

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 038**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)
A61K 47/42 (2007.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61K 38/38 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2011 PCT/US2011/037449**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2011 WO11153009**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2011 E 11790192 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2575803**

54 Título: **Métodos para el tratamiento de cáncer de vejiga**

30 Prioridad:

02.06.2010 US 396800 P
04.03.2011 US 201161449513 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.10.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 639 038 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 para el tratamiento de cáncer de vejiga

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos n.º 61/396.800 presentada el 2 de junio de 2010 y la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos n.º 61/449.513 presentada el 4 de marzo de 2011.

Campo técnico

La presente invención se refiere a composiciones para su uso en un método de tratamiento de cáncer de vejiga, en donde las composiciones comprenden nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, y en donde el método comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina.

Antecedentes

El cáncer de vejiga es el quinto cáncer más común en América del Norte. El cáncer de vejiga no músculo invasivo es difícil de tratar y hasta el 50 % de los pacientes que reciben fármacos infundidos en la vejiga (agentes intravesicales) experimentarán recidiva del cáncer. El tratamiento de segunda línea típico para pacientes con cáncer de vejiga de alto grado, no músculo invasivo en los que ha fracasado la terapia intravesical estándar es la extirpación quirúrgica de toda la vejiga, cistectomía. Sin embargo, muchos pacientes son malos candidatos quirúrgicos o rechazan esta opción. La American Cancer Society estima que aproximadamente 70.980 personas fueron diagnosticadas con cáncer de vejiga en Estados Unidos en 2009, y que aproximadamente 18.170 murieron a causa de la enfermedad. La prevalencia de cáncer de vejiga en Estados Unidos supera las 500.000 personas.

Los cánceres de vejiga metastásicos se tratan con agentes a base de platino. A pesar de la sensibilidad inicial a los regímenes de quimioterapia a base de cisplatino, las tasas de control a largo plazo de enfermedad avanzada o metastásica se mantienen por debajo del 5 %. Actualmente no hay quimioterapia estándar de segunda línea para el cáncer urotelial metastásico previamente tratado con un régimen a base de platino. En este contexto, se utilizan comúnmente paclitaxel y docetaxel a pesar de las tasas de respuesta global de menos del 20 %.

La tasa de recurrencia del cáncer de vejiga también presenta un reto adicional para el tratamiento del cáncer de vejiga. Por ejemplo, hasta el 50 % de los pacientes tratados con BCG (bacilo Calmette-Guerin) para el cáncer de vejiga no músculo invasivo experimentarán una recidiva dentro de cinco años. Los ciclos repetidos de tratamiento con BCG conducen hasta tasas de fracaso del 80 %. Los índices de respuesta a las actuales terapias intravesicales de segunda línea son inferiores al 20 %.

Los taxanos (tales como paclitaxel y docetaxel) son una clase de fármacos diterpenoides que tienen actividad antitumoral contra una amplia gama de cánceres humanos. El paclitaxel se aisló originalmente de la corteza del tejo, y se sabía que actuaba interfiriendo con la función normal de la descomposición de los microtúbulos. El paclitaxel se une a la subunidad β de la tubulina, los componentes básicos de los microtúbulos, causando la hiperestabilización de las estructuras de los microtúbulos. La estructura resultante de paclitaxel/microtúbulos no puede desmontarse, deteniendo de este modo la mitosis e inhibiendo la angiogénesis.

Las composiciones de nanopartículas a base de albúmina se han desarrollado como un sistema de administración de fármacos para administrar fármacos sustancialmente insolubles en agua tales como taxanos. Véanse, por ejemplo, las Pat. de Estados Unidos N.º 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868, y 6.537.579 y también en las Pub. de Pat. de Estados Unidos N.º 2005/0004002 y 2007/0082838. La tecnología de nanopartículas a base de albúmina utiliza las propiedades naturales de la proteína albúmina para transportar y administrar sustancialmente fármacos insolubles en agua al sitio de la enfermedad. Estas nanopartículas se incorporan fácilmente en los propios procesos de transporte del cuerpo y son capaces de explotar la atracción de los tumores a la albúmina, permitiendo la administración de concentraciones más altas del fármaco activo en las nanopartículas al sitio diana. Además, la tecnología de nanopartículas a base de 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, mejorando potencialmente de este modo la seguridad a través de la eliminación de efectos secundarios relacionados con los disolventes.

Breve resumen de la invención

La descripción se refiere generalmente a un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (en lo sucesivo en la presente memoria también denominada "la composición de nanopartículas" o "composición de nanopartículas de taxano"). En algunos ejemplos, el taxano es paclitaxel. En algunos ejemplos, el taxano es docetaxel. En algunos ejemplos, la albúmina es albúmina sérica humana. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden paclitaxel (o docetaxel) recubierto con albúmina. En algunos ejemplos, el tamaño medio de partícula de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no excede de

aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm). En algunos ejemplos, la composición comprende la formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de paclitaxel (*Nab*-paclitaxel (Abraxane®)). En algunos ejemplos, la composición es *Nab*-paclitaxel (Abraxane®).

Por lo tanto, por ejemplo, se describe en la presente memoria un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, en donde el taxano está recubierto con la albúmina. Específicamente, se describe en la presente memoria un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, en donde el tamaño medio de partículas de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm). Específicamente, se describe en la presente memoria un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, en donde el tamaño medio de partículas de las nanopartículas en la composición de nanopartículas no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm). Se describe específicamente en la presente memoria un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende *Nab*-paclitaxel. Se describe específicamente en la presente memoria un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-paclitaxel.

20 La composición puede administrarse por vía intravenosa o intravesical.

La presente invención se refiere generalmente a métodos de terapia de combinación para tratar el cáncer de vejiga. Por lo tanto, se describe generalmente un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; y (b) una cantidad efectiva de otro agente. La composición de nanopartículas y el otro agente se pueden administrar simultánea o secuencialmente. La composición de nanopartículas y el otro agente pueden administrarse simultáneamente. El taxano puede ser paclitaxel o docetaxel. La albúmina puede ser albúmina sérica humana. Las nanopartículas que comprenden paclitaxel (o docetaxel) pueden estar recubiertas con albúmina. El tamaño de partícula medio de las nanopartículas en la composición de nanopartículas puede ser no más de aproximadamente 200 nm. La composición puede comprender la formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de paclitaxel (*Nab*-paclitaxel (Abraxane®)). La composición puede ser *Nab*-paclitaxel (Abraxane®).

También se describe en la presente memoria un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, 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 a base de platino (tal como carboplatino). Como alternativa, se describe en la presente memoria un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, 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 antimetabolito (tal como un análogo de nucleósido, por ejemplo, gemcitabina). Como alternativa, se describe en la presente memoria un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y albúmina; (b) una cantidad eficaz de un agente a base de platino (tal como carboplatino); y (c) una cantidad eficaz de un antimetabolito (tal como un análogo de nucleósido, por ejemplo, gemcitabina). Como alternativa, se describe en la presente memoria un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina (tal como Abraxane®); (b) una cantidad eficaz de carboplatino; y (c) una cantidad eficaz de gemcitabina. En algunos casos, el método puede llevarse a cabo en un entorno neoadyuvante.

La presente invención proporciona una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina para su uso en un método de tratamiento de cáncer de vejiga en un individuo, en donde el método comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina.

En algunas realizaciones, el método comprende la administración simultánea de la composición, el agente a base de platino y gemcitabina al individuo.

En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga refractario al platino.

En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga localmente avanzado.

En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga músculo invasivo.

En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es carcinoma urotelial.

55 En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga de alto grado.

En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga metastásico.

En algunas realizaciones, el agente a base de platino es carboplatino.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar el carboplatino por vía intravenosa en AUC de aproximadamente 5.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar gemcitabina por vía intravenosa a aproximadamente 5 800 mg/m².

En algunas realizaciones, el método comprende administrar la composición de nanopartículas por vía intravenosa.

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra a aproximadamente 260-300 mg/m².

En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel.

En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro medio no mayor de 10 aproximadamente 200 nm, preferiblemente menor de aproximadamente 200 nm.

En algunas realizaciones, el taxano en las nanopartículas está recubierto con albúmina.

El cáncer de vejiga que puede ser tratado con métodos descritos en la presente invención incluye, pero sin limitación, cáncer de vejiga metastásico, cáncer de vejiga no músculo invasivo, o cáncer de vejiga que es refractario a una terapia estándar (tal como BCG) o recurrente después de la terapia estándar. En algunas realizaciones, el 15 cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga no músculo invasivo refractario a BCG. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga refractario al platino. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un carcinoma urotelial metastásico refractario al platino. En algunas realizaciones, el tratamiento es tratamiento de primera línea. En algunas realizaciones, el tratamiento es tratamiento de segunda línea.

En algunas realizaciones, un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, comprende 20 administrar por vía intravesical al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina. En algunas realizaciones, un método para tratar el cáncer de vejiga no músculo invasivo en un individuo que lo necesite, comprende administrar por vía intravesical al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina. En algunas realizaciones, el individuo ha progresado desde una terapia anterior para el cáncer de vejiga. En algunas 25 realizaciones, el individuo es refractario a una terapia anterior para el cáncer de vejiga. En algunas realizaciones, el individuo tiene cáncer de vejiga recurrente. En algunas realizaciones, un método para tratar el cáncer de vejiga no músculo invasivo refractario a BCG en un individuo que lo necesite, comprende administrar por vía intravesical al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas es de aproximadamente 100 30 mg a aproximadamente 600 mg, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 150 a aproximadamente 500 mg (tal como aproximadamente 500 mg). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra semanalmente.

En algunas realizaciones, un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, comprende administrar por vía intravenosa al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas 35 que comprenden un taxano y una albúmina. En algunas realizaciones, un método para tratar el cáncer de vejiga metastásico (tal como carcinoma urotelial metastásico) en un individuo que lo necesita comprende administrar por vía intravenosa al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga refractario al platino. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es carcinoma urotelial metastásico refractario al platino. En algunas 40 realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas es de aproximadamente 150 a aproximadamente 350 mg/m², tal como de aproximadamente 260 a aproximadamente 300 mg/m². En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra una vez cada tres semanas.

Los métodos descritos en la presente memoria pueden usarse para uno cualquiera o más de los siguientes fines: aliviar uno o más síntomas de cáncer de vejiga, retrasar el avance del cáncer de vejiga, reducir el tamaño del tumor 45 en un paciente con cáncer de vejiga, inhibir el crecimiento de tumores de cáncer de vejiga, prolongar la supervivencia general, prolongar la supervivencia sin enfermedad, prolongar el tiempo hasta el avance de la enfermedad de la vejiga, prevenir o retrasar la metástasis del cáncer de vejiga, reducir (tal como erradicar) la metástasis del cáncer de vejiga preexistente, reducir la incidencia o carga de metástasis del cáncer de vejiga preexistente, prevenir la recidiva del cáncer de vejiga.

