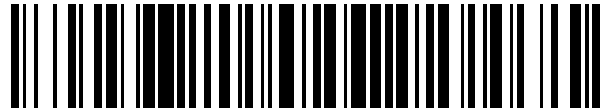


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 580 135**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 47/42 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2011** **E 11760333 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016** **EP 2552438**

54 Título: **Métodos de tratamiento de carcinoma hepatocelular**

30 Prioridad:

26.03.2010 US 318153 P

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

19.08.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

YEO, WINNIE y
WONG, NATHALIE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 580 135 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos de tratamiento de carcinoma hepatocelular

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a métodos y composiciones para el tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) mediante la administración de composiciones que comprenden nanopartículas que comprenden un taxano y un albúmina.

Antecedentes

10 El carcinoma hepatocelular (CHC) es la quinta causa más común de cáncer en el mundo y la tercera causa más común de muerte relacionada con cáncer. Véase Parkin D. M., Lancet Oncology 2: 533-43 (2001). La enfermedad se diagnostica a menudo tardíamente en el curso de la manifestación clínica. Como resultado, solo un 10-15 % de los pacientes son candidatos a cirugía curativa. Para la mayoría de pacientes de CHC, las quimioterapias sistémicas o terapias de apoyo son las opciones de tratamiento principales. No obstante, la mayoría de agentes quimioterapéuticos muestran una eficacia limitada y no han podido mejorar la supervivencia de los pacientes. Véanse, p.ej., Yeo W. *et al.*, J. of the National Cancer Institute 97: 1532-8 (2005), Gish R. G. *et al.*, J. of Clinical Oncology 25: 3069-75 (2007), Ramanathan R. K. *et al.*, J. of Clinical Oncology 24: 4010 (2006) y O'Dwyer P. I. *et al.*, J. of Clinical Oncology 24: 4143 (2006). Un ensayo aleatorizado de fase III reciente de sorafenib, un inhibidor multicitinasa del receptor de VEGF, el receptor de PDGF y Raf en pacientes de HCH relacionado con hepatitis B ha mostrado por primera vez prolongar la supervivencia de pacientes de etapa avanzada. Véase Cheng A. L. *et al.*, Lancet Oncology 10: 25-34 (2009). Sin embargo, la supervivencia global mediana aumentaba solo de 4,2 meses en el grupo de placebo a 6,5 meses en el grupo de tratamiento. Además, el CHC es frecuentemente resistente a quimioterapia y es conocido por sobreexpresar genes de multifarmacorresistencia, tales como MDR1 (P-gp) y proteínas de multifarmacorresistencia (MRP). Véanse, p.ej. Ng I. *et al.*, American J. of Clinical Pathology 113: 355-63 (2000), Endicott J. A. *et al.*, Annual Review of Biochemistry 58: 137-71 (1989) y Park J. G. *et al.*, J. of the National Cancer Institute 86: 700-5 (1994). El curso clínico adverso de la mayoría de pacientes de CHC subraya la gran necesidad de quimioterapias eficaces y el desarrollo de estrategias de orientación.

15 Los taxanos (talea como paclitaxel y docetaxel) son una clase de fármacos diterpenoides que tienen actividad antitumoral contra un amplio intervalo de cánceres humanos. El paclitaxel se aisló originalmente de la corteza de tejo y era conocido por actuar interfiriendo la función normal de la degradación de microtúbulos. El paclitaxel se une a la subunidad β de tubulina, los bloques de construcción de los microtúbulos, causando la hiperestabilización de las estructuras de microtúbulos. La estructura de paclitaxel/microtúbulo resultante no puede desensamblarse, deteniendo así la mitosis e inhibiendo la angiogénesis. Aunque se ha mostrado que el paclitaxel es eficaz contra diversas células tumorales malignas tales como cáncer de mama, melanoma y cáncer de ovario, se ha cuestionado su eficacia contra CHC. Se ha reseñado un ensayo clínico de fase II de paclitaxel para pacientes de CHC en British Journal of Cancer, 78(1), 24-39, 1998, que concluyó que el paclitaxel no tenía un efecto anticanceroso significativo en pacientes de CHC. El docetaxel, por otro lado, se ha reseñado que es más activo contra células de CHC que el paclitaxel. Solicitud de patente de EE.UU. n° 2008/0045584.

20 Se han desarrollado composiciones de nanopartículas basadas en albúmina como sistema de suministro de fármaco para suministrar fármacos sustancialmente insolubles en agua tales como taxanos. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n° 5.916.596, 6.506.405, 6.749.868 y 6.537.579, 7.820.788 y también la publicación de patente de EE.UU. n° 2007/0082838. La tecnología de nanopartículas basadas en albúmina utiliza las propiedades naturales de la proteína albúmina para transportar y suministrar fármacos sustancialmente insolubles en agua al sitio de la enfermedad. Estas nanopartículas se incorporan fácilmente a los procesos de transporte propios del cuerpo y pueden explotar la atracción de los tumores por la albúmina, posibilitando el suministro de mayores concentraciones del fármaco activo en las nanopartículas al sitio diana. Además, la tecnología de nanopartículas basadas en albúmina ofrece la capacidad de mejorar la solubilidad de un fármaco, evitando la necesidad de productos químicos tóxicos, tales como disolventes, en el proceso de administración, y potenciando por tanto la seguridad mediante la eliminación de los efectos secundarios relacionados con el disolvente.

Breve compendio de la invención

25 La presente invención proporciona una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y un albúmina para uso en un método de tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en un individuo necesitado de ello, en la que el método comprende administrar además al menos otro agente y en la que dicho otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos.

La presente invención proporciona también en combinación:

- 30 (a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina; y
- 35 (b) al menos otro agente, en la que dicho otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos,

para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello.

5 Generalmente, la presente invención se refiere a una composición para uso en métodos de terapia de combinación para tratar CHC. Por tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y (b) una cantidad eficaz de al menos otro agente, en la que dicho otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos. La composición de nanopartículas y el otro agente pueden administrarse simultánea o secuencialmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el otro agente se administran concurrentemente. En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas realizaciones, el taxano es docetaxel. En algunas realizaciones, la albúmina es seroalbúmina humana. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden paclitaxel (o docetaxel) recubierto con albúmina. En algunas realizaciones, el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende la formulación de paclitaxel en nanopartículas estabilizadas con albúmina (*Nab*-paclitaxel (Abraxane®)). En algunas realizaciones, la composición es *Nab*-paclitaxel (Abraxane®).

10 En algunas realizaciones, el otro agente inhibe una molécula que promueve el desensamblaje de microtúbulos directa o indirectamente. En algunas realizaciones, el otro agente inhibe la actividad de la molécula que promueve el desensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, el agente inhibe la expresión de la molécula que promueve el ensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, el otro agente inhibe una molécula seleccionada del grupo consistente en ABP1, ARHGAP4, HSPA8, LCP1, PACSIN2, RUNX1T1, STMN1, tubulina y TUBB4.

15 En algunas realizaciones, el otro agente activa una molécula que promueve el desensamblaje de microtúbulos directa o indirectamente. En algunas realizaciones, el otro agente potencia la actividad de la molécula que promueve el ensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, el agente aumenta la expresión de la molécula que promueve el ensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, el otro agente activa una molécula seleccionada del grupo consistente en ABI1, BCL2L11, CDC42, CHRM3, CNN3, CSMD1, DDOST, DOCK7, EHMT2, ENAH, ERMAP, ERLF1, HDAC5, LDLRAP1, MCF2, OLA1, RASA1, SHC2, STMN2, y TRIP10.

20 En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y (b) una cantidad eficaz de un agente que inhibe STMN1 (Stathmin 1). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el agente que inhibe STMN1 tienen un efecto sinérgico sobre el tratamiento de CHC. En algunas realizaciones, el agente que inhibe STMN1 sensibiliza a células de CHC frente al tratamiento con la composición de nanopartículas.

25 En algunas realizaciones, el agente inhibe la actividad de STMN1. En algunas realizaciones, el agente inhibe la unión de STMN1 a tubulina. En algunas realizaciones, el agente aumenta la fosforilación de STMN1. En algunas realizaciones, el agente es una molécula de la familia de las xantonas. En algunas realizaciones, el agente es una gutagamba o un derivado de la misma. La gutagamba y derivados incluyen, por ejemplo, ácido gambógico (AG) y ácido gembogénico (AGE).

30 En algunas realizaciones, el agente inhibe la expresión de STMN1. En algunas realizaciones, el agente es una ribozima anti-STMN1 (tal como Rz184 y Rz305). En algunas realizaciones, el agente es un oligonucleótido anticodificante contra STMN1. En algunas realizaciones, el agente es un ARN interferente pequeño (ARNip) contra STMN1. Por tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina y (b) una cantidad eficaz de una composición que inhibe STMN1, en la que la composición comprende un ARNip contra STMN1. En algunas realizaciones, la composición comprende más de un ARNip contra SMTN1.

35 Por tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo: (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, en la que el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y (b) una cantidad eficaz de una composición que inhibe STM1 (tal como una composición que comprende un ARNip contra SMTN1). En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm) y (b) una cantidad eficaz de una composición que inhibe STMN1 (tal como una composición que comprende un ARNip contra SMTN1).

40 En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, en la que el

5 taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina, y en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm) y (b) una cantidad eficaz de una composición que inhibe STMN1 (tal como una composición que comprende un ARNip contra STMN1). En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende *Nab*-paclitaxel y (b) una cantidad eficaz de una composición que inhibe STMN1 (tal como una composición que comprende un ARNip contra STMN1). En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de *Nab*-paclitaxel y (b) una cantidad eficaz de una composición que inhibe STMN1 (tal como una composición que comprende un ARNip contra STMN1).

10 Los CHC que pueden tratarse con los métodos descritos en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, carcinomas de células hepáticas, variantes fibrolamelares de CHC y colangiocarcinomas hepatocelulares mixtos. En algunas realizaciones, el CHC es cualquiera de un CHC de etapa temprana, CHC no metastásico, CHC primario, CHC avanzado, CHC localmente avanzado, CHC metastásico, CHC en remisión, CHC recurrente, CHC en un marco de quimioterapia complementaria o CHC en un marco de quimioterapia de inducción. En algunas realizaciones, el CHC es resistente al tratamiento con una formulación sin nanopartículas de un agente quimioterapéutico (tal como una formulación sin nanopartículas de paclitaxel).

15 Los métodos descritos en la presente memoria pueden usarse para uno cualquiera o más de los siguientes fines: aliviar uno o más síntomas de CHC, retardar la progresión de CHC, contraer el tamaño del tumor en paciente de CHC, inhibir el crecimiento del tumor de CHC, prolongar la supervivencia global, prolongar la supervivencia libre de enfermedad, prolongar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad CHC, prevenir o retardar la metástasis tumoral de CHC, reducir (tal como erradicar) la metástasis tumoral de CHC preexistente, reducir la incidencia o carga de metástasis tumoral de CHC preexistente y prevenir la recurrencia de CHC.

20 Las composiciones usadas en la invención pueden estar presentes en composiciones tales como composiciones farmacéuticas, medicamentos, kits y dosificaciones unitarias útiles para los métodos descritos en la presente memoria.

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

Breve descripción de las figuras

30 La Figura 1A muestra un análisis de ruta Ingenuity que revela 10 ontologías funcionales de alto nivel en CHC. Se muestran los genes regulados positivamente y regulados negativamente implicados en el ensamblaje y organización celulares. La Figura 1B ilustra la ruta del eje STMN1-tubulina.

35 La Figura 2A muestra los efectos citotóxicos de taxanos y doxorubicina en CHC. Se trataron las estirpes celulares Hep3B, HKCI-9 y SK-HEP-1 con concentraciones crecientes de doxorubicina, paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®) y *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) durante 48 horas. Se investigó el efecto sobre la viabilidad celular mediante MTT y se determinaron los valores de CI_{50} . Se repitieron los experimentos tres veces y se expresaron como media \pm DE. La Figura 2B muestra la expresión de STMN1 en hígados normales y estirpes celulares de CHC detectada por transferencia Western. La Figura 2C muestra el valor de CI_{50} de fármacos ensayados en diferentes estirpes celulares de CHC.

40 La Figura 3 muestra la morfología de microtúbulos en células Hep3B y SK-HEP1 tratadas con *Nab*-paclitaxel. Se fijaron con paraformaldehído al 4 % las células tratadas con *Nab*-paclitaxel 5 ng/ml durante 24 horas y se tiñeron por β -tubulina (a, d, g, j). Se contratiñeron los núcleos con DAPI (b, e, h, k). (a a c): control de Hep3B; (d a f): Hep3B tratadas con *Nab*-paclitaxel; (g a i): control de SK-HEP1; (j a l): SK-HEP1 tratadas con *Nab*-paclitaxel. Los insertos en las figuras (d a f) y (j a l) son capturas de un campo diferente del mismo portaobjetos. Las células tratadas con *Nab*-paclitaxel mostraban un mayor grado de polimerización de microtúbulos (flechas). Se muestran imágenes representativas de dos experimentos independientes.

45 La Figura 4A muestra los perfiles de ciclo celular de Hep3B y SK-HEP1 tratadas con *Nab*-paclitaxel. Se recolectaron las células tratadas con diferentes concentraciones de *Nab*-paclitaxel durante 12 horas, se tiñeron con PI y se analizaron por citometría de flujo. La Figura 4B muestra la relación de poblaciones G2M a G0/G1 en Hep3B y SK-HEP1 en respuesta a concentraciones variables de *Nab*-paclitaxel. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ (ANOVA de un factor). La Figura 4C muestra que el análisis de TUNEL en células Hep3B y SK-HEP1 mostraba un aumento del número de células apoptóticas después del tratamiento con *Nab*-paclitaxel 100 ng/ml durante 48 horas. Los núcleos se contratiñeron con DAPI. Las imágenes mostradas son representativas de dos experimentos independientes. La Figura 4D muestra el porcentaje de aumento de células apoptóticas aplicando concentraciones crecientes de *Nab*-paclitaxel. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ (ANOVA de un factor). La Figura 4E muestra la transferencia Western para PARP en

Hep3B y SK-HEP1 tratadas con *Nab*-paclitaxel, que demuestra una cantidad creciente de PARP escindido con el tiempo.

La Figura 5A muestra el efecto de *Nab*-paclitaxel sobre el crecimiento tumoral de HCH *in vivo*. La Figura 5B muestra los cambios porcentuales de peso corporal de ratones por los tratamientos farmacológicos. La Figura 5C muestra las curvas de supervivencia representadas según el estado del ratón durante los experimentos. Se observó una diferencia significativa entre el grupo de vehículo y los grupos tratados con fármaco (* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, en comparación con el grupo de PBS). La Figura 5D muestra las imágenes de IVIS de ratones representativos tratados con control y *Nab*-paclitaxel.

La Figura 6 muestra el efecto sobre la sensibilidad farmacológica después del silenciamiento de la expresión génica de STMN1. La Figura 6A muestra el nivel de STMN1 el día 1 y el día 3 después de la desactivación génica de ARNip. Se determinó la expresión de SMTN1 por transferencia Western (Figura 6A). Las imágenes son representativas de tres experimentos independientes. La Figura 6B muestra que el silenciamiento de STMN1 inhibe la viabilidad de las células Hep3B en ~40 % el día 3. Los datos se expresan como medias \pm DE de tres experimentos independientes (** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ en comparación con el grupo siMock). La Figura 6C muestra que el silenciamiento de la expresión de STMN1 sensibilizaba las células que sobreexpresan SMTN1 frente a los fármacos antimicrotubulares. Las células Hep3B transfectadas con siSTMN1 se trataron con doxorubicina, paclitaxel y *Nab*-paclitaxel durante 48 h. Se sugirió un efecto sinérgico distinto con *Nab*-paclitaxel. Los resultados mostrados representan la media \pm DE de 2 o más experimentos independientes (* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ en comparación con el grupo simock).

