUVEC se sembraron en placas de 12 pocillos con una densidad de 30.000 células/pocillo y se dejaron unir durante la noche. Después se espiró el medio de cultivo, y se añadió medio de cultivo de nueva aportación que contenía vehículo (disolución salina/albúmina al 0,9%) o ABI-007 (paclitaxel 0,05-10 nM) a cada pocillo. Después de 48 h, las células se tripsinizaron y se contaron con un contador Coulter Z1 (Coulter Corp., Hialeah, FL). Todos los experimentos se repitieron 3 veces.

Como se muestra en la figura 1B, la proliferación de células endoteliales humanas fue inhibida significativamente por ABI-007 5 nM y 10 nM en 36% y 41%, respectivamente.

Ensayo de formación de tubo de células endoteliales. Cámaras de portaobjetos de 8 pocillos se recubrieron con Matrigel y se dejaron gelificar a 37°C y 5% de CO₂ durante 30 min. Después se sembraron las HUVEC con 30.000 células/pocillo en EGM-II que contenía vehículo (disolución salina/albúmina al 0,9%) o ABI-007 (paclitaxel 0,05-10 nM) y se incubaron a 37°C y 5% de CO₂ durante 16 h. Después de la incubación, los portaobjetos se lavaron con PBS, se fijaron con metanol al 100% durante 10 s, y se tiñeron con disolución DiffQuick II (Dade Behring Inc., Newark, DE) durante 2 min. Para analizar la formación de tubo, cada pocillo se fotografió digitalmente con un objetivo de 2,5x. Se estableció un nivel umbral para ocultar los tubos teñidos. El área correspondiente se midió como el número de píxeles usando el software MetaMorph (Universal Imaging, Downingtown, PA). Los experimentos se repitieron 3 veces.

Como se muestra en la figura 1C, ABI-007 bloqueó la formación de tubo en 75% tanto con 5 NM como 10 nM.

Determinación de la dosis biológica óptima in vivo de ABI-007 midiendo las células endoteliales en la circulación CEC y progenitores endoteliales en la circulación (CEP). Se asignaron aleatoriamente ratones hembra Balb/cJ de 6 a 8 semanas de edad en los siguientes grupos de 8 (n=5 cada uno): no tratado, tratado con inyecciones i.p. de bolo del vehículo fármaco (disolución salina/albúmina al 0,9%) o ABI-007 con 1, 3, 6, 10, 15 ó 30 mg/kg de paclitaxel diarios durante 7 días. Al final del periodo de tratamiento, se extrajeron muestras de sangre por punción cardíaca y

se recogieron en tubos vacutainer que contenían EDTA (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Se contaron las CEC y CEP usando citometría de flujo de cuatro colores. Se usaron los anticuerpos monoclonales específicos para CD45 para excluir las células hematopoyéticas CD45+. Las CEC y su subconjunto de CEP se representaron usando marcadores endoteliales murinos quinasa de hígado fetal 1/receptor 2 de VEGF (flk-1/VEGFR2), CD13, y CD117 (BD Pharmingen, San Diego, CA). Se llevó a cabo tinción nuclear (Procount; BD Biosciences, San Jose, CA) para excluir la posibilidad de plaquetas o desechos celulares que interfieran con la precisión del recuento de CEC y CEP. Después de la lisis de los glóbulos rojos, las suspensiones celulares se evaluaron por FACSCalibur (BD Biosciences) usando puertas de análisis diseñadas para excluir células muertas, plaquetas y desechos. Se obtuvieron al menos 100.000 sucesos/muestra con el fin de analizar el porcentaje de CEC y CEP. Después se calculó el número absoluto de CEC y CEP como el porcentaje de todos los sucesos recogidos en las puertas de recuento de CEC y CEP multiplicado por el recuento total de leucocitos. Los porcentajes de células teñidas se determinaron y se compararon con los testigos negativos adecuados. La tinción positiva se definió como mayor que la tinción de fondo no específica. Se usó 7-aminoactinomicina D (7AAD) para contar las células viables frente a las apoptóticas y muertas.

La figura 2 muestra que ABI-007 administrado por vía i.p. diariamente durante 7 días con 3, 10-30 mg/kg disminuyó significativamente los niveles de CEP en ratones Balb/cJ que no llevan tumor. Sin embargo, ABI-007 con 10-30 mg/kg se asoció con una reducción significativa del recuento de leucocitos indicativo de toxicidad. Aunque la reducción de los niveles de CEP por ABI-007 6 mg/kg no alcanzó significación estadística, la disminución de leucocitos no era evidente. Por lo tanto, se concluyó que la dosis biológica óptima in vivo para el ABI-007 metronómico era 3-10 mg/kg. En un estudio, el Taxol® metronómico con 1,3, 3, 6 ó 13 mg/kg dados por vía i.p. diariamente durante 7 días, no redujo significativamente los niveles de CEP viables, mientras que el Taxol® metronómico con 30 mg/kg o mayor produjo toxicidad grave y finalmente mortalidad en ratones. Se había descrito previamente que la administración de Taxol® con dosis usadas normalmente en clínica producían el atrapamiento del paclitaxel en micelas de Cremophor® EL en la cavidad peritoneal y por consiguiente, concentración de paclitaxel en el plasma insignificante (Gelderblom et al., *Clin. Cancer Res.* 8:1237-41 (2002)). Esto explicaría por qué dosis de Taxol® metronómico (1,3, 3, 6, y 13 mg/kg) que no producían la muerte no podían cambiar los niveles de CEP viables. En este caso, la administración i.p. de Taxol® metronómico de 1,3 mg/kg no sería diferente de la de 13 mg/kg. Por lo tanto, se seleccionó la dosis más baja, 1,3 mg/kg, para minimizar la cantidad de Cremophor® EL por administración de paclitaxel para posteriores experimentos.

Efectos antitumorales de ABI-007 metronómico y con DMT comparados con Taxol® metronómico y con DMT. La línea de células de cáncer de próstata humanas PC3 y la línea de células de cáncer humanas MDA-MD-231 se obtuvieron de la American Type Culture Collection (Manassas, VA). Las células PC3 (5×10^6) se inyectaron por vía s.c. en ratones SCID macho de 6 a 8 semanas de edad, mientras que las células MDA-MB-231 (2×10^6) se implantaron de forma ortotópica en la almohadilla de grasa mamaria de ratones SCID hembra. Cuando el volumen tumoral primario alcanzó aproximadamente 150-200 mm³, los animales se dividieron aleatoriamente en 8 grupos (n=5-10/grupo). Cada grupo se trató con testigo con vehículo disolución salina/albumina al 0,9%, testigo con vehículo Cremophor® EL, Taxol® metronómico (1,3 mg/kg, i.p., diario), ABI-007 metronómico (3, 6 ó 10 mg/kg de paclitaxel, i.p., diario), Taxol® con DMT (13 mg/kg, i.p., diario x 5, 1 ciclo) o ABI-007 con DMT (30 mg/kg de paclitaxel, i.v., diario x 5, 1 ciclo). Se midieron los diámetros tumorales perpendiculares con un calibre una vez por semana y se calcularon sus volúmenes. Al final del periodo de tratamiento, se extrajeron muestras de sangre por punción cardíaca de los ratones en todos los grupos. Las CEC y CEP se contaron como se describe en la presente memoria.

ABI-007 metronómico (3, 6 y 10 mg/kg) pero no el Taxol® (1,3 mg/kg) administrado por vía i.p. diariamente durante 4 semanas, inhibió significativamente ($p < 0,05$) el crecimiento de tumores tanto MDA-MB-231 como PC3 (Fig. 3A y Fig. 3B). Ni ABI-007 ni Taxol® administrados de forma metronómica indujeron ninguna pérdida de peso (Fig. 3C y Fig. 3D). Aunque ABI-007 con DMT (30 mg/kg) inhibía el crecimiento tumoral de forma más eficaz que el Taxol® con DMT (13 mg/kg), se observó una pérdida de peso significativa con el primero, indicando toxicidad. Además, 2 de los 5 ratones tratados con la DMT de ABI-007 presentaron signos de parálisis en una extremidad 6 días después de la última dosis del fármaco. La parálisis era transitoria y se resolvió en el plazo de 24-48 h. Es interesante que el efecto de ABI-007 metronómico con 6 mg/kg se aproximaba al del Taxol® con DMT en el modelo de xenoinjerto de MDA-MB-231 (Fig. 3 A). El aumento de la dosis del ABI-007 metronómico a 10 mg/kg no parecía conferir una inhibición del crecimiento tumoral más pronunciada. En cambio, ABI-007 metronómico produjo una respuesta antitumoral mayor con 10 mg/kg que con 3 y 6 mg/kg en los xenoinjertos de PC3 (Fig. 3B).

ABI-007 metronómico disminuyó significativamente los niveles de CEP viables de una forma dependiente de la dosis en tumores que llevaban MDA-MB-231 (Fig. 4 A). Los niveles de CEP viables también presentaron una reducción dependiente de la dosis en respuesta a ABI-007 metronómico en ratones que llevaban tumores PC3, pero alcanzó significación estadística solo con 10 mg/kg (Fig. 4B). Los niveles de CEP no se alteraron con el Taxol® metronómico en ambos modelos de xenoinjerto (Fig. 4A y 4B).

Se estudiaron los efectos de ABI-007 metronómico y con DMT y de Taxol® metronómico y con DMT en la densidad de microvasos intratumorales. Secciones de 5 µm de grosor obtenidas de tumores MDA-MB-231 y PC3 congelados, se tiñeron con HyE para el examen histológico por métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica. Para la detección de los microvasos, las secciones se tiñeron con un anticuerpo de rata anti-CD31/PECAM-1 de

ratón (1:1000, BD Pharmingen) seguido de un anticuerpo secundario de cabra anti-ratón conjugado con rojo Texas (1:200, Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc., West Grove, PA). Un microvaso solo se definió como un grupo discreto o célula sola con tinción positiva para CD31/PECAM-1d, y la presencia de un lumen no era necesaria para la puntuación como un microvaso. La MVD para cada tumor se expresó como el recuento medio de los tres campos más densamente teñidos identificados con un objetivo 20x en un sistema de generación de imágenes por microscopio de fluorescencia Zeiss AxioVision 3.0. Se analizaron de 4 a 5 tumores diferentes por cada grupo de referencia con vehículo o de tratamiento.

En tumores MDA-MB-231 el ABI-007 metronómico de 6 y 10 mg/kg así como la DMT de ABI-007 parecían reducir la densidad de microvasos (MVD) ligeramente aunque no se alcanzó la significación estadística (Fig. 5A). En los tumores PC3, el ABI-007 metronómico de 3 y 10 mg/kg parecía que disminuía la MVD pero sin alcanzar la significación estadística (Fig. 5A). Es interesante que existía una correlación significativa entre la MVD y el nivel de CEP viables en el modelo de MDA-MB-231 (Fig. 5B; $r=0,76$, $P=0,04$) pero no en el de PC3 (Fig. 5C; $r=-0,071$, $P=0,88$).

Se llevó a cabo la evaluación de la angiogénesis in vivo. Se llevó a cabo un ensayo de perfusión con tapón de Matrigel con modificaciones poco importante de los métodos conocidos por el experto en la técnica. Brevemente, se inyectaron 0,5 ml de Matrigel complementados con 500 ng/ml de factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF; R&D Systems Inc., Minneapolis, MN) por vía s.c. el día 0 en los costados de ratones Balb/cJ hembra de 10 semanas de edad. El día 3, los animales se asignaron aleatoriamente a 8 grupos ($n = 5$ cada uno). Cada grupo se trató con testigo con vehículo de disolución salina/albúmina al 0,9%, testigo con vehículo Cremophor® EL, Taxol® metronómico (1,3 mg/kg, i.p., diario), ABI-007 metronómico (3, 6 ó 10 mg/kg de paclitaxel, i.p., diario), Taxol® con DMT (13 mg/kg, i.v., diario x 5) o ABI-007 con DMT (30 mg/kg de paclitaxel, i.v, diario x 5). Como testigo negativo se inyectó a 5 ratones Balb/cJ hembra adicionales de edad similar solo Matrigel. El día 10, se inyectó a todos los animales por vía i.v. 0,2 ml de FITC-dextrano 25 mg/ml (Sigma, St. Louis, MO). Posteriormente se recogieron las muestras de plasma. Se retiraron los tapones de Matrigel, se incubaron con Dispase (Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA) durante la noche 37°C, y después se homogeneizaron. Las lecturas de la fluorescencia se obtuvieron usando un lector de placa de fluorescencia FL600 (Biotech Instruments, Winooski, VT). La respuesta angiogénica se expresó como la relación de la fluorescencia del tapón de Matrigel a la fluorescencia del plasma.

ABI-007 metronómico de 6 y 10 mg/kg resultó disminuir la angiogénesis aunque la inhibición no alcanzó significación estadística (Fig. 6). La angiogénesis parecía no alterada por ABI-007 metronómico de 3 mg/kg, ABI-007 con DMT, Taxol® metronómico y con DMT con respecto a los respectivos testigos con vehículo (Fig. 6). Estas observaciones eran similares a los resultados de MVD intratumoral descritas en la presente memoria.

Ejemplo 5. Nab-5109, una nanopartícula de IDN5109 unido a albúmina (nab-5109) muestra una eficacia mejorada y menor toxicidad frente a la formulación de Tween® (Tween®-5109, Ortataxel) (solo por referencia)

Métodos: La nanopartícula de nab-5109 se preparó usando la tecnología *nab* y se caracterizó por dispersión con luz láser. Nab-5109 y Tween-5109 se ensayaron contra xenoinjerto de carcinoma de colon humano Pgp+ DLD-1 (que se sabe que es resistente frente a paclitaxel y docetaxel - Vredenburg et al, *JNCI* 93: 1234-1245, 2001) en ratones atímicos ($n=5$ /grupo) con dosis de 50 mg/kg (Tween®-5109, previamente mostrado como DMT) y 75 mg/kg (nab-5109) dado cada 3 días x 4, i.v. También se usaron grupos de referencia de PBS y albúmina de suero humana (HSA).

Resultados: Nab-5109 dio nanopartículas con tamaño medio, $Z_{ave}=119$ nm y potencial Zeta = -32,7 mV. Nab-5109 se liofilizó hasta un polvo seco que se dispersó fácilmente en disolución salina. In vivo, había significativamente más pérdida de peso (ANOVA, $p<0,001$) en los animales que llevaban tumor con Tween®-5109 (50 mg/kg, 8,8% de pérdida de peso) que con nab-5109 (75 mg/kg, 3,4% de pérdida de peso) indicando una toxicidad sustancialmente menor de nab-5109 a pesar de la dosis 50% mayor. Había supresión tumoral significativa por nab-5109 y Tween®-5109 (ANOVA, $p<0,0001$ frente a testigos) con retrasos del crecimiento tumoral de 36 y 28 días respectivamente para nab-5109 (75 mg/kg) y Tween®-5109 (50 mg/kg). Nab-5109 era más eficaz que Tween®-5109 (ANOVA, $p=0,0001$) en la supresión del crecimiento tumoral. No había diferencias entre el grupo de referencia de PBS y HSA en términos de toxicidad y eficacia.

Conclusión: la nanopartícula con albúmina unida, nab-5109 se preparó con éxito y se podía dar con una dosis 50% más alta que Tween®-5109 con menor toxicidad a pesar de la dosis más alta. A esta dosis más alta, 75 mg/kg (cada 3 días x 4), nab-5109 mostró una eficacia significativamente mejorada en el xenoinjerto de colon humano Pgp+ DLD-1 comparado con Tween®-5109.

Ejemplo 6. Nanopartículas de tiocolchicinas diméricas unidas de albúmina (*nab*) nab-5404, nab-5800 y nab-5801: una evaluación comparativa de la actividad antitumoral frente a Abraxane® e Irinotecán (solo por referencia)

Métodos: se prepararon nanopartículas de colchicinas usando la tecnología *nab*. La citotoxicidad se evaluó in vitro usando cultivos de carcinoma de mama MX-1 humano. La actividad antitumoral in vivo (xenoinjerto de tumor de colon HT29 humano) en ratones atímicos se comparó frente a irinotecán y Abraxane®. Los niveles de dosis para las nab-colchicinas y el irinotecán eran 20 mg/kg, 30 mg/kg, y 40 mg/kg, dadas cada 3 días x 4, i.v. Abraxane® se

administró con su DMT, 30 mg/kg, dada diariamente x 5.

Resultados: Los dímeros de tiocolchicina hidrófobos dieron nanopartículas con tamaño medio Z_{Ave} (nm) de 119, 93, y 84 para nab-5404, nab-5800, y nab-5801, respectivamente. Las suspensiones de nanopartículas se esterilizaron a través de filtros de 0,22 μ m y se liofilizaron. nab-5404 in vitro era el más potente de los 3 análogos contra MX-1 ($p \leq 0,0005$, ANOVA), (CI_{50} (ug/ml): 18, 36 y 77 para nab-5404, nab-5800 y nab-5801 respectivamente) así como contra el xenoinjerto de HT29 in vivo ($p \leq 0,0001$, ANOVA). El volumen tumoral se suprimió en 93%, 79% y 48% con nab-5404 con dosis de 40 mg/kg, 30 mg/kg, y 20 mg/kg, respectivamente. En cambio, el volumen tumoral se suprimió solo en 31%, 16% y 21% con nab-5800; y 17%, 30%, y 23% con nab-5801 con 40 mg/kg, 30 mg/kg, y 20 mg/kg, respectivamente. Nab-5404 era más eficaz que irinotecán en todos los niveles de dosis ($p \leq 0,008$, ANOVA) con los volúmenes tumorales para el irinotecán suprimidos solo en 48%, 34% y 29% con niveles de dosis de 40 mg/kg, 30 mg/kg, y 20 mg/kg, respectivamente. En comparación con el Abraxane®, nab-5404 era más activo con la dosis tóxica equivalente (DTE) basado en la misma pérdida de peso ($p < 0,0001$, ANOVA). El volumen tumoral fue suprimido en 93% por nab-5404 (40 mg/kg, cada 4 días x 3) y 80% por Abraxane® (30 mg/kg, diario x 5) con sus respectivas DTE.

Conclusiones: Se usó la tecnología nab para convertir 3 tiocolchicinas diméricas hidrófobas (IDN5404, IDN5800, IDN5801) en nanopartículas adecuadas para la administración i.v. Nab-5404 tenía una actividad antitumoral superior in vitro e in vivo comparado con nab-5800 y nab-5801. Nab-5404 era más potente que el irinotecán con la misma dosis. Con dosis tóxica equivalente, definida por la pérdida de peso, nab-5404 era más potente que el Abraxane®. Estos datos justifican una investigación adicional de nab-5404.

Ejemplo 7. Abraxane® frente a Taxotere®: una comparación preclínica de la toxicidad y eficacia (solo por referencia)

Métodos: la toxicidad de Abraxane® y Taxotere® se compararon en un estudio de búsqueda de dosis en ratones atímicos a los que se les dieron los fármacos en un régimen de cada 4 días x 3. Los niveles de dosis eran Taxotere® 7, 15, 22, 33, y 50 mg/kg y ABX 15, 30, 60, 120, y 240 mg/kg. Se comparó la actividad antitumoral del Abraxane® y Taxotere® en ratones atímicos con xenoinjertos mamarios MX-1 humanos con dosis de 15 mg/kg por semana durante 3 semanas.

Resultados: En el estudio de aumento escalonado de la dosis en ratones, la dosis máxima tolerada (DMT) de Taxotere® era 15 mg/kg y la dosis letal (DL_{100}) era 50 mg/kg. En cambio, la DMT de Abraxane® era entre 120 y 240 mg/kg y la DL_{100} era 240 mg/kg. En el estudio tumoral, Abraxane® era más eficaz que dosis iguales de Taxotere® en la inhibición del crecimiento tumoral (79,8% frente a 29,1%, $p < 0,0001$, ANOVA).