50 También se describen en la presente memoria composiciones (tales como composiciones farmacéuticas), medicamentos, kits y dosis unitarias útiles para los métodos descritos en la presente memoria.

Se describe en la presente memoria un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina. Específicamente, el cáncer de vejiga puede ser cáncer de vejiga no músculo 55 invasivo. Específicamente, el cáncer de vejiga puede ser refractario al tratamiento con BCG, mitomicina C o

interferón. En algunos casos, según cualquiera de las alternativas en el presente párrafo, la composición de nanopartículas puede administrarse por vía intravesical. En algunos casos, según cualquier alternativa en el presente párrafo, la composición de nanopartículas se puede administrar a la dosis de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg. En algunos casos según cualquier alternativa en el presente párrafo, la composición de nanopartículas se puede administrar una vez por semana.

En el presente documento se describe un método para tratar cáncer de vejiga refractario de platino (tal como cáncer de vejiga metastásico refractario al platino) en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina. Específicamente, la composición de nanopartículas se puede administrar por vía intravenosa. En algunos casos, según cualquiera de las alternativas en el presente párrafo, la composición de nanopartículas se puede administrar a una dosis de aproximadamente 260 mg/m² a aproximadamente 300 mg/m². En algunos casos, según cualquiera de las alternativas en el presente párrafo, la composición de nanopartículas se puede administrar una vez cada tres semanas.

De acuerdo con la invención, el método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo comprende administrar simultáneamente 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 agente a base de platino; y (c) una cantidad eficaz de un antimetabolito gemcitabina. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga refractario al platino. En algunas realizaciones, según cualquiera de las realizaciones en el presente párrafo, el cáncer puede ser cáncer de vejiga localmente avanzado. En algunas realizaciones según cualquiera de las realizaciones en el presente párrafo, el cáncer es un cáncer de vejiga muscularmente invasivo. En algunas realizaciones según cualquiera de las realizaciones en el presente párrafo, la composición de nanopartículas se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones según cualquiera de las realizaciones en el presente párrafo, la composición de nanopartículas se administra a aproximadamente 260-300 mg/m². En algunas realizaciones según cualquiera de las realizaciones en el presente párrafo, el agente a base de platino es carboplatino. En algunas realizaciones según cualquiera de las realizaciones en el presente párrafo, el carboplatino se administra por vía intravenosa en AUC de aproximadamente 5. En algunas realizaciones según cualquiera de las realizaciones en el presente párrafo, la gemcitabina se administra por vía intravenosa a aproximadamente 800 mg/m².

En algunas realizaciones según cualquiera de las realizaciones de los tres párrafos anteriores, el taxano es paclitaxel.

En algunas realizaciones según cualquiera de las realizaciones de los dos párrafos anteriores, las nanopartículas en la composición tienen un diámetro medio no mayor de aproximadamente 200 nm (tal como un diámetro medio de menos de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones según cualquiera de las realizaciones del presente párrafo, el taxano en las nanopartículas está recubierto con albúmina. En algunas realizaciones según cualquiera de las realizaciones en el presente párrafo, el cáncer de vejiga es carcinoma urotelial.

En algunas realizaciones según cualquiera de las realizaciones en el párrafo anterior, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga de alto grado.

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

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el porcentaje de cambio en el tamaño del tumor en 45 pacientes con cáncer de vejiga refractario al platino tratados con Abraxane®.

La Figura 2 muestra los gráficos de supervivencia libre de avance de Kaplan Meier para pacientes con cáncer de vejiga refractario al platino tratados con Abraxane®.

La Figura 3 muestra los gráficos de supervivencia general de Kaplan Meier para pacientes con cáncer de vejiga refractario al platino tratados con Abraxane®.

La Figura 4 muestra el efecto de factores pronósticos que influyen en la supervivencia general de pacientes con cáncer de vejiga refractario al platino tratados con Abraxane®.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona composiciones que comprenden nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, para su uso en un método para tratar el cáncer de vejiga, en donde el método comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina.

Se ha encontrado que una composición que comprende nanopartículas que comprenden albúmina y un taxano, concretamente, *Nab*-paclitaxel, es muy eficaz en el tratamiento del cáncer de vejiga. Por ejemplo, en un estudio de 18 pacientes en los que previamente había fracasado el tratamiento con Bacilo Calmette-Guerin (BCG), se encontró que el 28 % demostró una respuesta completa después de 12 semanas de tratamiento con *Nab*-paclitaxel por administración intravesical. En un estudio de fase II sobre *Nab*-paclitaxel en el tratamiento del carcinoma urotelial metastásico de segunda línea refractario al platino, se demostró que *Nab*-paclitaxel produce una tasa de respuesta del 33 % y un beneficio clínico del 58 %, representando una de las tasas de respuesta más alta hasta la fecha en un segundo entorno UC. *Nab*-paclitaxel también mostró una tasa de respuesta global del 44 % (13/29) y una tasa de control de enfermedad del 76 % (22/29) en un estudio de fase II de *Nab*-paclitaxel administrado por vía intravenosa como terapia de segunda línea en pacientes con carcinoma urotelial metastásico. Por lo tanto, *Nab*-paclitaxel es particularmente útil para tratar el cáncer de vejiga, incluyendo tanto cánceres de vejiga no invasivos como metastásicos.

Por consiguiente, la presente solicitud proporciona una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina para su uso en un método de tratamiento de cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, en donde el método comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina.

También se contemplan composiciones (tales como composiciones farmacéuticas), medicamentos, kits y dosis 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. Para 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 (por ejemplo, prevenir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad), prevenir o retrasar la propagación (por ejemplo, la metástasis) de la enfermedad, prevenir o retrasar la recurrencia de la enfermedad, reducir la tasa de recurrencia de la enfermedad, retrasar o retardar el avance de la enfermedad, mejorar la patología, proporcionar una remisión (parcial o total) de la enfermedad, disminuir la dosis de uno o más medicamentos necesarios para tratar la enfermedad, retrasando el avance de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia. También se incluye por "tratamiento" una reducción de la consecuencia patológica del cáncer de vejiga. Los métodos de la invención contemplan uno cualquiera o más de estos aspectos del tratamiento.

El término "individuo" se refiere a un mamífero e incluye, pero sin limitación, ser humano, bovino, equino, 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 cáncer de vejiga. Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad detectable, y puede o no haber presentado enfermedad detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento. "En riesgo" representa que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de cáncer de vejiga, que se describen en el presente documento. 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.

"Entorno adyuvante" se refiere a un entorno clínico en el que un individuo ha tenido un historial de cáncer de vejiga y generalmente (pero no necesariamente) responde a la terapia, lo que incluye, pero sin limitación, cirugía (por ejemplo, resección quirúrgica), radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, debido a su historia de cáncer de vejiga, estos individuos se consideran en riesgo de desarrollo de la enfermedad. El tratamiento o la administración en el "entorno adyuvante" se refiere a un modo posterior de tratamiento. El grado de riesgo (por ejemplo, cuando un individuo en el entorno adyuvante se considera "de alto riesgo" o "bajo riesgo") depende de varios factores, generalmente el grado de enfermedad cuando se trata por primera vez.

"Entorno neoadyuvante" se refiere a un entorno clínico en el que el método se lleva a cabo antes de la terapia primaria/definitiva.

Como se usa en la presente memoria, "retrasar" el desarrollo de cáncer de vejiga significa diferir, dificultar, retrasar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad. Este retraso puede ser de longitudes variables de tiempo, dependiendo de los antecedentes de la enfermedad y/o el individuo que se está tratando. Como es evidente para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, incluir la prevención, en el sentido de que el individuo no desarrolla la enfermedad. Un método que "retrasa" el desarrollo del cáncer de vejiga es un método que reduce la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en un marco de tiempo determinado y/o reduce la extensión de la enfermedad en un marco de tiempo dado, en comparación con no utilizar el método. Tales comparaciones se basan típicamente en estudios clínicos, utilizando un número estadísticamente significativo de sujetos. El desarrollo del cáncer de vejiga puede ser detectable usando métodos estándar, incluyendo, pero sin limitación, tomografía axial computarizada (TAC), imagen por resonancia magnética (MRI), ultrasonidos, pruebas de coagulación, arteriografía, biopsia, citología urinaria y cistoscopia. El desarrollo también puede referirse al avance

del cáncer de vejiga que puede ser inicialmente indetectable e incluye la aparición, recidiva y comienzo.

Como se usa en la presente memoria, por "terapia de combinación" se entiende que un primer agente se administra junto con otro agente. "Junto con" se refiere 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" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante o después de la administración de la otra modalidad de tratamiento al individuo.

La expresión "cantidad eficaz" usada en la presente memoria se refiere a una cantidad de un compuesto o composición suficiente para tratar un trastorno, afección o enfermedad especificada, tal como mejorar, paliar, disminuir y/o retrasar uno o más de sus síntomas. En referencia al cáncer de vejiga, una cantidad eficaz comprende una cantidad suficiente para hacer que un tumor se contraiga y/o disminuya la tasa de crecimiento del tumor (tal como para suprimir el crecimiento tumoral) o para prevenir o retrasar otra proliferación celular no deseada en el cáncer de vejiga. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para retrasar el desarrollo del cáncer de vejiga. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para prevenir o retrasar la recidiva. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para reducir la tasa de recurrencia en el individuo. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones. En el caso del cáncer de vejiga, la cantidad eficaz del fármaco o composición puede: (i) reducir el número de células de cáncer de vejiga; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retardar, retrasar hasta cierto punto y preferiblemente detener la infiltración de células de cáncer de vejiga en los órganos periféricos; (iv) inhibir (es decir, retrasar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; (v) inhibir el crecimiento tumoral; (vi) prevenir o retrasar la aparición y/o recidiva del tumor; (vii) reducir la tasa de recidiva del tumor, y/o (viii) aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer de vejiga.

La expresión "administración simultánea", como se usa en la presente memoria, significa que una primera terapia y una segunda terapia en una terapia de combinación se administran 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 la primera y segunda terapias se administran simultáneamente, la primera y la segunda terapias pueden estar contenidas en la misma composición (por ejemplo, una composición que comprende tanto una primera como una segunda terapia) o en composiciones separadas (por ejemplo, una primera terapia en una composición y una segunda terapia está contenida en otra composición).