20 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina para uso en métodos de terapia de combinación para tratar CHC mediante la administración de la composición junto con al menos otro agente que inhibe el desensamblaje de microtúbulos (tal como un inhibidor de SMTN1).

Usando ensayos de viabilidad celular *in vitro* y estudios de xenoinjerto de ratón, se ha encontrado que una formulación de nanopartículas de paclitaxel estabilizadas con albúmina, a saber *Nab*-paclitaxel, mostraba una dosis de CI_{50} eficaz que es 15 veces menor que la de las formulaciones sin nanopartículas de paclitaxel (paclitaxel o Taxol®) y docetaxel (docetaxel o Taxotere®), y aproximadamente 450 veces menor que la de doxorubicina. Los estudios animales *in vivo* mostraban también que el *Nab*-paclitaxel inhibía fácilmente el crecimiento tumoral de xenoinjerto con menos toxicidad para las células hospedadoras en comparación con paclitaxel, docetaxel y doxorubicina. Se ha encontrado además que el silenciamiento génico de un gen regulador de microtúbulos principal STMN1, en combinación con *Nab*-paclitaxel, mostraba un efecto sinérgico distinto en la destrucción de células de CHC. La presente invención proporciona por tanto una composición de nanopartículas de albúmina y un taxano para uso en el tratamiento de CHC mediante la administración de la composición en combinación con otro agente, tal como un agente que inhibe el desensamblaje de microtúbulos (tal como un inhibidor de SMTN1).

Por tanto, la presente invención proporciona una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de la composición y (b) una cantidad eficaz de al menos otro agente, en la que dicho otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos.

Las composiciones usadas en la invención pueden estar presentes en composiciones tales como composiciones farmacéuticas, medicamentos, kits y dosificaciones unitarias útiles para los métodos descritos en la presente memoria.

Definiciones

Como se usa en la presente memoria "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Con los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, uno o más de los siguientes: aliviar uno o más síntomas resultantes de la enfermedad, disminuir la extensión de la enfermedad, estabilizar la enfermedad (p.ej. prevenir o retardar el empeoramiento de la enfermedad), prevenir o retardar la extensión (p.ej. metástasis) de la enfermedad, prevenir o retardar la recurrencia de la enfermedad, retardar o frenar la progresión de la enfermedad, mejorar el estado patológico, proporcionar una remisión (parcial o total) de la enfermedad, disminuir la dosis de uno o más de otras medicaciones requeridas para tratar la enfermedad, retardar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia. Está también englobada por "tratamiento" una reducción de las consecuencias patológicas del CHC. Los métodos de la invención contemplan uno cualquiera o más de estos aspectos de tratamiento.

El término "individuo" hace referencia a un mamífero e incluye, pero sin limitación, ser humano, bovino, caballo, felino, canino, roedor o primate.

Como se usa en la presente memoria, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar

- 5 CHC. Un individuo “en riesgo” puede tener o no enfermedad detectable y puede haber exhibido o no enfermedad detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria. “En riesgo” designa que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros mensurables que se correlacionan con el desarrollo de CHC que se describen en la presente memoria. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar cáncer que un individuo sin estos factores de riesgo.
- 10 “Marco de quimioterapia complementaria” hace referencia a un marco clínico en que un individuo ha tenido un historial de CHC y, generalmente (pero no necesariamente) ha sido sensible a terapia que incluye, pero sin limitación, cirugía (p.ej., cirugía de resección), radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, debido a su historial de CHC, estos individuos se consideran en riesgo de desarrollo de la enfermedad. El tratamiento o administración en el “marco de quimioterapia complementaria” hace referencia a un modo de tratamiento posterior. El grado de riesgo (p.ej. cuando un individuo en el marco de quimioterapia complementaria se considera de “alto riesgo” o de “bajo riesgo”) depende de varios factores, lo más habitualmente la extensión de la enfermedad cuando se trató por primera vez.
- 15 “Marco de terapia de inducción” hace referencia a un marco clínico en que el método se lleva a cabo antes de la terapia primaria/definitiva.
- 20 Como se usa en la presente memoria, “retardar” el desarrollo de CHC significa aplazar, dificultar, frenar, retrasar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad. Este retardo puede ser de periodos de tiempo variables, dependiendo del historial de la enfermedad y/o del individuo que se esté tratando. Como resulta evidente para un especialista en la materia, un retardo suficiente o significativo puede englobar, efectivamente, la prevención, porque el individuo no desarrolla la enfermedad. Un método que “retarda” el desarrollo de CHC es un método que reduce la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en un marco temporal dado y/o que reduce la extensión de la enfermedad en un marco temporal dado, en comparación con no usar el método. Dichas comparaciones se basan típicamente en estudios clínicos, usando un número estadísticamente significativo de sujetos. El desarrollo de CHC puede ser detectable usando métodos estándares incluyendo, pero sin limitación, tomografía axial computerizada (exploración por TAC), imagenología de resonancia magnética (IRM), ultrasonidos abdominales, pruebas de coagulación, arteriografía o biopsia. El desarrollo puede hacer referencia también a la progresión de CHC que puede ser inicialmente indetectable e incluye aparición, recurrencia e inicio.
- 25 Como se usa en la presente memoria, se entiende por “terapia de combinación” que puede administrarse un primer agente junto con otro agente. “Junto con” hace referencia a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento, tal como la administración de una composición de nanopartículas descrita en la presente memoria además de la administración del otro agente al mismo individuo. Como tal, “junto con” hace referencia a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante o después del suministro de la otra modalidad de tratamiento al individuo.
- 30 El término “cantidad eficaz” usado en la presente memoria hace referencia a una cantidad de compuesto o composición suficiente para tratar un trastorno, afección o enfermedad especificado, tal como mejorar, paliar, atenuar y/o retardar uno o más de sus síntomas. Con referencia a CHC, una cantidad eficaz comprende una cantidad suficiente para causar que un tumor se contraiga y/o que disminuya la velocidad de crecimiento del tumor (tal como suprimir el crecimiento tumoral) o para prevenir o retardar otra proliferación celular indeseada en CHC. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para retardar el desarrollo de CHC. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para prevenir o retardar la recurrencia. Puede administrarse una cantidad eficaz en una o más administraciones. En el caso de CHC, la cantidad eficaz del fármaco o composición puede: (i) reducir el número de células de CHC, (ii) reducir el tamaño tumoral, (iii) inhibir, retardar, frenar en cierta medida y preferiblemente detener la infiltración de células cancerosas de CHC en órganos periféricos, (iv) inhibir (concretamente frenar en cierta medida y preferiblemente detener) la metástasis tumoral, (v) inhibir el crecimiento tumoral, (vi) prevenir o retardar la aparición y/o recurrencia del tumor y/o (vii) mitigar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados a CHC.
- 35 El término “administración simultánea”, como se usa en la presente memoria, significa que se administran una primera terapia y una segunda terapia en una terapia de combinación con una separación temporal de no más de aproximadamente 15 minutos, tal como no más de aproximadamente cualquiera de 10, 5 o 1 minutos. Cuando se administran simultáneamente la primera y segunda terapias, la primera y segunda terapias pueden estar contenidas en la misma composición (p.ej. una composición que comprende tanto una primera como una segunda terapia) o en composiciones separadas (p.ej. una primera terapia en una composición y una segunda terapia está contenida en otra composición).
- 40 Como se usa en la presente memoria, el término “administración secuencial” significa que la primera terapia y la segunda terapia en una terapia de combinación se administran con una separación temporal de más de aproximadamente 15 minutos, tal como más de aproximadamente cualquiera de 20, 30, 40, 50, 60 o más minutos. Puede administrarse primero la primera terapia o la segunda terapia. La primera y segunda terapias están contenidas en composiciones separadas, que pueden estar contenidas en el mismo o diferentes envases o kits.
- 45
- 50
- 55

Como se usa en la presente memoria, el término “administración concurrente” significa que la administración de la primera terapia y la de la segunda terapia en terapia de combinación se superponen entre sí.

5 Como se usa en la presente memoria, se entiende por “farmacéuticamente aceptable” o “farmacológicamente compatible” un material que no es indeseable biológicamente o de otro modo, p.ej. el material puede incorporarse a una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar ningún efecto biológico indeseable significativo ni interaccionar de manera nociva con ninguno de los demás componentes de la composición en la que está contenido. Los portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables han satisfecho preferiblemente los estándares requeridos en ensayos toxicológicos y de fabricación y/o se incluyen en la Guía de ingredientes inactivos de la Administración de medicamentos y alimentos de EE.UU.

10 Se entiende que los aspectos y realizaciones de la invención descritos en la presente memoria incluyen “consiste” y/o “consiste esencialmente en” aspectos y realizaciones.

La referencia a “aproximadamente” un valor o parámetro en la presente memoria incluye (y describe) variaciones que están dirigidas a ese valor parámetro *per se*. Por ejemplo, la descripción que hace referencia a “aproximadamente X” incluye la descripción de “X”.

15 Como se usa en la presente memoria y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “uno/una”, “o” y “el/la” incluyen los referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

Composiciones para uso en métodos de tratamiento de CHC

20 Los métodos de tratamiento de CHC en un individuo (p.ej. ser humano) pueden comprender administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina. La presente invención proporciona composiciones que comprenden nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina para uso en métodos de tratamiento de CHC en un individuo (p.ej. un ser humano) que comprenden administrar al individuo a) una cantidad eficaz de la composición y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente, en las que dicho otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos. Se entiende que la referencia a y la descripción de métodos de tratamiento de CHC siguientes son ejemplares y que esta descripción se aplica igualmente a e incluye métodos de tratamiento de CHC usando terapia de combinación.

30 Los métodos de tratamiento de CHC en un individuo (p.ej. ser humano) comprenden por tanto administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana). En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana). En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), en la que el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina.

35 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm).

40 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina, y el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-paclitaxel.

50 En algunas realizaciones, el CHC es CHC de etapa temprana, CHC no metastásico, CHC primario, CHC avanzado, CHC localmente avanzado, CHC metastásico, CHC en remisión o CHC recurrente. En algunas realizaciones, el CHC es localizado resecable (concretamente, los tumores están confinados en una porción del hígado, lo que permite una extirpación quirúrgica completa), localizado no resecable (concretamente los tumores localizados pueden ser no resecables debido a que están implicadas estructuras vasculares sanguíneas cruciales o debido a que el hígado está afectado) o no resecable (concretamente, los tumores implican todos los lóbulos del hígado y/o se han extendido implicando otros órganos (p.ej. pulmón, nódulos linfáticos, hueso). En algunas realizaciones el CHC es, según las clasificaciones TNM, un tumor de etapa I (tumor único sin invasión vascular), un tumor de etapa II (tumor único con invasión vascular o múltiples tumores, ninguno mayor de 5 cm), un tumor de etapa III (múltiples tumores, alguno mayor de 5 cm, o tumores que implican ramificaciones importantes de las venas porta o hepática), un tumor de etapa IV (tumores con invasión directa de órganos adyacentes distintos de la vesícula biliar, o perforación del

peritoneo vascular), tumor N1 (metástasis de nódulo linfático regional) o tumor M1 (metástasis distal). En algunas realizaciones el CHC es, según los criterios de estadificación de la AJCC (American Joint Commission on Cancer), CHC de etapa T1, T2, T3 o T4. En algunas realizaciones, el CHC es uno cualquiera de carcinomas de células hepáticas, variantes fibrolamelares de CHC y colangiocarcinomas hepatocelulares mixtos.

5 Por tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones se trata el CHC localizado resecable en un individuo (p.ej. ser humano) mediante la administración al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana) en combinación con al menos otro agente inhibidor del ensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, en la composición que
10 comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana). En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina.

15 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm).

20 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), en la que el paclitaxel en las
25 nanopartículas está recubierto con la albúmina y en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-paclitaxel.

30 En algunas realizaciones, se trata el CHC localizado no resecable en un individuo (p.ej. ser humano) mediante la administración al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana) en combinación con al menos otro agente inhibidor del ensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, (p.ej. ser humano), en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana). En algunas
35 realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina.

40 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm).

45 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), en la que el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la
50 composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-paclitaxel.

55 En algunas realizaciones, se trata el CHC no resecable en un individuo (p.ej. ser humano) mediante la administración al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana) en combinación con al menos otro agente inhibidor del ensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana). En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina.

- 5 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm).
- 10 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), en la que el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-paclitaxel.
- 15 Según la invención, puede tratarse un individuo (p.ej., ser humano) que se ha diagnosticado con o es sospechoso de tener CHC. En algunas realizaciones, el individuo es de al menos aproximadamente cualquiera de 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 u 85 años de edad. En algunas realizaciones, el individuo es de orígenes asiáticos. En algunas realizaciones, el individuo es un hombre. En algunas realizaciones, el individuo es una mujer. En algunas realizaciones, el individuo tiene CHC de etapa temprana, CHC no metastásico, CHC primario, CHC avanzado, CHC localmente avanzado, CHC metastásico, CHC en remisión o CHC recurrente. En algunas realizaciones, el individuo tiene CHC de etapa T1, T2, T3 o T4 según los criterios de estadificación de la AJCC (American Joint Commission on Cancer). En algunas realizaciones, el individuo es positivo de HBsAg. En algunas realizaciones, el individuo es negativo de HBsAg. En algunas realizaciones, el individuo tiene cirrosis hepática subyacente. En algunas realizaciones, el individuo no tiene cirrosis hepática subyacente. En algunas realizaciones, el individuo tiene una única lesión en la presentación. En algunas realizaciones, el individuo tiene múltiples lesiones en la presentación. En algunas realizaciones, el individuo es resistente al tratamiento de CHC con otros agentes (tales como una formulación sin nanopartículas de un taxano, p.ej. Taxol® o Taxotere®). En algunas realizaciones, el individuo es inicialmente sensible al tratamiento de CHC con otros agentes (tales como una formulación sin nanopartículas de un taxano, p.ej. Taxol® o Taxotere®) pero ha progresado después del tratamiento.
- 20 Por tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones se trata CHC en un individuo (p.ej. un ser humano), en el que el individuo es positivo de HBsAg, mediante la administración al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana) en combinación con al menos otro agente inhibidor del ensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana). En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina.
- 25 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el tamaño medio de partícula en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm).
- 30 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), en la que el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-paclitaxel.
- 35 En algunas realizaciones se trata CHC en un individuo (p.ej. un ser humano), en el que el individuo es negativo de HBsAg, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición mediante nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana) en combinación con al menos otro agente inhibidor del ensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana). En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina.
- 40 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el tamaño medio de partícula en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm).
- 45 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), en la que el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-paclitaxel.
- 50 En algunas realizaciones se trata CHC en un individuo (p.ej. un ser humano), en el que el individuo es negativo de HBsAg, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición mediante nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana) en combinación con al menos otro agente inhibidor del ensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana). En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina.
- 55 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el tamaño medio de partícula en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm).
- 60 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), en la que el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-paclitaxel.