Conclusión: La nanopartícula de paclitaxel unido a albúmina (Abraxane®) era superior al Taxotere® en el modelo de tumor MX-1 cuando se ensayaron con dosis iguales. Además, la toxicidad del Abraxane® era significativamente menor que la del Taxotere®, lo que permitiría la dosificación de Abraxane® con niveles sustancialmente mayores. Estos resultados son similares al índice terapéutico potenciado de Abraxane® comparado con Taxol® y sugieren que la presencia de tensoactivos puede deteriorar el transporte, actividad antitumoral y aumento de la toxicidad de los taxanos. Están en curso estudios en modelos de tumor adicionales que comparan Abraxane® y Taxotere®.

Ejemplo 8. Nanopartícula de dímero de tiocolchicina unido a albúmina (nab-5404) con mecanismos de acción dobles sobre la tubulina y topoisomerasa-1: evaluación de la actividad in vitro e in vivo (solo por referencia)

Métodos: Se ensayó la actividad citotóxica de IDN5404 usando el carcinoma de mama MCF7-S y su variante multirresistente a fármacos, MCF7-R (pgp+). Su toxicidad también se evaluó contra el panel de la línea de células tumorales humanas NCI-60. La nanopartícula unida a albúmina nab-5404 se administró por vía i.v. usando diferentes regímenes, a ratones SCID a los que se había implantado por vía s.c. un xenoinjerto de tumor de ovario A121 humano.

Resultados: Contra las líneas celulares MCF7, el compuesto original, la colchicina, demostró inhibición del crecimiento tumoral con el valor de CI_{50} (concentración inhibidora de 50% de crecimiento) para células MCF7-S de $3,9 \pm 0,2$ nM. La variante resistente MCF7-R demostró una CI_{50} de $66 \pm 8,6$ nM, un aumento de aproximadamente 17 veces debido a la resistencia a fármacos. IDN5404, demostró mayor actividad contra ambas líneas celulares, presentando valores de CI_{50} de $1,7 \pm 0,1$ y $40 \pm 3,8$ nM, respectivamente. Estos resultados se confirmaron en el panel de la línea celular tumoral humana NCI 60 teniendo IDN5404 una CI_{50} media $< 10^{-8}$ M y > 10 veces resistencia entre las líneas celulares MCF7-S y MCF7-R. El algoritmo COMPARE identificó IDN5404 como un conector de tubulina similar a los alcaloides de la vinca, confirmando los resultados previos. In vivo contra el xenoinjerto de tumor de ovario A121, la eficacia y toxicidad de nab-5404 eran dependientes de la dosis y el régimen de dosificación. La nanopartícula nab-5404 era bien tolerada y capaz de inducir remisiones completas y curas: con 24 mg/kg administrados por vía i.v. diarios x 5, 5 de 5 ratones eran supervivientes a largo plazo (LTS) sin pruebas de tumor. Sin embargo, el aumento de la dosis a 30 mg/kg dio como resultado 5 de 5 muertes tóxicas. En un régimen de cada 3 días x 4, 30 mg/kg dieron como resultado 4 de 5 ratones LTS y con 50 mg/kg, 5 de 5 muertes tóxicas. Usando un régimen de cada 7 días x 3, 40 mg/kg dieron como resultado 3 de 5 ratones LTS y con 50 mg/kg, 4 de 4 LTS.

Conclusiones: IDN5404, un nuevo dímero de tiocolchicina con mecanismo de acción doble mostró actividad en líneas celulares que expresan pgp resistentes a cisplatino y topotecán. In vivo, la nanopartícula con albúmina unida

nab-5404 era activa contra xenoinjertos de ovario A121.

Ejemplo 9. Estudios de combinación de Abraxane® y otros agentes (solo por referencia)

Debido a las propiedades ventajosas de Abraxane® (ABX, la nanopartícula de paclitaxel unido a albúmina) indicada antes, se usó y se usa en un gran número de estudios con diferentes modos de administración y regímenes y en combinación con otros fármacos oncológicos así como tratamiento con radiación. Estos se listan a continuación:

En el cáncer de mama metastásico, estos estudios incluyen:

Ensayo en fase II aleatorizado de Abraxane® semanal en combinación con Gemcitabina en individuos con cáncer de mama metastásico negativo para HER2	ABX 125, Gem 1000 mg/m ² , D1, 8; cada 3 sem.	Para evaluar la combinación de ABX y Gemcitabina en MBC de 1ª línea.
Un estudio en fase II de dosis densa semanal de paclitaxel en nanopartículas (ABI-007), carboplatino, con Herceptin® como terapia de primera o segunda línea de cáncer de mama positivo para HER2	ABX 100 mg/m ² , Carbo AUC 2, ambos D1, 8, 15; Her 2 mg/kg (4 mg/kg en semana a) cada 4 sem. x 6	Los datos serán importantes para usar ABX en combinación con carbo y/o Herceptin®. También útiles para otras combinaciones
Semanalmente Vinorelbina y Abraxane®, con o sin G-CSF, en cáncer de mama en fase IV: un estudio en fase I-II	L1: ABX 80, Nav 15; L2: ABX 90, Nav 20; L3: ABX 100, Nav 22,5; L4: ABX 110, Nav 25; L5: ABX 125, Nav 25 semanal	Estudio multicéntrico de ABX en combinación con Navelbine® en MBC de 1ª línea
Ensayo en fase II monoterapia de Abraxane® semanal para MBC de 1ª línea (más Herceptin® en pacientes Her2+)	ABX 125 mg/m ² cada 3/4 semanas	Estudio en fase II relativamente grande de monoterapia de ABX semanal con 125 mg/m ² en MBC de 1ª línea.
Ensayo en fase I/II de Abraxane® más Doxil® para MBC más PK limitada	ABX + antraciclina	
Ensayo en fase II de 3 brazos en MBC de 1ª línea	ABX semanal (130 mg/m ²) frente a cada 2 sem. (260 mg/m ²) frente a cada 3 sem. (260 mg/m ²)	Para optimizar el régimen de monoterapia de ABX para el MBC
Ensayo en fase II de 3 brazos en MBC de 1ª línea y 2ª línea, con análisis biológicos de correlación	ABX semanal frente a ABX cada 3 sem. frente a Taxol® semanal	Ensayo aleatorizado con ABX del para obtener datos importantes: ABX semanal frente a Taxol® semanal; ABX semanal frente a ABX 3 por semana; más estudio con biomarcadores (caveolina-1 y SPARC).
Fase I/II Abraxane® + GW572016	DCT	Combinación de of ABX y GW572016 (un inhibidor doble de EGFR y uno de los agentes biológicos nuevos más prometedores para el BC).
Un estudio en fase I de aumento escalonado de la dosis de un pulso de quimiosensibilización con gefitinib oral 2 días dado antes de Abraxane® semanal en individuos con tumores sólidos avanzados	Abraxane® 100 mg/m ² semanal, 3 de 4 semanas; Gefitinib empezando con 1000 mg/d x 2 días	Este ensayo en fase I es para determinar la seguridad y tolerabilidad de un pulso de gefitinib 2 días dado antes de la administración de Abraxane®.
Ensayo en fase II de 1ª línea de MBC	ABX semanal (125 mg/m ² , 2 sem. y 1 sem. descanso) + Xeloda® 825 mg/m ² d 1-14 cada 3 sem.	Para evaluar la combinación de ABX y Xeloda® en MBC de 1ª línea, usando régimen de ABX 2 semanales y 1 semanal de descanso

Ensayo piloto en fase II de terapia complementaria de Abraxane® en cáncer de mama	Dosis densa de AC + G CSF --> semanal ABX --> Avastin®	Un estudio piloto de terapia complementaria de una "dosis superdensa"
Abraxane® en quimioterapia complementaria de dosis densa para cáncer de mama en fase temprana	AC cada 2 sem. x 4 + G-CSF --> ABX cada 2 sem. x 4	Un estudio piloto de terapia complementaria de régimen de dosis densa de ABX - una alternativa al régimen complementario convencional
Ensayo piloto en fase II de terapia complementaria de Abraxane® en cáncer de mama	AC cada 2 sem. --> ABX cada 2 sem. + G-CSF	Un estudio piloto de terapia complementaria en la preparación para el ensayo de terapia complementaria en fase III

En la terapia prequirúrgica de cáncer de mama, los estudios incluyen:

Ensayo en fase II de dosis densa prequirúrgica de Gemcitabina, Epirubicina, ABI-007 (GEA) en cáncer de mama localmente avanzado o inflamatorio	Terapia prequirúrgica: Gem 2000, Epi 60, ABX 175 mg/m ² , Neul 6 mg SC, todos D1 cada 2 sem. x 6 Terapia complementaria: Gem 2000, ABX 220, Neul 6 mg D1 cada 2 sem. x 4	Este estudio de terapia prequirúrgica se basa en los datos de GET de Europa que mostraron alta actividad. En el régimen actual, ABX sustituirá a T o Taxol®.
Ensayo en fase II preoperatorio de Abraxane® seguido de FEC (+ Herceptin® según convenga) en cáncer de mama	ABX 220 mg/m ² cada 2 sem. x 6 seguido de FEC x 4 (+Herceptin® para pacientes HER2+)	
Estudio preclínico de interacción fármaco-fármaco	ABX + otros agentes	
Terapia prequirúrgica fase II	(ABX + Herceptin®) seguido de (Navelbine® + Herceptin®)	
Ensayo en fase II aleatorizado de quimioterapia prequirúrgica en individuos con cáncer de mama	TAC frente a AC seguido de ABX+carbo frente a AC seguido de ABX+carbo+Herceptin®	Para evaluar combinaciones de AC seguido de ABX/carbo o ABX/carbo/Herceptin® frente a TAC (un régimen complementario para BC aprobado por la FDA) en terapia prequirúrgica.
Ensayo en fase II de terapia prequirúrgica de Abraxane® y capecitabina en cáncer de mama localmente avanzado	ABX: 200 mg/m ² D1; Xel: 1000 mg/m ² D1-14; cada 3 sem. x 4	
Ensayo en fase II de quimioterapia prequirúrgica (NCT) con nanopartículas de paclitaxel (ABI-007, Abraxane®) en mujeres con cánceres de mama en fase clínica IIA, IIB, IIIA, IIIB, y IV (con primario intacto) cáncer de mamas	ABX: 300 mg/m ² cada 3 sem.	

En el cáncer de pulmón, los estudios incluyen:

Estudio en fase I/II de monoterapia de Abraxane® en CPCNP avanzado de 1ª línea	ABX semanal	El primer ensayo en fase II de ABX combinado con carbo en CPCNP.
Ensayo en fase II de Abraxane® semanal más carboplatino en CPCNP de 1ª línea	ABX: 125 mg/m ² D1, 8,15; Carbo: AUC 6 D1; cada 4 sem.	

Un ensayo en fase I de Carboplatino y Abraxane® en un régimen semanal y cada 3 semanas en individuos con tumores malignos sólidos avanzados	Brazo 1: ABX 100, 125, 150 mg/m ² D1, 8,15 cada 4 sem.; Brazo 2: ABX 220, 260, 300 mg/m ² D1 cada 3 sem. Carbo AUC6 en ambos brazos	Este estudio en fase 2 de 2 brazos generará datos importantes sobre la combinación de ABX/carbo para estudios posteriores de esta combinación en múltiples enfermedades.
Estudio en fase II de ABI 007 (Abraxane®) y carboplatino en cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado	ABX nivel (a): 225 mg/m ² ; nivel (b): 260 mg/m ² ; nivel (3): 300 mg/m ² ; cada 3 sem. Carbo fijado a AUC6 cada 3 sem.	Este estudio en fase II de CPCNP generará datos para un futuro ensayo para registro en fase III en el cáncer de pulmón
Estudio en fase I de ABI 007 (Abraxane®) y carboplatino	ABX cada 3 sem.	
Estudio en fase I/II de Abraxane® + Alimta® para CPCNP de 2ª línea	DCT	ABX y Alimta® puede ser una combinación prometedora debido a que los perfiles de toxicidad no se solapan
Ensayo en fase I/II de Abraxane® más cisplatino en CPCNP avanzado		
Estudio en fase I/II de Abraxane®, Navelbine®, y Cisplatino para el tratamiento de CPCNP		
Fase II mono ABX en CPCNP 1ª línea	ABX 260 mg/m ² cada 3 sem.	El primer ensayo de ABX en CPCNP.
Estudio en fase II de monoterapia de Abraxane® en CPCNP de 2ª línea	Cohorte 1: ABX cada 3 sem.; Cohorte 2: ABX por semana. Dosis DCT	
Ensayo en fase I/II de Abraxane® y carboplatino semanal en CPCNP avanzado	1ª línea	

Los estudios en la próstata incluyen:

Fase II aleatorizado de ABX semanal frente a cada 3 sem. HRP de 1ª línea	100 mg/m ² semanal frente a 260 mg/m ² cada 3 sem.	
Fase II ABX cáncer de próstata de 1ª línea	por semana ABX	Estudio en fase II de ABX semanal en HRPC de 1ª línea
Estudio en fase II de terapia prequirúrgica	DCT	Un ensayo prequirúrgico multicéntrico de ABX en el cáncer de próstata más estudio de biomarcadores.
Fase II ABX 100 mg semanales sin descanso		

Los estudios en el cáncer de ovario incluyen:

Estudio en fase II de Abraxane® para tratamiento de cáncer de ovario (3ª línea)	DCT	
Estudio en fase I de Abraxane® más carbo para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado	ABX semanal + Carbo AUC 6	
Un ensayo en fase II de Abraxane®/Carboplatino en cáncer de ovario recurrente		

Los estudios en quimiorradiación incluyen:

Ensayo en fase I/II de Abraxane® combinado con radiación en CPCNP		
Abraxane® combinado con radiación	modelo animal	
Cáncer de cabeza y cuello	DCT	

Otros estudios incluyen:

Estudio en fase II de ABX en tratamiento de carcinoma de cuello uterino persistente o recurrente	125 mg/m ² d1, 8,15 cada 28 días	
Fase II en melanoma metastásico tratado previamente (100 ABX) y no tratado (150 ABX)	26-->70	
Fase II, uso de tratamiento único de ABI-007 para el tratamiento de tumores malignos no hematológicos		
Abraxane® combinado con agentes antiangiogénicos, p. ej., Avastin®.		
Abraxane® combinado con inhibidores de proteasoma, p. ej., Velcade®.		
Abraxane® combinado con inhibidores de EGFR, p. ej., Tarceva®.		
un ensayo en fase II aleatorizado de gemcitabina, Abraxane® semanal, e irradiación externa para el cáncer pancreático localmente avanzado		

Ejemplo 10. Combinación de fármacos en nanopartículas de la invención con otros agentes y modos de terapia (solo por referencia)

- La menor toxicidad de los fármacos en nanopartículas de la invención descritos en la presente invención, permite la combinación con otros fármacos de oncología y otros modos de tratamiento con resultado más ventajoso. Estos incluyen formas en nanopartículas de paclitaxel, docetaxel, otros taxanos y análogos, geldanamycin, colchicina y análogos, combretastatinas y análogos, compuestos de pirimidina hidrófobos, lomaiviticinas y análogos incluyendo compuestos con estructuras centrales de lomaiviticina, epotilonas y análogos, discodermolida y análogos y similares. Los fármacos de la invención se pueden combinar con paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, otros platinos, doxorubicina, epirubicina, ciclofosfamida, ifosfamida, gemcitabina, capecitabina, vinorelbina, topotecán, irinotecán, tamoxifeno, camptotecinas, 5-FU, EMP, etopósido, metotrexato y similares.

Ejemplo 11. Combinación de Abraxane® con carboplatino y Herceptin® (solo por referencia)

- La combinación de Taxol® con carboplatino ha mostrado una eficacia significativa frente al cáncer de mama metastásico. En un régimen semanal, en esta combinación, el Taxol® solo se puede administrar con una dosis de hasta 80 mg/m². Dosis más altas no pueden ser toleradas debido a la toxicidad. Además, los individuos positivos para HER-3 obtienen un mayor beneficio cuando se incluye Herceptin® en su régimen terapéutico. Este estudio abierto en fase II se llevó a cabo para determinar el efecto terapéutico sinérgico de ABI-007 (Abraxane®) con estos agentes. El estudio actual se inició para evaluar la seguridad y la actividad antitumoral de ABI-007/carboplatino con Herceptin® para individuos con enfermedad positiva para HER-2. ABI-007 se dio en combinación con carboplatino y Herceptin® administrados por vía intravenosa semanalmente a individuos con cáncer de mama avanzado positivos para HER-2. Un grupo de 3 individuos recibió ABI-007 con una dosis de 75 mg/m² IV seguido de carboplatino con un AUC = 2 objetivo semanal e infusión de Herceptin® (4 mg/kg la semana 1, y 2 mg/kg las posteriores semanas) durante 1 ciclo. Estos individuos toleraron el fármaco muy bien, de modo que para los ciclos e individuos posteriores la dosis de ABI-007 se aumentó a 100 mg/m². Hasta la fecha se habían tratado 6 individuos. De los 4 individuos que se habían evaluado para la respuesta, los 4 (100%) mostraron una respuesta a la terapia. Debe indicarse que debido a la menor toxicidad de Abraxane®, se podía dar una dosis de paclitaxel total más alta comparado con el Taxol® dando beneficios a los individuos.

Ejemplo 12. Combinación de Abraxane® con carboplatino (solo por referencia)

- La combinación de Taxol® y carboplatino ha mostrado una eficacia significativa en el cáncer de pulmón. Está en curso otro estudio con Abraxane® en combinación con carboplatino en un régimen de 3 por semana en individuos con cáncer de pulmón.

Ejemplo 13. Uso de Abraxane® en combinación con radiación (solo por referencia)

Ejemplo 13a

- El Abraxane® combinado con radioterapia clínica potencia la eficacia terapéutica y reduce la toxicidad tisular normal. El Abraxane® se usa para aumentar la ganancia terapéutica de la radioterapia para tumores; para aumentar la

respuesta del tumor a la irradiación única y fraccionada; para potenciar la respuesta tisular normal a la radiación y aumentar la relación terapéutica de la radioterapia.

Se usa un carcinoma de ovario murino, denominado OCa-I, que se ha investigado ampliamente. Primero, se mide el tiempo óptimo de administración del Abraxane® con respecto a la radiación del tumor local para producir la máxima eficacia antitumoral. Los tumores se generan en la pata trasera derecha de ratones por inyección i.m. de células tumorales y el tratamiento se inicia cuando los tumores alcanzan 8 mm de tamaño. Los ratones se trataron con una sola dosis de radiación de 10 Gy, una sola dosis de Abraxane® o con la terapia de combinación de Abraxane® dado en diferentes tiempos desde 5 días antes hasta 1 día después de la radiación. Se usa una dosis de Abraxane® igual a aproximadamente 1 1/2 veces más que la dosis máxima tolerada de paclitaxel, una dosis de 90 mg/kg. El criterio de valoración de la eficacia es el retraso del crecimiento tumoral. Los tumores son irradiados con 5, 7,5 ó 10 Gy suministrados en una sola dosis o en dosis fraccionadas de 1, 1,5 ó 2 Gy de radiación diarias durante 5 días consecutivos. Puesto que Abraxane® es retenido en el tumor durante varios días y ejerce su efecto de potenciación en cada una de las cinco fracciones diarias, Abraxane® se da una vez al principio del régimen de radiación. Puesto que el objetivo final en la radioterapia clínica es lograr la cura del tumor, se determina el potencial del Abraxane® para potenciar la radiocurabilidad del tumor. Se usa el mismo régimen descrito para el estudio del retraso del crecimiento tumoral fraccionado, excepto que se da un intervalo de dosis de 2 a 16 Gy diariamente durante 5 días consecutivos (dosis total de radiación de 10 a 80 Gy). Se hace el seguimiento de la remisión y recrecimiento de los tumores durante hasta 120 días después de la radiación, cuando se determina la TCD50 (la dosis de radiación necesaria para producir la cura del tumor local en 50 por ciento de los animales). Hay dos ensayos para la TCD50: solo radiación y Abraxane® más radiación, y cada ensayo consiste en 10 grupos de dosis de radiación que contiene 15 ratones cada uno. Para proporcionar ganancia terapéutica, cualquier agente radiopotenciador, incluyendo Abraxane®, debe aumentar la radiorespuesta tumoral más que el aumento del daño tisular normal por radiación. Se evalúa el daño a la mucosa del yeyuno, un tejido altamente proliferativo afectado por los taxanos. Se usa el ensayo de microcolonias del yeyuno para determinar la supervivencia de las células epiteliales de las criptas en el yeyuno de ratones expuestos a radiación. Los ratones se expusieron a irradiación total del cuerpo (ITC) con dosis diarias de rayos X en el intervalo de 3 a 7 Gy durante 5 días consecutivos. Los ratones se tratan con Abraxane®, con una dosis de paclitaxel equivalente de 80 mg/kg, administrada por vía i.v. 24 h antes de la primera dosis de ITC y se sacrifican 3,5 días después de la última dosis de ITC. El yeyuno se prepara para el examen histológico y se cuenta el número de criptas que se regeneran en la sección transversal del yeyuno. Para construir las curvas de supervivencia de la radiación, el número de criptas que se regeneran se convierte en el número de células que sobreviven.