Como se usa en la presente memoria, la expresión "administración secuencial" significa que la primera terapia y la segunda terapia en una terapia de combinación se administran con una separación en el tiempo de más de aproximadamente 15 minutos, tal como más de aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60 o más minutos. Se puede administrar en primer lugar la primera terapia o la segunda terapia. La primera y la segunda terapias están contenidas en composiciones separadas, que pueden estar contenidas en los mismos o diferentes paquetes o kits.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "administración concurrente" significa que la administración de la primera terapia y la de una segunda terapia en una terapia de combinación se superponen entre sí.

Como se usa en la presente memoria, por "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente compatible" se refiere a un material que no es biológicamente o de otro modo indeseable, por ejemplo, el material puede incorporarse en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar ningún efecto biológico indeseable significativo o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en la que está contenido. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables han cumplido preferiblemente los estándares requeridos de pruebas toxicológicas y de fabricación y/o se incluyen en la Inactive Ingredient Guide preparada por la U.S. Food and Drug Administration.

Se entiende que el aspecto y las realizaciones de la invención que se describen en la presente memoria incluyen aspectos y realizaciones "que consisten" y/o "que consisten esencialmente en".

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

Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "o" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

Métodos para el tratamiento de cáncer de vejiga

La invención proporciona una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina para su uso en métodos de tratamiento de cáncer de vejiga en un individuo (por ejemplo, ser humano) en donde el método comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, en donde el taxano en las nanopartículas

está recubierto con la albúmina. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como albúmina sérica humana). En algunas realizaciones, el paclitaxel en las nanopartículas está recubierto con albúmina. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula medio de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm (tal como menos de aproximadamente 200 nm). En algunas realizaciones, la composición comprende *Nab*-paclitaxel. En algunas realizaciones, la composición es *Nab*-paclitaxel.

En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga de bajo grado. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga de alto grado. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es invasivo. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es no invasivo. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es no músculo invasivo.

En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un carcinoma de células transicionales o carcinoma urotelial (tal como carcinoma urotelial metastásico), incluyendo, pero sin limitación, tumores papilares y carcinomas planos. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es carcinoma urotelial metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es carcinoma urotelial de la vejiga. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es carcinoma urotelial del uréter. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es carcinoma urotelial de la uretra. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es carcinoma urotelial de la pelvis renal.

En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es carcinoma de células escamosas. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es carcinoma de células no escamosas. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es adenocarcinoma. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es carcinoma de células pequeñas.

En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es cáncer de vejiga en estadio temprano, cáncer de vejiga no metastásico, cáncer de vejiga no invasivo, cáncer de vejiga no músculo invasivo, cáncer de vejiga primario, cáncer de vejiga avanzado, cáncer de vejiga localmente avanzado (tal como cáncer de vejiga localmente avanzado no resecable), cáncer de vejiga metastásico, cáncer de vejiga en remisión, cáncer de vejiga progresivo o cáncer de vejiga recurrente. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es localizado resecable, localizado no resecable, o no resecable. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de alto grado, no músculo invasivo que ha sido refractario a la terapia de infusión intravejiga estándar (intravesical).

Los métodos dentro del contexto de la invención se pueden usar para tratar un individuo (por ejemplo, humano) que ha sido diagnosticado con o se sospecha que tiene cáncer de vejiga. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano. En algunas realizaciones, el individuo es al menos aproximadamente cualquiera de 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 o 85 años. En algunas realizaciones, el individuo es un hombre. En algunas realizaciones, el individuo es una mujer. En algunas realizaciones, el individuo ha rechazado la cirugía. En algunas realizaciones, el individuo es médicamente inoperable. En algunas realizaciones, el individuo está en un estadio clínico de Ta, Tis, T1, T2, T3a, T3b o T4.

En algunas realizaciones, el individuo tiene cáncer de vejiga recurrente (tal como un cáncer de vejiga en el estadio clínico de Ta, Tis, T1, T2, T3a, T3b o T4) después de una o más terapias estándar. En algunas realizaciones, la terapia estándar es BCG. En algunas realizaciones, la terapia estándar es mitomicina C. En algunas realizaciones, la terapia estándar es interferón. En algunas realizaciones, la terapia estándar se administró por vía intravesical. En algunas realizaciones, el individuo tiene cáncer de vejiga recurrente (tal como cáncer de vejiga en el estadio clínico de Ta, Tis, T1, T2, T3a, T3b o T4) después del tratamiento con un agente a base de platino (tal como carboplatino).

En algunas realizaciones, el individuo es refractario a una o más terapia estándar. En algunas realizaciones, la terapia estándar es BCG. En algunas realizaciones, la terapia estándar es mitomicina C. En algunas realizaciones, la terapia estándar se administró por vía intravesical. En algunas realizaciones, la terapia estándar es interferón. En algunas realizaciones, el individuo tiene cáncer de vejiga recurrente (tal como cáncer de vejiga en el estadio clínico de Ta, Tis, T1, T2, T3a, T3b o T4) después del tratamiento con un agente a base de platino (tal como carboplatino).

En algunas realizaciones, el individuo tiene cáncer de vejiga en estadio temprano, cáncer de vejiga no metastásico, cáncer de vejiga primario, cáncer de vejiga avanzado, cáncer de vejiga localmente avanzado, por ejemplo, cáncer de vejiga metastásico, cáncer de vejiga en remisión, cáncer de vejiga progresivo, o cáncer de vejiga recurrente. En algunas realizaciones, el individuo es resistente al tratamiento del cáncer de vejiga con otros agentes (tales como una formulación de taxano sin nanopartículas, por ejemplo, Taxol® o Taxotere®, agentes a base de platino, BCG, mitomicina C o interferón). En algunas realizaciones, el individuo responde inicialmente al tratamiento del cáncer de vejiga con otros agentes (tales como una formulación de taxano sin nanopartículas, por ejemplo, Taxol® o Taxotere®, agentes a base de platino o BCG), pero ha progresado después del tratamiento.

En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano que presenta uno o más síntomas asociados con el cáncer de vejiga. En algunas realizaciones, el individuo está en un estadio temprano del cáncer de vejiga. En algunas realizaciones, el individuo está en un estadio avanzado del cáncer de vejiga. En algunas de las realizaciones, el individuo está genéticamente o de otro modo predispuesto (por ejemplo, que tiene un factor de riesgo) al desarrollo de cáncer de vejiga. En algunas realizaciones, los individuos en riesgo de cáncer de vejiga incluyen, por ejemplo, aquellos que tienen familiares que han experimentado cáncer de vejiga, y aquellos cuyo riesgo se determina por

análisis de marcadores genéticos o bioquímicos. En algunas realizaciones, el individuo es positivo para la expresión SPARC (por ejemplo, basado en el estándar IHC). En algunas realizaciones, el individuo es negativo para la expresión de SPARC. En algunas realizaciones, el individuo tiene una mutación en FGFR2. En algunas realizaciones, el individuo tiene una mutación en p53. En algunas realizaciones, el individuo tiene una mutación en MIB-1. En algunas realizaciones, el individuo tiene una mutación en FEZ1/LZTS1, PTEN, CDKN2A/MTS1/P6, CDKN2B/INK4B/P15, TSC1, DBCCR1, HRAS1, ERBB2 y NF1.

En algunas realizaciones, el individuo tiene una monosomía parcial o completa (tal como la monosomía 9). En algunas realizaciones, el individuo tiene una delección en el cromosoma 11p. En algunas realizaciones, el individuo tiene una delección en el cromosoma 13q. En algunas realizaciones, el individuo tiene una delección en el cromosoma 17p. En algunas realizaciones, el individuo tiene una delección en el cromosoma 1p. En algunas realizaciones, el individuo como una pérdida del cromosoma de 8p12-22.

En algunas realizaciones, el individuo sobreexpresa p73, c-myc o ciclina D1.

Los métodos dentro del contexto de la invención se pueden practicar en un entorno adyuvante. En algunas realizaciones, el método se practica en un entorno neoadyuvante, es decir, el método puede llevarse a cabo antes del tratamiento primario/definitivo. En algunas realizaciones, el método se usa para tratar un individuo que ha sido tratado previamente. Cualquiera de los métodos de tratamiento puede usarse para tratar un individuo que no ha sido tratado previamente. En algunas realizaciones, el método se usa como terapia de primera línea. En algunas realizaciones, el método se utiliza como terapia de segunda línea.

Los métodos descritos en la presente memoria son útiles para diversos aspectos del tratamiento del cáncer de vejiga. En algunas realizaciones, un método para inhibir la proliferación de células de cáncer de vejiga (tal como el crecimiento de tumores de cáncer de vejiga) en un individuo comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina. En algunas realizaciones, se inhibe la proliferación celular en al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente el 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o el 100 %). En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas realizaciones, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas realizaciones, un método para inhibir la metástasis tumoral de cáncer de vejiga en un individuo comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina. En algunas realizaciones, se inhibe la metástasis en al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 100 %). Específicamente, se describen métodos para inhibir la metástasis en el ganglio linfático. Específicamente, se describen métodos para inhibir la metástasis en el pulmón. En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas realizaciones, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

También se describe en la presente memoria un método para reducir (tal como erradicar) la metástasis tumoral de cáncer de vejiga preexistente (tal como metástasis pulmonar o metástasis en el ganglio linfático) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina. En algunos casos, puede reducirse al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o el 100 %) de la metástasis. Específicamente, se describen métodos para reducir la metástasis en los ganglios linfáticos. En algunos casos, se describen métodos para reducir la metástasis en el pulmón. En algunos casos, el taxano puede ser paclitaxel. En algunos casos, el taxano en la nanopartícula en la composición puede administrarse por administración intravenosa.

En algunas realizaciones, la invención da como resultado la reducción de la incidencia o carga de metástasis tumorales preexistentes de cáncer de vejiga (tales como metástasis pulmonar o metástasis en el ganglio linfático) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina. En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas realizaciones, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas realizaciones, la invención da como resultado la reducción del tamaño del tumor del cáncer de vejiga en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina. En algunas realizaciones, el tamaño de tumor se reduce en al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o el 100 %). En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas realizaciones, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas realizaciones, la invención da como resultado la prolongación del tiempo de avance de la enfermedad del cáncer de vejiga en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina. En algunas realizaciones, el método prolonga el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en al menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o

12 semanas. En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas realizaciones, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas realizaciones, la invención da como resultado la prolongación de la supervivencia de un individuo que tiene cáncer de vejiga, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina. En algunas realizaciones, el método prolonga la supervivencia del individuo en al menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 o 24 meses. En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas realizaciones, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

En algunas realizaciones, la invención da como resultado el alivio de uno o más síntomas en un individuo que tiene cáncer de vejiga, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina. En algunas realizaciones, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa.

Los métodos de administración de la composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina en algunos casos se llevan a cabo junto con la administración de otro agente.