- 5 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el tamaño medio de partícula en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm).
- 10 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), en la que el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-paclitaxel.
- 15 En algunas realizaciones se trata CHC en un individuo (p.ej. un ser humano), en el que el individuo es resistente al tratamiento con otros agentes (tales como una formulación sin nanopartículas de taxano, por ejemplo Taxol® o Taxotere®) mediante la administración al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana) en combinación con al menos otro agente inhibidor del ensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, en la composición que
20 comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana). En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina.
- 25 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de
30 aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm).
- 35 En algunas realizaciones, en la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), en la que el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-paclitaxel.
- 40 En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano que exhibe uno o más síntomas asociados a CHC. En algunas realizaciones, el individuo está en una etapa temprana de CHC. En algunas realizaciones, el individuo está en una etapa avanzada de CHC. En algunas realizaciones, el individuo está predispuesto genéticamente o de otro modo (p.ej. tiene un factor de riesgo) a desarrollar CHC. Estos factores de riesgo incluyen, pero sin limitación, edad, sexo, raza, dieta, historial de enfermedad anterior, presencia de enfermedad precursora (p.ej. infección vírica por hepatitis B o hepatitis C, cirrosis hepática), consideraciones genéticas (p.ej. hereditarias) y exposición ambiental. En
45 algunas realizaciones, los individuos con riesgo de CHC incluyen, p.ej., aquellos que tienen parientes que han experimentado CHC, y aquellos cuyo riesgo se determina mediante análisis de marcadores genéticos o bioquímicos. En algunas realizaciones, el individuo es positivo de expresión de SPARC (por ejemplo, basándose en el estándar de IHC). En algunas realizaciones, el individuo es negativo de expresión de SPARC.
- 50 Según la invención, los métodos de tratamiento de CHC pueden practicarse en un marco de quimioterapia complementaria. En algunas realizaciones, el método se practica en un marco de quimioterapia de inducción, concretamente el método puede llevarse a cabo antes de la terapia primaria/definitiva. En algunas realizaciones, el método se usa para tratar un individuo que se ha tratado anteriormente. Puede usarse cualquiera de los métodos de tratamiento para tratar un individuo que no se ha tratado anteriormente. En algunas realizaciones, el método se usa como terapia de primera línea. En algunas realizaciones, el método se usa como terapia de segunda línea.
- 55 Los métodos descritos en la presente memoria son útiles para diversos aspectos del tratamiento de CHC. Por tanto, puede inhibirse la proliferación de células de CHC (tal como el crecimiento tumoral de CHC) en un individuo mediante la administración al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina en combinación con al menos otro agente que inhibe el ensamblaje de microtúbulos. En algunos ejemplos, se inhibe al menos aproximadamente un 10 % (incluyendo por ejemplo al menos
60 aproximadamente cualquiera de un 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 o 100 %) de la proliferación celular. El taxano puede

ser paclitaxel. El taxano en la nanopartícula de la composición puede administrarse mediante administración intravenosa. El taxano en la nanopartícula de la composición puede administrarse por infusión arterial hepática.

5 También puede inhibirse la metástasis tumoral de CHC en un individuo mediante la administración al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina en combinación con al menos otro agente inhibidor del ensamblaje de microtúbulos. Puede inhibirse al menos aproximadamente un 10 % (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de un 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 o 100 %) de la metástasis. Pueden inhibirse la metástasis en nódulo linfático y la metástasis en pulmón. El taxano puede ser paclitaxel. El taxano en la nanopartícula de la composición puede administrarse mediante administración intravenosa. El taxano en la nanopartícula de la composición puede administrarse mediante infusión arterial hepática.

10 Además, pueden reducirse (tal como erradicarse) las metástasis tumorales de CHC preexistentes (tales como metástasis pulmonares o metástasis en el nódulo linfático) en un individuo mediante la administración al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina en combinación con al menos otro agente inhibidor del ensamblaje de microtúbulos. Puede reducirse al menos aproximadamente un 10 % (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de un 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 o 100 %) de la metástasis. Pueden inhibirse la metástasis en nódulo linfático y la metástasis en pulmón. El taxano puede ser paclitaxel. El taxano en la nanopartícula de la composición puede administrarse mediante administración intravenosa o mediante infusión arterial hepática.

15 Además, puede reducirse la incidencia o carga de metástasis tumorales de CHC preexistentes (tales como metástasis pulmonares o metástasis en el nódulo linfático) en un individuo mediante la administración al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina en combinación con al menos otro agente inhibidor del ensamblaje de microtúbulos. El taxano puede ser paclitaxel. El taxano en la nanopartícula de la composición puede administrarse mediante administración intravenosa o mediante infusión arterial hepática.

20 Además, puede reducirse el tamaño tumoral de CHC en un individuo mediante la administración al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina en combinación con al menos otro agente inhibidor del ensamblaje de microtúbulos. Puede reducirse el tamaño tumoral al menos aproximadamente un 10 % (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de un 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 o 100 %). El taxano puede ser paclitaxel. El taxano en la nanopartícula de la composición puede administrarse mediante administración intravenosa o mediante infusión arterial hepática.

25 Además, puede prolongarse el tiempo hasta progresión de la enfermedad de CHC en un individuo mediante la administración al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina. El método puede prolongar el tiempo hasta progresión de la enfermedad en al menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. El taxano puede ser paclitaxel. El taxano en la nanopartícula de la composición puede administrarse mediante administración intravenosa o mediante infusión arterial hepática.

30 Además, puede prolongarse la supervivencia de un individuo que tiene CHC mediante la administración al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina en combinación con al menos otro agente inhibidor del ensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, la supervivencia del individuo se prolonga en el menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 o 24 meses. El taxano puede ser paclitaxel. El taxano en la nanopartícula de la composición puede administrarse mediante administración intravenosa o mediante infusión arterial hepática.

35 Además, pueden aliviarse uno o más síntomas en un individuo que tiene CHC mediante la administración al individuo de una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina en combinación con al menos otro agente inhibidor del ensamblaje de microtúbulos. El taxano en la nanopartícula de la composición puede administrarse mediante administración intravenosa o mediante infusión arterial hepática.

40 Se entiende que la divulgación de esta sección se aplica a las realizaciones proporcionadas en la sección "métodos de terapia de combinación". Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de alivio de uno o más síntomas en un individuo que tiene CHC, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de STMN1, en la que la composición de nanopartículas y el inhibidor de STMN1 se administran concurrentemente. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de alivio de uno o más síntomas en un individuo que tiene CHC, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad eficaz de nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina (tal como Abraxane®), y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de SMTN1, en la que la composición de nanopartículas y el inhibidor de STMN1 se administran concurrentemente.

45 En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de reducción (tal como

erradicación) de metástasis tumorales de CHC preexistentes (tales como metástasis pulmonares o metástasis en el nódulo linfático) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de STMN1, en la que la composición de nanopartículas y el inhibidor de STMN1 se administran concurrentemente.

5 En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de reducción (tal como erradicación) de metástasis tumorales de CHC preexistentes (tales como metástasis pulmonares o metástasis en el nódulo linfático) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad eficaz de nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina (tal como Abraxane®) y b) una cantidad eficaz de un inhibidor de STMN1, en la que la composición de nanopartículas y el inhibidor de STMN1 se administran concurrentemente.

10 **Composiciones para uso en métodos de terapia de combinación**

Según la invención, se llevan a cabo los métodos de administración de la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina junto con la administración de al menos otro agente que inhibe el ensamblaje de microtúbulos.

Por tanto, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y albúmina y (b) una cantidad eficaz de al menos otro agente, en la que dicho otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y albúmina, en la que el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y (b) una cantidad eficaz de al menos otro agente, en la que dicho otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y albúmina, en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm) y (b) una cantidad eficaz de al menos otro agente, en la que dicho otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y albúmina, en la que el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm) y (b) una cantidad eficaz de al menos otro agente, en la que dicho otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden *Nab-paclitaxel* (Abraxane®) y (b) una cantidad eficaz de al menos otro agente, en la que dicho otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de *Nab-paclitaxel* (Abraxane®) y (b) una cantidad eficaz de al menos otro agente, en la que dicho otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el agente que inhibe el desensamblaje de microtúbulos se administran concurrentemente.

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el otro agente tienen un efecto sinérgico sobre el tratamiento de CHC. En algunas realizaciones, el otro agente sensibiliza a las células de CHC frente al tratamiento con la composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, el otro agente inhibe una molécula que promueve el desensamblaje de microtúbulos directa o indirectamente. En algunas realizaciones, el otro agente inhibe la actividad de la molécula que promueve el desensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, el agente inhibe la expresión de la molécula que promueve el desensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, el otro agente inhibe una molécula seleccionada del grupo consistente en ABP1, ARHGAP4, HSPA8, LCP1, PACSIN2, RUNX1T1, STMN1, tubulina y TUBB4.

En algunas realizaciones, el otro agente activa una molécula que promueve el ensamblaje de microtúbulos directa o indirectamente. En algunas realizaciones, el otro agente potencia la actividad de la molécula que promueve el ensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, el agente aumenta la expresión de la molécula que promueve el ensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, el otro agente activa una molécula seleccionada del grupo consistente en ABI1, BCL2L11, CDC42, CHRM3, CNN3, CSMD1, DDOST, DOCK7, EHMT2, ENAH, ERMAP, ERLF1, HDAC5, LDLRAP1, MCF2, OLA1, RASA1, SHC2, STMN2 y TRIP10.

En algunas realizaciones, el otro agente inhibe STMN1. STMN1 (Stathmin 1) es una fosfoproteína desestabilizante de microtúbulos implicada en la construcción y función del huso mitótico. Rana *et al.*, *Expert Rev. Anticancer Ther.* 8(9), 1461-1470 (2008). En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina y (b) una cantidad

eficaz de un agente que inhibe STMN1. En algunas realizaciones, el agente inhibe la actividad de STMN1. En algunas realizaciones, el agente inhibe la unión de STMN1 a tubulina. En algunas realizaciones, el agente aumenta la fosforilación de STMN1. En algunas realizaciones, el agente es un anticuerpo contra STMN1.

5 En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y albúmina y (b) una cantidad eficaz de un inhibidor de SMTN1. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y albúmina, en la que el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y (b) una cantidad eficaz de un inhibidor de STMN1. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y albúmina, en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm) y (b) una cantidad eficaz de un inhibidor de STMN1. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y albúmina, en la que el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm) y (b) una cantidad eficaz de un inhibidor de STMN1. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) y (b) una cantidad eficaz de un inhibidor de STMN1. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) y (b) una cantidad eficaz de un inhibidor de STMN1. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el inhibidor de STMN1 se administran concurrentemente.

30 En algunas realizaciones, el agente es una molécula de la familia de las xantonas. En algunas realizaciones, el agente es una gutagamba o un derivado de la misma. La gutagamba y derivados incluyen, por ejemplo, ácido gambógico (AG) y ácido gembogénico (AGE). Por tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina y (b) una cantidad eficaz de una gutagamba o derivado de la misma. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como *Nab*-paclitaxel) y b) una cantidad eficaz de una gutagamba o un derivado de la misma. En algunas realizaciones, la gutagamba o derivado de la misma tiene un efecto sinérgico cuando se combina con la cantidad eficaz de la composición de nanopartículas de taxano en la inhibición de la proliferación o metástasis celular en CHC. En algunas realizaciones, la gutagamba o derivado de la misma sensibiliza a las células de CHC frente a la composición de nanopartículas de taxano (tal como *Nab*-paclitaxel).

45 Por tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y albúmina y (b) una cantidad eficaz de una gutagamba o derivado de la misma. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y albúmina, en la que el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y (b) una cantidad eficaz de una gutagamba o derivado de la misma. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y albúmina, en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm) y (b) una cantidad eficaz de una gutagamba o derivado de la misma. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y albúmina, en la que el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina, y en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm) y (b) una cantidad eficaz de una gutagamba o derivado de la misma. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) y (b) una cantidad eficaz de una gutagamba o derivado de la misma. En

algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende (a) una cantidad eficaz de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) y (b) una cantidad eficaz de una gutagamba o derivado de la misma. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y la gutagamba o derivado de la misma se administran concurrentemente.

- 5 En algunas realizaciones, el otro agente inhibe la expresión de STMN1. En algunas realizaciones, el agente es una ribozima anti-STMN1 (tal como Rz184 y Rz305). En algunas realizaciones, el inhibidor de STMN1 es un oligonucleótido anticodificante que inhibe la expresión de STMN1. En algunas realizaciones, el oligonucleótido anticodificante es un oligodesoxinucleótido anticodificante. En algunas realizaciones, el oligonucleótido anticodificante es un oligodesoxirribonucleótido. En otras realizaciones, el inhibidor de STMN1 es un ARN interferente pequeño (ARNip). En algunas realizaciones, el otro agente es una composición que comprende más de un ARNip contra STMN1. Los ARNip contra STMN1 adecuados son conocidos en la materia. Por ejemplo, el conjunto siGenomeSMART de STMN1 es una mezcla de cuatro ARNip contra STMN1.

- 15 Por tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y albúmina y (b) una cantidad eficaz de un ARNip contra STMN1. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y albúmina, en la que el taxano en las nanopartículas está recubierto con la albúmina y (b) una cantidad eficaz de un ARNip contra STMN1. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y albúmina, en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm) y (b) una cantidad eficaz de un ARNip contra STMN1. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y albúmina, en la que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menor de aproximadamente 200 nm) y (b) una cantidad eficaz de un ARNip contra STMN1. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) y (b) una cantidad eficaz de un ARNip contra STMN1. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de *Nab*-paclitaxel (Abraxane®) y (b) una cantidad eficaz de un ARNip contra STMN1. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el ARNip contra STMN1 se administran concurrentemente.

- 40 En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina y (b) una cantidad eficaz de otro agente, en la que el otro agente es un inhibidor de TUBB4. En algunas realizaciones, el otro agente inhibe la polimerización de TUBB4. En algunas realizaciones, el otro agente inhibe la expresión de TUBB4. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el inhibidor de TUBB4 es un oligonucleótido anticodificante que inhibe la expresión de TUBB4. En algunas realizaciones, el inhibidor de TUBB4 es un ARNip contra TUBB4. En algunas realizaciones, las cantidades eficaces de composición de nanopartículas de taxano e inhibidor de TUBB4 inhiben sinérgicamente la proliferación o metástasis celular en CHC. En algunas realizaciones, el inhibidor de TUBB4 sensibiliza a células de CHC frente a la composición de nanopartículas de taxano (tal como *Nab*-paclitaxel).

- 50 En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina y (b) una cantidad eficaz de otro agente, en la que el otro agente es un activador de DOCK7.

- 55 Los otros agentes descritos en la presente memoria pueden ser los agentes mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como estereoisómeros, enantiómeros, mezclas racémicas y similares. El otro agente o agentes como se describen pueden administrarse también en forma de una composición farmacéutica que contiene el agente o agentes, en los que la composición farmacéutica comprende un vehículo portador farmacéuticamente aceptable o similar.

- 60 En algunas realizaciones, se administran dos o más agentes quimioterapéuticos además del taxano en la composición de nanopartículas. Estos dos o más agentes quimioterapéuticos pueden pertenecer (pero no necesariamente) a clases diferentes de agentes quimioterapéuticos. Se proporcionan en la presente memoria ejemplos de estas combinaciones. Se contemplan también otras combinaciones.

Por tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, b) una cantidad eficaz de un ARNip contra STMN1 y c) una cantidad eficaz de una gutagamba y un derivado de la misma. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, b) una cantidad eficaz de un inhibidor de TUBB4. En algunas realizaciones, se proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (p.ej. seroalbúmina humana), b) una cantidad eficaz de un inhibidor de STMN1 y c) una cantidad eficaz de un activador de DOCK7.

Se entiende que cualquiera de los métodos de tratamiento de CHC descritos en la presente memoria (tales como en la sección anterior "Métodos de tratamiento de CHC") se aplica a e incluye la descripción de terapias de combinación. En algunas realizaciones, se usa una menor cantidad de cada compuesto farmacéuticamente activo como parte de una terapia de combinación en comparación con la cantidad usada generalmente para la terapia individual. En algunas realizaciones, se consigue el mismo o mayor beneficio terapéutico usando una terapia de combinación que usando cualquiera de los compuestos individuales solos. En algunas realizaciones, se consigue el mismo o mayor beneficio terapéutico usando una menor cantidad (p.ej. menor dosis o un programa de dosificación menos frecuente) de un compuesto farmacéuticamente activo en una terapia de combinación que la cantidad usada generalmente para terapia individual. Por ejemplo, el uso de una pequeña cantidad de compuesto farmacéuticamente activo puede dar como resultado una reducción del número, gravedad, frecuencia o duración de uno o más efectos secundarios asociados al compuesto.