Ejemplo 13b

El objetivo de este estudio era evaluar si ABI-007 (a) como agente único tenía actividad antitumoral contra el carcinoma de ovario murino singénico OCa-1, y (b) potenciar la respuesta a la radiación de los tumores OCa-1 en un régimen de tratamiento combinado como se ha descrito en el ejemplo previo con las siguientes modificaciones.

Las células tumorales OCa-1 se inyectaron por vía i.m. en la pata trasera de ratones C3H. Cuando los tumores crecieron a un diámetro medio de 7 mm, se inició el tratamiento único con radiación local (10 Gy) en la pierna que llevaba el tumor, ABI-007 90 mg/kg i.v., o ambos. Para determinar el régimen de tratamiento, ABI-007 se dio desde 5 días hasta 9 h antes de la radiación así como 24 h después de la radiación. El criterio de valoración del tratamiento era el retraso del crecimiento tumoral absoluto (RCA), definido como la diferencia en días para crecer de 7-12 mm de diámetro entre tumores tratados y no tratados. Para los grupos tratados con la combinación de ABI-007 y radiación, se calculó un factor de potenciación (FP) como la relación de la diferencia en días para crecer de 7 a 12 mm entre los tumores tratados con la combinación y los tratados con ABI-007 solo al RCA de los tumores tratados solo con radiación. Para evaluar el efecto de potenciación de la radiación de ABI-007 para un régimen de radiación fraccionado en el criterio de valoración de cura del tumor, se llevó a cabo un ensayo de TCD50 y se analizó 140 días después de tratamiento. Se administraron dosis totales de 5 a 80 Gy en 5 fracciones diarias solas o combinadas con ABI-007 24 h antes de la primera dosis de radiación.

Como agente solo, ABI-007 prolongó significativamente el retraso del crecimiento del tumor OCa-1 (37 días) comparado con 16 días para tumores no tratados. ABI-007 como agente solo era más eficaz que una sola dosis de 10 Gy, que dio como resultado un retraso de 29 días. Para los regímenes de tratamiento combinados, ABI-007 dado en cualquier momento hasta 5 días antes de la radiación, produjo un efecto antitumoral supraaditivo. El FP era 1,3, 1,4, 2,4, 2,3, 1,9, y 1,6 en intervalos intermitentes de 9 h, 24 h y 2, 3, 4, y 5 días, respectivamente. Cuando ABI-007 se dio después de radiación, el efecto del tratamiento antitumoral combinado era menos aditivo. El tratamiento combinado con ABI-007 y radiación también tenía un efecto significativo en la cura del tumor desplazando la TCD50 de 55,3 Gy para tumores tratados con radiación a solo 43,9 Gy para los tratados con la combinación (EF 1,3).

Este experimento demostró que ABI-007 tiene actividad antitumoral como agente solo contra OCa-1 y potencia el efecto de la radioterapia cuando se da varios días antes. Como se ha demostrado previamente para el paclitaxel y docetaxel, la potenciación de la radiación es probable que sea el resultado de múltiples mecanismos, siendo dominante una detención del ciclo celular en G2/M en intervalos de tratamiento cortos y reoxigenación del tumor en intervalos más largos.

Ejemplo 14. Combinación de Abraxane® e inhibidores de tirosina quinasa (solo por referencia)

La dosificación por pulsos de gefitinib en combinación con el uso de Abraxane® es útil para inhibir la proliferación de los tumores que expresan EGFr. Se inoculan en 120 ratones atímicos células tumorales BT474 para obtener al menos 90 ratones que llevan tumores de xenoinjerto BT474 y se dividen en 18 brazos experimentales (5 ratones cada uno). En el brazo 1, los ratones reciben inyecciones i.v. de testigo. Todos los demás ratones reciben inyecciones i.v. semanales de Abraxane® de 50 mg/kg durante 3 semanas. El brazo 2 recibe Abraxane® solo. Los brazos 3, 4, 5, 6, 7, 8 reciben Abraxane® semanalmente precedido por 2 días de un pulso de gefitinib con dosis crecientes. Los brazos 9, 10, 11, 12, 13 reciben Abraxane® semanalmente precedido por 1 día de un pulso de gefitinib con dosis crecientes. Los brazos 14, 15, 16, 17, 18 reciben Abraxane® semanalmente junto con la administración diaria de gefitinib con dosis crecientes. Se establece la dosis máxima tolerada de gefitinib que se puede usar en un pulso de 1 ó 2 días antes de la administración semanal de Abraxane® o la administración continua de Abraxane®. Además, la medición de las respuestas antitumorales determinará si existe una relación de dosis-respuesta y si es superior 2 días de pulsos o 1 día de pulso. Estos datos se usan para seleccionar la dosis óptima de pulso de gefitinib y la de gefitinib diario continuo dado con Abraxane®.

Se inocula en 120 ratones atímicos células tumorales BT474 para obtener 90 ratones que llevan tumores. Estos ratones se dividen en 6 grupos (15 cada uno). El brazo 1 recibe inyecciones i.v. de testigo. El brazo 2 recibe Abraxane® 50 mg/kg i.v., semanalmente durante 3 semanas. El brazo 3 recibe gefitinib oral con 150 mg/kg/día. El brazo 4 recibe Abraxane® 50 mg/kg junto con gefitinib diario con una dosis previamente establecida. El brazo 5 recibe Abraxane® 50 mg/kg precedido de un pulso de gefitinib con la dosis y duración previamente establecidos. El brazo 6 recibe solo un pulso semanal de gefitinib con la dosis previamente establecida. Después de 3 semanas de terapia, se hace el seguimiento de los ratones hasta que los testigos alcanzan los tamaños de tumores máximos permitidos.

Ejemplo 15. Estudio en fase II de *nab*TM-Paclitaxel (Abraxane®) dosis densa, semanal, carboplatino con Trastuzumab® como terapia de primera línea de cáncer de mama avanzado positivo para HER-2 (solo por referencia)

Este estudio tiene como objeto evaluar (1) la seguridad y tolerabilidad y (2) la tasa de respuesta objetiva de dosis densa semanal de trastuzumab/Abraxane®/carboplatino como terapia citotóxica de primera línea para pacientes con cáncer de mama avanzado/metastásico que expresa en exceso HER-2 (adenocarcinoma fase IV). Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal, también conocido como Herceptin®, que se une al segmento extracelular del receptor de erbB2.

Brevemente, se incluyeron pacientes sin citotoxicidad o radioterapia recientes. Las dosis de Abraxane® se aumentaron desde 75 mg/m² como infusiones i.v. de 30 min los días 1, 8, 15 hasta 100 mg/m² para los ciclos posteriores de acuerdo con la regla convencional de 3 + 3. El carboplatino AUC = 2 se dio como infusiones i.v. de 30-60 min los días 1, 8, 15 y durante un ciclo inicial de 29 días. Trastuzumab se dio como infusión i.v. de 30-90 min los días 1, 8, 15, 22 con dosis de 4 mg/kg la semana 1 y 2 mg/kg las semanas posteriores.

Para 8 de los 9 pacientes evaluables para la respuesta, la tasa de respuesta (confirmada más no confirmada) era 63% con 38% de enfermedad estable. Las toxicidades más comunes eran neutropenia (grado 3: 44%; grado 4: 11%) y leucocitopenia (33%).

Estos resultados sugieren que trastuzumab más Abraxane® más carboplatino demostraron un grado alto de actividad antitumoral con tolerabilidad aceptable como terapia de primera línea para el MBC.

Ejemplo 16. Estudio en fase II de capecitabina + *nab*TM-Paclitaxel (Abraxane®) en el tratamiento de primera línea de cáncer de mama metastásico (solo por referencia)

El propósito de este estudio en fase II era evaluar la seguridad, eficacia (tiempo para la progresión y supervivencia global) y la calidad de vida de pacientes con MBC que recibían capecitabina en combinación con Abraxane®. La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina también conocido como Xeloda® que se ha mostrado que tiene eficacia sustancial solo y en combinación con taxanos en el tratamiento del MBC.

En este estudio abierto, de un solo brazo, Abraxane® 125 mg/m² se dio por infusión i.v. el día 1 y día 8 cada 3 semanas más capecitabina 825 mg/m² administrada por vía oral dos veces al día los días 1 a 14 cada 3 semanas. Los pacientes eran negativos para HER-2/neu con una esperanza de vida de más de 3 meses. Los pacientes no habían recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica, ni terapia previa con capecitabina, ni terapia con fluoropirimidina y quimioterapia con paclitaxel dado en una terapia complementaria.

Se incluyeron 12 pacientes con análisis de seguridad completados en los 6 primeros pacientes y la tasa de respuesta evaluable después de 2 ciclos en los primeros 8 pacientes. No había toxicidades particulares o inesperadas, sin toxicidades de grado 4 o neuropatía mayor que grado 1. Los datos de respuesta se confirmaron solo en los 2 primeros ciclos de terapia (primer punto de evaluación) en 6 pacientes. Dos pacientes han completado 6 ciclos con 1 respuesta parcial y 1 enfermedad estable. De los 8 primeros pacientes después de 2 ciclos, había 2 respuestas parciales y 4 con enfermedad estable.

Estos resultados muestran que la combinación de capecitabina y Abraxane® semanal con dosis eficaces es posible,

sin nuevas toxicidades hasta la fecha. La toxicidad relacionada con Abraxane® era principalmente neutropenia sin consecuencias clínicas, y el síndrome de la mano-pie era la toxicidad principal de la capecitabina.

Ejemplo 17. Estudio piloto de dosis densa de doxorubicina más ciclofosfamida seguido de *nab*-paclitaxel (Abraxane®) en pacientes con cáncer de mama en fase temprana (solo por referencia)

- 5 El objetivo de este estudio era evaluar la toxicidad de la doxorubicina (adriamicina) más ciclofosfamida seguido de Abraxane® en el cáncer de mama en fase temprana.

Los pacientes tenían adenocarcinoma de mama confirmado por histología, operable, en una fase temprana. Los pacientes recibieron doxorubicina (adriamicina) 60 mg/m² más ciclofosfamida 600 mg/m² (AC) cada 2 semanas durante 4 ciclos seguido de Abraxane® 260 mg/m² cada 2 semanas durante 4 ciclos.

- 10 30 pacientes recibieron 4 ciclos de AC, y 27 de 29 pacientes recibieron 4 ciclos de Abraxane®; 33% de los pacientes recibieron pegfilgrastim (Neulasta®) por falta de recuperación del ANC (recuento de neutrófilos absoluto) durante el Abraxane®. Nueve pacientes (31%) tuvieron reducción de dosis de Abraxane® debido a toxicidad no hematológica. Un total de 9 pacientes tenían grado 2 y 4 pacientes grado 4 de neuropatía periférica (PN); la PN mejoró a grado >1 en el plazo de una mediana de 28 días.

- 15 Estos resultados indican que la terapia de dosis densa con doxorubicina (60 mg/m²) más ciclofosfamida (600 mg/m²) cada 2 semanas durante 4 ciclos seguido de dosis densa de Abraxane® (260 mg/m²) cada 2 semanas durante 4 ciclos, era bien tolerada en pacientes en fase temprana del cáncer de mama.

Ejemplo 18. *nab*-paclitaxel (Abraxane®) semanal como tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico con Trastuzumab añadido para pacientes positivos para HER-2/*neu* (solo por referencia)

- 20 El propósito del presente estudio era mover el Abraxane® semanal a una terapia de primera línea y añadir trastuzumab para pacientes positivos para HER-2/*neu*.

Este estudio abierto en fase II incluía 20 pacientes positivos para HER-2 y 50 pacientes negativos para HER-2 con cáncer de mama metastásico o avanzado localmente. Abraxane® se dio con 125 mg/m² por infusión i.v. de 30 min los días 1, 8, y 15 seguido de 1 semana de descanso. Trastuzumab se dio al mismo tiempo con el tratamiento en estudio para pacientes que eran positivos para HER-2. El criterio de valoración principal era la tasa de respuesta y los criterios de valoración secundarios eran el tiempo para la progresión (TTP), la supervivencia general (OS) y la toxicidad.

- 30 En la población de seguridad, 23 pacientes recibieron una mediana de 3 ciclos de Abraxane® hasta la fecha. El suceso adverso relacionado con el tratamiento más común era la neutropenia de grado 3 (8,7%) sin sucesos adversos de grado 4. Uno de 4 pacientes evaluables respondieron a la terapia.

Ejemplo 19. Ensayo en fase I de *nab*-paclitaxel (Abraxane®) y carboplatino (solo por referencia)

El objetivo del presente estudio era determinar la dosis máxima tolerada de Abraxane® (tanto semanal como cada 3 semanas) con carboplatino AUC = 6 y compararla con los efectos de la secuencia de administración en la farmacocinética (PK).

- 35 Se incluyeron los pacientes con tumores malignos documentados por histología o citología que progresaron después de la "terapia convencional". El brazo 1 recibió Abraxane® cada 3 semanas en un formato de aumento escalonado de la dosis basado en las toxicidades del ciclo 1 (220, 260, 300, 340 mg/m²) cada 3 semanas seguido de carboplatino AUC = 6. El brazo 2 recibió Abraxane® semanal (días 1, 8, 15 seguido de 1 semana de descanso) (100, 125, 150 mg/m²) seguido de carboplatino AUC = 6. Para la parte de PK del estudio, al Abraxane® le siguió el carboplatino en el ciclo 1 y se invirtió el orden de administración en el ciclo 2, determinándose los niveles de PK a las 6, 24, 48 y 72 h iniciales.

- 45 En el régimen de cada 3 semanas, la neutropenia, trombocitopenia y neuropatía eran las toxicidades de grado 3/4 más comunes (3/17 cada uno). En el régimen semanal, la neutropenia 5/13 era la toxicidad de grado 3/4 más común. La mejor respuesta a la administración semanal con la dosis más alta de 125 mg/m² (n = 6) eran 2 respuestas parciales (cáncer pancreático, melanoma) y 2 de enfermedad estable (CPCNP). La mejor respuesta a la administración cada 3 semanas con la dosis más alta de 340 mg/m² (n = 5) era 1 enfermedad estable (CPCNP) y 2 respuestas parciales (CPCP, esofágico).

Estos datos indican la actividad de la combinación de Abraxane® con carboplatino. La DMT para la administración semanal era 300 mg/m², y para la administración de una vez cada 3 semanas era 100 mg/m².

- 50 Ejemplo 20. Ensayo en fase II de dosis densa de gemcitabina, epirubicina, y *nab*-paclitaxel (Abraxane®) (GEA) en cáncer de mama localmente avanzado/inflamatorio (solo por referencia)

En un estudio abierto en fase II se instituyó un régimen de inducción/terapia prequirúrgica antes de la intervención local. El régimen de terapia era gemcitabina 2000 mg/m² i.v. cada 2 semanas durante 6 ciclos, epirubicina 50 mg/m²

cada 2 semanas durante 6 ciclos, Abraxane® 175 mg/m² cada 2 semanas durante 6 ciclos, con pegfilgrastim 6 mg s.c. el día 2 cada 2 semanas. El régimen de terapia posoperatoria/complementaria después de la intervención local era gemcitabina 2000 mg/m² cada 2 semanas durante 4 ciclos, Abraxane® 220 mg/m² cada 2 semanas durante 4 ciclos y pegfilgrastim 6 mg s.c. 1 día cada 2 semanas. Los pacientes incluían mujeres con adenocarcinoma de mama localmente avanzado/inflamatorio confirmado.

Ejemplo 21. Actividad citotóxica de *nab*-rapamicina en combinación con Abraxane® en células musculares lisas vasculares (solo por referencia)

Se sembraron células musculares lisas vasculares (CMLV) en placas de 96 pocillos en presencia de concentraciones crecientes de *nab*-rapamicina y 0 µM, 1 µM, 10 µM o 100 µM de Abraxane® (ABI-007). Para evaluar el efecto citotóxico de *nab*-rapamicina y Abraxane®, las CMLV tratadas se tiñeron con homodímero de etidio-1 (Invitrogen, Carlsbad CA) y se analizó la fluorescencia roja. El homodímero de etidio-1 es un colorante de ácido nucleico fluorescente de alta afinidad que solo puede pasar a través de membranas comprometidas de células muertas para teñir los ácidos nucleicos. Como se muestra en la figura 7A, la *nab*-rapamicina, por sí misma presentaba muerte celular dependiente de la dosis, como se demostraba por el aumento de fluorescencia. La muerte celular por la *nab*-rapamicina no era potenciada por Abraxane® con 1 µM o 10 µM; sin embargo, era muy potenciada por Abraxane® 100 µM (ANOVA, $p < 0,0001$). Las células teñidas con el homodímero de etidio-1 como se muestra en la figura 7A también se expusieron a calceína. La calceína AM (Invitrogen) es una molécula no fluorescente que es hidrolizada a calceína fluorescente por esterasas citosólicas no específicas. Las células vivas expuestas a la calceína AM presentan fluorescencia verde brillante ya que pueden generar el producto fluorescente y retenerlo. Como se muestra en la figura 7B, la *nab*-rapamicina presentaba actividad citotóxica dependiente de la dosis como se muestra por una cantidad reducida de tinción fluorescente por la calceína. Esta reducción de la fluorescencia era potenciada por la coinubación con Abraxane® de una forma dependiente de la dosis. La estadística ANOVA daba $p < 0,0001$ en todas las concentraciones de fármaco de Abraxane®.

Ejemplo 22. Actividad citotóxica de *nab*-rapamicina en combinación con Abraxane® contra xenoinjerto de tumor HT29 (carcinoma de colon humano) (solo por referencia)

Se implantaron en ratones atímicos 10⁶ células HT29 en su costado derecho. El tratamiento se inició una vez que los tumores eran palpables y eran mayores que 100-200 mm³. Los ratones se clasificaron aleatoriamente en 4 grupos ($n = 8$ por grupo). El grupo 1 recibió disolución salina 3 veces por semana durante 4 semanas, i.v.; el grupo 2 recibió Abraxane® 10 mg/kg, diariamente durante 5 días, i.p.; el grupo 3 recibió *nab*-rapamicina 40 mg/kg, 3 veces por semana durante 4 semanas, i.v.; y el grupo 4 recibió tanto *nab*-rapamicina (40 mg/kg, 3 veces por semana durante 4 semanas, i.v.) como Abraxane® (10 mg/kg, diariamente durante 5 días, i.p.). Como se muestra en la figura 8, la supresión tumoral era mayor para la terapia combinación de Abraxane® más *nab*-rapamicina que para cualquiera de los grupos de terapia solo.