15 En algunos casos, se administran dos o más agentes quimioterapéuticos además del taxano en la composición de nanopartículas. Estos dos o más agentes quimioterapéuticos pueden (pero no necesariamente) pertenecer a diferentes clases de agentes quimioterapéuticos.

También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como albúmina sérica humana) para su uso en cualquiera de los métodos de tratamiento de cáncer de vejiga descritos en la presente memoria.

Dosificación y método de administración de las composiciones de nanopartículas

La dosis de las composiciones de nanopartículas de taxano administradas a un individuo (tal como un ser humano) puede variar con la composición particular, el modo de administración y el tipo de cáncer de vejiga que se está 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 la composición de nanopartículas de taxano es suficiente para dar como resultado una respuesta completa en el individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano es suficiente para dar como resultado una respuesta parcial en el individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano administrada (por ejemplo, cuando se administra en solitario) es suficiente para producir una tasa de respuesta global de más de aproximadamente cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, o el 64 % 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 se pueden determinar, por ejemplo, basándose en niveles de RECIST, cistoscopia (con o sin biopsia), biopsia, citología y tomografía computarizada.

En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano es suficiente para producir una biopsia negativa en el individuo. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano es suficiente para producir una respuesta (parcial o completa) basada en citología de orina. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano es suficiente para producir una biopsia negativa y una respuesta (parcial o completa) basada en citología de orina.

En algunas realizaciones, la cantidad de la composición de nanopartículas de taxano no es suficiente para causar toxicidad sistémica, tal como toxicidad sistémica de grado 2, 3 o 4, tal como hematuria, disuria, retención urinaria, frecuencia/urgencia urinaria o espasmo vesical.

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

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

55 En algunas realizaciones, la cantidad de taxano (por ejemplo, paclitaxel) en la composición está por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico (es decir, un efecto por encima de un nivel de toxicidad clínicamente aceptable), o

está en un nivel en el que un efecto secundario potencial puede ser controlado o tolerado cuando la composición se administra al individuo.

En algunas realizaciones, la cantidad de la composición está próxima a una dosis máxima tolerada (MTD) de la composición siguiendo el mismo régimen de dosificación. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es más de aproximadamente cualquiera del 80 %, 90 %, 95 %, o el 98 % de la MTD.

En algunas realizaciones, la cantidad de un taxano (p. ej. paclitaxel) en la composición se incluye en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 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 25 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg, o de aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 900 mg, o de aproximadamente 900 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de un taxano (p. ej., paclitaxel) en la cantidad eficaz de la composición (p. ej., una forma de dosificación unitaria) se encuentra 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 cantidad de un taxano (p. ej., paclitaxel) en la cantidad eficaz de la composición (p. ej., una forma de dosificación unitaria) se encuentra en el intervalo de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, o aproximadamente 500 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 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.

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 se incluye en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/m², de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/m², de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg/m², de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg/m², de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg/m², de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg/m², de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg/m², de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg/m², de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg/m², de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg/m², de aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg/m², de aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg/m², de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg/m², de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg/m², o de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg/m². 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, aproximadamente 120 mg/m², aproximadamente 130 mg/m², o 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 interrupción, tres de cada cuatro semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada dos semanas, o dos de 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 cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 veces (es decir, diariamente) a la semana. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son menores de aproximadamente 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 más de aproximadamente 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses o 12 meses. En algunas realizaciones, no hay interrupción en el programa de dosificación. En algunas realizaciones, el intervalo entre cada administración es no más de aproximadamente una semana.

En algunas realizaciones, la frecuencia de dosificación es una vez cada dos días por 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 durante cinco veces. En algunas realizaciones, el taxano (p. ej., paclitaxel) se administra durante un periodo de al menos diez días, en donde el intervalo entre cada administración es de no más de aproximadamente dos días, y en donde la dosis del 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 prolongarse 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 (por ejemplo, paclitaxel) en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de 5-400 mg/m² cuando se administra 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 administra en un programa semanal. Por ejemplo, la cantidad de un taxano (p. ej., paclitaxel) es de aproximadamente 60 a aproximadamente 300 mg/m² (por ejemplo, aproximadamente 260 mg/m²) en un programa de tres semanas.

Otros esquemas 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, semanal, sin interrupción; 75 mg/m², semanal, 3 de cada 4 semanas; 100 mg/m², semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 125 mg/m², semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 125 mg/m², semanal, 2 de cada 3 semanas; 130 mg/m², semanal, sin interrupción; 175 mg/m², una vez cada 2 semanas; 260 mg/m², una vez cada 2 semanas; 260 mg/m², una vez cada 3 semanas; 180-300 mg/m², cada tres semanas; 60-175 mg/m², semanal, sin interrupción; 20-150 mg/m² dos veces a la semana; y 150-250 mg/m² dos veces a la semana. La frecuencia de dosificación de la composición puede ajustarse durante el transcurso del tratamiento basándose en el criterio del médico que lo administra.

En algunas realizaciones, el individuo se trata durante al menos aproximadamente 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 más corto que aproximadamente 24 horas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición se administra 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, la composición se administra durante un periodo de infusión de aproximadamente 30 minutos.

Otra dosis ejemplar del taxano (en algunas realizaciones paclitaxel) en la composición de nanopartículas incluyen, 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 dosis de paclitaxel en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de aproximadamente 100-400 mg/m² cuando se administra en un programa de 3 semanas, o aproximadamente 50-250 mg/m² cuando se administra en un programa semanal.

Las composiciones de nanopartículas se pueden administrar a un individuo (tal como un ser humano) a través de diversas vías, incluyendo, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesical, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucosal y transdérmica. En algunas realizaciones, puede usarse la formulación de liberación continua sostenida de la composición. En algunas

realizaciones, la composición se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intravesical. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intraarterial. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intraperitoneal.

Realizaciones ejemplares

- 5 En el contexto de la invención, un método para tratar el cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, en donde el método comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina. Específicamente, un método de tratamiento de cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano recubierto con albúmina. Específicamente, un método para tratar el cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina y que tienen un diámetro medio no mayor de aproximadamente 200 nm. Específicamente, un método para tratar el cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano recubierto con albúmina y que tienen un diámetro medio de no más de aproximadamente 200 nm. Específicamente, un método para tratar el cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende *Nab*-paclitaxel. Específicamente, un método para tratar el cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-paclitaxel.
- 10
- 15
- 20 Además, en el contexto de la invención, un método para tratar el cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo comprende administrar por vía intravesical al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, en donde el método comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina. Específicamente, un método de tratamiento de cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo comprende administrar por vía intravesical al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano recubierto con albúmina. Específicamente, un método para tratar el cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo comprende administrar por vía intravesical al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina y que tienen un diámetro medio no mayor de aproximadamente 200 nm. Específicamente, un método para tratar el cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo comprende administrar por vía intravesical al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano recubierto con albúmina y que tienen un diámetro medio de no más de aproximadamente 200 nm, en donde el método comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina. Específicamente, un método para tratar el cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo comprende administrar por vía intravesical al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende *Nab*-paclitaxel. Específicamente, un método para tratar el cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo comprende administrar por vía intravesical al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-paclitaxel.
- 25
- 30
- 35
- Además, en el contexto de la invención, un método para tratar cáncer de vejiga metastásico (tal como carcinoma urotelial metastásico) en un individuo comprende administrar por vía intravenosa al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, en donde el método comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina. Específicamente, un método de tratamiento de cáncer de vejiga metastásico (tal como carcinoma urotelial metastásico) en un individuo comprende administrar por vía intravenosa al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano recubierto con albúmina. Específicamente, un método para tratar el cáncer de vejiga metastásico (tal como carcinoma urotelial metastásico) en un individuo comprende administrar por vía intravenosa al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina y que tienen un diámetro medio no mayor de aproximadamente 200 nm. Específicamente, un método para tratar el cáncer de vejiga metastásico (tal como carcinoma urotelial metastásico) en un individuo comprende administrar por vía intravenosa al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano recubierto con albúmina y que tienen un diámetro medio no mayor de aproximadamente 200 nm. Específicamente, un método para tratar el cáncer de vejiga metastásico (tal como carcinoma urotelial metastásico) en un individuo comprende administrar por vía intravenosa al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende *Nab*-paclitaxel. Específicamente, un método para tratar el cáncer de vejiga metastásico (tal como carcinoma urotelial metastásico) en un individuo comprende administrar por vía intravenosa al individuo una cantidad eficaz de *Nab*-paclitaxel. En algunas realizaciones, el tratamiento es tratamiento de segunda línea.
- 40
- 45
- 50
- 55 Además, en el contexto de la invención, un método para tratar un cáncer de vejiga refractario al platino (tal como cáncer de vejiga refractario al platino metastático, por ejemplo, carcinoma urotelial refractario al platino metastático) en un individuo, comprende administrar (tal como administrar por vía intravenosa) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina, en donde el método comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina. Específicamente, un método para tratar
- 60 cáncer de vejiga refractario al platino (tal como cáncer de vejiga refractario al platino metastático, por ejemplo, carcinoma urotelial refractario al platino metastático) en un individuo comprende administrar (tal como administración intravenosa) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden

- vía intravenosa una vez cada tres semanas. Específicamente, un método para tratar cáncer de vejiga refractario al platino (tal como cáncer de vejiga refractario al platino metastático, por ejemplo, carcinoma urotelial refractario al platino metastático) en un individuo comprende administrar al individuo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) de una composición que comprende *Nab*-paclitaxel, en donde la composición se administra por vía intravenosa una vez cada tres semanas.
- 5 un método para tratar cáncer de vejiga refractario al platino (tal como cáncer de vejiga refractario al platino metastático, por ejemplo, carcinoma urotelial refractario al platino metastático) en un individuo comprende administrar al individuo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) de *Nab*-paclitaxel, en donde la composición se administra por vía intravenosa una vez cada tres semanas.
- 10 En algunas realizaciones, la invención da como resultado la reducción del tamaño de tumor de cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina (p. ej., *Nab*-paclitaxel), y que comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intravesical. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intravenosa.
- 15 algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga metastático. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga refractario al platino. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga refractario al platino metastático. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas (por ejemplo, *Nab*-paclitaxel) se administra como tratamiento de segunda línea. En algunas realizaciones, se administran por vía intravenosa al individuo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) de la composición de nanopartículas (por ejemplo, *Nab*-paclitaxel).
- 20 como resultado la reducción del tamaño de tumor de cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo, en donde el cáncer de vejiga es cáncer de vejiga refractario al platino, que comprende administrar por vía intravenosa al individuo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (p. ej., *Nab*-paclitaxel), y que comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina. En algunas realizaciones, la invención da como resultado la reducción del tamaño de tumor de cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo, en donde el cáncer de vejiga es cáncer de vejiga metastático refractario al platino, que comprende administrar por vía intravenosa al individuo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (p. ej., *Nab*-paclitaxel), y que comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina.
- 30 En algunas realizaciones, la invención da como resultado la prolongación del tiempo hasta el avance de la enfermedad del cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina (p. ej., *Nab*-paclitaxel), y que comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina.
- 35 En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intravesical. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga metastático. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga refractario al platino. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga refractario al platino metastático. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas (por ejemplo, *Nab*-paclitaxel) se administra como tratamiento de segunda línea. En algunas realizaciones, se administran por vía intravenosa al individuo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) de la composición de nanopartículas (por ejemplo, *Nab*-paclitaxel).
- 40 como resultado la prolongación del tiempo hasta el avance de la enfermedad de cáncer de vejiga refractario al platino (tal como carcinoma urotelial refractario al platino) en un individuo, que comprende administrar por vía intravenosa al individuo aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina (p. ej., *Nab*-paclitaxel), y que comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina. En algunas realizaciones, la invención da como resultado la prolongación del tiempo hasta el avance de la enfermedad de cáncer de vejiga metastático refractario al platino (tal como carcinoma urotelial metastático refractario al platino) en un individuo, que comprende administrar por vía intravenosa al individuo aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina (p. ej., *Nab*-paclitaxel), y que comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina.
- 45 En algunas realizaciones, la invención da como resultado la prolongación de la supervivencia de un individuo que tiene cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina (p. ej., *Nab*-paclitaxel), y que comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intravesical. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga metastático. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga refractario al platino. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga refractario al platino metastático. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas (por ejemplo, *Nab*-paclitaxel) se administra como tratamiento de segunda línea. En algunas realizaciones, se administran por vía intravenosa al individuo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300
- 60

mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) de la composición de nanopartículas (por ejemplo, *Nab-paclitaxel*). En algunas realizaciones, la invención da como resultado la prolongación de la supervivencia en un individuo que tiene cáncer de vejiga refractario al platino (tal como carcinoma urotelial refractario al platino), que comprende administrar por vía intravenosa al individuo aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/m² (tal como

5 aproximadamente 260 mg/m²) de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina (p. ej., *Nab-paclitaxel*), y que comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina. En algunas realizaciones, la invención da como resultado la prolongación de la supervivencia en un individuo que tiene cáncer de vejiga refractario al platino metastásico (tal como carcinoma urotelial metastásico refractario al platino), que comprende administrar por vía intravenosa al individuo aproximadamente 100 a aproximadamente 300

10 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina (p. ej., *Nab-paclitaxel*), y que comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina.

En algunas realizaciones, la invención da como resultado la inhibición de la proliferación celular (tal como crecimiento tumoral del cáncer de vejiga) del cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo, que

15 comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina (p. ej., *Nab-paclitaxel*), y que comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intravesical. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un

20 cáncer de vejiga refractario al platino. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga refractario al platino metastásico. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas (por ejemplo, *Nab-paclitaxel*) se administra como tratamiento de segunda línea. En algunas realizaciones, se administran por vía intravenosa al individuo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) de la composición de nanopartículas (por ejemplo, *Nab-paclitaxel*). En algunas realizaciones, la invención da como resultado la inhibición

25 de la proliferación celular (tal como crecimiento tumoral del cáncer de vejiga) del cáncer de vejiga refractario al platino (tal como carcinoma urotelial refractario al platino) en un individuo, que comprende administrar por vía intravenosa al individuo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina (p. ej., *Nab-paclitaxel*), y que comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina. En algunas

30 realizaciones, la invención da como resultado la inhibición de la proliferación celular (tal como crecimiento tumoral del cáncer de vejiga) del cáncer de vejiga refractario al platino metastásico (tal como carcinoma urotelial refractario al platino metastásico) en un individuo, que comprende administrar por vía intravenosa al individuo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina (p. ej., *Nab-paclitaxel*), y que comprende

35 además administrar un agente a base de platino y gemcitabina.

En algunas realizaciones, la invención da como resultado la inhibición de la metástasis tumoral de cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina (p. ej., *Nab-paclitaxel*), y que comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina. En algunas realizaciones, la composición

40 se administra por vía intravesical. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga refractario al platino metastásico. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas (p. ej., *Nab-paclitaxel*) se administra como tratamiento de segunda línea. En algunas realizaciones, se administran por vía intravenosa al individuo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) de una composición que comprende

45 nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina (p. ej., *Nab-paclitaxel*). En algunas realizaciones, la invención da como resultado la inhibición de la metástasis tumoral de cáncer de vejiga (tal como carcinoma urotelial) en un individuo, en donde el cáncer de vejiga es cáncer de vejiga refractario al platino metastásico, que comprende administrar por vía intravenosa al individuo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una

50 albúmina (p. ej., *Nab-paclitaxel*), y que comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina.

En algunas realizaciones, la invención da como resultado la reducción (tal como la erradicación) de la metástasis tumoral (tal como metástasis pulmonar o metástasis en los ganglios linfáticos) de cáncer de vejiga preexistente (tal como carcinoma urotelial) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina (p. ej., *Nab-paclitaxel*), y que

55 comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intravesical. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga refractario al platino metastásico. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas (p. ej., *Nab-paclitaxel*) se administra como tratamiento de segunda línea. En algunas realizaciones, se administran por vía intravenosa al individuo de aproximadamente 100 a

60 aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) de la composición de nanopartículas (por ejemplo, *Nab-paclitaxel*). En algunas realizaciones, la invención da como resultado la reducción (tal como erradicación) de la metástasis tumoral (tal como metástasis pulmonar o metástasis en los ganglios linfáticos) de cáncer de vejiga preexistente (tal como carcinoma urotelial) en un individuo, en donde el cáncer de vejiga es cáncer

de vejiga refractario al platino metastásico, que comprende administrar por vía intravenosa al individuo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (p. ej., *Nab-paclitaxel*), y que comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina.

- 5 En algunas realizaciones, la invención da como resultado la reducción de la incidencia o carga de la metástasis tumoral (tal como metástasis pulmonar o metástasis en los ganglios linfáticos) de cáncer de vejiga preexistente (tal como carcinoma urotelial) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y albúmina (p. ej., *Nab-paclitaxel*), y que comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intravesical. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga refractario al platino metastásico. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas (p. ej., *Nab-paclitaxel*) se administra como tratamiento de segunda línea. En algunas realizaciones, se administran por vía intravenosa al individuo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) de la composición de nanopartículas (por ejemplo, *Nab-paclitaxel*). En algunas realizaciones, la invención da como resultado la reducción de la incidencia o carga de la metástasis tumoral (tal como metástasis pulmonar o metástasis en los ganglios linfáticos) de cáncer de vejiga preexistente (tal como carcinoma urotelial) en un individuo, en donde el cáncer de vejiga es cáncer de vejiga refractario al platino metastásico, que comprende administrar por vía intravenosa al individuo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg/m² (tal como aproximadamente 260 mg/m²) de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (p. ej., *Nab-paclitaxel*), y que comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina.

Modos de administración de terapias de combinación

Los regímenes de dosificación descritos en la sección anterior se aplican tanto a la monoterapia como a entornos de terapia 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 se administran simultáneamente. Cuando los fármacos se administran 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. Se puede administrar primero 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 son concurrentes, es decir, el período de administración de la composición de nanopartículas y el del otro agente se superponen entre sí. En algunas realizaciones, las administraciones de la composición de nanopartículas y el otro agente son no concurrentes.

Específicamente, se describe en la presente memoria un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, 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 a base de platino (tal como carboplatino). Específicamente, se describe en la presente memoria un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, 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 a base de platino (tal como carboplatino). En algunos casos, las administraciones de la composición de nanopartículas y el agente a base de platino pueden ser concurrentes. En algunos casos, el método se puede llevar a cabo en un entorno neoadyuvante.

Específicamente, se describe en la presente memoria un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, 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 antimetabolito (tal como un análogo de nucleósido, por ejemplo, gemcitabina). Específicamente, se describe en la presente memoria un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina (tal como Abraxane®); y (b) una cantidad eficaz de un antimetabolito (tal como un análogo de nucleósido, por ejemplo, gemcitabina). En algunos casos, las administraciones de la composición de nanopartículas y el antimetabolito pueden ser concurrentes. En algunos casos, el método se puede llevar a cabo en un entorno neoadyuvante.

Específicamente, se describe en la presente memoria un método para tratar el cáncer de vejiga en un individuo que

método para tratar el cáncer de vejiga músculo-invasivo en un individuo que lo necesite comprende administrar por vía intravenosa (p. ej., administrar concurrentemente) al individuo (a) aproximadamente 260 mg/m² de Abraxane®; (b) carboplatino en AUC de aproximadamente 5; y (c) aproximadamente 800 mg/m² de gemcitabina. En algunas realizaciones, un método para tratar cáncer de vejiga músculo-invasivo en un individuo que lo necesite en un entorno neoadyuvante comprende administrar por vía intravenosa (p. ej., administrar concurrentemente) al individuo (a) aproximadamente 260 mg/m² de Abraxane®; (b) carboplatino a AUC de aproximadamente 5; y (c) aproximadamente 800 mg/m² de gemcitabina. En algunas realizaciones, un método para tratar cáncer de vejiga músculo-invasivo en un individuo que lo necesite comprende administrar por vía intravenosa (p. ej., administrar concurrentemente) al individuo (a) aproximadamente 260 mg/m² de Abraxane® el día 1 de cada ciclo; (b) carboplatino a AUC de aproximadamente 5-6 el día 1 de cada ciclo; y (c) aproximadamente 800-1000 mg/m² de gemcitabina los días 1 y 8 de cada ciclo. En algunas realizaciones, un método para tratar el cáncer de vejiga músculo-invasivo en un individuo que lo necesite en un entorno neoadyuvante comprende administrar por vía intravenosa (p. ej., administrar concurrentemente) al individuo (a) aproximadamente 260 mg/m² de Abraxane® el día 1 de cada ciclo; (b) carboplatino en AUC de aproximadamente 5-6 el día 1 de cada ciclo; y (c) aproximadamente 800-1000 mg/m² de gemcitabina los días 1 y 8 de cada ciclo.