Se proporcionan además a continuación los regímenes de dosificación para los métodos descritos en la presente memoria.

25 **Realizaciones ejemplares adicionales**

La presente invención proporciona una composición para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina y (b) una cantidad eficaz de al menos otro agente, en la que dicho otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el otro agente se administran simultánea o secuencialmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el otro agente se administran concurrentemente. En algunas realizaciones, el otro agente inhibe una molécula que promueve el desensamblaje de microtúbulos directa o indirectamente. En algunas realizaciones, el otro agente inhibe una molécula seleccionada del grupo consistente en ABP1, ARHGAP4, HSPA8, LCP1, PACSIN2, RUNX1T1, STMN1 y tubulina, y TUBB4. En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor de STMN1. En algunas realizaciones, el otro agente es un ARNip contra STMN1. En algunas realizaciones, el otro agente es una gutagamba o un derivado de la misma. En algunas realizaciones, el otro agente activa una molécula que promueve el desensamblaje de microtúbulos directa o indirectamente. En algunas realizaciones, el otro agente activa una molécula seleccionada del grupo consistente en ABI1, BCL2L11, CDC42, CHRM3, CNN3, CSMD1, DDOST, DOCK7, EHMT2, ENAH, ERMAP, ERLF1, HDAC5, LDLRAP1, MCF2, OLA1, RASA1, SHC2, STMN2 y TRIP10.

En algunas realizaciones, según cualquiera de los métodos descritos anteriormente en esta sección, el CHC es carcinoma de células hepáticas, variante fibrolamelar de CHC o colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

En algunas realizaciones, según cualquiera de los métodos descritos anteriormente en esta sección, el CHC es CHC de etapa temprana, CHC no metastásico, CHC primario, CHC avanzado, CHC localmente avanzado, CHC metastásico, CHC en remisión, CHC recurrente, CHC en un marco de quimioterapia complementaria o CHC en un marco de quimioterapia de inducción.

En algunas realizaciones, según cualquiera de los métodos descritos anteriormente en esta sección, se administra por vía parenteral la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina. En algunas realizaciones, se administra por vía intravenosa, intraarterial, intrahepática o intraportal la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina.

En algunas realizaciones, según cualquiera de los métodos descritos anteriormente en esta sección, el taxano es paclitaxel.

En algunas realizaciones, según cualquiera de los métodos descritos anteriormente en esta sección, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio de menos de aproximadamente 200 nm.

En algunas realizaciones, según cualquiera de los métodos descritos anteriormente en esta sección, el taxano en las nanopartículas está recubierto con albúmina.

En algunas realizaciones, según cualquiera de los métodos descritos anteriormente en esta sección, el individuo es un ser humano.

Dosificación y método de administración de las composiciones de nanopartículas

5 La dosis de composiciones de nanopartículas de taxano administrada a un individuo (tal como un ser humano) puede variar con la composición particular, el modo de administración y el tipo de CHC que se esté tratando. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es eficaz para dar como resultado una respuesta objetiva (tal como una respuesta parcial o una respuesta completa). En algunas realizaciones, la cantidad de composición de nanopartículas de taxano es suficiente para dar como resultado una respuesta completa en el individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de composición de nanopartículas de taxano es suficiente para dar como resultado una respuesta parcial en el individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de composición de nanopartículas de taxano administrada (por ejemplo cuando se administra sola) es suficiente para producir una tasa de respuesta global de más de aproximadamente cualquiera de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 64, 65, 70, 75, 80, 85 o 90 % entre una población de individuos tratados con la composición de nanopartículas de taxano. Las respuestas de un individuo al tratamiento de los métodos descritos en la presente memoria pueden determinarse, por ejemplo, basándose en los niveles de RECIST.

En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es suficiente para prolongar la supervivencia libre de progresión del individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es suficiente para prolongar la supervivencia global del individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición (por ejemplo, cuando se administra sola) es suficiente para producir un beneficio clínico de más de aproximadamente cualquiera de un 50, 60, 70 o 77 % entre una población de individuos tratados con la composición de nanopartículas de taxano.

En algunas realizaciones, la cantidad de la composición, primera terapia, segunda terapia o terapia de combinación es una cantidad suficiente para disminuir el tamaño de un tumor, disminuir el número de células cancerosas o disminuir la tasa de crecimiento de un tumor en al menos aproximadamente cualquiera de un 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 o 100 % en comparación con el correspondiente tamaño tumoral, número de células de CHC o tasa de crecimiento tumoral en el mismo sujeto antes del tratamiento o en comparación con la correspondiente actividad en otros sujetos que no reciben el tratamiento. Pueden usarse métodos estándares para medir la magnitud de este efecto, tales como ensayos *in vitro* con enzima purificada, ensayos basados en células, modelos animales o ensayos humanos.

En algunas realizaciones, la cantidad de taxano (p.ej. paclitaxel) en la composición está por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico (concretamente, un efecto por encima del nivel clínicamente aceptable de toxicidad) o está a un nivel en que puede controlarse o tolerarse un efecto secundario potencial cuando la composición se administra al individuo.

En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es cercana a la dosis máxima tolerada (DMT) de la composición siguiendo el mismo régimen de dosificación. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es más de aproximadamente cualquiera de un 80, 90, 95 o 98 % de la DMT.

En algunas realizaciones, la cantidad de un taxano (p.ej. paclitaxel) en la composición está incluida en cualquiera de los intervalos siguientes: de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2,5 mg, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg o de aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de taxano (p.ej. paclitaxel) en la cantidad eficaz de la composición (p.ej., una forma de dosificación unitaria) está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, tal como de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones, la concentración del taxano (p.ej., paclitaxel) en la composición está diluida (aproximadamente 0,1 mg/ml) o concentrada (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 o aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del taxano (p.ej., paclitaxel) es de al menos aproximadamente cualquiera de 0,5 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml o 50 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del taxano (p.ej., paclitaxel) es de no más de aproximadamente cualquiera de 100 mg/ml, 90 mg/ml, 80 mg/ml, 70 mg/ml, 60 mg/ml, 50 mg/ml, 40 mg/ml, 30

mg/ml, 20 mg/ml, 10 mg/ml o 5 mg/ml.

Las cantidades eficaces ejemplares de un taxano (p.ej., paclitaxel) en la composición de nanopartículas incluyen, pero sin limitación, al menos aproximadamente cualquiera de 25 mg/m², 30 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 125 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 180 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 250 mg/m², 260 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 540 mg/m², 750 mg/m², 1000 mg/m² o 1080 mg/m² de un taxano (p.ej., paclitaxel). En diversas realizaciones, la composición incluye menos de aproximadamente cualquiera de 350 mg/m², 300 mg/m², 250 mg/m², 200 mg/m², 150 mg/m², 120 mg/m², 100 mg/m², 90 mg/m², 50 mg/m² o 30 mg/m² de un taxano (p.ej., paclitaxel). En algunas realizaciones, la cantidad del taxano (p.ej., paclitaxel) por administración es menor de aproximadamente cualquiera de 25 mg/m², 22 mg/m², 20 mg/m², 18 mg/m², 15 mg/m², 14 mg/m², 13 mg/m², 12 mg/m², 11 mg/m², 10 mg/m², 9 mg/m², 8 mg/m², 7 mg/m², 6 mg/m², 5 mg/m², 4 mg/m², 3 mg/m², 2 mg/m² o 1 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de un taxano (p.ej., paclitaxel) en la composición está incluida en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/m², de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/m², de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg/m², de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg/m², de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg/m², de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg/m², de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg/m², de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg/m², de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg/m², de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg/m², de aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg/m², de aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg/m², de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg/m², de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg/m² o de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de un taxano (p.ej., paclitaxel) en la composición es de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg/m², tal como de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg/m², de aproximadamente 120 mg/m², de aproximadamente 130 mg/m² o de aproximadamente 140 mg/m².

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, la cantidad eficaz de un taxano (p.ej., paclitaxel) en la composición incluye al menos aproximadamente cualquiera de 1 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg o 60 mg/kg. En diversas realizaciones, la cantidad eficaz de un taxano (p.ej., paclitaxel) en la composición incluye menos de aproximadamente cualquiera de 350 mg/kg, 300 mg/kg, 250 mg/kg, 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7,5 mg/kg, 6,5 mg/kg, 5 mg/kg, 3,5 mg/kg, 2,5 mg/kg o 1 mg/kg de un taxano (p.ej., paclitaxel).

Las frecuencias de dosificación ejemplares para la administración de las composiciones de nanopartículas incluyen, pero sin limitación, diariamente, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, semanalmente sin descanso, en tres de cada cuatro semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada dos semanas o en dos de cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición se administra aproximadamente una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 6 semanas o una vez cada 8 semanas. En algunas realizaciones, la composición se administra al menos aproximadamente en cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x o 7x (concretamente diariamente) por semana. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son menores de aproximadamente cualquiera de 6 meses, 3 meses, 1 mes, 20 días, 15 días, 14 días, 13 días, 12 días, 11 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días o 1 día. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son de más de aproximadamente cualquiera de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses o 12 meses. En algunas realizaciones, no hay descanso en el programa de dosificación. En algunas realizaciones, el intervalo entre cada administración es de no más de aproximadamente una semana.

En algunas realizaciones, la frecuencia de dosificación es una vez cada dos días una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, siete veces, ocho veces, nueve veces, diez veces y once veces. En algunas realizaciones, la frecuencia de dosificación es una vez cada dos días cinco veces. En algunas realizaciones, el taxano (p.ej., paclitaxel) se administra durante un periodo de al menos diez días, en el que el intervalo entre cada administración es de no más de aproximadamente dos días, y en el que la dosis de taxano (p.ej., paclitaxel) en cada administración es de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 250 mg/m², de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 75 mg/m², tal como de aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m², o de aproximadamente 25 mg/m² a aproximadamente 50 mg/m².

La administración de la composición puede extenderse durante un periodo prolongado de tiempo, tal como de aproximadamente un mes hasta aproximadamente siete años. En algunas realizaciones, la composición se administra durante un periodo de al menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 u 84 meses.

En algunas realizaciones, la dosificación de un taxano (p.ej., paclitaxel) en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de 5-400 mg/m² cuando se procura en un programa de 3 semanas, o de 5-250 mg/m² (tal como 80-150 mg/m², por ejemplo 100-120 mg/m²) cuando se procura en un programa semanal. Por ejemplo, la cantidad de un taxano (p.ej., paclitaxel) es de aproximadamente 60 a aproximadamente 300 mg/m² (p.ej., de aproximadamente 260 mg/m²) en un programa de 3 semanas.

Otros programas de dosificación ejemplares para la administración de la composición de nanopartículas (p.ej., composición de nanopartículas de paclitaxel/albúmina) incluyen, pero sin limitación, 100 mg/m² semanalmente sin descansos; 75 mg/m² semanalmente en 3 de cada 4 semanas; 100 mg/m² semanalmente en 3 de cada 4 semanas; 125 mg/m² semanalmente en 3 de cada 4 semanas; 125 mg/m² semanalmente en 2 de cada 3 semanas; 130 mg/m² semanalmente sin descansos; 175 mg/m² una vez cada 2 semanas; 260 mg/m² una vez cada 2 semanas; 260 mg/m² una vez cada 3 semanas; 180-300 mg/m² cada tres semanas; 60-175 mg/m² semanalmente sin descanso; 20-150 mg/m² dos veces por semana y 150-250 mg/m² dos veces por semana. La frecuencia de dosificación de la composición puede ajustarse durante el curso del tratamiento basándose en el criterio del médico administrador.

En algunas realizaciones, el individuo se trata durante al menos cualquiera de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez ciclos de tratamiento.

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

Otra dosis ejemplar del taxano (en algunas realizaciones paclitaxel) en la composición de nanopartículas incluye, pero sin limitación, 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 aproximadamente 100-400 mg/m² cuando se procura en un programa de 3 semanas, o de aproximadamente 50-250 mg/m² cuando se procura en un programa semanal.

Las composiciones de nanopartículas pueden administrarse a un individuo (tal como un ser humano) mediante diversas vías incluyendo, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, por inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucosa y transdérmica. En algunas realizaciones, pueden usarse formulaciones de liberación continua prolongada de la composición. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intraportal. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intraarterial. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intraperitoneal. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intrahepática. En algunas realizaciones, la composición se administra por infusión arterial hepática.

Modos de administración de terapias de combinación

Los regímenes de dosificación descritos en la sección anterior se aplican a marcos de quimioterapia de combinación. Los modos de administración para métodos de terapia de combinación se describen adicionalmente a continuación.

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el otro agente (incluyendo los agentes quimioterapéuticos específicos descritos en la presente memoria) se administran simultáneamente. Cuando se administran los fármacos simultáneamente, el fármaco en las nanopartículas y el otro agente pueden estar contenidos en la misma composición (p.ej. una composición que comprende tanto las nanopartículas como el otro agente) o en composiciones separadas (p.ej. las nanopartículas están contenidas en una composición y el otro agente está contenido en otra composición).

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el otro agente se administran secuencialmente. Pueden administrarse en primer lugar la composición de nanopartículas o el otro agente. La composición de nanopartículas y el otro agente están contenidos en composiciones separadas, que pueden estar contenidas en los mismos o diferentes envases.

En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el otro agente es concurrente, concretamente el periodo de administración de la composición de nanopartículas y el del otro agente se superponen entre sí. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra durante al menos un ciclo (por ejemplo, al menos cualquiera de 2, 3 o 4 ciclos) antes de la administración del otro agente. En algunas realizaciones, el otro agente se administra durante al menos cualquiera de una, dos, tres o cuatro semanas. En algunas realizaciones, las administraciones de la composición de nanopartículas y el otro agente se inician aproximadamente a la vez (por ejemplo, al cabo de uno cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días). En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el otro agente se terminan aproximadamente a la vez (por ejemplo, al cabo de uno cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días). En algunas realizaciones, la administración del otro agente continúa (por ejemplo durante aproximadamente uno cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses) después de la terminación de la administración de la composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, la administración del otro agente se inicia después (por ejemplo después de aproximadamente cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses) del inicio de la administración de la composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, las administraciones de la composición de nanopartículas y el otro agente

se inician y terminan aproximadamente a la vez. En algunas realizaciones, las administraciones de la composición de nanopartículas y el otro agente se inician aproximadamente a la vez y la administración del otro agente continúa (por ejemplo durante aproximadamente uno cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses) después de la terminación de la administración de la composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el otro agente se detiene aproximadamente a la vez y la administración del otro agente se inicia después (por ejemplo después de aproximadamente uno cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses) del inicio de la administración de la composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, el método comprende más de un ciclo de tratamiento, en el que al menos uno de los ciclos de tratamiento comprende la administración de (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y albúmina y (b) una cantidad eficaz de al menos otro agente, en el que dicho otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos. En algunas realizaciones, el ciclo de tratamiento comprende no menos de aproximadamente (tal como aproximadamente) 21 días. En algunas realizaciones, el ciclo de tratamiento comprende menos de aproximadamente 21 días (por ejemplo semanal o diariamente).

En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el otro agente es no concurrente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas se termina antes de administrar el otro agente. En algunas realizaciones, la administración del otro agente se termina antes de administrar la composición de nanopartículas. El periodo de tiempo entre estas dos administraciones no concurrentes puede oscilar de aproximadamente dos a ocho semanas, tal como aproximadamente cuatro semanas.