Ejemplo 23. Actividad citotóxica de *nab*-17-AAG en combinación con Abraxane® contra el xenoinjerto de tumor H358 (carcinoma de pulmón humano) (solo por referencia)

Se implantaron en ratones atímicos 10⁷ células H358 en su costado derecho. El tratamiento se inició una vez que los tumores eran palpables y eran mayores que 100-200 mm³. Los ratones se clasificaron aleatoriamente en 4 grupos ($n = 8$ por grupo). El grupo 1 recibió disolución salina 3 veces por semana durante 4 semanas, i.v.; el grupo 2 recibió Abraxane® at 10 mg/kg, diariamente durante 5 días, i.p.; el grupo 3 recibió *nab*-17-AAG 80 mg/kg, 3 veces por semana durante 4 semanas, i.v.; y el grupo 4 recibió tanto *nab*-17-AAG (80 mg/kg, 3 veces por semana durante 4 semanas, i.v.) como Abraxane® (10 mg/kg, diariamente durante 5 días, i.p.). Como se muestra en la figura 9, la supresión tumoral era mayor para la terapia de combinación de *nab*-17-AAG más Abraxane® que para cualquiera de los grupos de terapia solo.

Ejemplo 24. Abraxane® (ABI-007) reduce el crecimiento tumoral en xenoinjertos de tumor humano MDA-MB-231 e induce necrosis, hipoxia y expresión de VEGF-A

Se implantaron de forma ortotópica xenoinjertos de cáncer de mama humano MDA-MB-231 en las almohadillas de grasa mamarias de ratones atímicos (*nu/nu*) hembra. Cuando el volumen tumoral medio era 230 mm³, los ratones se asignaron aleatoriamente en grupos de 5 animales y se trataron con disolución salina, Taxol®, Abraxane® o doxorubicina. El taxol® se administró en 10 mg/kg/día, el Abraxane® se administró en 15 mg/kg/día, y la doxorubicina se administró en 10 mg/kg/día. Todos los fármacos y la disolución salina de testigo se administraron por vía i.v. en un volumen de 100 µl diarios durante 5 días. Los ratones se sacrificaron y se recogieron los tumores y se prepararon extractos celulares tumorales. Los niveles de la proteína VEGF-A en los extractos tumorales se determinaron por ELISA. En algunos casos, los tumores de ratones tratados con Abraxane® se analizaron por histología.

TABLA 4

Tratamiento	Régimen de dosis	Volumen tumoral medio (mm ³)	% ICT	VEGF-A (pg/mg de proteína)
Testigo con disolución salina	100 µl diariox5	523 ± 79		337 ± 51
Taxol®	10 mg/kg/día diariox5	231 ± 32	56	664 ± 66
Abraxane®	15 mg/kg/día diariox5	187 ± 29	64	890 ± 82
Doxorubicina	10 mg/kg/día diariox5	287 ± 56	45	754 ± 49

Como se muestra en la tabla 4, el Taxol®, Abraxane® y doxorubicina inhibieron todos el crecimiento tumoral, representado por una reducción del volumen tumoral cuando se compara con animales de referencia tratados con disolución salina. La inhibición del crecimiento tumoral (ICT) se calculó comparando el volumen tumoral medio de los grupos de ensayo con el del grupo de referencia en la última medición del grupo de referencia. La mayor inhibición del crecimiento tumoral era en los ratones tratados con Abraxane® (64% de inhibición). El Taxol® y doxorubicina mostraron una inhibición del crecimiento tumoral de 56% y 45%, respectivamente.

Los niveles de la proteína VEGF-A en los extractos celulares tumorales se midieron por ELISA y mostraron que eran mayores en los tumores de ratones tratados con Taxol®, Abraxane® y doxorubicina. Los mayores niveles de proteína VEGF-A eran en tumores de ratones tratados con Abraxane® (164% de aumento), seguido de doxorubicina (124%) y Taxol® (97%).

Los tumores se recogieron de los ratones de referencia tratados con disolución salina y los ratones tratados con Abraxane® una semana después de la última inyección de Abraxane®. Se evaluó en los tumores los sitios de necrosis y la presencia de células hipóxicas. Las células hipóxicas se identificaron por detección inmunohistoquímica de conjugados de pimonidazol-proteína. Como se muestra en la figura 1, la inhibición del crecimiento tumoral en ratones tratados con Abraxane® estaba acompañada de necrosis (figura 10B) e hipoxia (figura 10D) en el tejido tumoral. No se observaron necrosis ni hipoxia en el tejido tumoral de los ratones de referencia tratados con disolución salina (Fig. 10A y Fig. 10C).

Ejemplo 25. Efectos de VEGF-A y Avastin® en la citotoxicidad in vitro inducida por Abraxane®

Además de la estimulación de la angiogénesis tumoral actuando en las células endoteliales vasculares, es posible que la VEGF-A secretada pudiera actuar también en las células tumorales que presentan receptores de VEGF-A (VEGF-R). Las células MDA-MB-231 expresaban VEGF-R2, mientras que las células HepG2 expresaban VEGF-R1 y las células de tumor prostático PC3 expresaban tanto VEGF-R1 como VEGF-R2 (no se muestran los datos).

El efecto de VEGF-A o un anticuerpo anti-VEGF (Avastin®) en la citotoxicidad inducida por Abraxane® se evaluó en un ensayo de citotoxicidad celular in vitro. Las células se trataron con Abraxane® en un intervalo de concentraciones (de 1 a 24 nM). Las células también se trataron con VEGF-A o Avastin® y la citotoxicidad se comparó con células tratadas con Abraxane® solo. Como se muestra en la Fig. 11A, la adición de VEGF-A redujo la citotoxicidad in vitro de Abraxane®. En cambio, la adición de Avastin® aumentó la citotoxicidad in vitro de Abraxane® (Fig. 11 A).

Se observaron resultados similares en un ensayo clonogénico in vitro. Las células se trataron con testigo con disolución salina, Abraxane® solo, VEGF-A solo, Avastin® solo, Abraxane® + VEGF-A o Abraxane® + Avastin®. Como se muestra en la Fig. 11B, Abraxane® redujo el número medio de colonias formadas comparado con el testigo con disolución salina. El tratamiento con VEGF-2 solo aumentó el número de colonias formadas, mientras que el tratamiento con Avastin® solo produjo una ligera reducción del número de colonias formadas. La adición de VEGF-A a células tratadas con Abraxane® redujo el efecto citotóxico que dio como resultado un mayor número de colonias formadas comparado con Abraxane® solo. La adición de Avastin® a células tratadas con Abraxane® parecía que tenía un efecto sinérgico demostrando un aumento de la citotoxicidad (como se demuestra por una fuerte disminución del número de colonias formadas) sobre el nivel observado con Abraxane® o Avastin® solos.

Ejemplo 26. Abraxane® (ABI-007) en combinación con Avastin® reduce el crecimiento tumoral en xenoinjertos de tumor MDA-MB-231

Se implantaron de forma ortotópica xenoinjertos de cáncer de mama humano MDA-MB-231 que expresan luciferasa en las almohadillas de grasa mamarias de ratones atímicos (*nu/nu*) hembra. Cuando el volumen tumoral medio era 230 mm³, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en grupos de 5 animales y se trataron con disolución salina, Abraxane® o Avastin® o una combinación de Abraxane® más Avastin®. El Abraxane®, solo o en combinación, se administró en 10 mg/kg/día diariamente durante 5 días en 2 ciclos separados por 1 semana. Avastin® se administró siguiendo los dos ciclos de Abraxane® con dosificaciones de 2 mg/kg, 4 mg/kg u 8 mg/kg dos veces por semana durante 6 semanas. Avastin® solo se administró con una dosificación de 4 mg/kg en el mismo tiempo que en los ratones en la terapia de combinación. Se siguió en los ratones el crecimiento tumoral y la toxicidad del fármaco. Los

ratones se sacrificaron cuando el volumen tumoral medio en el grupo de referencia tratado con disolución salina alcanzó 2000 mm³.

TABLA 5

Tratamiento	Dosis de Avastin®	Volumen tumoral medio (mm ³)	%ICT	% Remisión completa ³
Testigo con disolución salina		2391 ± 432		0
Abraxane® (ABX)		117 ± 38	95,11	0
Avastin®	4 mg/kg	2089 ± 251	12,56	0
ABX + Avastin®	2 mg/kg	138 ± 42	94,23	20 (1/5)
ABX + Avastin®	4 mg/kg	60 ± 17	97,49	40 (2/5)
ABX + Avastin®	8 mg/kg	36 ± 16	98,49	40 (2/5)

No se observó toxicidad en ningún grupo de tratamiento. La inhibición del crecimiento tumoral (ICT) se calculó comparando el volumen tumoral medio de los grupos de ensayo con el del grupo de referencia en la última medición del grupo de referencia. Como se muestra en la tabla 5 y la figura 12, Avastin® con una dosis de 4 mg/kg no inhibió significativamente el crecimiento de tumores primarios (12,56% de inhibición). La terapia de combinación de Abraxane® y Avastin® dieron un resultado significativamente mejor que Avastin® solo, con inhibición tumoral en el intervalo de 94,23% a 98,49%. Abraxane® en combinación con Avastin® en las dosis más altas, dio mejor resultado que Abraxane® solo (97,49 o 98,49% comparado con 95,11% de inhibición). Abraxane® y Avastin® en combinación produjeron una remisión de los tumores en ratones tratados en donde la remisión completa se refería a ratones con tumores no medibles el día 65. 5 de 15 (30%) ratones tratados con una combinación de Abraxane® y Avastin® mostraron remisión tumoral completa; los tumores en el resto de los ratones se redujeron en 90% comparado con los testigos.

Ejemplo 27. Abraxane® (ABI-007) en combinación con Avastin® reduce la metástasis tumoral en xenoinjertos de tumor MDA-MB-231

Como se ha descrito en el ejemplo 25, se implantaron de forma ortotópica xenoinjertos de cáncer de mama humano MDA-MB-231 que expresa luciferasa en las almohadillas de grasa mamarias de ratones atímicos (*nu/nu*) hembra. Cuando el volumen tumoral medio era 230 mm³, los ratones se asignaron aleatoriamente en grupos y se trataron con disolución salina (n=10), Abraxane® (n=5), Avastin® (n=5) o una combinación de Abraxane® más Avastin® (n=5). El Abraxane®, solo o en combinación, se administró en 10 mg/kg/día diariamente durante 5 días en 2 ciclos separados por 1 semana. Avastin® se administró siguiendo los dos ciclos de Abraxane® con dosificaciones de 2 mg/kg, 4 mg/kg u 8 mg/kg dos veces por semana durante 6 semanas. Avastin® solo se administró con una dosificación de 4 mg/kg en el mismo tiempo que en los ratones en la terapia de combinación. Los ratones se sacrificaron cuando el volumen tumoral medio en el grupo de referencia tratado con disolución salina alcanzó 2000 mm³. Se extrajeron los ganglios linfáticos axilares y ambos lóbulos de los pulmones de cada ratón y se prepararon los extractos celulares. La presencia de células MDA-MB-231 en estos tejidos se evaluó por análisis de la actividad de la luciferasa y era un indicador de metástasis del tumor primario. La actividad de la luciferasa se midió en extractos de 10 ganglios linfáticos y ambos lóbulos pulmonares en día del sacrificio (día 65 después de implantación del tumor). Un valor mayor que 500 unidades de luz por 20 µl de lisato se calificó como positivo para la presencia de células MDA-MB-231 y para la incidencia de metástasis.

TABLA 6

		Metástasis a ganglios linfáticos		Metástasis pulmonar	
Tratamiento	Dosis de Avastin®	Incidencia	valor de P	Incidencia	valor de P
Testigo con disolución salina		10/10 (100%)		7/10 (70%)	
Abraxane® (ABX)		5/5 (100%)	-	4/5 (80%)	-
Avastin®	4 mg/kg	5/5 (100%)	-	3/5 (60%)	NS
ABX + Avastin®	2 mg/kg	5/5 (100%)	-	1/5 (20%)	0,045
ABX + Avastin®	4 mg/kg	2/5 (40%)	0,022	2/5 (40%)	NS
ABX + Avastin®	8 mg/kg	2/5 (40%)	0,022	0/5 (0%)	0,025

Como se muestra en la tabla 6, el tratamiento con Abraxane® o Avastin® solos parecía no tener efecto en la incidencia de la metástasis tumoral a los ganglios linfáticos analizado por la actividad de la luciferasa en extractos

celulares. Como se usa en la presente memoria, la incidencia se refiere a la presencia de actividad de la luciferasa en el tejido de cada ratón. Abraxane® en combinación con Avastin® demostraron un efecto significativo en la metástasis tumoral. La incidencia de metástasis bajó a 40 en los grupos tratados con Abraxane® y Avastin® con las dos dosificaciones más altas de 4 mg/kg y 8 mg/kg. (valor de $P = 0,022$; en donde el valor de P se generó por el análisis de diferencia entre los grupos de ensayo y de referencia con la prueba exacta de Fisher; NS se refiere a no significativo). Abraxane® o Avastin® solos parecían tener poco efecto en la incidencia de la metástasis tumoral a los pulmones como se muestra en la tabla 6. Abraxane® en combinación con Avastin® demostró un efecto en la metástasis a pulmones. La incidencia de la metástasis bajó a 20%, 40% y 0% con combinaciones de Abraxane® y Avastin® con dosificaciones de 2 mg/kg, 4 mg/kg y 8 mg/kg, respectivamente.

La metástasis tumoral a los ganglios linfáticos y pulmones evaluada por la actividad de la luciferasa en los extractos de tejidos se muestra en la figura 13. La combinación de Abraxane® y Avastin® tenía un efecto sinérgico en la reducción de la metástasis a los ganglios linfáticos (Fig. 13 A) y metástasis pulmonar (Fig. 13B) de las células tumorales MDA-MB-231.

Ejemplo 28. La quimioterapia con paclitaxel aumenta la densidad de microvasos en tumores

Se ensayó la capacidad de formulaciones basadas en disolvente (es decir, Taxol®) y exentas de disolvente (es decir, nab-paclitaxel, Abraxane®) para reducir el volumen tumoral y aumentar la densidad de microvasos ("MVD") en tumores. Se hicieron experimentos paralelos que contenían cada uno 4 grupos de 5 ratones que llevaban xenoinjertos MX-1 sensibles a paclitaxel, xenoinjertos MES-SA sensibles a paclitaxel o xenoinjertos MES-SA/Dx5 resistentes a paclitaxel, y se trataron con: (1) Taxol® con 13,4 mg/kg administrado una vez al día durante 5 días consecutivos ("diariox5"); (2) Abraxane® con 13,4 mg/kg diariox5; (3) Abraxane® con 30 mg/kg diariox5; o (4) un volumen comparable de disolución salina tamponada con fosfato ("PBS") diariox5. En un experimento, el volumen tumoral se evaluó dos veces por semana empezando el día 17. En el segundo experimento, la MVD se cuantificó por tinción de CD31 el día 11, el último día del experimento. MVD se dio como porcentaje de estructuras positivas para CD31 en cada tejido con respecto al volumen tumoral.

Como se muestra en la figura 14A, la inhibición del crecimiento tumoral confirmó que MES-SA/Dx5 es resistente al paclitaxel y que MX-1 y MES-SA son sensibles al paclitaxel. Como se muestra en la figura 14B, la MVD aumentó con la contracción del tumor. Para MX-1, la MVD aumentó de $1,08 \pm 0,65\%$ (PBS) a $4,93 \pm 3,22\%$ (Taxol® con 13,4 mg/kg), $9,03 \pm 13,0\%$ (Abraxane® con 13,4 mg/kg), y $9,18 \pm 11,19\%$ (Abraxane® con 30 mg/kg). Para MES-SA, la MVD aumentó de $3,96 \pm 3,68\%$ (PBS), a $7,33 \pm 1,30\%$ (Taxol® con 13,4 mg/kg), $3,33 \pm 1,03\%$ (Abraxane® con 13,4 mg/kg), y $11,69 \pm 7,51\%$ (Abraxane® con 30 mg/kg). Para MES-SA/Dx5, la MVD permaneció estable en $4,16 \pm 2,39\%$, $4,11 \pm 0,55\%$ (Taxol® con 13,4 mg/kg), $4,13 \pm 2,30\%$ (Abraxane® con 13,4 mg/kg), y $2,52 \pm 1,08\%$ (Abraxane® con 30 mg/kg). Tanto en MX-1 como MES-SA sensibles a paclitaxel, había una correlación positiva entre la disminución del volumen tumoral y el aumento de la MVD (comparar los paneles de MX-1 en las Figs. 14A y 14B y los paneles de MES-SA en las Figs. 14A y 14B). No había cambio observable en el volumen tumoral ni la MVD en MES-SA/Dx5 resistente a paclitaxel después de tratamiento con Taxol® con 13,4 mg/kg, con cualquiera de las concentraciones de Abraxane® o con PBS. El cuarto panel de la figura 14B muestra los datos de MVD para los tres tipos de tumor representados gráficamente juntos. Los datos indicaban que los tumores que sufren remisión inducida por paclitaxel presentaban mayor MVD, reflejando la mayor angiogénesis en respuesta a la quimioterapia, y que la relación era logarítmica lineal.

Ejemplo 29. La administración de Avastin® en combinación con Abraxane® (ABI-007) mejora significativamente la supresión tumoral inducida por Abraxane® (ABI-007) solo

La actividad antitumoral de Abraxane® solo y en combinación con bevacizumab (Avastin®) se ensayó in vivo. Se implantaron de forma ortotópica xenoinjertos de cáncer de mama humano MDA-MB-231-Luc+ en las almohadillas de grasa mamarias ("MFP") de ratones atímicos (*nu/nu*) hembra de 4 a 6 semanas de edad (Harlan Sprague-Delaney, Indianapolis, IN), de acuerdo con métodos convencionales. Los ratones que llevaban tumores MDA-MB-231 de 200-250 mm³ de volumen se asignaron aleatoriamente a 6 grupos de 10 animales cada uno y se trataron con: (1) PBS; (2) Abraxane® solo (10 mg/kg, administrado por vía intravenosa ("i.v.") diariox5); (3) Avastin® solo (4 mg/kg, administrado por inyección intraperitoneal ("i.p.") 3 veces por semana ("3xsemana")); o (4) Abraxane® seguido de Avastin®. El tratamiento con Avastin® empezó 24 h después del final de un ciclo de Abraxane®, con una dosis de 2 mg/kg, 4 mg/kg u 8 mg/kg de Avastin® disuelto en 0,1 ml de disolución salina estéril e inyectado por vía intraperitoneal 3xsemana durante 5 semanas. Se administraron uno o dos ciclos de Abraxane®. En el tratamiento de dos ciclos de Abraxane®, un segundo ciclo de Abraxane® (10 mg/kg, i.v. diariox5) se administró una semana después de finalizar el primer ciclo. El grupo de referencia recibió disolución salina administrada en el mismo volumen por el mismo método (es decir, 0,1 ml inyectados por vía i.v. o i.p.) los mismos días que los tratamientos de Abraxane® y Avastin®, respectivamente.

Se llevaron a cabo dos tandas de experimentos en ratones que llevaban tumores derivados de MDA-MB-231 que expresa luciferasa, para comparar la eficacia de uno o dos ciclos diariox5 de quimioterapia de Abraxane® combinado con Avastin®. No se observaron signos de toxicidad considerado por la pérdida de peso o cambios de comportamiento en ninguno de los ratones tratados. Un análisis comparativo de ambos experimentos presentados en la figura 15 y tabla 7, mostró que dos ciclos de Abraxane® (10 mg/kg) eran significativamente más eficaces en

suprimir el crecimiento tumoral que un ciclo ($p < 0,05$). La figura 15 presenta datos para la terapia de combinación con Abraxane® con 10 mg/kg y Avastin® con 4 mg/kg.