En algunas realizaciones, un método para reducir el tamaño de tumor en un individuo con cáncer de vejiga comprende administrar (p. ej., administrar concurrentemente) al individuo (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina (tal como Abraxane®); (b) una cantidad eficaz de carboplatino; y (c) una cantidad eficaz de gemcitabina, en donde el método se realiza en un entorno neoadyuvante. En algunas realizaciones, un método para reducir el tamaño de tumor en un individuo con cáncer de vejiga comprende administrar por vía intravenosa (p. ej., administrar concurrentemente) al individuo (a) aproximadamente 260 mg/m² de Abraxane®; (b) carboplatino en AUC de aproximadamente 5-6; y (c) aproximadamente 800-1000 mg/m² de gemcitabina. En algunas realizaciones, un método para reducir el tamaño de tumor en un individuo con cáncer de vejiga localmente avanzado comprende administrar por vía intravenosa (p. ej., administrar concurrentemente) al individuo (a) aproximadamente 260 mg/m² de Abraxane®; (b) carboplatino en AUC de aproximadamente 5-6; y (c) aproximadamente 800-1000 mg/m² de gemcitabina. En algunas realizaciones, un método para reducir el tamaño de tumor en un individuo con cáncer de vejiga localmente avanzado en un entorno neoadyuvante comprende administrar por vía intravenosa (p. ej., administrar concurrentemente) al individuo (a) aproximadamente 260 mg/m² de Abraxane®; (b) carboplatino en AUC de aproximadamente 5-6; y (c) aproximadamente 800-1000 mg/m² de gemcitabina. En algunas realizaciones, un método para reducir el tamaño de tumor en un individuo con cáncer de vejiga localmente avanzado en un entorno neoadyuvante comprende administrar por vía intravenosa (p. ej., administrar concurrentemente) al individuo (a) aproximadamente 260 mg/m² de Abraxane®; (b) carboplatino en AUC de aproximadamente 5; y (c) aproximadamente 800 mg/m² de gemcitabina. En algunas realizaciones, un método para reducir el tamaño de tumor en un individuo con cáncer de vejiga localmente avanzado en un entorno neoadyuvante comprende administrar por vía intravenosa (p. ej., administrar concurrentemente) al individuo (a) aproximadamente 260 mg/m² de Abraxane®; (b) carboplatino en AUC de aproximadamente 5; y (c) aproximadamente 800 mg/m² de gemcitabina.

También se contemplan composiciones farmacéuticas, kits y medicamentos que comprenden la composición de nanopartículas, los agentes a base de platino y el antimetabolito. Por ejemplo, una composición farmacéutica (o un medicamento) para tratar el cáncer de vejiga puede comprender (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina (tal como Abraxane®); (b) una cantidad eficaz de carboplatino; y (c) una cantidad eficaz de gemcitabina. Un kit puede comprender (a) una cantidad eficaz de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina (tal como Abraxane®); (b) una cantidad eficaz de carboplatino; y (c) una cantidad eficaz de gemcitabina. El kit puede comprender además una instrucción para tratar el cáncer de vejiga.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica (o un medicamento) para tratar el cáncer de vejiga comprende (a) aproximadamente 260 mg/m² de Abraxane®; (b) carboplatino a AUC de aproximadamente 5-6; y (c) aproximadamente 800-1000 mg/m² de gemcitabina. También se describe en la presente memoria un kit que comprende (a) aproximadamente 260 mg/m² de Abraxane®; (b) carboplatino a AUC de aproximadamente 5-6; y (c) aproximadamente 800-1000 mg/m² de gemcitabina. El kit puede comprender además una instrucción para tratar el cáncer de vejiga (p. ej., cáncer de vejiga localmente avanzado; cáncer de vejiga localmente avanzado en un entorno neoadyuvante).

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 albúmina sérica humana). Se han descrito nanopartículas de fármacos poco solubles en agua (tales como taxano) en, por ejemplo, la Pat. de Estados Unidos N.º 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868, y 6.537.579 y también en las Pub. de Pat. de Estados Unidos N.º 2005/0004002, 2006/0263434, y 2007/0082838; la Solicitud de Patente PCT WO08/137148.

- En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas con un diámetro promedio o medio de no más de aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tal como no más de aproximadamente cualquiera de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 y 100 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas no es mayor de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas no es mayor de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas no es mayor 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 estériles-filtrables.
- 5 En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición descrita en la presente memoria tienen un diámetro medio de no más de aproximadamente 200 nm, incluyendo, por ejemplo, no más de aproximadamente cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 50 % (por ejemplo, al menos aproximadamente una cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, o el 99 %) de las nanopartículas en la composición tienen un diámetro de no más de aproximadamente 200 nm,
- 10 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 el 50 % (por ejemplo, al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, o el 99 %) de las nanopartículas en la composición están 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 150, de aproximadamente 50 a aproximadamente 120, y de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 nm.
- 15 En algunas realizaciones, la albúmina tiene grupos sulfhidrales que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 5 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente el 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, o el 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).
- 20 En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden el taxano (tal como paclitaxel) recubierto con una albúmina (p. ej., albúmina sérica humana). En algunas realizaciones, la composición comprende taxano tanto en forma de nanopartículas como de no nanopartículas, en donde al menos aproximadamente uno cualquiera del 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, o el 99 % del taxano en la composición están en forma de nanopartículas.
- 25 En algunas realizaciones, el taxano en las nanopartículas constituye más de aproximadamente el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, o el 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 libre de materiales poliméricos (tales como una matriz polimérica).
- 30 En algunas realizaciones, la composición comprende albúmina tanto en porciones de nanopartículas como de no nanopartículas de la composición, en donde al menos aproximadamente uno cualquiera del 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, o el 99 % de la albúmina en la composición está en la porción de no nanopartícula de la composición.
- 35 En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina (tal como albúmina sérica humana) y taxano en la composición de nanopartículas es aproximadamente 18:1 o menos, tal como aproximadamente 15:1 o menos, por ejemplo, aproximadamente 10:1 o menos. En algunas realizaciones, la relación en peso de la albúmina (tal como albúmina sérica humana) y taxano en la composición está dentro del intervalo de una 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 la albúmina y taxano en la porción de nanopartículas de la composición es aproximadamente una cualquiera de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5,
- 40 1:10, 1:15, o menos. En algunas realizaciones, la relación en peso de la albúmina (tal como albúmina sérica humana) y el 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, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1.
- 45 En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende una o más de las características anteriores.
- 50 Las nanopartículas descritas en la presente memoria pueden estar presentes en una formulación seca (tal como composición liofilizada) o suspendidas en un medio biocompatible. Los medios biocompatibles adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, medios acuosos tamponados, solución salina, solución salina tamponada, soluciones opcionalmente tamponadas de aminoácidos, soluciones opcionalmente tamponadas de proteínas, soluciones opcionalmente tamponadas de azúcares, soluciones opcionalmente tamponadas de vitaminas, soluciones
- 55 opcionalmente tamponadas de polímeros sintéticos, emulsiones que contienen lípidos y similares.
- 60

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

La albúmina sérica humana (HSA) tiene múltiples sitios de unión hidrófobos (un total de ocho para ácidos grasos, un ligando endógeno de HSA) y se une a un conjunto diverso de taxanos, especialmente compuestos hidrófobos neutros y cargados negativamente (Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª ed, McGraw-Hill Nueva York (1996)). Se han propuesto dos sitios de unión de alta afinidad en los subdominios IIA e IIIA de HSA, que son bolsas hidrófobas altamente alargadas con residuos de lisina y arginina cargados cerca de la superficie que funcionan como puntos de unión para características de ligandos polares (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 demostrado que el paclitaxel y el propofol se unen a HSA (véanse, por ejemplo, Paal et al., Eur. J. Biochem., 268(7), 2187-91 (200a), Purcell et al., Biochim. Biophys. Acta, 1478(a), 61-8 (2000), Altmayer et al., Arzneimittelforschung, 45, 1053-6 (1995), y Garrido et al., Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación, 41, 308-12 (1994)). Además, se ha demostrado que docetaxel se une a proteínas plasmáticas humanas (véase, por ejemplo, Urien et al., Invest. New Drugs, 14(b), 147-51 (1996)).

La albúmina (tal como albúmina sérica humana) en la composición generalmente sirve como un vehículo para el taxano, es decir, la albúmina en la composición hace que el taxano sea más fácilmente suspendible 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, por lo tanto, puede reducir uno o más efectos secundarios de la administración del taxano en un individuo (tal como un ser humano). Por lo tanto, en algunas realizaciones, la composición descrita en la presente memoria está sustancialmente libre (tal como libre) de tensioactivos, tal como Cremophor (incluyendo Cremophor EL® (BASF)). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas está sustancialmente libre (tal como libre) de tensioactivos. Una composición está "sustancialmente libre de Cremophor" o "sustancialmente libre de tensioactivo" si la cantidad de Cremophor o tensioactivo en la composición no es suficiente para causar uno o más efectos secundarios en un individuo cuando la composición de nanopartículas se administra al individuo. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas contiene menos de aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 15 %, 10 %, 7,5 %, 5 %, 2,5 %, o el 1 % de disolvente o tensioactivo orgánico.

La cantidad de albúmina en la composición descrita en la presente memoria variará dependiendo de otros 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 velocidad de sedimentación del taxano en un medio acuoso. Para las composiciones que contienen partículas, la cantidad de albúmina también depende del tamaño y densidad de las 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 la administración a un individuo (tal como un ser humano). La estabilidad de la suspensión generalmente (pero no necesariamente) se evalúa a una temperatura de almacenamiento (tal como la temperatura ambiente (tal como 20-25 °C) o condiciones refrigeradas (tal como 4 °C). Por ejemplo, una suspensión es estable a una temperatura de almacenamiento si no presenta floculación o aglomeración de partículas visible a simple vista o cuando se observa bajo el microscopio óptico a 1000 aumentos, aproximadamente quince minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad también se puede evaluar bajo condiciones de ensayo aceleradas, tal como a una temperatura que es más alta 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 del taxano en la composición es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del taxano es al menos aproximadamente cualquiera de 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7

mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, y 50 mg/ml. En algunas realizaciones, la albúmina está presente en una cantidad que evita el uso de tensioactivos (tal como Cremophor), de manera que la composición está libre o sustancialmente libre de tensioactivo (tal como Cremophor).