La frecuencia de dosificación de la composición de nanopartículas que contiene fármaco y el otro agente puede ajustarse durante el curso del tratamiento, basándose en el criterio del médico administrador. Cuando se administran separadamente, la composición de nanopartículas que contienen fármaco y el otro agente pueden administrarse con diferentes frecuencias o intervalos de dosificación. Por ejemplo, la composición de nanopartículas que contienen fármaco puede administrarse semanalmente, mientras que un agente quimioterapéutico puede administrarse más o menos frecuentemente. En algunas realizaciones, puede usarse una formulación de liberación continua prolongada de las nanopartículas que contienen fármaco y/o agente quimioterapéutico. Son conocidos en la materia diversas formulaciones y dispositivos para conseguir una liberación prolongada. Puede usarse también una combinación de las configuraciones de administración descritas en la presente memoria.

La composición de nanopartículas y el otro agente pueden administrarse usando la misma vía de administración o diferentes vías de administración. En algunas realizaciones, (para administraciones tanto simultáneas como secuenciales), el taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente se administran a una relación predeterminada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la relación en peso de taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente es de aproximadamente 1 a 1. En algunas realizaciones, la relación en peso puede estar entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 y de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 1, o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1 y de 100 a aproximadamente 1. En algunas realizaciones, la relación en peso de taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente es menor de aproximadamente uno 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 realizaciones, la relación en peso de taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente es más 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 y 100:1. Se contemplan otras relaciones.

Las dosis requeridas para el taxano y/o el otro agente pueden ser (pero no necesariamente) menores de las requeridas normalmente cuando se administra cada agente solo. Por tanto, en algunas realizaciones, se administra una cantidad subterapéutica del fármaco en la composición de nanopartículas y/o el otro agente. "Cantidad subterapéutica" o "nivel subterapéutico" hacen referencia a una cantidad que es menor que la cantidad terapéutica, es decir, menor que la cantidad usada normalmente cuando se administra el fármaco en la composición de nanopartículas y/o el otro agente solos. La reducción puede reflejarse en términos de la cantidad administrada en una administración dada y/o la cantidad administrada durante un periodo de tiempo dado (frecuencia reducida).

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

En algunas realizaciones, las dosis tanto del taxano en la composición de nanopartículas como del otro agente se reducen en comparación con la correspondiente dosis normal de cada uno cuando se administran solos. En algunas realizaciones, tanto el taxano en la composición de nanopartículas como el otro agente se administran a un nivel subterapéutico, concretamente reducido. En algunas realizaciones, la dosis de la composición de nanopartículas y/o el otro agente es sustancialmente menor que la dosis tóxica máxima (DTM) establecida. Por ejemplo, la dosis de la composición de nanopartículas y/o el otro agente es menor de aproximadamente un 50, 40, 30, 20 o 10 % de la DTM.

Puede usarse una combinación de las configuraciones de administración descritas en la presente memoria. Los métodos de terapia de combinación descritos en la presente memoria pueden efectuarse solos o junto con otra

5 terapia, tal como quimioterapia, radioterapia, cirugía, terapia hormonal, terapia génica, inmunoterapia, quimioinmunoterapia, terapia basada en la arteria hepática, crioterapia, terapia de ultrasonidos, trasplante de hígado, terapia ablativa local, terapia de ablación por radiofrecuencia, terapia fotodinámica y similares. Adicionalmente, una persona que tenga un mayor riesgo de desarrollar el CHC puede recibir tratamientos para inhibir y/o retardar el desarrollo de la enfermedad.

10 El otro agente descrito en la presente memoria puede administrarse a un individuo (tal como un ser humano) mediante diversas vías, tales como parenteral, incluyendo intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, por inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal o transdérmica. En algunas realizaciones, el otro agente se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra por vía oral.

15 La frecuencia de dosificación del otro agente puede ser igual o diferente a la de la composición de nanopartículas. Se proporcionan anteriormente frecuencias ejemplares. Como ejemplo adicional, puede administrarse el otro agente tres veces al día, dos veces al día, diariamente, 6 veces por semana, 5 veces por semana, 4 veces por semana, 3 veces por semana, dos veces por semana o semanalmente. En algunas realizaciones, el otro agente se administra dos veces al día o tres veces al día. Las cantidades ejemplares de los otros agentes incluyen, pero sin limitación, cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg o de aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg. Por ejemplo, el otro agente puede administrarse a una dosis de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo por ejemplo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, de aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, de aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, de aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg y de aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). Por ejemplo, en algunas realizaciones, se administra el inhibidor de STMN1 a aproximadamente 1-100 mg/kg (incluyendo por ejemplo 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg y 80 mg/kg), cada dos días cinco veces.

35 En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es de entre aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz del otro agente es de entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo por ejemplo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, de aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, de aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, de aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg y de aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es de entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz del otro agente es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo por ejemplo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, de aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, de aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, de aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg y de aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es de entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 300 mg/m² y la cantidad eficaz del otro agente es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo, por ejemplo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, de aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, de aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, de aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg y de aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es de entre aproximadamente 150 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz del otro agente es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, de aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, de aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, de aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg).

- aproximadamente 140 mg/kg y de aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es de entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² y la cantidad eficaz del otro agente es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, de aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, de aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, de aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg y de aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano (p.ej., paclitaxel) en la composición de nanopartículas es de entre aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es de entre aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² y la cantidad eficaz del otro agente es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo por ejemplo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, de aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, de aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, de aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg y de aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano en la composición de nanopartículas es de entre aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad eficaz del otro agente es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo por ejemplo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, de aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, de aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, de aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg y de aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de taxano (p.ej., paclitaxel) en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 260 mg/m². En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la cantidad eficaz del otro agente es de aproximadamente 20-30 mg/kg, de aproximadamente 30-40 mg/kg, de aproximadamente 40-50 mg/kg, de aproximadamente 50-60 mg/kg, de aproximadamente 60-70 mg/kg, de aproximadamente 70-80 mg/kg, de aproximadamente 80-100 mg/kg o de aproximadamente 100-120 mg/kg.
- En algunas realizaciones, las dosis apropiadas del otro agente son aproximadamente aquellas ya empleadas en terapias clínicas en las que el otro agente se administra solo o en combinación con otros agentes.

Composiciones de nanopartículas

- Las composiciones de nanopartículas descritas en la presente memoria comprenden nanopartículas que comprenden (en diversas realizaciones que consisten esencialmente en) un taxano (tal como paclitaxel) y una albúmina (tal como seroalbúmina humana). Se han dado a conocer nanopartículas de fármacos poco hidrosolubles (tales como un taxano), por ejemplo en las patentes de EE.UU. n.º 5.916.596, 6.506.405, 6.749.868, 6.537.579 y 7.820.788 y también en las publicaciones de patente de EE.UU. n.º 2006/0263434 y 2007/0082838 y la solicitud de patente PCT WO08/137148.
- En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas con un diámetro promedio o medio no mayor de aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tal como no mayor de aproximadamente cualquiera de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 y 100 nm. En algunas realizaciones, los diámetros promedio o medios de las nanopartículas no son mayores de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, los diámetros promedio o medios de las nanopartículas no son mayores de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, los diámetros promedio o medios de las nanopartículas no son mayores de aproximadamente 100 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es de aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es de aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, las nanopartículas son esterilizables por filtración.
- En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición descrita en la presente memoria tienen un diámetro promedio de no más de aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo no más de aproximadamente uno cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente un 50 % (por ejemplo al menos aproximadamente uno cualquiera de un 60, 70, 80, 90, 95 o 99 %) de las nanopartículas en la composición tienen un diámetro no mayor de aproximadamente 200 nm, incluyendo por ejemplo no mayor de aproximadamente uno cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente un 50 % (por ejemplo al menos uno cualquiera de un 60, 70, 80, 90, 95 o 99 %) de las nanopartículas en la composición entran dentro del intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm, incluyendo por ejemplo de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 nm, de aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm, de aproximadamente 30 a aproximadamente 180 nm, y uno cualquiera de aproximadamente 40 a aproximadamente 150, de aproximadamente 50 a aproximadamente 120 y de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 nm.
- En algunas realizaciones, la albúmina tiene grupos sulfhidrilo que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente un 5 % (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente uno

cualquiera de un 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 %) de la albúmina en la porción de nanopartículas de la composición está reticulada (por ejemplo reticulada a través de uno o más enlaces disulfuro).

5 En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden el taxano (tal como paclitaxel) recubierto con una albúmina (p.ej., seroalbúmina humana). En algunas realizaciones, la composición comprende un taxano tanto en forma de nanopartícula como no nanopartícula (p.ej., en forma de disoluciones de paclitaxel o en forma de complejos solubles de albúmina/nanopartícula), en la que aproximadamente uno cualquiera de un 50, 60, 70, 80, 90, 95 o 99 % del taxano en la composición está en forma de nanopartícula. En algunas realizaciones, el taxano en las nanopartículas constituye más de aproximadamente uno cualquiera de un 50, 60, 70, 80, 90, 95 o 99 % de las nanopartículas en peso. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen una matriz no polimérica. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden un núcleo de taxano que está sustancialmente exento de materiales poliméricos (tales como matriz polimérica).

En algunas realizaciones, la composición comprende albúmina en las porciones tanto de nanopartícula como de no nanopartícula de la composición, en la que al menos aproximadamente uno cualquiera de un 50, 60, 70, 80, 90, 95 o 99 % de la albúmina en la composición está en la porción de no nanopartícula de la composición.

15 En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina (tal como seroalbúmina humana) y taxano en la composición de nanopartículas es de aproximadamente 18:1 o menos, tal como de aproximadamente 15:1 o menos, por ejemplo de aproximadamente 10:1 o menos. En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina (tal como seroalbúmina humana) y taxano en la composición entra dentro del intervalo de uno cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 13:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 12:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina y taxano en la porción de nanopartícula de la composición es de aproximadamente uno cualquiera de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15 o menos. En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina (tal como seroalbúmina humana) y taxano en la composición es una cualquiera de las siguientes: de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 12:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 9:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 8:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 7:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1 y de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1.

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende una o más de las características anteriores.

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

En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable comprende seroalbúmina humana. La seroalbúmina humana (HSA) es una proteína globular altamente soluble de M_r 65 K y consiste en 585 aminoácidos. La HSA es la proteína más abundante en el plasma y da cuenta del 70-80 % de la presión osmótica coloidal del plasma humano. La secuencia aminoácida de HSA contiene un total de 17 puentes disulfuro, un tiol libre (Cys 34) y un único triptófano (Trp 214). El uso intravenoso de una disolución de HSA se ha indicado para la prevención y el tratamiento de choque hipovolémico (véanse, p.ej., Tullis, *JAMA*, 237, 355-360, 460-463, (1977)) y Houser *et al.*, *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 150, 811-816 (1980)) y junto con exsanguinotransfusión en el tratamiento de hiperbilirrubinemia neonatal (véase, p.ej., Finlayson, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 6, 85-120, (1980)). Se contemplan otras albúminas, tales como seroalbúmina bovina. El uso de dichas albúminas no humanas podría ser apropiado, por ejemplo, en el contexto de uso de estas composiciones en mamíferos no humanos, tales como el veterinario (incluyendo mascotas domésticas y el contexto agrícola).

La seroalbúmina humana (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, especialmente compuestos neutros e hidrófobos y cargados negativamente (Goodman *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª ed., McGraw-Hill, Nueva York (1996)). Se han propuesto dos sitios de alta afinidad en los subdominios IIA y IIIA de HSA, que son bolsillos hidrófobos altamente alargados con residuos de lisina y arginina cargados cerca de la superficie que funcionan como puntos de enlace para los rasgos de ligando polar (véanse, p.ej., 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 paclitaxel y propofol se unen a HSA (véanse, p.ej., 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 plasmáticas

humanas (véase, p.ej., Urien *et al.*, Invest. New Drugs, 14(b), 147-51 (1996)).

La albúmina (tal como seroalbúmina humana) en la composición sirve generalmente como portador para el taxano, concretamente, la albúmina en la composición hace al taxano más fácil de suspender en un medio acuoso o ayuda a mantener la suspensión en comparación con composiciones que no comprenden una albúmina. Esto puede evitar el uso de disolventes tóxicos (o tensioactivos) para solubilizar el taxano, y puede reducir así uno o más efectos secundarios de la administración del taxano a un individuo (tal como un ser humano). Por tanto, en algunas realizaciones, la composición descrita en la presente memoria esta sustancialmente exenta (tal como exenta) de tensioactivos tales como Cremophor (incluyendo Cremophor EL® (BASF)). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas está esencialmente 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 se administra la composición de nanopartículas al individuo. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas contiene menos de aproximadamente un cualquiera de un 20, 15, 10, 7,5, 5, 2,5 o 1 % de disolvente orgánico o tensioactivo.

La cantidad de albúmina en la composición descrita en la presente memoria variará dependiendo de los demás componentes en la composición. En algunas realizaciones, la composición comprende una albúmina 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 estable de nanopartículas). En algunas realizaciones, la albúmina está en una cantidad que reduce la tasa de sedimentación del taxano en un medio acuoso. Para composiciones que contienen partículas, la cantidad de albúmina depende también del tamaño y la densidad de nanopartículas del taxano.

Un taxano se "estabiliza" 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 o 72 horas. La suspensión es generalmente, pero no necesariamente, adecuada para administración a un individuo (tal como un ser humano). La estabilidad de la suspensión se evalúa generalmente (pero no necesariamente) a la temperatura de almacenamiento (tal como temperatura ambiente (tal como 20-25 °C) o en condiciones refrigeradas (tal como 4 °C)). Por ejemplo, una suspensión es estable a la temperatura de almacenamiento si no exhibe floculación ni aglomeración de partículas visible a simple vista o cuando se observa bajo microscopio óptico a 1000 aumentos aproximadamente 15 minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad puede evaluarse también en condiciones de ensayo aceleradas, tales como a una temperatura que es mayor de aproximadamente 40 °C.

En algunas realizaciones, la albúmina está presente en una cantidad que es suficiente para estabilizar el taxano en una suspensión acuosa a una cierta concentración. Por ejemplo, la concentración de 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 o de aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de 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 realizaciones, la albúmina está presente en una cantidad que evita el uso de tensioactivos (tales como Cremophor), de modo que la composición está exenta o sustancialmente exenta de tensioactivos (tales como Cremophor).

En algunas realizaciones, 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 albúmina. En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 % (p/v) de albúmina.

En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina, p.ej., albúmina, a taxano en la composición de nanopartículas es tal que se une a, o se transporta por, la célula una cantidad suficiente de taxano. Aunque la relación en peso de albúmina a taxano tendrá que optimizarse para diferentes combinaciones de albúmina y taxano, generalmente la relación en peso de albúmina, p.ej. albúmina, a taxano (p/v) 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 de aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina a taxano es de 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 realizaciones, la relación en peso de albúmina (tal como seroalbúmina humana) a taxano en la composición es una cualquiera de las siguientes: de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 12:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 9:1, de

aproximadamente 1:1 a aproximadamente 8:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 7:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1 y de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1.

- 5 En algunas realizaciones, la albúmina permite administrar la composición a un individuo (tal como un ser humano) sin efectos secundarios significativos. En algunas realizaciones, la albúmina (tal como seroalbúmina humana) está en una cantidad que es eficaz para reducir uno o más efectos secundarios de la administración del taxano a un ser humano. El término “reducir uno o más efectos secundarios de la administración del taxano” hace referencia a la reducción, alivio, eliminación o evitación de uno o más efectos indeseables causados por el taxano, así como efectos secundarios causados por los vehículos de suministro (tales como disolventes que vuelven los taxanos adecuados para inyección) usados para suministrar el taxano. Dichos efectos secundarios incluyen, por ejemplo, mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación cutánea, neuropatía periférica, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, trombosis venosa, extravasación y combinaciones de los mismos. Estos efectos secundarios, sin embargo, son meramente ejemplares y pueden reducirse otros efectos secundarios, o combinación de efectos secundarios, asociados a los taxanos.