TABLA 7

Tratamiento	Dosis de Avastin®	Volumen tumoral medio (mm ³) ¹	%ICT ²	%RCT ³	% Remisión completa ⁴
Experimento N° 1: 1 ciclo de Abraxane® (10 mg/kg)					
Testigo con disolución salina		2079 ± 287			0
Abraxane® (ABX)		596 ± 98	71,33	20	0
Avastin®	2 mg/kg	953 ± 127	54,16	13	0
ABX + Avastin®	2 mg/kg	255 ± 46	87,73	33	0
Experimento N° 2: 2 ciclos de Abraxane® (10 mg/kg)					
Testigo con disolución salina		2391 ± 432			0
Abraxane® (ABX)		117 ± 38	95,11	>65 ⁵	0
Avastin®	4 mg/kg	2089 ± 251	12,56	7	0
ABX + Avastin®	2 mg/kg	138 ± 42	94,23	>65e	20 (1/5)
ABX + Avastin®	4 mg/kg	60 ± 17	97,49	>65e	40 (2/5)
ABX + Avastin®	8 mg/kg	36 ± 16	98,49	>65e	40 (2/5)

¹El volumen tumoral medio por grupo ($n=5$) ± ET el día del sacrificio del grupo de referencia tratado con PBS porque sus tumores alcanzaron un límite de 2000 mm³.

²Porcentaje de reducción del volumen tumoral medio en grupos tratados con fármaco comparado con el del grupo tratado con PBS el último día de medición de los ratones de referencia.

³Retraso del crecimiento tumoral ("RCT") indica el número de días adicionales requeridos para que el volumen tumoral promediado en los grupos experimentales alcance 1000 mm³ comparado con el del grupo de referencia tratado con PBS. El grupo de referencia alcanzó 1000 mm³ el día 25 después de implantación del tumor.

⁴Porcentaje de ratones con tumores no medibles el día 65 después de implantación. Los números entre paréntesis indican un número de ratones con remisión completa de tumores en cada grupo.

⁵El RCT no se pudo determinar con precisión porque el volumen tumoral medio no alcanzó mm³ al final del experimento (día 65 después de implante del tumor).

Como se muestra en la tabla 7, el volumen tumoral medio después de un ciclo de Abraxane® era 596 ± 98 mm³, que corresponde a una ICT de 71% comparado con el volumen tumoral medio en el grupo de referencia, mientras que el volumen tumoral medio después de dos ciclos de Abraxane® era 117 ± 38 mm³, que corresponde a una ICT de 95% comparado con el volumen tumoral medio del grupo de referencia. Un ciclo de Abraxane® retrasó el punto de tiempo en el que el volumen del tumor alcanzaba 1000 mm³ en 20 días con respecto a los animales de referencia. En cambio, el volumen tumoral medio en el grupo que recibía dos ciclos de Abraxane® no alcanzó los 1000 mm³ a lo largo de toda la duración del experimento, prolongando, por lo tanto, el retraso del crecimiento tumoral ("RCT") durante un mínimo de 65 días. Avastin® solo (4 mg/kg) produjo un efecto desde poco importante (figura 15 A) a efecto no significativo (figura 15B) en el crecimiento tumoral, puesto que los experimentos se llevaron a cabo en ratones con tumores bien establecidos (100-150 mm³ el primer día de tratamiento).

Además, los resultados demuestran que la terapia de combinación con Abraxane® y Avastin® producía una supresión sinérgica del crecimiento tumoral comprado con el de cualquiera de los fármacos administrado solo. Incluso aunque Abraxane® solo inhibía fuertemente el crecimiento tumoral, en particular con la terapia de dos ciclos, el crecimiento tumoral se reanudaba en todos los ratones independientemente de la extensión de la supresión tumoral y el retraso del crecimiento tumoral, y no se observó remisión completa en ninguno de los ratones tratados con Abraxane® o con Avastin® solos. En cambio, los ratones que recibieron la terapia de combinación tenían tumores más pequeños en promedio comprado con los de cualquiera de los otros grupos experimentales ($p < 0,05$). Además, algunos ratones presentaron tumores no medibles o no detectables visualmente en absoluto (figura 15B y tabla 7) después de recibir dos ciclos de Abraxane® en combinación con 2, 4 u 8 mg/kg de Avastin®. Aunque el número relativamente pequeño de ratones por grupo no permitía establecer una dependencia directa con la dosis con respecto a las concentraciones de Avastin®, había una tendencia que mostraba las dosis más altas de Avastin®

parecían estar asociadas con un número mayor de ratones con remisión completa de tumores (tabla 7).

Ejemplo 30. La terapia de combinación con Abraxane® (ABI-007) y Avastin® pero no con Abraxane® (ABI-007) o Avastin® solos produjo remisiones tumorales sostenibles, completas en todos los ratones tratados

Los ratones que llevaban tumores derivados de MDA-MB-231 se generaron como se ha descrito en el ejemplo 29. Los ratones que llevaban tumores de 200-250 mm³ de volumen se asignaron aleatoriamente a 6 grupos de 10 animales cada uno y se trataron con: (1) PBS; (2) Avastin® solo (4 mg/kg, administrado por inyección intraperitoneal ("i.p.") dos veces por semana ("2xsemana")); (3) Abraxane® solo (30 mg/kg, administrado por vía intravenosa ("i.v.") diariox5); o (4) Abraxane® seguido de Avastin®. El tratamiento con Avastin® empezó 24 h después de la primera inyección de Abraxane® y continuó hasta el final del experimento con una dosis de 4 mg/kg de Avastin® disuelto en 0,1 ml de disolución salina estéril, inyectada por vía intraperitoneal 2xsemana durante 5 semanas. Se administraron dos ciclos de Abraxane® (ambos con 10 mg/kg, i.v. diariox5), separados por una semana. El grupo de referencia recibió disolución salina administrada en el mismo volumen por el mismo método (es decir, 0,1 ml inyectados por vía i.v. o i.p.) los mismos días que los tratamientos de Abraxane® y Avastin®, respectivamente.

El volumen tumoral se evaluó 3 veces por semana hasta completarse el estudio. En la figura 16 se muestra un resumen de las fechas. Es de destacar que aunque dos ciclos de Abraxane® (30 mg/kg) solo suprimía eficazmente el crecimiento tumoral, los tumores empezaron a crecer de nuevo aproximadamente 2 semanas después del final del segundo ciclo de Abraxane®, aunque algo más despacio que en los ratones tratados con Avastin® (4 mg/kg) solo o los animales de referencia a los que se inyectó PBS. En cambio, dos ciclos de Abraxane® (30 mg/kg) administrados en combinación con Avastin® (4 mg/kg) no solo suprimía eficazmente el crecimiento tumoral, sino que producía la remisión casi completa de los tumores al final del experimento, 95 días después de implantar el tumor.

Ejemplo 31. La terapia de combinación con Abraxane® (ABI-007) y Avastin® inhibe el crecimiento tumoral, metástasis linfática y pulmonar en ratones con tumores derivados de MDA-MB-435-Luc+.

La línea celular MDA-MB-435 marcada con luciferasa ("MDA-MB-435-Luc+") fue un generoso regalo del Dr. Sierra (Universitaria de Bellvitge, Barcelona, España), y se caracterizó en otro lugar. Rubio, N., et al. (2001), "Metastatic behavior of human breast carcinomas overexpression the Bcl-x(L) gene: a role in dormancy and organospecificity," *Lab. Invest.* 8:725-34. La línea celular MDA-MB-435-Luc+ tiene un alto potencial metastásico predominantemente a los pulmones y, en menor medida, a los ganglios linfáticos. El medio de cultivo para todas las líneas tumorales consistía en medio Eagle modificado por Dulbecco complementado con suero bovino fetal al 5%, glutamina 2 mM, piruvato sódico 1 mM y aminoácidos no esenciales. Las células tumorales se recogieron por pase mediante lavado de la monocapa celular con PBS, seguido de 3-4 min de exposición a EDTA 0,5 mM diluido en PBS. Las células se subcultivaron dos veces por semana y se ensayaron rutinariamente los micoplasmas usando un kit de inmunodetección de Roche Diagnostics GmbH (Penzberg, Alemania).

Las células MDA-MB-435-Luc+ ("435-Luc+") se implantaron por vía subcutánea en las almohadillas de grasa mamarias de ratones ICR SCID hembra de 4 a 6 semanas de edad (Taconic, Hudson, NY). Cada 2-3 días, se midieron los diámetros tumorales perpendiculares mediante calibre digital y se usaron para calcular el volumen tumoral de acuerdo con la fórmula: volumen = $Dd^2\pi/6$, donde D = diámetro mayor y d = diámetro menor. Los tumores 435-Luc+ tenían una velocidad de proliferación idéntica a sus homólogos no transfectados (ratones que llevan tumores ortotópicos derivados de 435-MBA-MS). El cuidado animal estaba de acuerdo con las directrices institucionales.

Los ratones que llevaban tumores 435-Luc+ de 200-250 mm³ de volumen se asignaron aleatoriamente a 6 grupos de 5 animales cada uno, y se trataron con PBS, Abraxane® ("ABX") solo (10 mg/kg, i.v., diariox5), Avastin® solo (4 mg/kg, i.p., dos veces por semana) o Abraxane® seguido de Avastin®. Se administraron dos ciclos de tratamiento de Abraxane®, cada uno durante 5 días consecutivos con una semana de descanso entre ciclos. El tratamiento con Avastin® empezó 24 h después del último ciclo de Abraxane® con una dosis de 4 mg/kg de Avastin® disuelto en 0,1 ml de PBS estéril, exenta de endotoxinas, y se inyectó por vía i.p. dos veces por semana durante un total de 5 semanas. El grupo de referencia recibió PBS inyectada por vía i.v. o i.p. (0,1 ml) los mismos días que los tratamientos de Abraxane® y Avastin®, respectivamente. Para permitir el desarrollo máximo de los focos metastásicos, los ratones se sacrificaron cuando el volumen tumoral medio en el grupo de referencia alcanzó 2000 mm³. La tabla 8 muestra el efecto de Abraxane®, Avastin®, y la terapia de combinación de Abraxane® y Avastin® en el crecimiento tumoral en el modelo de tumor MD A-MB-435-Luc+.

TABLA 8

MDA-MB-435-Luc+				
Tratamiento	Avastin® (mg/kg)	Volumen tumoral (mm ³) ⁶	% ICT ⁷	% Remisión completa ⁸
Testigo		2020		0
ABX solo		369	81.73	0

MDA-MB-435-Luc+				
Tratamiento	Avastin® (mg/kg)	Volumen tumoral (mm ³) ⁶	% ICT ⁷	% Remisión completa ⁸
Avastin solo	4	792	60,79	0
ABX + Avastin®	4	167	91,73	0

⁶El volumen tumoral representa el volumen tumoral medio por grupo, expresado en milímetros cúbicos ("mm³").

⁷La inhibición del crecimiento tumoral ("ICT") se presenta como el porcentaje de reducción en el volumen tumoral medio en grupos experimentales comparado con el de los grupos de referencia tratados con PBS.

⁸La remisión completa se definió como la ausencia de tumor medible o palpable en el sitio de inyección del tumor original durante el periodo de tiempo entero del experimento, que era 92 días.

La metástasis tumoral se determinó midiendo la actividad de la luciferasa en extractos de tejido derivados de 10 ganglios linfáticos axilares ("LN") y ambos lóbulos de los pulmones. Los ganglios linfáticos y pulmones se extirparon, se lavaron en PBS, y se homogeneizaron en 0,35 ml de tampón CCLR frío (Promega, Madison, WI) que contenía un cóctel inhibidor de proteasa y PMSF (Sigma, MO). Los desechos celulares se eliminaron por centrifugación. Las concentraciones de proteínas de los lisatos aclarados se determinaron por el ensayo Bradford (Bio-Rad, Hercules, CA). Se mezclaron 50 µl de reactivo de ensayo de luciferasa (Promega, Madison, WI) con 10 ml de lisato aclarado y se detectó una luminiscencia promedio de 10 segundos usando un luminómetro de tubo simple (Berthold, Alemania). El tampón CCLR sin homogeneizados de tejidos y ganglios linfáticos o pulmones de los ratones que no llevaban tumor se ensayó para la señal de fondo y se restó de los resultados. Los resultados netos se expresaron como unidades relativas de luz ("URL") normalizadas por mg de proteína de lisato total. Para evaluar la incidencia de metástasis, los extractos que tenían una señal de luminiscencia de 800 unidades de luz por encima de la señal de fondo (aproximadamente 100 unidades de luz) se clasificaron positivas. Este valor se eligió porque era la señal mínima detectada de forma reproducible por encima del fondo en tejidos metastásicos, confirmado independientemente por detección inmunohistoquímica (no se muestran los datos). Las diferencias en las metástasis a ganglios linfáticos y pulmones se evaluaron para la significación estadística por la prueba exacta de Fisher usando GraphPad InStat (GraphPad Inc., San Diego, CA) o SPSS 14.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Las metástasis de las células tumorales MDS-MB-435-Luc+ se identificaron midiendo la actividad de la luciferasa en los extractos tisulares de los ganglios linfáticos y pulmones. La incidencia de la metástasis se presenta en la tabla 9. En los grupos de terapia de combinación, los ratones que llevaban tumor 435-Luc⁺ recibieron una dosis de 4 mg/kg de Avastin®. Como se esperaba, 100% de los ratones que llevaban tumor 435-Luc⁺ de referencia tenían metástasis pulmonar, mientras que solo 50% de los testigos tenía metástasis a los ganglios linfáticos (Tabla 9).

TABLA 9

MDA-MB-435-Luc+				
Metástasis a ganglios linfáticos				
Tratamiento	Avastin® (mg/kg)	Incidencia ⁹ N/total (%)	% Inhibición frente a testigo	valor de P
Testigo		4/8 (50)		
ABX solo		0/6 (0)	100	0,01
Avastin solo	4	0/6 (0)	100	0,01
ABX + Avastin®	4	0/6(0)	100	0,01
Metástasis pulmonar				
Tratamiento	Avastin® (mg/kg)	Incidencia N/total (%)	% Inhibición frente a testigo	valor de P
Testigo		7/7 (100)		
ABX solo		5/6 (83)	17	NS ¹⁰
Avastin solo	4	4/8 (50)	50	0,01
ABX + Avastin®	4	2/8 (25)	75	0,001

⁹La actividad de la luciferasa se midió en extractos de 10 ganglios linfáticos y ambos lóbulos pulmonares de cada ratón. Las muestras que contenían un mínimo de 500 unidades de luz por 20 µl de lisato se clasificaron positivas. Los lisatos de los tejidos de ratones que no llevaban tumor produjeron una señal de luminiscencia de 100 unidades de luz, que se consideró la señal de fondo y se restó de los valores positivos. Los resultados se presentan como

número de ratones con metástasis a ganglios linfáticos o pulmones por número total de ratones con tumores en cada grupo experimental. El porcentaje de ratones con metástasis se muestra entre paréntesis.

¹⁰NS = no significativo. La diferencia entre los grupos experimentales y de referencia no alcanzó significación estadística cuando se analizó por la prueba exacta de Fisher.

- 5 Aunque ni Abraxane® (10 mg/kg) ni Avastin® (4 mg/kg) suprimían eficazmente la metástasis en ratones que llevaban tumor 435-Luc+, es notable que la combinación Abraxane®/Avastin® suprimía la metástasis pulmonar significativamente, y reducía el número de ratones con tumores pulmonares en 75% comparado con el testigo al que se inyectó PBS (tabla 9). En cambio, Abraxane® (10 mg/kg) solo, Avastin® (4 mg/kg) solo, y la terapia de combinación Abraxane®/Avastin® suprimían todos la metástasis a los ganglios linfáticos. Estos resultados indican
10 que la terapia de combinación con Abraxane® y Avastin® podría ser particularmente beneficiosa para suprimir la metástasis tanto a los ganglios linfáticos como a los pulmones.

Ejemplo 32. La terapia de combinación con Abraxane® (ABI-007) y Avastin® erradicaba la metástasis linfática y pulmonar en ratones con tumores derivados de MDA-MB-231- o MDA-MB-231- Luc+

- 15 Se implantaron células MDA-MB-231 o 231-Luc+ en las MFP de ratones nu/nu hembra de 4 a 6 semanas de edad (Harlan Sprague-Delaney, Indianapolis, IN) por métodos convencionales. Brevemente, los ratones se anestesiaron y se inyectaron 100 µl de suspensión celular que contenía 4×10^6 células y 50% de Matrigel (Sigma, MO) en las MFP. Cada 2-3 días, se midieron los diámetros tumorales perpendiculares mediante calibre digital y se usaron para calcular el volumen tumoral de acuerdo con la fórmula: volumen = $Dd^2\pi/6$, donde D = diámetro mayor y d = diámetro menor. Los tumores 435-Luc+ tenían una velocidad de proliferación idéntica a sus homólogos no transfectados
20 (ratones que llevan tumores ortotópicos derivados de 435-MBA-MS). El cuidado animal estaba de acuerdo con las directrices institucionales.

- Los xenoinjertos MDA-MB-231 (231-Luc+) ortotópicos que expresan luciferasa se dejaron crecer hasta tumores bien establecidos (~460 mm³) y se asignaron aleatoriamente a 4 grupos de N=5, 6 ó 7. Los grupos se trataron con: (1) Abraxane® (30 mg/kg, diariox5) solo; (2) Avastin® (4 mg/kg, 2xsemana durante la duración del experimento) solo;
25 (3) dos ciclos de Abraxane® (30 mg/kg, diariox5) en combinación con Avastin® (4 mg/kg, 2xsemana durante la duración); o (4) con un volumen idéntico de PBS.

- Las metástasis de las células tumorales MDS-MB-435-Luc+ se identificaron midiendo la actividad de la luciferasa en los extractos tisulares de los ganglios linfáticos y pulmones, como se ha descrito antes en el ejemplo 31. Para evaluar la incidencia de la metástasis, los extractos que tenían una señal de luminiscencia de 500 unidades de luz por encima de la señal de fondo (aproximadamente 100 unidades de luz) se clasificaron como positivas. Este valor se eligió porque era la señal mínima que se podía detectar de forma reproducible por encima del fondo en tejidos en los que la metástasis se confirmó independientemente por detección inmunohistoquímica de células humanas. Los resultados netos se expresaron como unidades relativas de luz (URL) normalizadas por mg de proteína de lisato total y se presentan en la figura 17A (metástasis linfática) y figura 17B (metástasis pulmonar).

- 35 De acuerdo con el efecto antitumoral potenciado significativamente, el efecto antimetastásico también mejoró notablemente por la combinación de nab-paclitaxel/bevacizumab en tumores grandes bien establecidos. Aunque bevacizumab o nab-paclitaxel solos no consiguieron prevenir la metástasis a los ganglios linfáticos y pulmones próximos y contralesionales, las metástasis linfática y pulmonar eran eliminadas completamente por la terapia de combinación (figura 6 y tabla 3), medido tanto por carga como incidencia metastásica.