- En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende de aproximadamente el 0,1 % a
- 5 aproximadamente el 50 % (p/v) (p. ej., aproximadamente el 0,5 % (p/v), aproximadamente el 5 % (p/v), aproximadamente el 10 % (p/v), aproximadamente el 15 % (p/v), aproximadamente el 20 % (p/v), aproximadamente el 30 % (p/v), aproximadamente el 40 % (p/v), o aproximadamente el 50 % (p/v)) de albúmina. En algunas realizaciones, la composición, en forma líquida, comprende de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 5 % (p/v) de albúmina.
- 10 En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina, p. ej., albúmina, con respecto al taxano en la composición de nanopartículas es tal que una cantidad suficiente de taxano se une o se transporta por la célula. Aunque la relación en peso de albúmina con respecto a taxano tendrá que optimizarse para diferentes combinaciones de albúmina y taxano, generalmente la relación en peso de albúmina, p. ej., albúmina, con respecto a
- 15 aproximadamente 50:1, de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 20:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 12:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1, o aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina con respecto al taxano es aproximadamente cualquiera de 18:1 o
- 20 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 la albúmina (tal como albúmina sérica humana) y el 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
- 25 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, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1.
- 30 En algunas realizaciones, la albúmina permite que la composición se administre a un individuo (tal como un ser humano) sin efectos secundarios significativos. En algunas realizaciones, la albúmina (tal como albúmina sérica humana) está en una cantidad que es eficaz para reducir uno o más efectos secundarios de la administración del taxano a un ser humano. La expresión "reducción de uno o más efectos secundarios de la administración del taxano" se refiere a la reducción, alivio, eliminación o evitación de uno o más efectos indeseables causados por el taxano,
- 35 así como los efectos secundarios causados por los vehículos de suministro (tales como disolventes que hacen que los taxanos sean adecuados para inyección) utilizados para administrar el taxano. Tales efectos secundarios incluyen, por ejemplo, mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación de la piel, neuropatía periférica, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, trombosis venosa, extravasación y combinaciones de los mismos. Sin embargo, estos efectos secundarios son meramente ilustrativos y pueden
- 40 reducirse otros efectos secundarios, o combinación de efectos secundarios asociados con taxanos.

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 por la albúmina humana USP, que puede dispersarse en solución fisiológica directamente inyectable. Cuando se dispersa en un medio acuoso adecuado tal como inyección de cloruro sódico al 0,9 % o

45 inyección de dextrosa al 5 %, el 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. Dado que la HSA es libremente soluble en agua, el Abraxane[®] se puede reconstituir en una amplia gama de concentraciones que varían de diluido (0,1 mg/ml de paclitaxel) a concentrado (20 mg/ml de paclitaxel), incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml.

- 50 Los métodos para fabricar composiciones de nanopartículas son conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar nanopartículas que contienen taxanos (tales como paclitaxel) y albúmina (tal como albúmina sérica humana) en condiciones de fuerzas de cizallamiento elevadas (por ejemplo, sonicación, homogeneización a alta presión, o similares). Estos métodos se describen, por ejemplo, en la Pat. de Estados Unidos N.º 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868, y 6.537.579 y también en las Pub. de Pat. de Estados Unidos N.º 2005/0004002,
- 55 2007/0082838, 2006/0263434 y la Solicitud PCT WO08/137148.

En resumen, el taxano (tal como paclitaxel) se disuelve en un disolvente orgánico, y la solución puede añadirse a una solución de albúmina. La mezcla se somete a homogeneización a alta presión. El disolvente orgánico puede entonces eliminarse por evaporación. La dispersión obtenida puede liofilizarse adicionalmente. Un disolvente orgánico adecuado incluye, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, disolventes clorados y otros disolventes conocidos

60 en la técnica. 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

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 ciertos componentes cargados negativamente. Dichos componentes cargados negativamente incluyen, pero sin limitación, sales biliares de ácidos biliares que consisten en ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicoquenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido deshidrocólico y otros; fosfolípidos que incluyen fosfolípidos a base de lecitina (yema de huevo) que incluyen las siguientes fosfatidilcolinas: palmitoiloleoilfosfatidilcolina, palmitoilinoleoilfosfatidilcolina, estearoilinoleoilfosfatidilcolina, estearoiloleoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidilfosfatidilcolina, y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos incluyen L- α -dimiristilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), distearilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), y otros compuestos relacionados. Los tensioactivos o emulsionantes cargados negativamente son también adecuados como aditivos, p. ej., colesteroil sulfato sódico y similares.

- En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración a un ser humano. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para su 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, por ejemplo, las Pat. de Estados Unidos N.º 5.916.596 y 6.096.331). Las siguientes formulaciones y métodos son meramente ilustrativos y no limitantes en modo alguno. Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz del compuesto disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o zumo de naranja, (b) cápsulas, sobres o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, en forma de 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, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes, agentes saporíferos y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastillas pueden comprender el principio activo en un sabor, usualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, así como pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, emulsiones, geles, y similares que contienen, además del principio activo, tales excipientes que son conocidos en la técnica.
- Los ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen, pero sin limitación, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, lactosa, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, solución salina, jarabe, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, 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 saporíferos.

- Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas, soluciones isotónicas estériles de inyección, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen la formulación compatible con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o multidosis, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en una condición liofilizada (secada por congelación) que requiere solamente la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente. Se prefieren las 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 hasta no menos de aproximadamente 6, incluyendo, por ejemplo, no menos de aproximadamente cualquiera de 6,5, 7 u 8 (tal como aproximadamente 8). También se puede hacer que la composición sea isotónica con la sangre mediante la adición de un modificador de tonicidad adecuado, tal como glicerol.

Kits, medicamentos y composiciones

Se describen en la presente memoria kits, medicamentos, composiciones y formas de dosificación unitarias para su 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 unitarias y/o artículos de fabricación) y/o otro agente (tales como los agentes descritos en la presente memoria), y comprenden además instrucciones para su uso según cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria. El kit puede comprender además una descripción de selección de un individuo adecuado o tratamiento. Las instrucciones suministradas en los kits son típicamente instrucciones escritas

en una etiqueta o prospecto (por ejemplo, una hoja de papel incluida en el kit), pero también son aceptables las instrucciones legibles por máquina (p. ej., instrucciones incorporadas en un disco de almacenamiento óptico o magnético).

Por ejemplo, el kit puede comprender a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como albúmina sérica humana), y b) instrucciones para administrar la composición de nanopartículas para el tratamiento del cáncer de vejiga. En algunos casos, el kit puede comprender a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como albúmina sérica humana), b) una cantidad eficaz de otro agente, en donde el otro agente inhibe el desmontaje de microtúbulos, y c) instrucciones para administrar (tal como administrar por vía intravesical o intravenosa) la composición de nanopartículas y los otros agentes para el tratamiento del cáncer de vejiga. Las nanopartículas y los otros agentes pueden estar presentes en recipientes separados o en un único recipiente. Por ejemplo, el kit puede comprender una composición distinta o dos o más composiciones en donde una composición comprende nanopartículas y una composición comprende otro agente.

Los kits descritos en la presente memoria pueden estar en un envase adecuado. Los envases adecuados incluyen, pero sin limitación, viales, botellas, tarros, envases flexibles (p. ej., bolsas de Mylar selladas o de plástico), y similares. Los kits pueden proporcionar opcionalmente componentes adicionales tales como tampones e información interpretativa. Por lo tanto, la presente solicitud también proporciona artículos de fabricación que incluyen viales (tales como viales sellados), botellas, tarros, envases flexibles y similares.

Las instrucciones relativas al uso de las composiciones de nanopartículas incluyen generalmente información sobre la dosificación, el programa de dosificación y la vía de administración para el tratamiento deseado. Los envases pueden ser dosis unitarias, envases a granel (por ejemplo, envases multidosis) o dosis subunitarias. Por ejemplo, pueden proporcionarse kits que contengan dosis suficientes del taxano (tal como taxano) como se describe en la presente memoria para proporcionar un tratamiento eficaz de un individuo durante un período 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 también pueden incluir dosis unitarias múltiples del taxano y composiciones farmacéuticas e instrucciones para su uso y envasadas en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias, por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias de creación de composiciones.

También se describen en la presente memoria medicamentos, composiciones y formas de dosificación unitarias útiles para los métodos descritos en la presente memoria. Específicamente, se describe en la presente memoria un medicamento (o composición) para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como albúmina sérica humana). Específicamente, se describe en la presente memoria un medicamento (o composición o una forma de dosificación unitaria) para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga junto con otro agente, que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como albúmina sérica humana), en donde el otro agente inhibe el desmontaje de microtúbulos. Específicamente, se describe en la presente memoria un medicamento (o composición o una forma de dosificación unitaria) para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina (tal como albúmina sérica humana) y otro agente, en donde el otro agente inhibe el desmontaje de microtúbulos.

La invención se describirá ahora con mayor detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitativos. Los siguientes ejemplos, en lo que se refiere a la materia objeto definida en las reivindicaciones, ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplos

45 **Ejemplo 1. Ensayo de fase I de la administración intravesical de nanopartículas de paclitaxel unido a albúmina en el tratamiento de cáncer de vejiga no músculo invasivo refractario a BCG**

Este ejemplo demuestra la actividad de *Nab*-paclitaxel en el tratamiento de cáncer de vejiga no músculo invasivo cuando se administra por vía intravesical.

Crterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión incluían carcinomas de células transicionales de alto grado (HG) Ta, T1 y Tis recurrentes que fracasaron en al menos un régimen anterior de terapia intravesical estándar (incluyendo BCG, mitomicina C o interferón). Los pacientes son inoperables debido a comorbilidades médicas o rechazo de la cistectomía.

Administración de fármacos

Se administró por vía intravesical *Nab*-paclitaxel reconstituido en cloruro sódico al 0,9 % a 5 mg/ml una vez a la semana durante 6 semanas mediante cateterización estéril con un tiempo de permanencia de 2 horas. La dosis inicial fue de 150 mg con un modelo de escalado de dosis utilizado hasta que se alcanzó una dosis de administración máxima (MDD) de 500 mg/100 ml. Los niveles séricos de *Nab*-paclitaxel se controlaron 2 horas

después del vaciado con cromatografía líquida de alto rendimiento.

Evaluación del tratamiento

El criterio de valoración primario era la toxicidad limitante de la dosis (criterios de toxicidad común NCI grado 3 y toxicidad 4) y MDD; el criterio de valoración secundario era la tasa de respuesta. La eficacia se evaluó por citoscopia con biopsia, citología y tomografía computarizada. Las toxicidades se clasificaron según el NCICTC 3.0. La toxicidad sistémica limitante de la dosis (DLT) se definió como toxicidad sistémica de grado 2, 3, 4. La DLT localizada se definió como hematuria, disuria, retención urinaria, frecuencia/urgencia urinaria o espasmo de la vejiga de grado 3 y 4. La evaluación de seguimiento se realizó a las 12 semanas de la primera instilación con citoscopia, biopsia y citología urinaria.

10 La Tabla 1 muestra la escalada de la dosis de la fase I (tres pacientes tratados en cada dosis) según el diseño de escalado de dosis de Fabonacci.

Tabla 1

Nivel de dosis	<i>Nab</i> -paclitaxel (mg)	Volumen final (ml)	Concentración (mg/ml)
D0	150	30	5,00
D1	225	45	5,00
D2	300	60	5,00
D3	375	75	5,00
D4	450	90	5,00
D5	500	100	5,00

La Tabla 2 muestra la demografía de los pacientes (N.º de pacientes = 18).