10 En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende Abraxane® (*Nab*-paclitaxel). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas es Abraxane® (*Nab*-paclitaxel). Abraxane® es una formulación de paclitaxel estabilizado con albúmina humana USP, que puede dispersarse en disolución fisiológica directamente inyectable. Cuando se dispersa en un medio acuoso adecuado tal como inyección de cloruro de sodio al 0,9 % o inyección de dextrosa al 5 %, Abraxane® forma una suspensión coloidal estable de paclitaxel. El tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la suspensión coloidal es de aproximadamente 130 nanómetros. Puesto que la HSA es libremente soluble en agua, puede reconstituirse Abraxane® en un amplio intervalo de concentraciones que oscilan de diluida (0,1 mg/ml de paclitaxel) a concentrada (20 mg/ml de paclitaxel) incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, o aproximadamente 5 mg/ml.

25 Los métodos de elaboración de composiciones de nanopartículas son conocidos en la materia. Por ejemplo, las nanopartículas que contienen taxanos (tales como paclitaxel) y albúmina (tal como seroalbúmina humana) pueden prepararse en condiciones de alta fuerza de cizallamiento (p.ej., sonicación, homogeneización a alta presión o similares). Estos métodos se dan a conocer, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n° 5.916.596, 6.506.405, 6.749.868, 6.537.579 y 7.820.788 y también en las publicaciones de patente de EE.UU. n° 2007/0082838, 2006/0263434 y la solicitud PCT WO08/137148.

35 Brevemente, se disuelve el taxano (tal como paclitaxel) en un disolvente orgánico, y la disolución puede añadirse a una disolución de albúmina. Se somete la mezcla a homogeneización a alta presión. El disolvente orgánico puede retirarse entonces por evaporación. La dispersión obtenida puede liofilizarse además. El disolvente orgánico adecuado incluye, por ejemplo, cetonas, éteres, éteres, disolventes clorados y otros disolventes conocidos en la materia. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser cloruro de metileno o 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 9:1).

Otros componentes en las composiciones de nanopartículas

40 Las nanopartículas descritas en la presente memoria pueden estar presentes en una composición que incluye otros agentes, excipientes o estabilizadores. Por ejemplo, para aumentar la estabilidad aumentando el potencial zeta negativo de las nanopartículas, pueden añadirse uno o más componentes cargados negativamente. Dichos componentes cargados negativamente incluyen, pero sin limitación, sales biliares de ácidos biliares consistentes en ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido deshídrocólico y otros; fosfolípidos incluyendo fosfolípidos basados en lecitina (yema de huevo) que incluyen las siguientes fosfatidilcolinas: 45 palmitoleilfosfatidilcolina, palmitoleil-linoleilfosfatidilcolina, estearoil-linoleilfosfatidilcolina, estearoiloleilfosfatidilcolina, estearoilaraquidolilfosfatidilcolina y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos incluyen L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC) y otros compuestos relacionados. Los tensioactivos o emulsionantes cargados negativamente son adecuados también como aditivos, p.ej. colesterilsulfato de sodio y similares.

50 En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración a un ser humano. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para 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 (véanse, p.ej., las patentes de EE.UU. n° 5.916.596, 6.096.331 y 7.820.788). Las siguientes formulaciones y métodos son meramente ejemplares y no son en modo algunos limitantes. Las formulaciones 55 adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) disoluciones líquidas tales como una cantidad eficaz del compuesto disuelta en diluyentes tales como agua, disolución salina o zumo de naranja, (b) cápsulas, saquitos o comprimidos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como sólidos o gránulos, (c) suspensiones en un líquido apropiado y (d) emulsiones adecuadas. Las formas de comprimido pueden incluir uno o más de lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, goma arábica, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y otros excipientes, 60

colorantes, diluyentes, agentes de tamponación, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de comprimido oblongo pueden comprender el ingrediente activo con un aroma, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga, emulsiones, geles y similares que contienen, además del ingrediente activo, aquellos excipientes que son conocidos en la materia.

Los ejemplos de portadores, excipientes y diluyentes adecuados incluyen, pero sin limitación, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, disolución salina, jarabe, metilcelulosa, metilhidroxibenzoatos y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que vuelven la formulación compatible con la sangre del receptor pretendido, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes sellados unidos o multidosis, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en estado liofilizado que requiere solo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones de inyección extemporánea a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la clase descrita anteriormente. Se prefieren formulaciones inyectables.

En algunas realizaciones, 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 realizaciones, 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 puede hacerse también isotónica con la sangre mediante la adición de un modificador de la tonicidad adecuado, tal como glicerol.

Kits, medicamentos y composiciones

Las composiciones usadas en la invención pueden estar presentes en kits, medicamentos, composiciones y formas de dosificación unitaria para uso en cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria.

Los kits pueden incluir uno o más recipientes que comprenden composiciones de nanopartículas que contienen taxano (o formas de dosificación unitaria y/o artículos de fabricación) y/u otro agente (tal como los agentes descritos en la presente memoria) y, en algunos casos, comprenden además instrucciones para uso de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria. El kit puede comprender además una descripción de una selección de individuos adecuados para el tratamiento. Las instrucciones suministradas en los kits son típicamente instrucciones escritas en una etiqueta o prospecto (p.ej. una lámina de papel incluida en el kit), pero son también aceptables instrucciones legibles informáticamente (p.ej. instrucciones portadas por un disco de almacenamiento magnético u óptico).

Por ejemplo, el kit puede comprender una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana) y b) instrucciones para administrar la composición de nanopartículas para tratamiento de CHC. El kit puede comprender además a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana) y b) una cantidad eficaz de al menos otro agente, en el que el otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos. El kit puede comprender además a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana) y b) instrucciones para administrar la composición de nanopartículas para tratamiento de CHC. El kit puede comprender además a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), b) una cantidad eficaz de al menos otro agente, en el que el otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos y c) instrucciones para administrar la composición de nanopartículas y los otros agentes para tratamiento de CHC. Las nanopartículas y los otros agentes pueden estar presentes en recipientes separados o en un solo recipiente. Por ejemplo, el kit puede comprender una composición distinta o dos o más composiciones, en el que una composición comprende nanopartículas y una composición comprende otro agente.

Los kits pueden estar en envases adecuados. Los envases adecuados incluyen, pero sin limitación, viales, botellas, botes, envases flexibles (p.ej. bolsas de Mylar o plástico selladas) y similares. Los kits pueden proporcionar opcionalmente componentes adicionales tales como tampones e información interpretativa. La presente solicitud describe por tanto también artículos de fabricación que incluyen viales (tales como viales sellados), botellas, botes, envases flexibles y similares.

Las instrucciones referentes al uso de las composiciones de nanopartículas incluyen generalmente información de la dosificación, programa de dosificación y vía de administración para el tratamiento pretendido. Los recipientes

5 pueden ser dosis unitarias, envases a granel (p.ej. envases multidosis) o dosis subunitarias. Por ejemplo, los kits pueden contener suficientes dosificaciones del taxano (tal como taxano) como se da a conocer en la presente memoria, proporcionando un tratamiento eficaz de un individuo durante un periodo prolongado, tal como cualquiera de una semana, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 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 pueden incluir también múltiples dosis unitarias del taxano y composiciones farmacéuticas e instrucciones para uso y envasadas en cantidades suficientes para el almacenamiento y uso en farmacia, por ejemplo farmacia hospitalaria y farmacia de compuestos.

10 Las composiciones usadas en la invención pueden estar presentes en medicamentos, composiciones y formas de dosificación unitarias útiles para los métodos descritos en la presente memoria. Un medicamento (o composición) para uso en el tratamiento de CHC puede comprender nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana). Un medicamento (o composición o forma de dosificación unitaria) para uso en el tratamiento de CHC junto con otro agente puede comprender además nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana), en el que el otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos.

15 Un medicamento (o composición o forma de dosificación unitaria) para uso en el tratamiento de CHC puede comprender además nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como seroalbúmina humana) y al menos otro agente, en el que el otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Evaluación de la eficacia de nanopartículas (*Nab*-paclitaxel) en modelos de carcinoma hepatocelular (CHC) *in vitro* e *in vivo*

20 Este ejemplo demuestra la actividad de *Nab*-paclitaxel en modelos de CHC *in vitro* e *in vivo*

Materiales y métodos

Establecimiento de perfiles de expresión y análisis informático

25 Se efectuó el establecimiento del perfil de expresión génica de 43 tumores de CHC emparejados y los hígados no tumorales adyacentes según el método descrito por Wong N. *et al.*, *Clinical Cancer Research* 11: 1319-26 (2005). Se muestra en la Tabla 1 la información demográfica de los casos estudiados. Se agruparon los ARN de hígado normal de tres individuos y se usaron como control de referencia en hibridación en matriz (Ambion, Austin, TX; Clontech Laboratory Inc., Palo Alto, CA y Strategene, La Jolla, California). Brevemente, se marcaron diferencialmente los ARN transcrito de forma inversa a partir de la muestra de prueba y del conjunto de hígado normal con Cy5-dCTP o Cy3-dCTP fluorescentes. Se cohibridaron los ADNc marcados en matrices de ADNc de 19 K (Ontario Cancer Institute, Canadá). Se analizaron las señales hibridadas capturadas por un ScanArray 5000 (Packard BioScience, RU) mediante GenePix Pro4.0 (Axon, CA). Se promediaron los resultados de puntos por duplicado y experimentos de intercambio de tinte, y se sometió la relación de intensidad normalizada para cada transcrito a análisis informático para determinar los genes influyentes implicados en la transformación de CHC maligno.

30

Tabla 1

35 **Información demográfica sobre 43 pacientes de CHC estudiados para el establecimiento del perfil de expresión génica**

		Pacientes de CHC (n= 43)
Género	Hombre	35 (81,4 %)
	Mujer	8 (18,6 %)
Edad	Mediana (cuartiles)	58 (50-67)
HBsAg	Positivo	40 (93,0 %)
	Negativo	3 (7,0 %)
Cirrosis hepática subyacente	Presente	37 (86,0 %)
	Ausente	6 (14,0 %)

Pacientes de CHC (n= 43)	
Estadificación de la AJCC	
Etapa T1	6 (14,0 %)
Etapa T2	23 (53,5 %)
Etapa T3	10 (23,3 %)
Etapa T4	4 (9,3 %)
Nº de lesiones en la presentación	
Única	27 (62,8 %)
Múltiple	16 (37,2 %)

Se efectuó un análisis paramétrico y no paramétrico combinado en los perfiles de micromatriz obtenidos. Se calculó la significación estadística (valor de P) para cada gen basándose en la prueba t de permutación emparejada usando análisis de significación de micromatrices (SAM) y la prueba de rangos con signo de Wilcoxon emparejada. La corrección del ensayo de hipótesis múltiples se había llevado a cabo también usando el análisis de Bonferonni o tasa de descubrimientos falsos. Para establecer la significación de un gen, se promediaron el valor de P combinado de las pruebas de SAM y Wilcoxon y se puntuó la precedencia por clasificación. Los genes que se clasificaron en el percentil superior del 5 % ($\alpha \geq 1,8$ veces la regulación positiva o negativa mediana) se seleccionaron y se sometieron además a un análisis de ontología funcional mediante el análisis de ruta Ingenuity (IPA; www.ingenuity.com).

10 **Cultivo celular y fármacos de taxano**

Se cultivaron las estirpes celulares de cáncer de hígado humano Hep3B y SK-HEP1 adquiridas en la ATCC en medio de Eagle modificado por Dulbecco con Glutamax-1 (Gibco-BRL, Grand Island, NY, EE.UU.) suplementado con 10 % de suero fetal bovino. Se cultivaron las HKC1-9 (como se describe en Chan K.Y.Y. *et al.*, *Modern Pathology* 19: 1546-54 (2006)) en medio AIMV (Gibco-BRL) suplementado con 1 % de L-glutamina y 10 % de suero fetal bovino. Se cultivaron todas las células en atmósfera humidificada de 5 % de CO₂ a 37 °C.

Se obtuvo doxorubicina en EBEWE Pharma Ges (Unterach, Austria) y se almacenó a una concentración de 2 mg/ml a 4 °C. Se obtuvo paclitaxel (Taxol®) en Bristol-Myers Squibb (Princeton, NJ, EE.UU.) y se almacenó a una concentración de 6 mg/ml en 527 mg de Cremophor EL purificado y alcohol deshidratado al 49,7 % a -20° C. Se obtuvo docetaxel (Taxotere®) en Aventis Pharma SA (París, Francia) y se almacenó a una concentración de 10 mg/ml en etanol al 13 % p/p a 4 °C. Se usó la nanopartícula de (nab)-paclitaxel unido a albúmina en este experimento. Cada vial de *Nab-paclitaxel* suministrado contiene 100 mg de paclitaxel, estabilizado con 900 mg de albúmina. Tras la reconstitución, se añadieron 20 ml de PBS, dando una concentración madre de *Nab-paclitaxel* de 5 mg/ml, y se almacenó a -20 °C hasta el uso.

Ensayo de viabilidad celular

Se midió la viabilidad celular mediante el ensayo MTT. Se trataron células crecidas en placas de 96 pocillos a una densidad de 3.000 células por pocillo con fármacos o transfección de ARNiP como se indica. Se ensayaron paclitaxel, docetaxel y *Nab-paclitaxel* a diferentes concentraciones en el intervalo de 0 to 40 µg/ml durante 48 h, mientras que se ensayó doxorubicina a concentraciones en el intervalo de 0 a 150 µg/ml durante 48 h. Se midió el formazano formado a 570 nm y se expresa la viabilidad celular como un porcentaje de la absorbancia máxima de 5 repeticiones en 3 experimentos independientes. Se determinó la concentración de fármaco que inhibía la supervivencia celular un 50 % (CI₅₀) a partir de las curvas de supervivencia celular.

Análisis de inmunofluorescencia

Se dejaron adherir células sembradas sobre un cubreobjetos de vidrio estéril de 18x18 mm durante 24 horas antes del tratamiento con *Nab-paclitaxel* 5 ng/ml o medio durante otras 24 h. Se incubaron entonces las células fijadas con paraformaldehído al 4 % con anti-β-tubulina (Zymed, Invitrogen) a dilución 1:100. Se aplicó el anticuerpo secundario inmunoglobulina anti-ratón acoplada con Alexa-598 (Molecular Probes, Eugene, OR, EE.UU.) a una dilución 1:200. Se examinaron los núcleos celulares contrateñidos con DAPI (Molecular Probes) bajo un microscopio de fluorescencia (Nikon EFD-3, Japón). Se efectuaron el análisis de las imágenes después de la captura y el procesamiento de las pilas de imágenes usando el software AnalySIS.

40 **Análisis por citometría de flujo del ciclo celular**

Se midió la distribución del ciclo celular después de exposición a diferentes concentraciones de *Nab-paclitaxel*.

Después de 12 hm se recolectaron todas las células incluyendo las células desprendidas y se fijaron con etanol al 70 % a 4 °C durante una noche. Se incubaron las células fijadas con ARNasa A y yoduro de propidio antes del análisis citométrico de flujo (BD FACSCalibur™, Becton Dickinson). Se calculó el valor promedio de las fases G₀-G₁, S y G₂-M a partir de 2 experimentos independientes.

5 **Ensayo TUNEL**

Se realizó el ensayo TUNEL según los procedimientos del kit de detección de muerte celular *in situ* (Roche Applied Science, Mannheim, Alemania). Brevemente, se fijaron células tratadas con diferentes concentraciones de *Nab*-paclitaxel y se incubaron con la mezcla de reacción TUNEL durante 1 h a 37 °C. Se examinaron los núcleos celulares contrateñidos con DAPI por microscopio de fluorescencia (Nikon EFD-3, Japón). Se calculó el porcentaje de células apoptóticas basándose en al menos cuatro campos seleccionados aleatoriamente, que totalizaban aproximadamente 200 células.