- 40 Estos resultados indican que la terapia de combinación con Abraxane® (30 mg/kg) y Avastin® (4 mg/kg) suprimía eficazmente tanto la metástasis linfática como pulmonar en ratones que llevaban tumores derivados de MDA-MB-231-Luc+, de forma notable, la combinación de Abraxane®/Avastin® suprimía significativamente la metástasis pulmonar, a diferencia del tratamiento con Abraxane® (30 mg/kg) o Avastin® (4 mg/kg) solo. Por lo tanto, la terapia de combinación de Abraxane® y Avastin® podría ser particularmente beneficiosa para prevenir el rebote tumoral que resulta de angiogénesis reaccionaria, y para la supresión de la metástasis tanto a los ganglios linfáticos como pulmonar. Además, la mejor eficacia antitumoral y el mejor perfil de seguridad de Abraxane® (nab-paclitaxel) frente al paclitaxel basado en disolvente (Taxol®) convencional, lo hace un candidato más prometedor para la terapia de combinación. Los que es más sorprendente y alentador, la combinación de Abraxane®/ Avastin® era incluso muy eficaz contra los tumores grandes bien establecidos en la medida de la eliminación total tanto de los tumores
45 primarios como de la metástasis.
50

REIVINDICACIONES

1. En combinación: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína vehículo, y b) una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-VEGF, para usar en un método de tratamiento de un cáncer en un individuo, en donde la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es entre aproximadamente 45 mg/m² y aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es de mayor que 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, en donde el cáncer es melanoma.
2. En combinación: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína vehículo, y b) una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-VEGF, para usar en un método de inhibición de la metástasis tumoral en un individuo, en donde la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es entre aproximadamente 45 mg/m² y aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz del anticuerpo anti-VEGF es de mayor que 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg.
3. La combinación para usar según la reivindicación 2, en donde la metástasis tumoral es metástasis a los ganglios linfáticos, o al pulmón, o metástasis del cáncer de mama.
4. La combinación para usar según la reivindicación 2 ó 3, en donde se inhibe al menos aproximadamente 40% o al menos 80% de la metástasis.
5. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cantidad eficaz de anticuerpo anti-VEGF es de aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, o aproximadamente 10 mg/kg.
6. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cantidad eficaz del taxano en la composición de nanopartículas es entre aproximadamente 80 mg/m² y aproximadamente 150 mg/m² de taxano en la composición de nanopartículas, o en donde la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es entre aproximadamente 200 mg/m² y aproximadamente 350 mg/m² de taxano en la composición de nanopartículas.
7. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición de nanopartículas y el anticuerpo anti-VEGF se administran de forma secuencial al individuo.
8. La combinación para usar de la reivindicación 1, en donde la composición de nanopartículas se administra durante al menos un ciclo antes de la administración del anticuerpo anti-VEGF.
9. La combinación para usar según la reivindicación 8, en donde a la administración de la composición de nanopartículas le sigue la administración de un anticuerpo anti-VEGF durante al menos aproximadamente 3 semanas.
10. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición de nanopartículas y el anticuerpo anti-VEGF se administran al mismo tiempo.
11. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición de nanopartículas y el anticuerpo anti-VEGF se administran simultáneamente.
12. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición de nanopartículas y el anticuerpo anti-VEGF se administran en la misma composición.
13. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab.
14. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el taxano es paclitaxel.
15. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el diámetro medio de las nanopartículas en la composición no es mayor que aproximadamente 200 nm.
16. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la proteína vehículo es albúmina.
17. La combinación para usar según la reivindicación 16, en donde la proteína vehículo es albúmina humana o albúmina de suero humano.
18. La combinación para usar según la reivindicación 16 ó 17, en donde la relación en peso de la albúmina y el taxano en la composición de nanopartículas es menor de aproximadamente 9:1.
19. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición de nanopartículas está exenta de Cremaphor.

20. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en donde la composición de nanopartículas comprende taxano recubierto con albúmina.

21. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el individuo es un ser humano.

FIG. 1

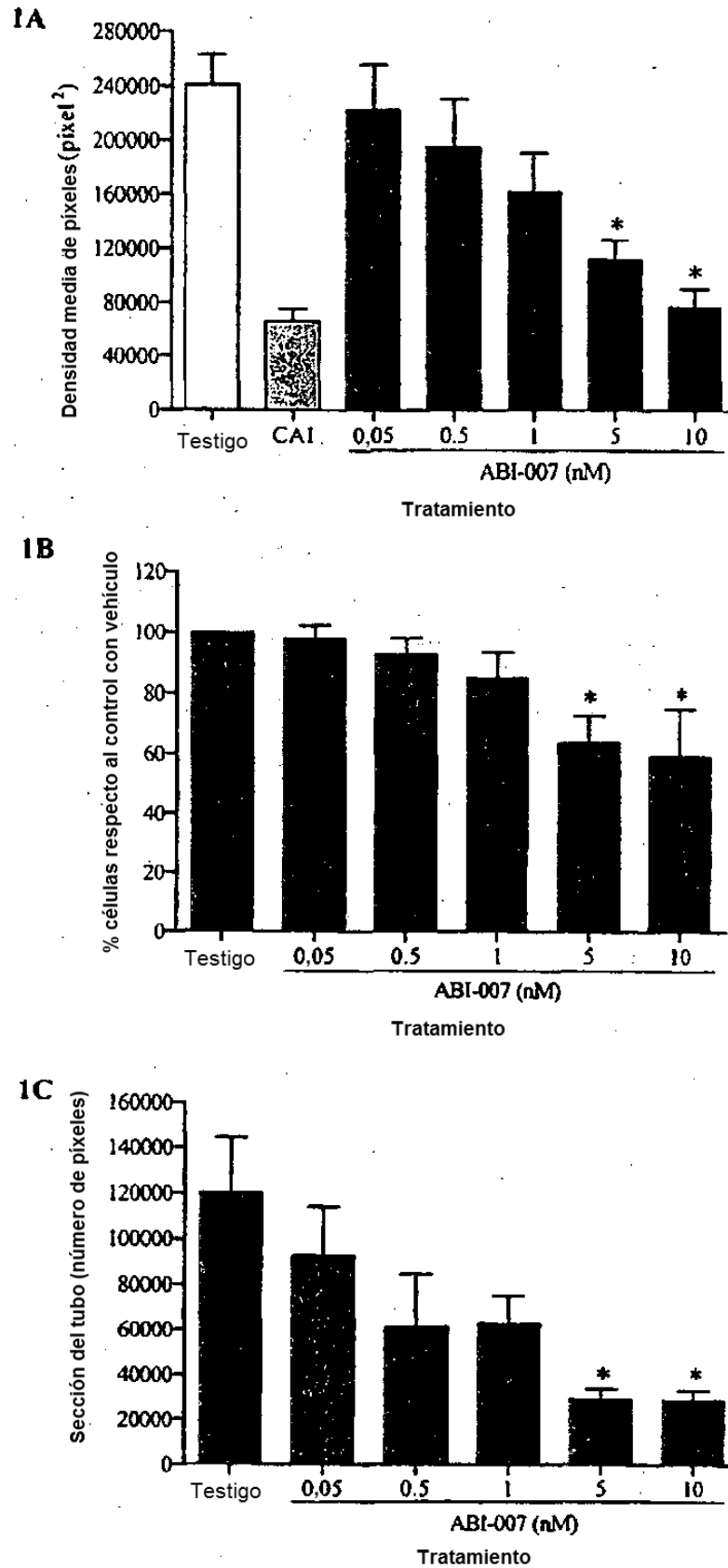


FIG. 2

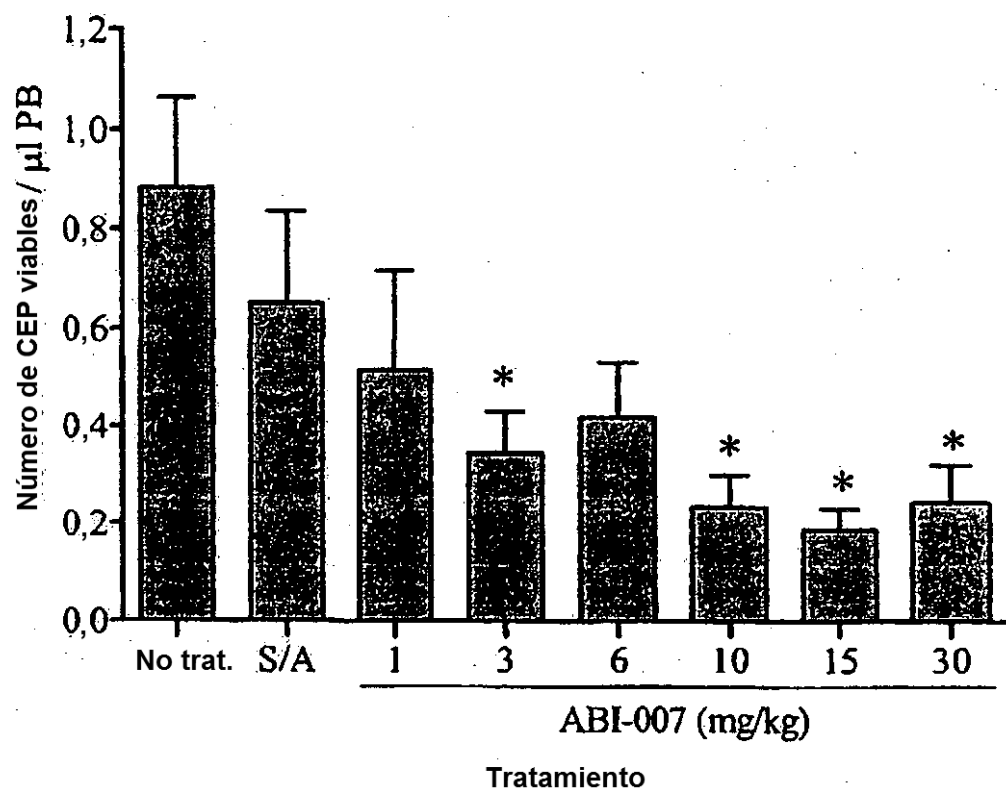
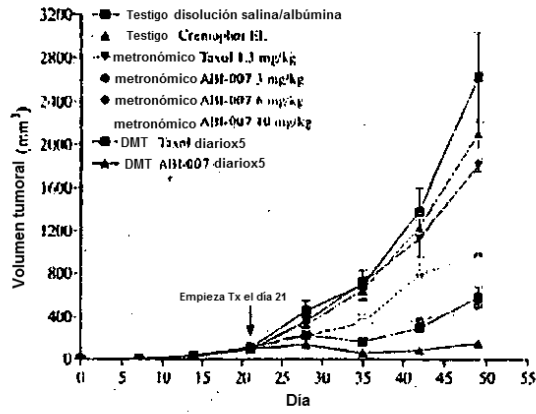
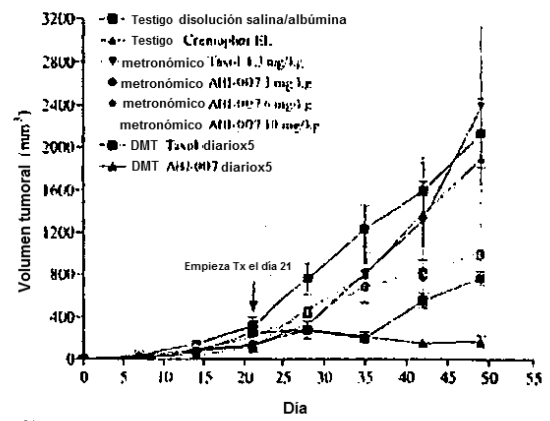


FIG. 3

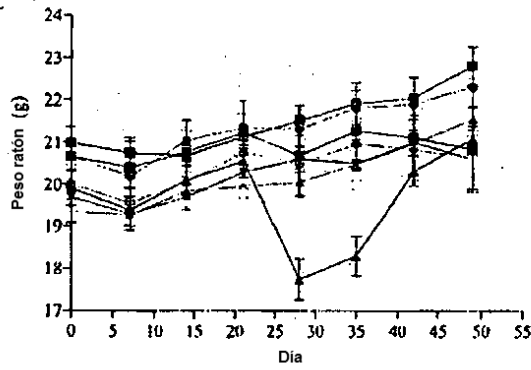
3A



3B



3C



3D

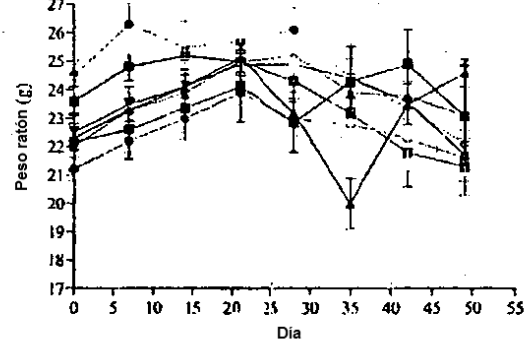
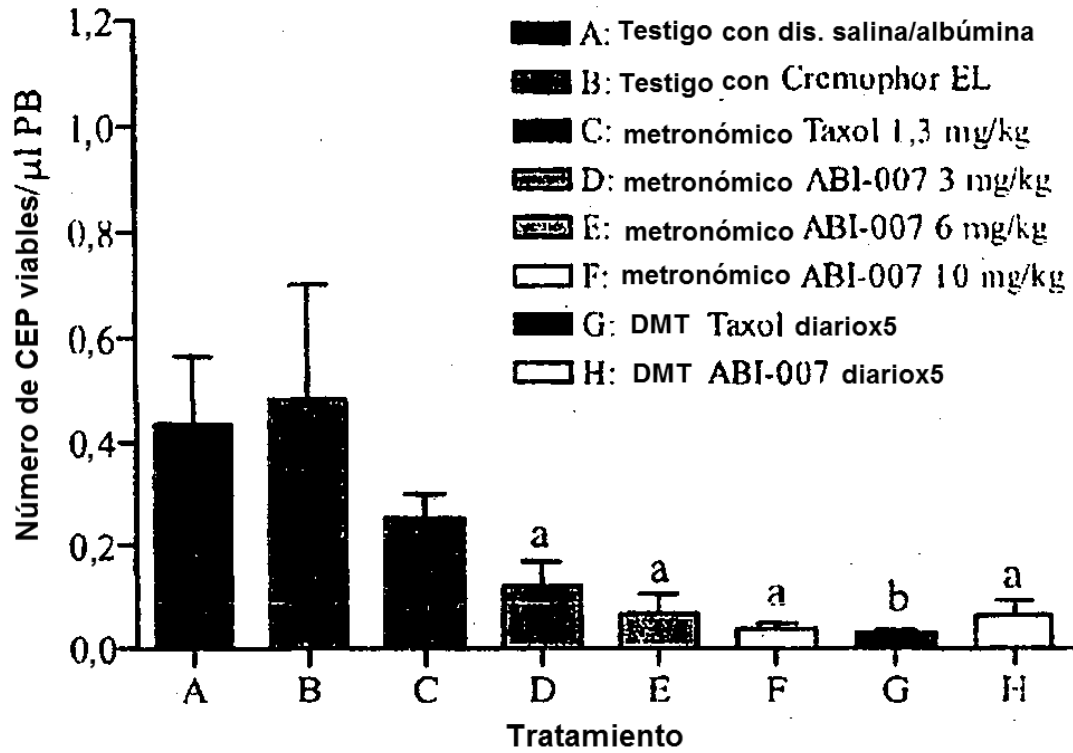


FIG. 4

4A



4B

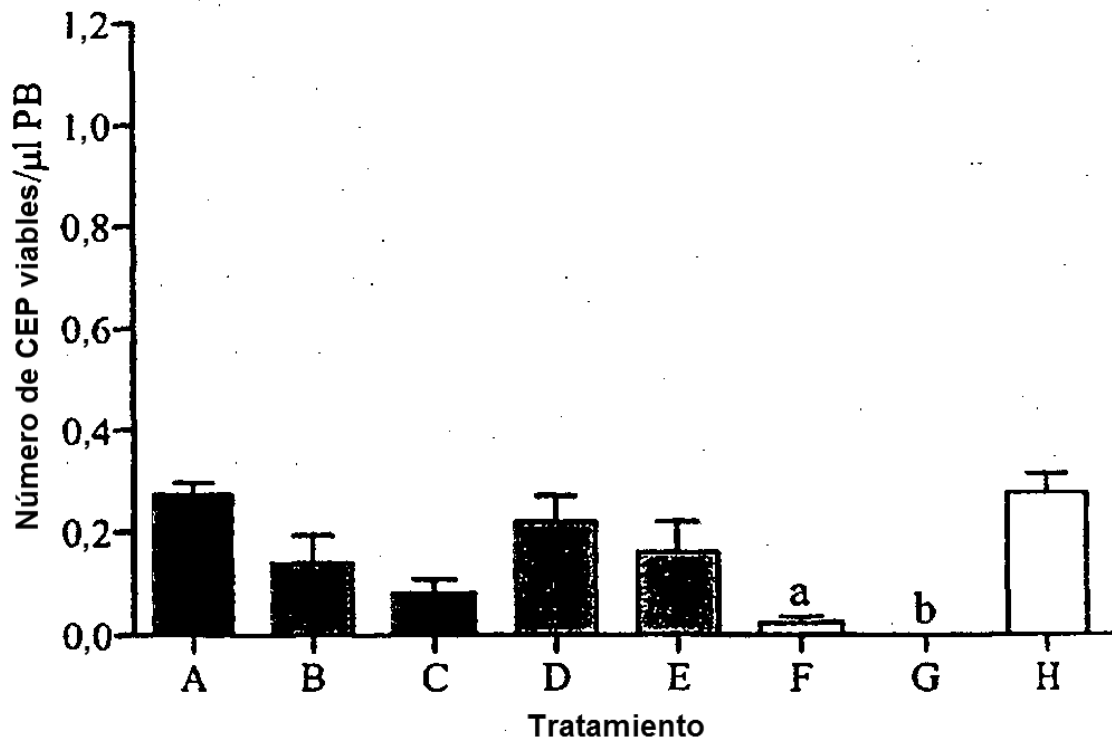


FIG. 5

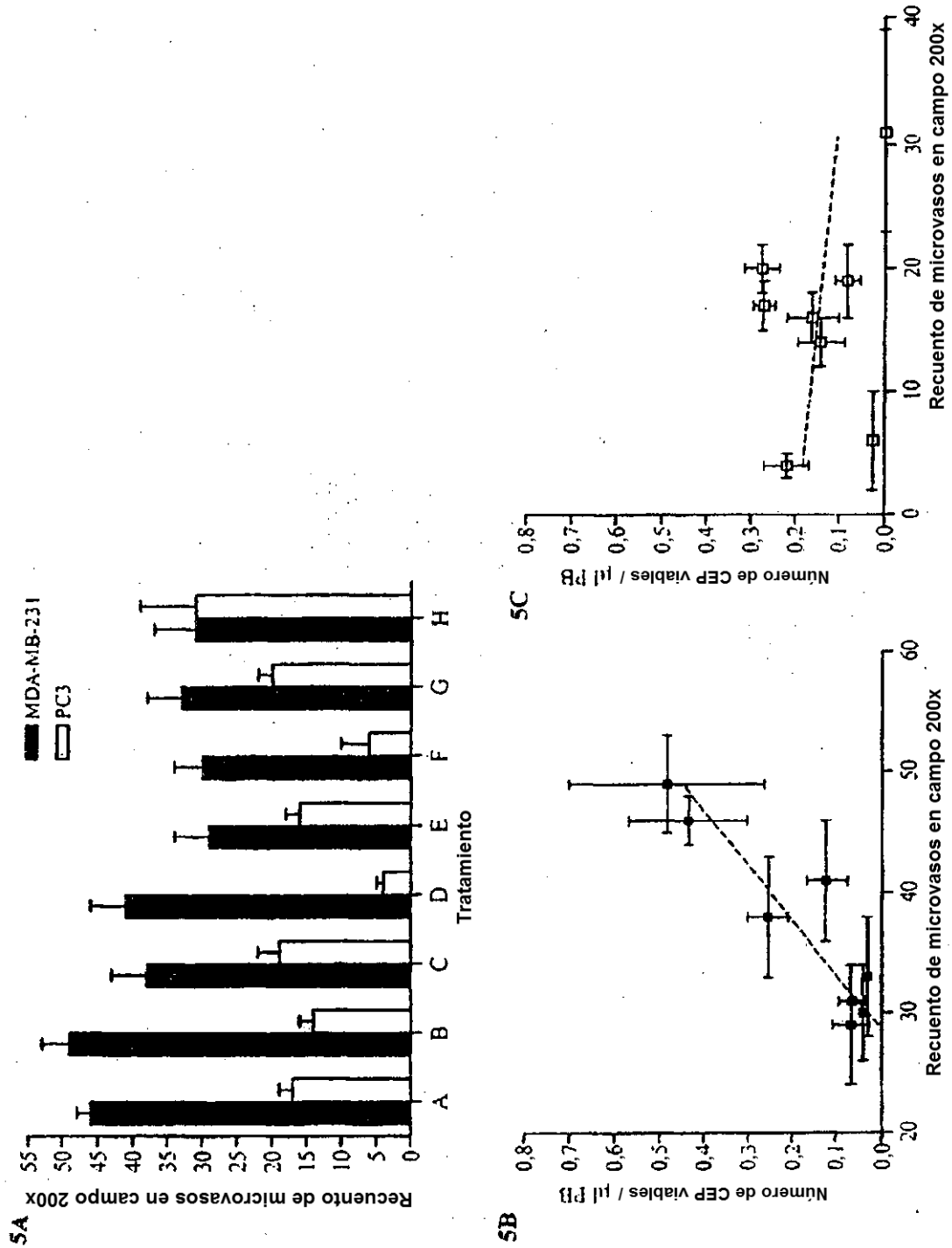


FIG. 6

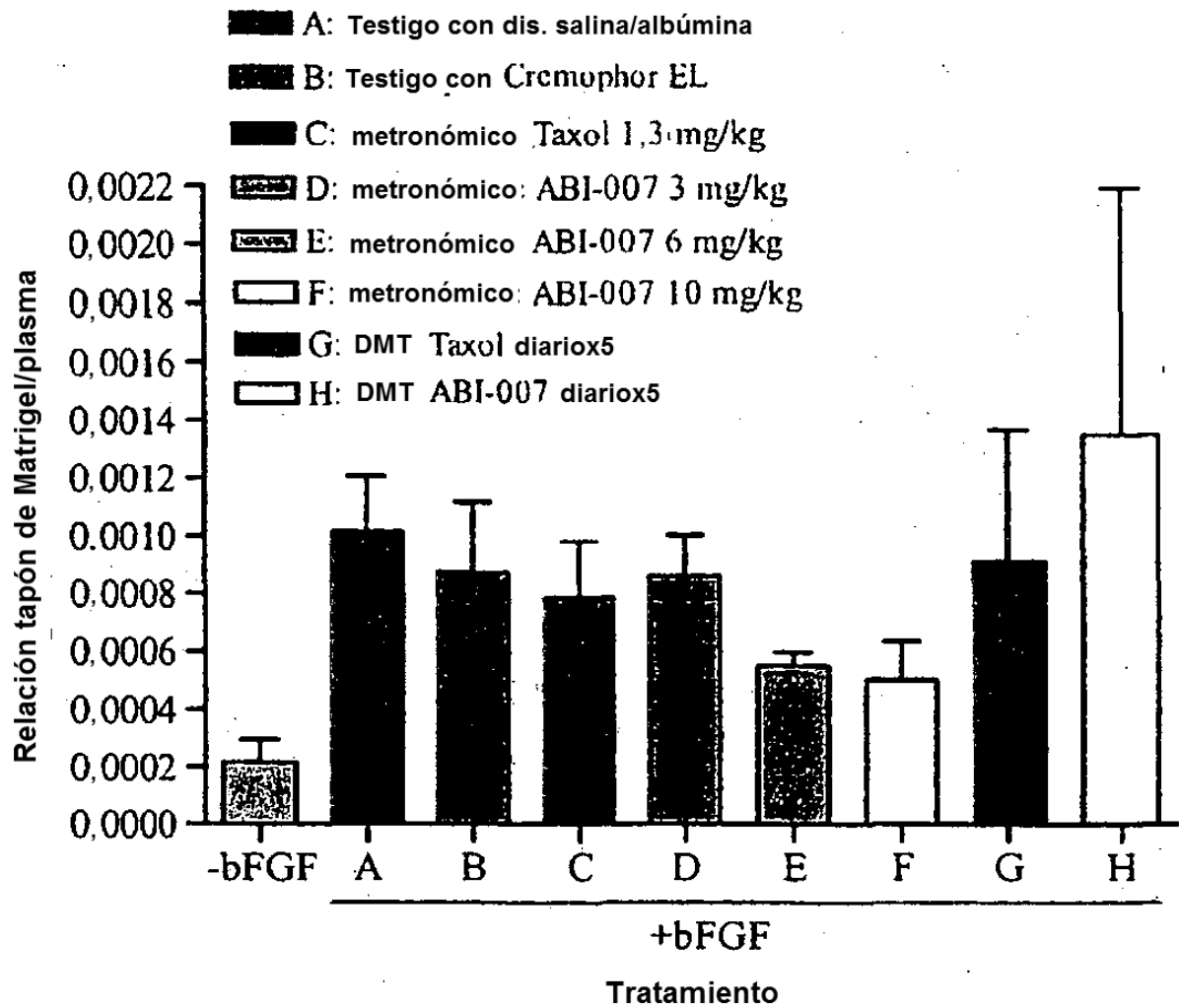
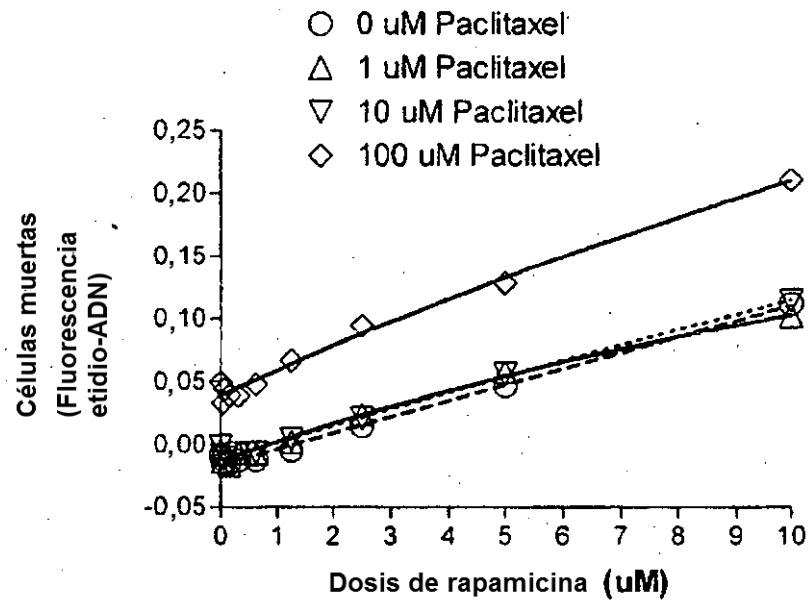


FIG. 7

7A



7B

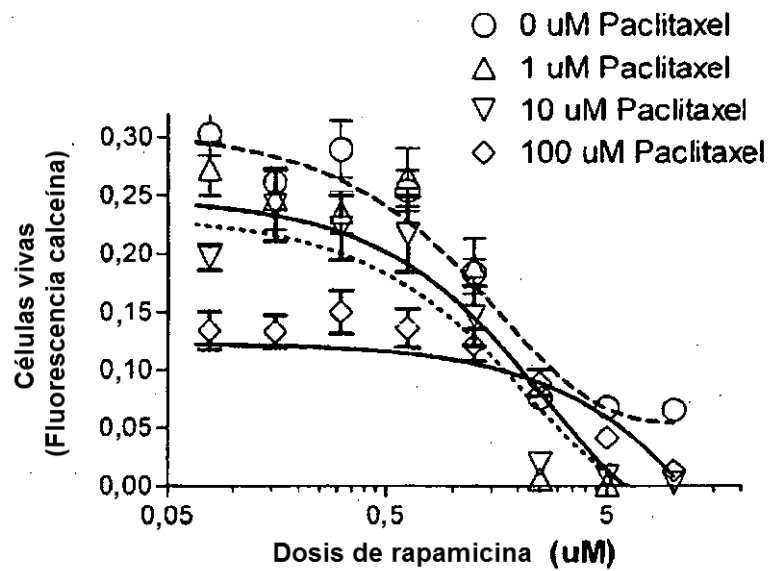


FIG. 8

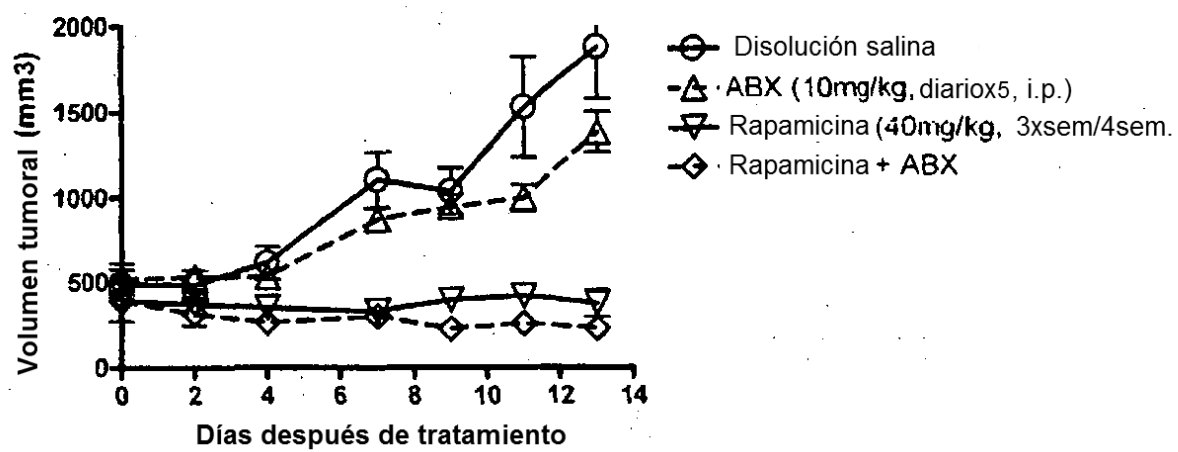


FIG. 9

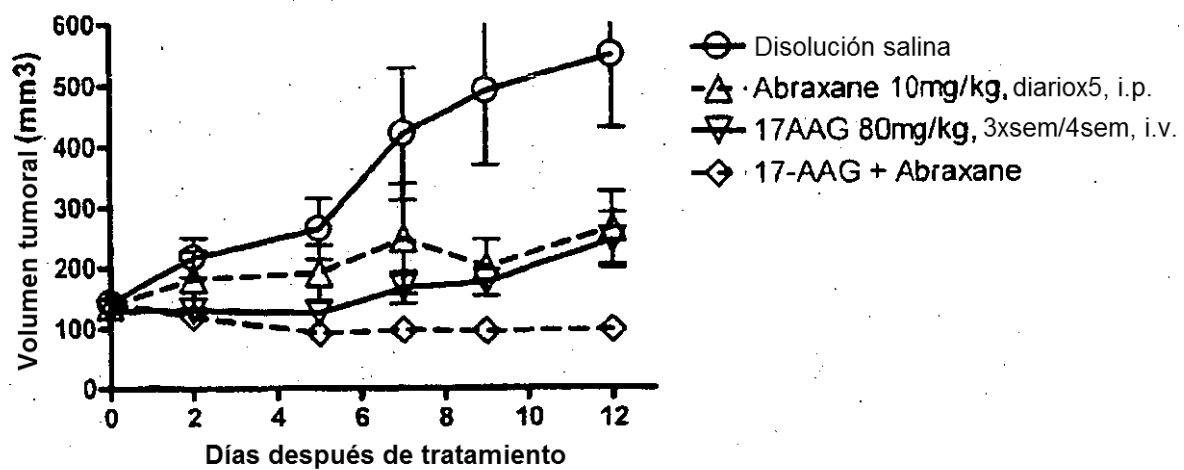


FIG. 10

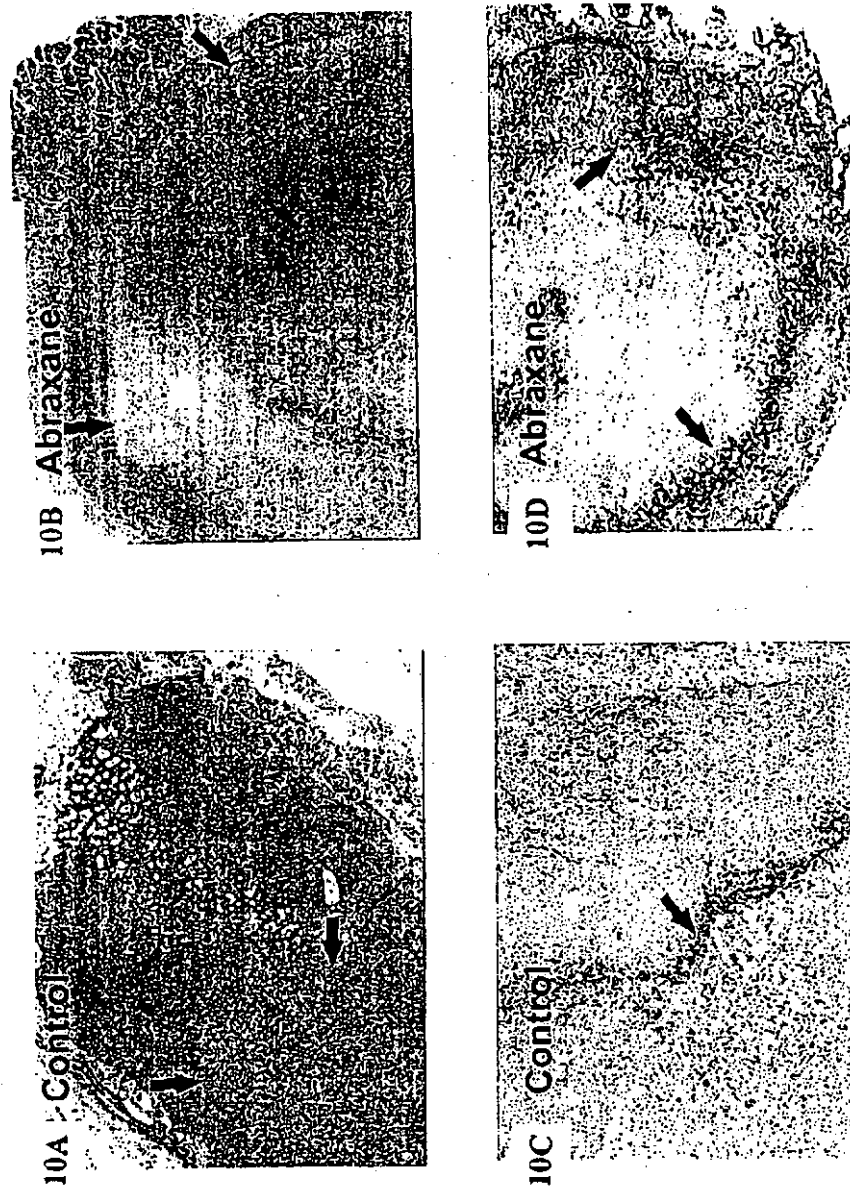


FIG. 11

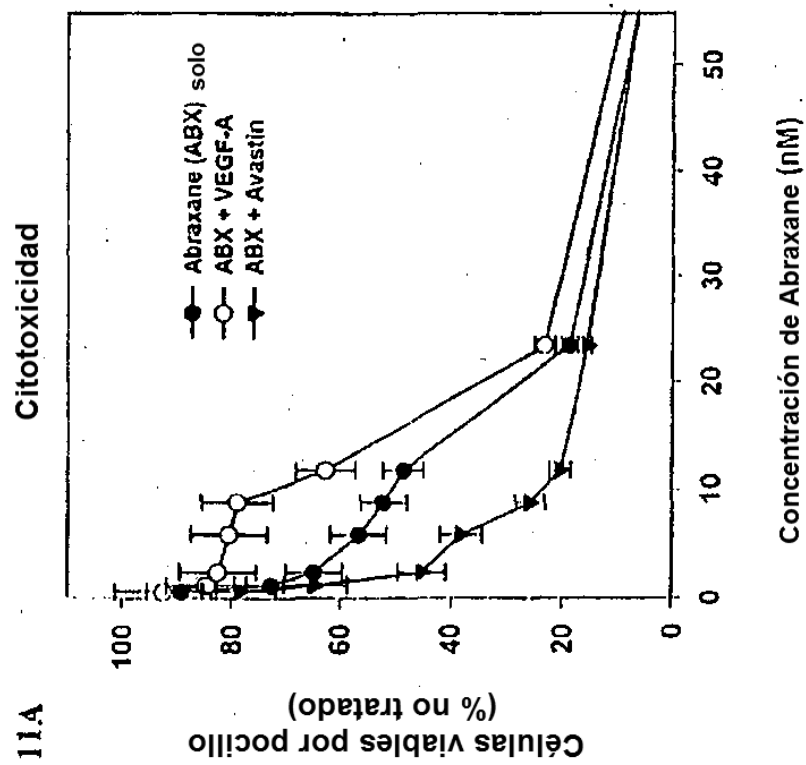
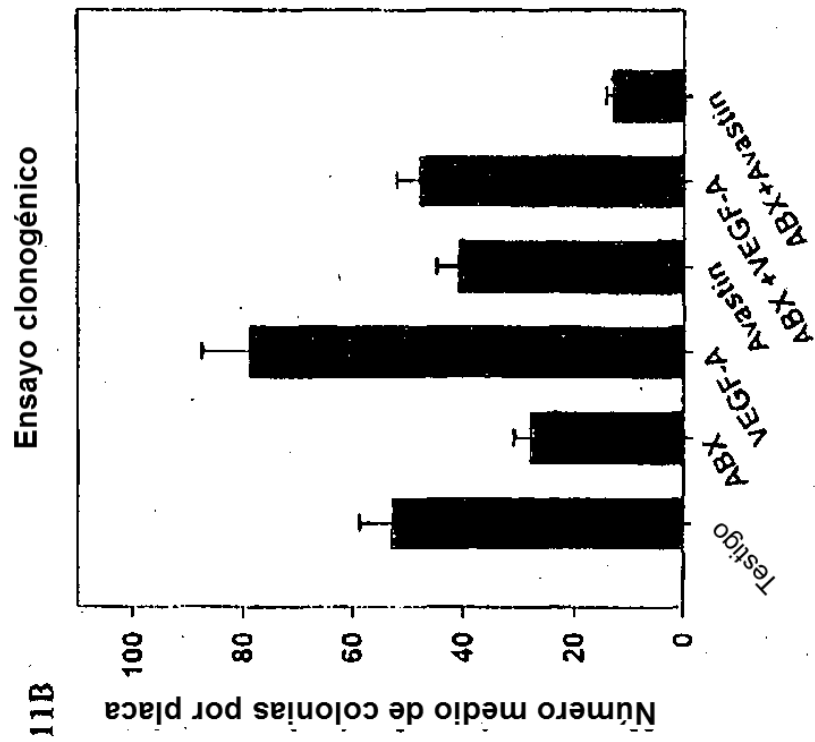