Transfección de ARNip

Las secuencias de ARNip incluían *siGENOME SMARTpool* de STMN1 (*si*-STMN1) y ARNip no orientador *si*-CONTROL (*si*Mock). Todos los ARNip se sintetizaron químicamente como ARN bicatenario (Dharmacon) y se introdujeron en estirpes celulares por Lipofectamine 2000 (Invitrogen, Carlsbad, CA, EE.UU.) según las instrucciones del fabricante. Brevemente, se incubaron las células con ARNip 100 nM (*si*-STMN1 o *si*-Mock). 6 horas después de la transfección, se reemplazó el medio por medio de crecimiento reciente. Se monitorizó la expresión de STMN1 mediante transferencia Western, que indicó una expresión reprimida durante al menos 3 días. Se aplicaron paclitaxel y *Nab*-paclitaxel a concentraciones en el intervalo de 0 a 40 µg/ml a las 6 h después de las transfecciones de ARNip. Se llevó a cabo el ensayo de MTT de viabilidad celular a las 48 h, y se calcularon los valores de CI₅₀.

Inmunotransferencia

Se cuantificaron los lisados proteicos de células tratadas con *Nab*-paclitaxel durante 48 h y de células de control no tratadas usando el ensayo de proteína Bradford (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EE.UU.). Se separaron iguales cantidades de lisados proteicos (30-60 µg) por PAGE-SDS y se electrotransfirieron a membrana de nitrocelulosa (Bio-Rad Laboratories). Los anticuerpos primarios usados incluían anti-STMN1 (dilución 1:1000), anti-PARP (dilución 1:1000) (Santa Cruz Biotechnology, Heidelberg, Alemania) y anti-GAPDH (dilución 1:10.000) (Millipore Corporation, Bedford, MA, EE.UU.). Después de incubación con anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa (dilución 1:10.000 para anti-GAPDH; 1:2000 para otros anticuerpos primarios) (Santa Cruz), se detectó la expresión de proteína usando sustrato luminiscente SuperSignal West Pico (Thermo Scientific, Rockford, IL, EE.UU.).

Modelo de xenoinjerto en SK-HEP1/Luc+

Se preparó un clon estable de luciferasa SK-HEP1 transfectando células SK-HEP1 con vector de expresión de luciferasa de luciérnaga y se seleccionó con geneticina 500 µg/ml (Gibco-BRL) durante 4 semanas. Se cribaron en las colonias individuales la actividad de bioluminiscencia usando el formador de imágenes Xenogen IVIS® (Alameda, CA, EE.UU.). Se usaron para estudios *in vivo* los clones con expresión de luminiscencia estable.

Se anestesiaron ratones BALB/c macho atímicos de 6-8 semanas de edad con un peso corporal promedio de aproximadamente 20 g mediante inyección intraperitoneal de hidrocloreto de ketamina (120 mg/kg) (Fort Dodge Animal Health, Fort Dodge, IA, EE.UU.) más xilazina (6 mg/kg) (Phoenix Scientific, Inc., St. Joseph, MO, EE.UU.). Los animales anestesiados recibieron entonces 5×10^6 células SK-HEP1/Luc+ suspendidas en 200 µl de medio exento de suero mediante inyección subcutánea debajo del flanco dorsal. Los tratamientos farmacológicos empezaron el día 14 después de la inoculación de las células tumorales. Se dividieron los ratones en 5 grupos: PBS (n= 13), *Nab*-paclitaxel (n= 14), paclitaxel (n= 9), docetaxel (n= 9) y doxorubicina, (n= 10). Se procuraron todos los fármacos cada dos días cinco veces, a una dosis de 35 mmol/kg. Véase Desai N. *et al.*, *Clinical Cancer Research*, 12: 1317-24 (2006). Se monitorizó el crecimiento tumoral dos veces por semana mediante imagenología bioluminiscente *in vivo* y mediante medidas con calibre externo usando la fórmula $[(\text{longitud} \times \text{anchura}^2)/2]$ durante 24 días. Para la imagenología bioluminiscente *in vivo*, se procuró D-luciferina 150 mg/kg mediante inyección intraperitoneal y, 10 minutos después de la inyección de luciferina, se anestesiaron los ratones con isoflurano y se midió la viabilidad de las células tumorales mediante el formador de imágenes Xenogen IVIS®.

Análisis estadístico

Se presentaron los datos como media ± DE. Se efectuaron la prueba de t de Student, curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y análisis ANOVA de un factor usando el software Graphpad Prism 3.0. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias de $P < 0,05$.

Resultados

Ontologías funcionales implicadas en el desarrollo de CHC

Se clasificaron en primer lugar los genes del conjunto de datos de micromatriz y se seleccionaron por la evidencia de una expresión diferencial significativa según métodos estadísticos. El análisis por IPA de ~1.000 genes conocidos significativos (percentil del 5 % superior de cambios) sugería unas pocas ontologías genéticas significativas, que incluían ensamblaje y organización celulares, función y mantenimiento celulares, muerte celular, ciclo celular, composición celular, metabolismo de fármacos y lípidos y bioquímica de moléculas pequeñas (Figura 1). En particular, la categoría de ensamblaje y organización celulares se clasificó como el evento más significativo, en que se encontraron sobrerrepresentaciones de genes asociados a microtúbulos tales como STMN1 y TUBB4 (Figura 1).

Efecto citotóxico de los taxanos sobre las células de CHC

Se evaluaron los efectos de paclitaxel, docetaxel y *Nab*-paclitaxel sobre las estirpes celulares de CHC que exhibían expresiones de STMN1 elevadas (Figura 2B). Se encontró generalmente una alta sensibilidad hacia los fármacos basados en taxano en Hep3B, SK-HEP1 y HKCl-9, en comparación con doxorubicina, un agente quimioterapéutico que se usa ampliamente para muchos cánceres, incluyendo CHC (Figura 2A). Notablemente, el *Nab*-paclitaxel mostraba la máxima potencia con la menor dosificación eficaz encontrada en las 3 estirpes celulares ensayadas. La CI_{50} obtenida con *Nab*-paclitaxel oscilaba de $0,29 \pm 0,02$ nM a $10,42 \pm 1,37$ nM, que era de aproximadamente 44 veces a 1082 veces menor que la de doxorubicina (el valor de CI_{50} oscilaba a $105,95 \pm 10,58$ nM a $455,93 \pm 35,72$ nM) (Figura 2C).

El tratamiento con *Nab*-paclitaxel inducía el bloqueo del ciclo celular y la apoptosis

Se encontró un mayor grado de polimerización de microtúbulos en las células tratadas con *Nab*-paclitaxel (Figuras 3A y 3B). Además, tanto en Hep3B como en SK-HEP1, el análisis citométrico de flujo indicaba que se encontró un aumento de la población de G2/M al aplicar concentraciones crecientes de *Nab*-paclitaxel, sugiriendo una detención del ciclo celular dependiente de la dosis ($P < 0,05$; Figura 4B). El perfil de citometría de flujo mostró también una fracción de sub-G1 que aparecía después del tratamiento con *Nab*-paclitaxel (Figura 4A). Se confirmó además la presencia de células apoptóticas en SK-HEP1 y Hep3B mediante análisis TUNEL, que indicaba que el número de células positivas de TUNEL correspondía con la cantidad de *Nab*-paclitaxel usado ($P < 0,001$; Figura 4C y Figura 4D). Se determinó la escisión de PARP de proteína nuclear monitorizando la presencia del producto escindido de 89 kDa. La escisión de PARP resultó evidente a las 12 horas después del tratamiento y aumentó gradualmente durante 48 h (Figura 4E).

Efecto de *Nab*-paclitaxel sobre el crecimiento de xenoinjerto *in vivo*

Se inyectaron por vía subcutánea células SK-HEP1/Luc+ en ratones BALB/c atímicos y se examinaron los efectos antitumorales de diversas composiciones *in vivo*. Se midió en el xenoinjerto desarrollado el tamaño tumoral el primer día de tratamiento y dos veces por semana después de ello mediante imagenología IVIS y medidas con calibre. La Figura 5A muestra el cambio porcentual de tamaño tumoral en cada grupo de tratamiento con el tiempo. El grupo de control de PBS mostraba un aumento gradual del tamaño tumoral durante el periodo de estudio. Aunque cada grupo de tratamiento mostraba una reducción del tamaño tumoral, las toxicidades de doxorubicina, paclitaxel y docetaxel eran particularmente graves, dando como resultado una gran pérdida de peso y la muerte de muchos ratones al cabo de 3 inyecciones (Figura 5B y Figura 5C). Aunque se observó también pérdida de peso con la inyección de *Nab*-paclitaxel, fue menos grave y los ratones eran generalmente capaces de recuperar la pérdida de peso después de la última inyección el día 9. El efecto antitumoral de *Nab*-paclitaxel era altamente significativo, con una inhibición considerable de los tamaños tumorales en comparación con el grupo de control ($P = 0,0007$). Además, más de un 60 % de los ratones sobrevivieron al final de los experimentos (Figura 5B).

La desactivación génica de STMN1 aumenta la sensibilidad a los fármacos de taxano

Se ha observado sinergia entre la desactivación génica de STMN y el *Nab*-paclitaxel. La Figura 6A muestra el nivel de proteína SMTN1 en Hep3B después de desactivación génica de ARNip el día 1 y el día 3. La desactivación génica de STMN1 específica en Hep3B mostraba un ~40 % de disminución de la viabilidad celular en comparación con la ficticia el día 3 después de la transfección (Figura 6B). En el estudio combinatorio con los taxanos, Hep3B transfectada con si-STMN1 era 7,7 veces más sensible a *Nab*-paclitaxel (CI_{50} , $0,04 \pm 0,004$ nM frente a $0,31 \pm 0,04$ nM) y 2,7 veces más sensible a paclitaxel (CI_{50} , $1,95 \pm 0,28$ nM frente a $5,17 \pm 0,06$ nM) (Fig. 6C). En contraposición, la desactivación génica de STMN1 no tenía efecto sobre la sensibilidad a doxorubicina, un fármaco que no se orienta a microtúbulos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina para uso en un método de tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en un individuo necesitado de ello, en la que el método comprende además administrar al menos otro agente, en la que dicho otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos.
2. En combinación:
 - (a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina; y
 - (b) al menos otro agente, en la que dicho otro agente inhibe el desensamblaje de microtúbulos,
 para uso en un método de tratamiento de CHC en un individuo necesitado de ello.
- 10 3. La composición o combinación para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la composición de nanopartículas y el otro agente se administran simultánea, secuencial o concurrentemente.
4. La composición o combinación para uso de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el otro agente inhibe una molécula que promueve el desensamblaje de microtúbulos directa o indirectamente.
- 15 5. La composición o combinación para uso de la reivindicación 4, en la que el otro agente inhibe una molécula seleccionada del grupo consistente en ABP1, ARHGAP4, HSPA8, LCP1, PACSIN2, RUNX1T1, STMN1 y tubulina, y TUBB4.
6. La composición o combinación para uso de la reivindicación 5, en la que el otro agente es un inhibidor de STMN1, preferiblemente un ARNip contra STMN1 o una gutagamba o un derivado de la misma.
- 20 7. La composición o combinación para uso de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el otro agente activa una molécula que promueve el desensamblaje de microtúbulos directa o indirectamente.
8. La composición o combinación para uso de la reivindicación 7, en la que el otro agente activa una molécula seleccionada del grupo consistente en ABI1, BCL2L11, CDC42, CHRM3, CNN3, CSMD1, DDOST, DOCK7, EHMT2, ENAH, ERMAP, ERLF1, HDAC5, LDLRAP1, MCF2, OLA1, RASA1, SHC2, STMN2 y TRIP10.
- 25 9. La composición o combinación para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que el CHC es carcinoma de células hepáticas, variante fibrolamelar de CHC, colangiocarcinoma hepatocelular mixto, CHC de etapa temprana, CHC no metastásico, CHC primario, CHC avanzado, CHC localmente avanzado, CHC metastásico, CHC en remisión, CHC recurrente, CHC en un marco de quimioterapia complementaria o CHC en un marco de quimioterapia de inducción.
- 30 10. La composición o combinación para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina se administra por vía parenteral, preferiblemente intravenosa, intraarterial, intrahepática o intraportal.
11. La composición o combinación para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que el taxano es paclitaxel.
- 35 12. La composición o combinación para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que las nanopartículas en la composición tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm, preferiblemente menor de aproximadamente 200 nm.
13. La composición o combinación para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que el taxano en las nanopartículas está recubierto con albúmina.
- 40 14. La composición o combinación para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que el individuo es un ser humano.

Fig 1.

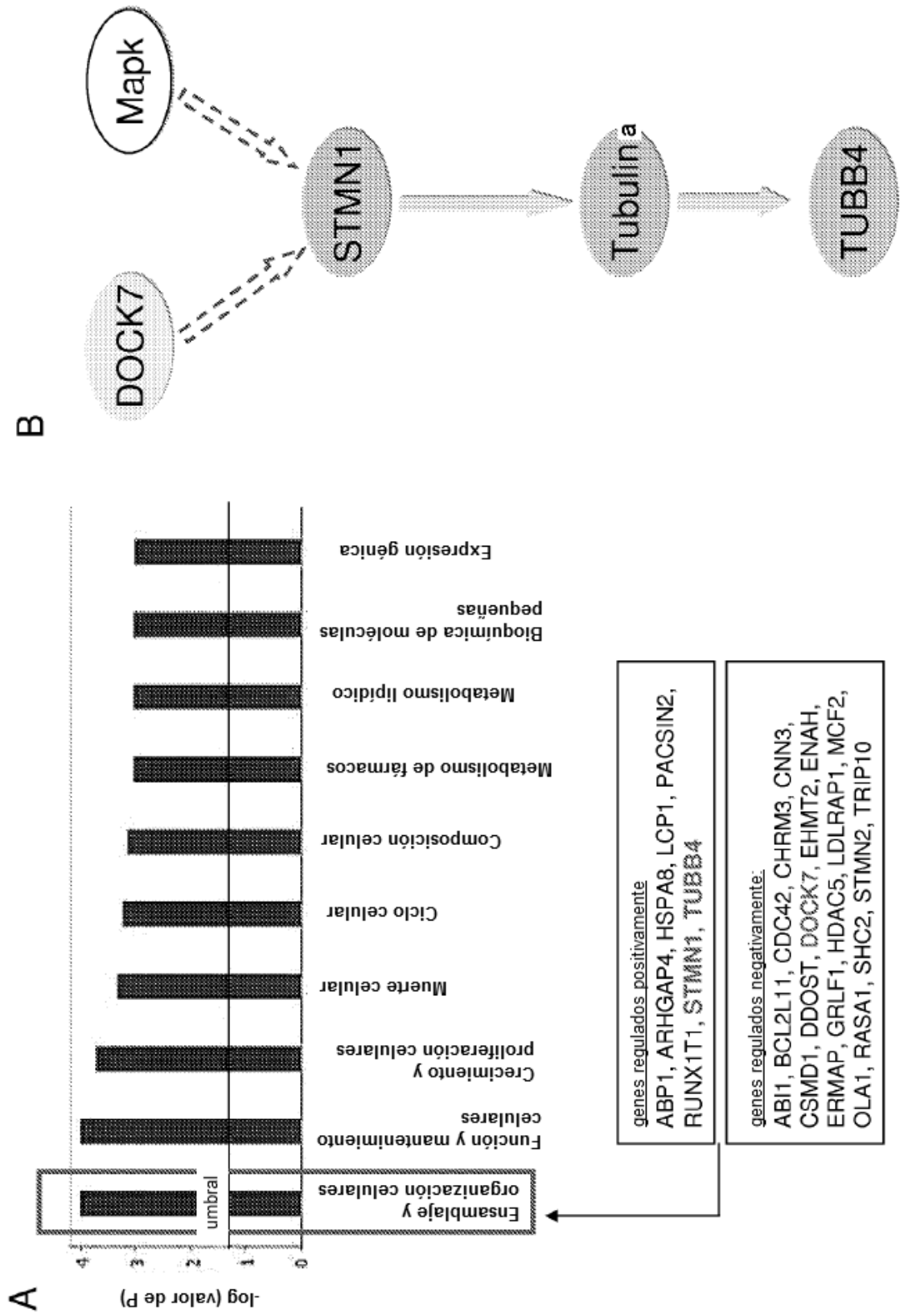


Fig 2.