FIG. 12

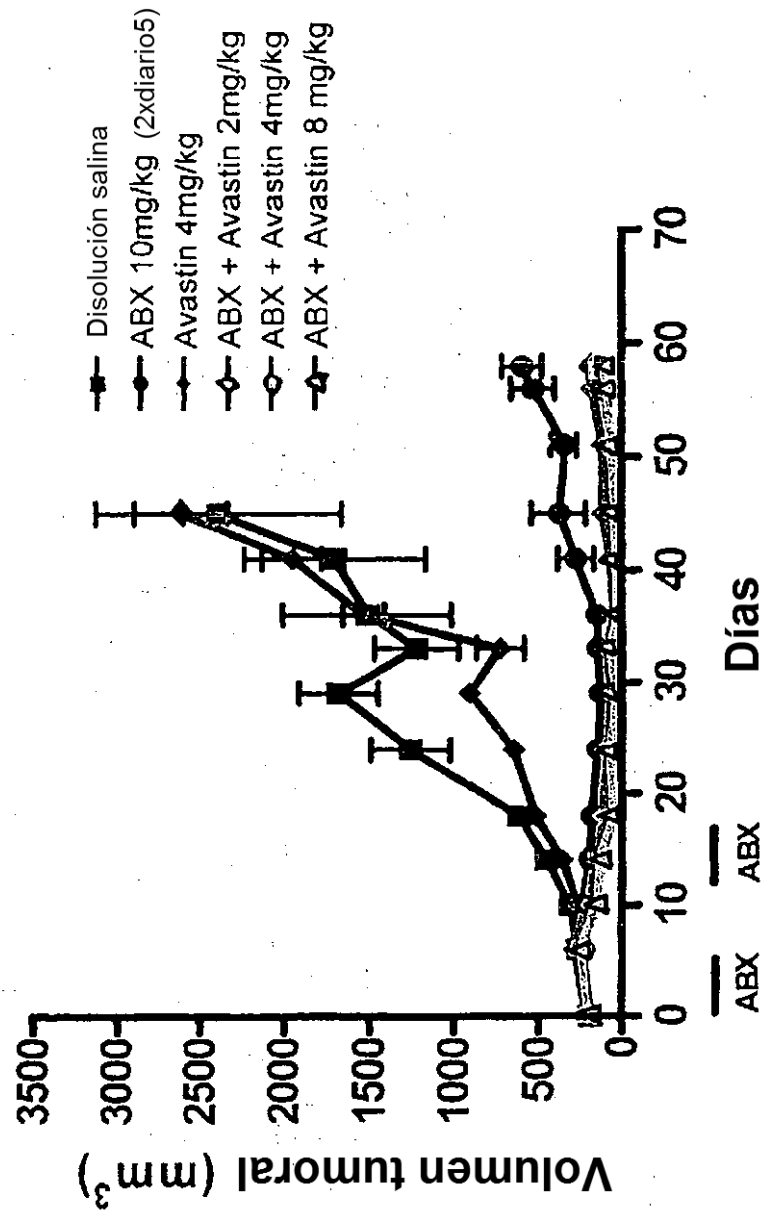


FIG. 13

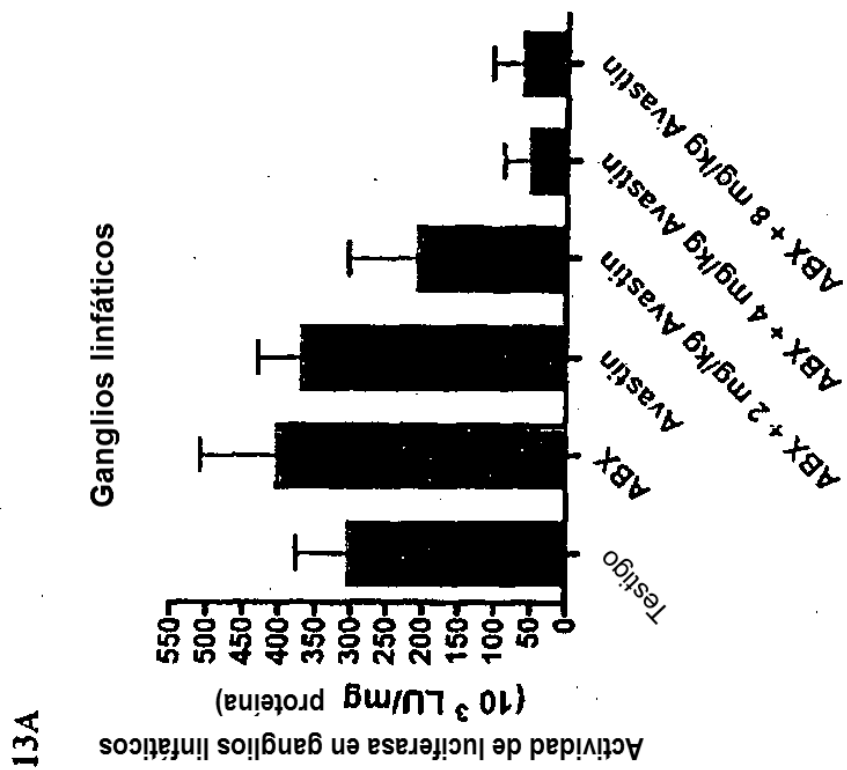
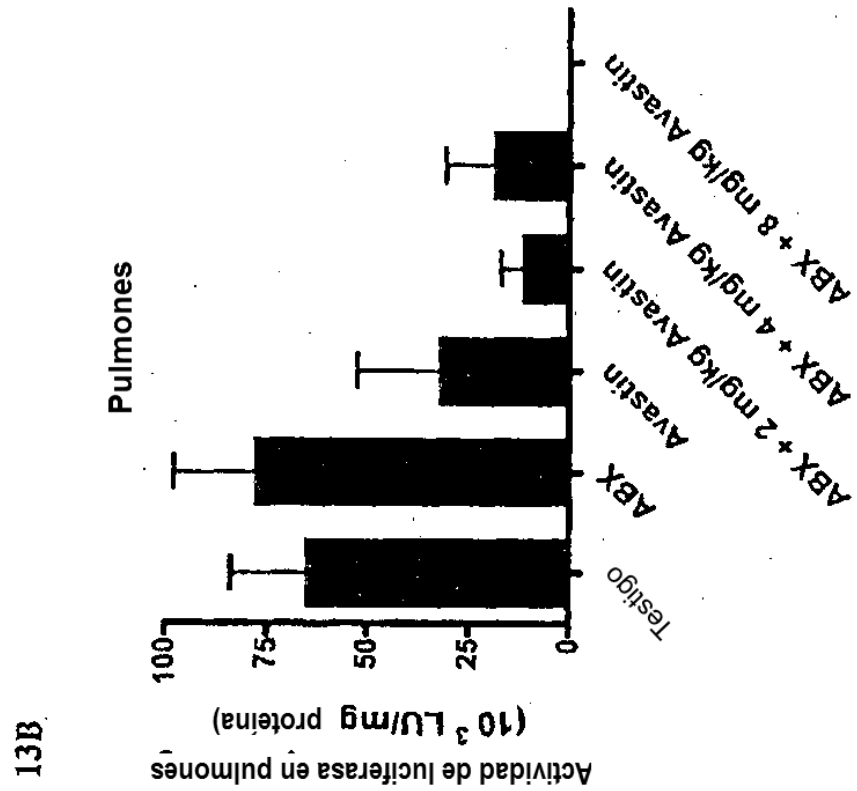


FIG. 14A

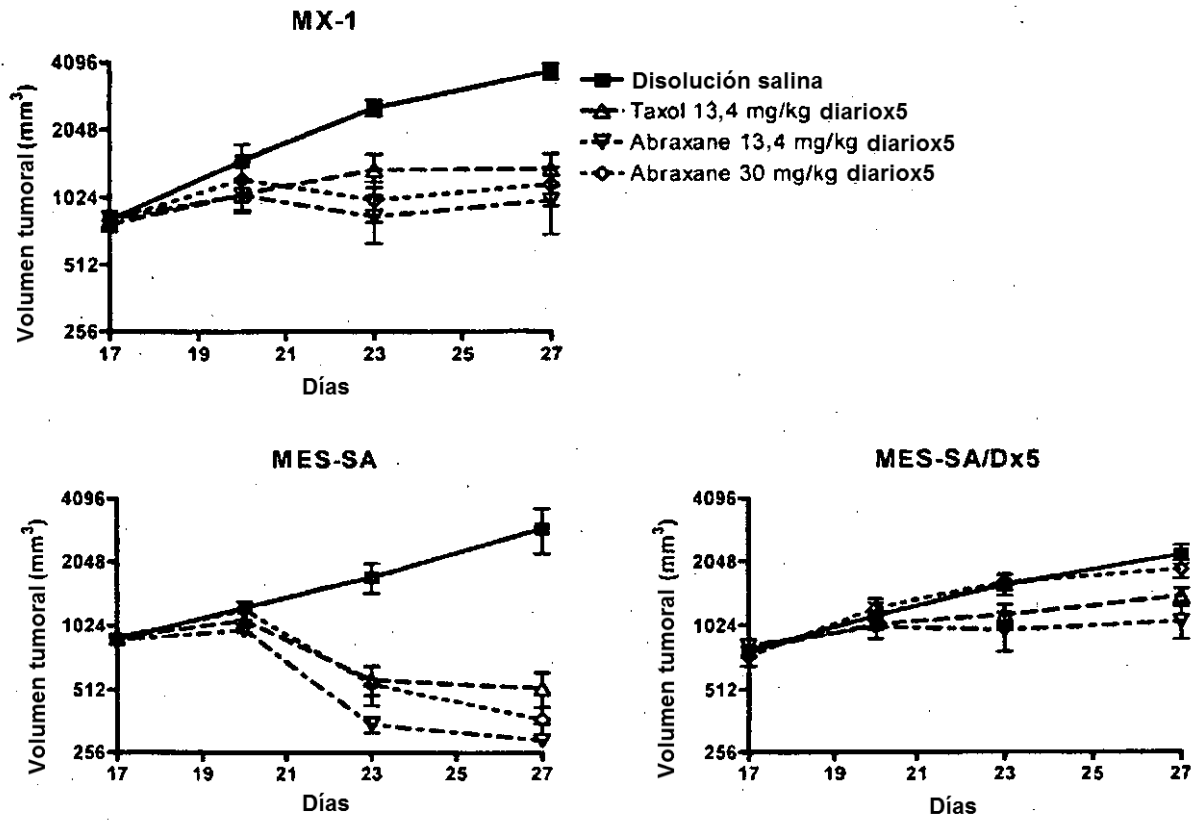


FIG. 14B

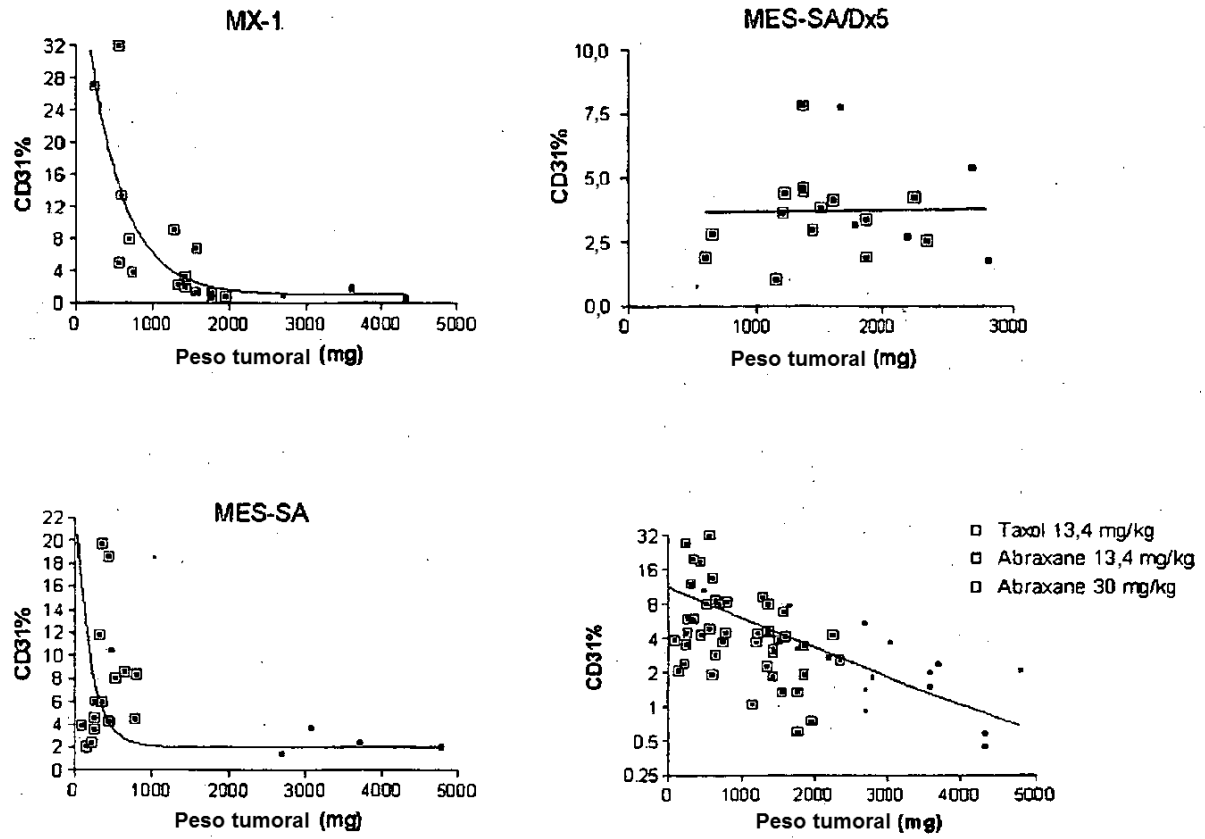


FIG. 15

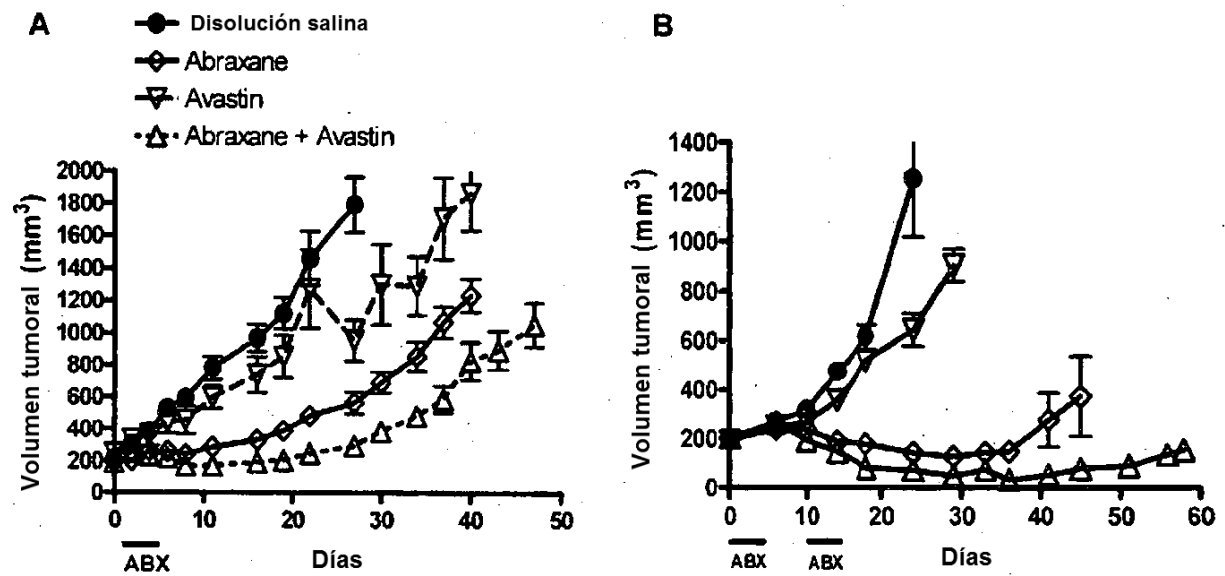


FIG. 16

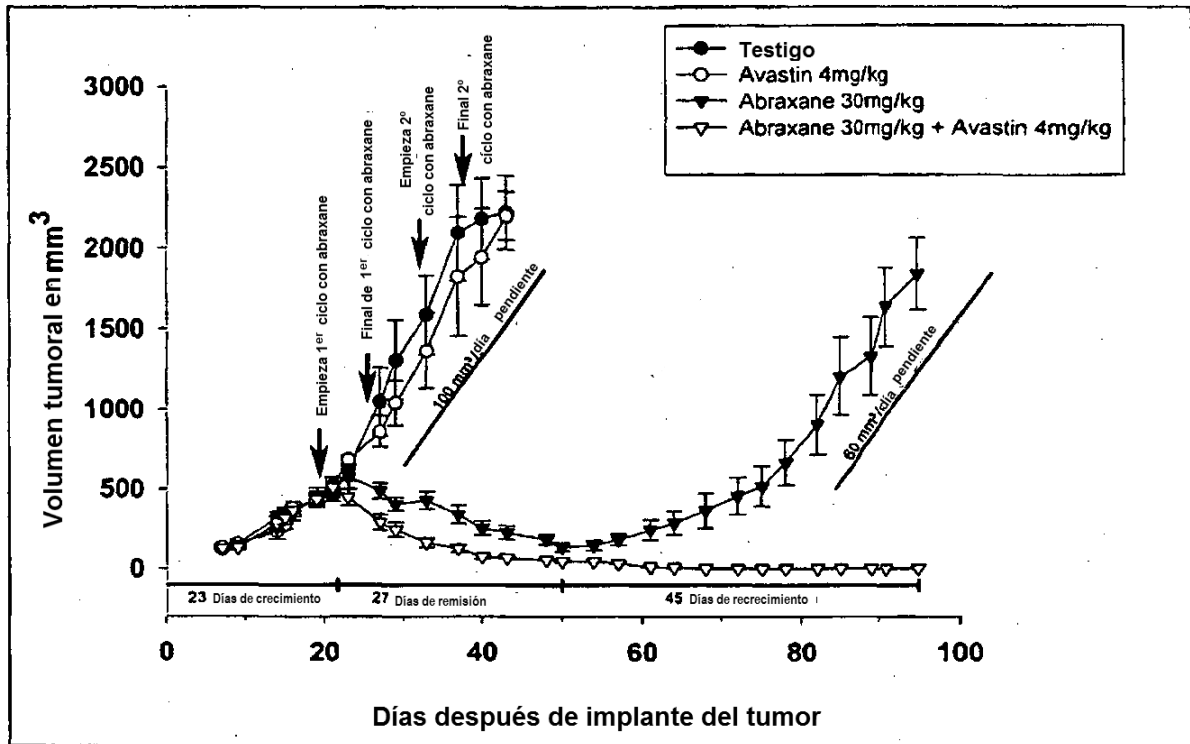


FIG. 17A

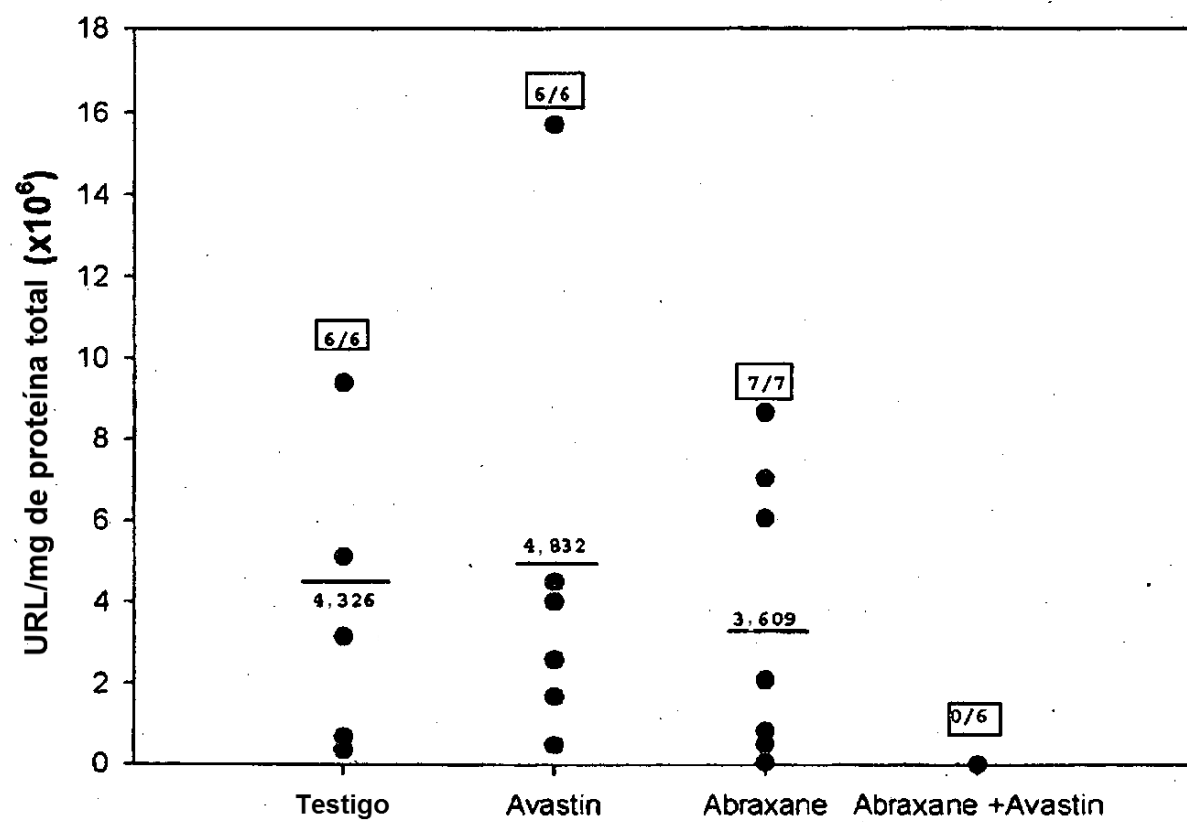


FIG. 17B