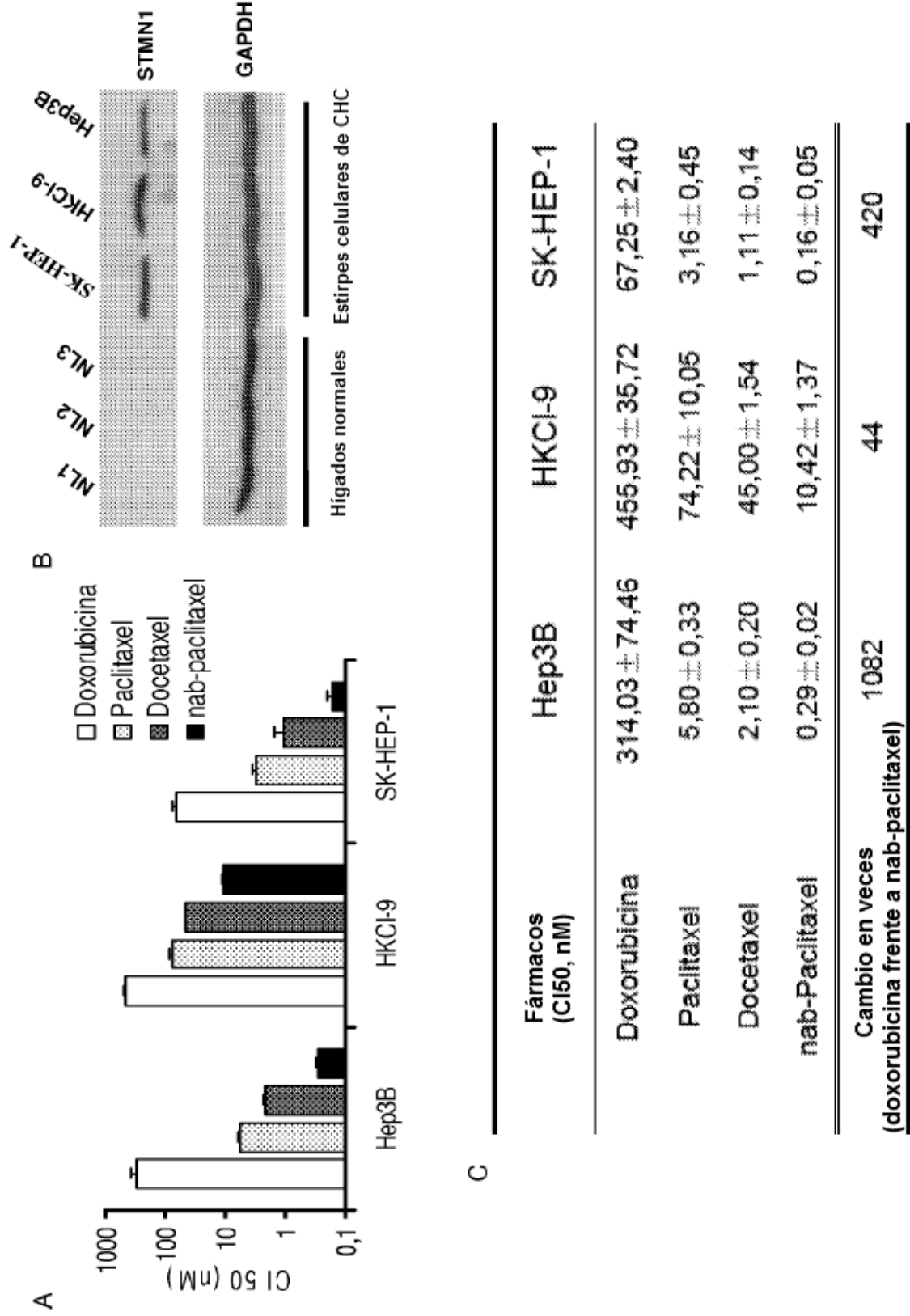


Fig 3.

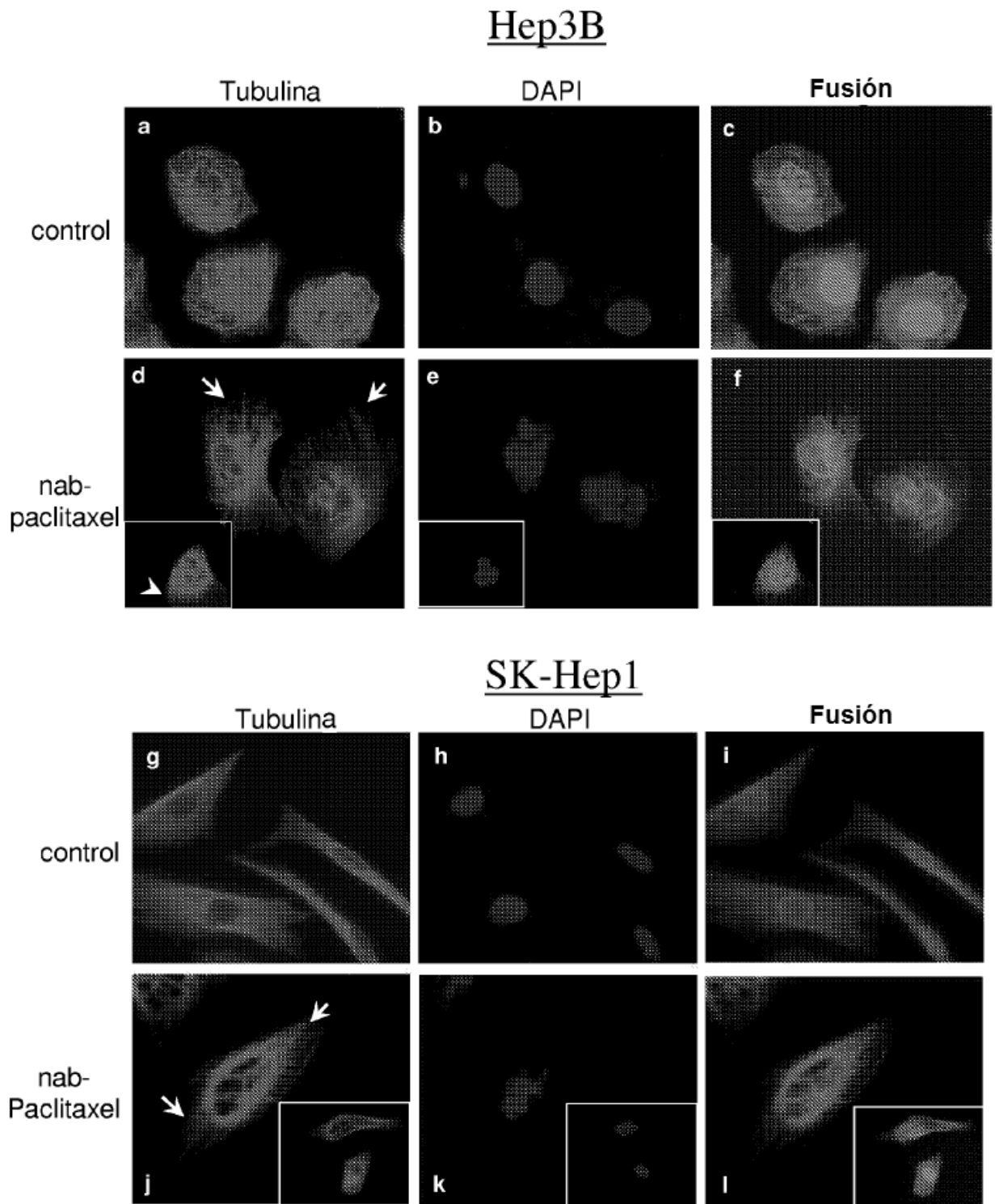


Fig 4.

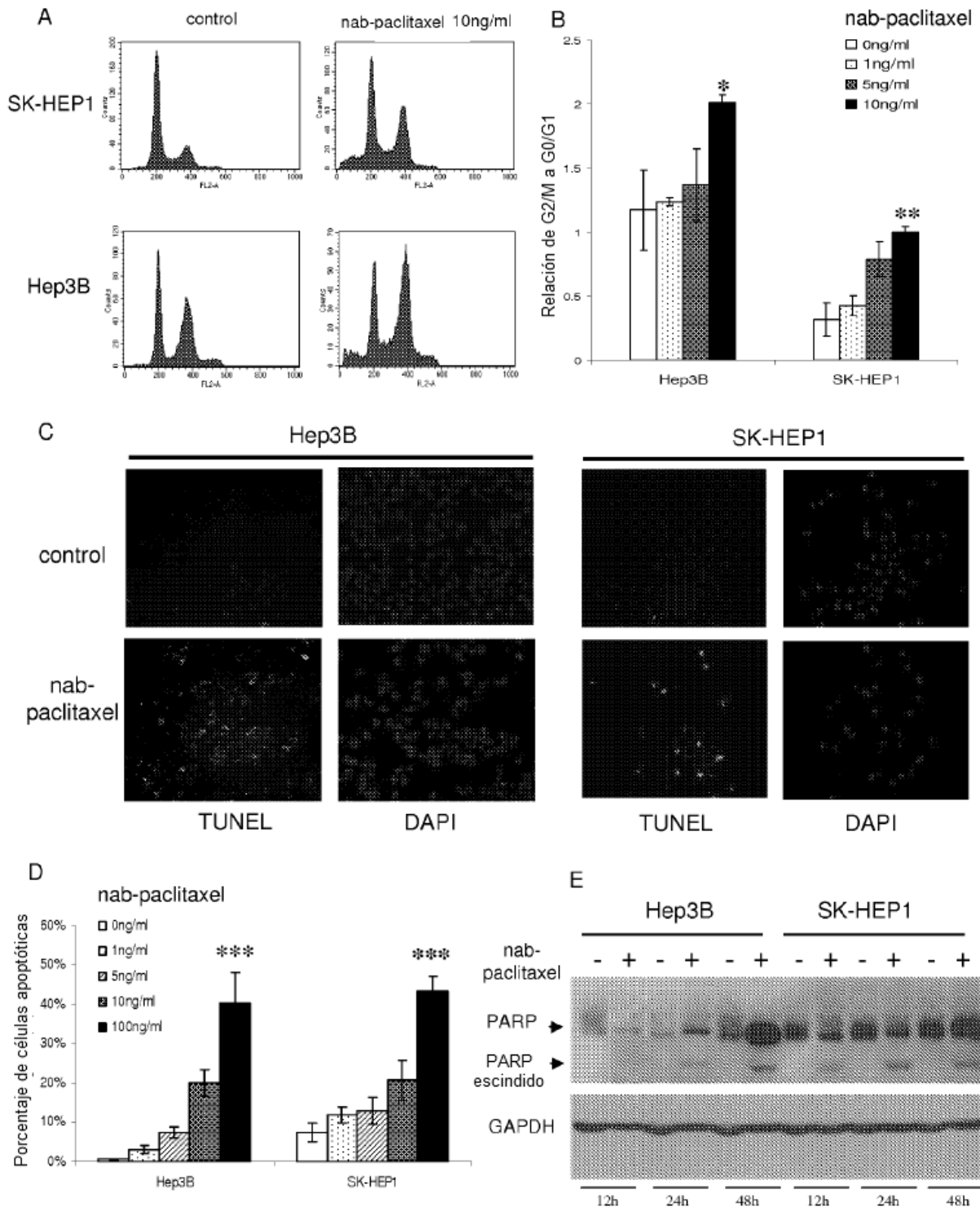


Fig 5.

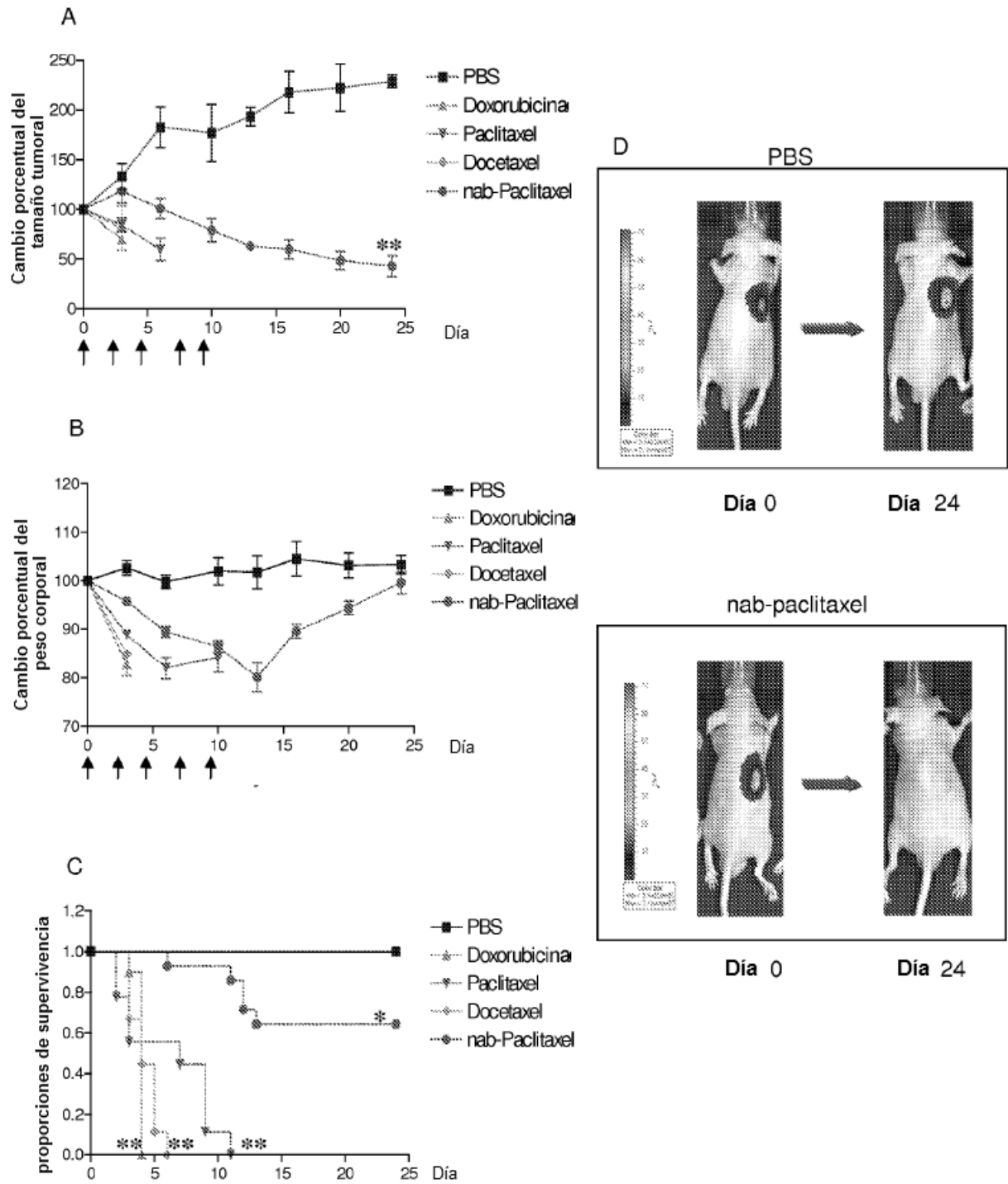


Fig 6.