15 Tabla 2

Característica	Pacientes
Edad media (intervalo)	71 (56-84)
Sexo	
Hombre	13
Mujer	5
Inclusión	
Cirugía rechazada	16
Médicamente inoperable	2
Estado ECOG	18
0	
Estadio clínico	
Ta	3
Tis	9
T1	6
Terapia anterior con BCG	18

La Tabla 3 muestra las toxicidades NCICTC relacionadas con el tratamiento por el nivel de dosis en 15 pacientes completados (todas las toxicidades fueron de grado 1)

Tabla 3

	150 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	500 mg
Disuria	0	1	1	1	0	2
Retención urinaria	1	0	0	1	0	0
Frecuencia urinaria	0	1	0	0	0	1
Hematuria	1	0	0	1	0	1

5 Doce de 18 pacientes (56 %) experimentaron toxicidades locales de grado 1, siendo la disuria la más frecuente. No se encontraron toxicidades locales relacionadas con fármacos de grado 2, 3 o 4, y no hubo correlación aparente entre dosis y toxicidad. Después de 108 instilaciones intravesicales, no se produjo toxicidad sistémica.

10 No hubo absorción sistémica de *Nab*-paclitaxel a través de la dosis de 375 mg. Entre los 18 pacientes tratados, el nivel sérico de *Nab*-paclitaxel fue indetectable (<10 ng/ml) en 17/18 pacientes. Un paciente tiene 16,8 ng/ml a una dosis de 450 mg, lo que era tres magnitudes inferiores a los niveles séricos medios detectados después de la administración intravenosa estándar. No se han producido toxicidades de grado 2 o superiores atribuidas a la administración de *Nab*-paclitaxel.

La Tabla 4 muestra los resultados clínicos individuales de cistoscopia y biopsia de 12 semanas.

Tabla 4

Paciente n.º	Dosis (mg)	Fase preliminar	Respuesta	Estadio recurrente
1	150	T1	Completa	
4	225	Tis	Completa	
5	225	T1	Completa	
6	225	Ta	Completa	
10	375	T1	Completa	
2	150	Tis	No	Tis
3	150	Ta, Tis	No	Ta, Tis
7	300	Ta, Tis	No	Ta
8	300	Tis	No	T1, Tis
9	300	Ta, Tis	No	T1
11	375	Tis	No	(sin biopsia)*
12	375	T1	No	T2
13	450	T1, Tis	No	Ta, Tis
14	450	Tis	No	Tis
15	450	Ta	No	Tis
16	500	Ta	No	Ta
17	500	T1, Tis	No	T1, Tis
18	500	Tis	No	Tis

*el paciente se sometió a cistectomía después de desarrollar una enfermedad papilar visible sin biopsia cistoscópica.

Cinco de cada 18 pacientes evaluados tuvieron una respuesta completa (biopsia negativa y citología urinaria). De los 13 pacientes que recidivaron, un paciente tenía evidencia de avance de estadio en la evaluación posterior al tratamiento.

El experimento demuestra que el *Nab*-paclitaxel intravesical ha tenido una toxicidad local mínima y una absorción sistémica y produce tasas de respuesta favorables para tratar el cáncer de vejiga refractario no músculo invasivo.

Ejemplo 2. Estudio de fase II del agente individual *Nab*-paclitaxel como terapia de segunda línea en pacientes con carcinoma urotelial metastásico

Este experimento demuestra el efecto de *Nab*-paclitaxel en pacientes con cáncer urotelial metastásico sin éxito en tratamientos de primera línea a base de cisplatino para la enfermedad metastásica.

- 10 Los pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico no resecable de la vejiga, uréter o pelvis renal, que avanzaron en o después de la quimioterapia a base de platino de primera línea se incluyeron en este ensayo clínico abierto multicéntrico de dos fases. Los criterios clave de elegibilidad incluían enfermedad medible con histología de células predominantemente de transición, estado funcional de ECOG 0-2, y función de órgano adecuada. Se excluyeron los pacientes tratados con taxanos previos para determinar la enfermedad metastásica,
- 15 neuropatía preexistente \geq grado 1 o metástasis encefálicas no controladas u otras enfermedades.

Inclusión clave

Edad \geq 18 años

Estado funcional de ECOG \leq 2

Enfermedad localmente avanzada o metastásica

- 20 Carcinoma de células de transición histológicamente probadas (histologías mixtas permitidas si TCC es componente PRINCIPAL)

Debe haber recibido un agente quimioterapéutico anterior que incluya un platino (al menos un ciclo) para la enfermedad metastásica/recurrente

- 25 La quimioterapia neoadyuvante o adyuvante se considera de primera línea si el paciente progresa dentro de los 12 meses de la última dosis

No hay taxanos anteriores para la enfermedad metastásica

Taxanos anteriores permitidos en el entorno adyuvante o neoadyuvante si $>$ 12 meses desde la última dosis

Exclusión clave

Taxano anterior para la enfermedad metastásica (o \square 12 meses desde los taxanos neoadyuvantes o adyuvantes)

- 30 Neuropatía periférica preexistente \square 1 según los criterios del NCI-CTC.

Mujeres embarazadas o lactantes.

Las metástasis no controladas del cerebro o leptomeníngicas (las metástasis cerebrales tratadas se permiten si tanto las lesiones conocidas como los medicamentos, p. ej., los esteroides para esta indicación, son estables).

Enfermedad grave o concurrente

- 35 Antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva de clase II-IV.

Otras neoplasias excepto el carcinoma basocelular de la piel o el carcinoma *in situ* del cuello uterino o el cáncer de próstata incidental (T1a, Gleason $<$ 7 PSA $<$ 10 ng/ml) o cualquier otro tumor $<$ 5 años antes de la inclusión.

Terapia de investigación o radioterapia $<$ 30 días antes

Pacientes que no usan anticoncepción adecuada

- 40 ***Tratamiento***

Nab-Paclitaxel (Abraxane®) 260-300 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas durante 30 minutos. No hay número máximo de ciclos, los pacientes pueden ser tratados hasta el avance de la enfermedad, toxicidad inaceptable y/o retirada voluntaria. No fue necesaria premedicación.

Evaluación

La evaluación clínica, CBC y bioquímica se realizaron al inicio y antes de cada ciclo con exploraciones de tomografía del tórax, abdomen y pelvis repetidas cada 2 ciclos.

Pre-tratamiento: Se obtuvieron y evaluaron antecedentes, examen físico, análisis de sangre de rutina en los 7 días de la entrada al estudio, tomografía computarizada de tórax, abdomen, pelvis y exploración ósea (si hay fosfatasa alcalina elevada o dolor óseo) y obtención de imágenes cerebrales (como se indica clínicamente) en los 28 días de la entrada al estudio.

En el tratamiento: Se evaluaron los antecedentes, examen físico, análisis de sangre de rutina cada 3 semanas, CT de tórax, abdomen, pelvis cada 2 meses.

10 Criterios de valoración

El criterio de valoración primario fue la respuesta objetiva definida por RECIST. Los pacientes que respondieron tenían exploraciones de CT confirmadas realizadas al menos un mes después de la documentación de una respuesta. Los criterios de valoración secundarios fueron la duración de la respuesta, la tasa de control de la enfermedad (enfermedad estable \geq 16 semanas, PR o CR), PFS, supervivencia general, seguridad y tolerabilidad.

15 Diseño del estudio

El Nab-paclitaxel merece un estudio adicional si la tasa de respuesta es $>20\%$.

Diseño en dos etapas: para probar la hipótesis nula de que $P \leq 0,050$ frente a la alternativa de que $P \geq 0,200$ tiene un tamaño de muestra esperado de 26,66 y una probabilidad de terminación temprana de 0,717.

Si no es eficaz, hay una probabilidad de 0,046 de concluir que lo sea (diana para este valor = 0,050). Si es efectiva, hay una probabilidad de 0,098 de concluir que no lo sea (diana para este valor = 0,100).

Diseño de dos fases

Fase 1: 21 pacientes. Si la respuesta >1 avanza al estadio 2.

Estadio 2: Aumento de 20 pacientes adicionales.

Asumiendo una tasa de abandono del 10-15 %, el aumento total será de 48-50 pacientes

25 Demografía y aumento

La Tabla 5 muestra la demografía de los pacientes.

Tabla 5

Número total de pacientes		50*
Edad media (intervalo)		67 (42-88)
Género	H:M	32:6
Estado funcional (PS)	0,1:2	13:18,6
Histología	TCC:mixto	30:2
Ciclos medios/paciente		4(1-12)
Reducción de dosis		12/38 = 32 %

*No todos los pacientes son evaluables en el momento del experimento.

Estadio de respuesta preliminar 1

30 La Tabla 6 muestra las respuestas preliminares de los pacientes tratados con Nab-paclitaxel.

Tabla 6

Mejor respuesta objetiva	29 pacientes evaluables	%
CR	1	3 % (CI 0,09-17,8 %)
Respuesta parcial	12	41 % (CI 23,5-61 %)
Enfermedad estable	9	31 % (CI 15,3-50,8 %)
CR+PR+SD	22	76 % (CI 56,5-89,7 %)
Enfermedad progresiva	7	24 % (CI 10,3-43,5 %)

A lo largo de un período de 24 meses, el aumento en este estudio de TCC metastásico de segunda línea fue rápido (50 pacientes/5 instituciones). *Nab*-Paclitaxel fue generalmente bien tolerado, y mostró una ORR preliminar del 44 % (13/29) y una tasa de control de la enfermedad (CR + PR + SD) del 76 % (22/29).

Ejemplo 3A: Estudio de fase II del agente único *Nab*-paclitaxel en el carcinoma urotelial (UC) metastásico de segunda línea refractario al platino.

En este estudio multi-institucional de fase II, se evaluó la eficacia y tolerabilidad de *Nab*-paclitaxel como agente único en pacientes con UC metastásico refractario al platino.

10 **Métodos**

Los pacientes con UC medible, que avanzaban en o después de la quimioterapia de primera línea a base de platino, se incluyeron en este ensayo de dos fases. Se administró ABI-007 a 260 mg/m² IV cada 3 semanas hasta el avance. La evaluación clínica, el CBC y las químicas sanguíneas se realizaron cada ciclo con exploraciones de CT de reestadificación cada 2 ciclos.

15 **Resultados**

Se incluyeron 48 pacientes con las siguientes características iniciales: Hombre: Mujer 40:8; edad media 68; Estado funcional de ECOG 0:1:2, 15:24:8. Se administraron 248 ciclos con una media de 5,5 ciclos/paciente con 17/48 pacientes (35 %) que requerían reducciones de dosis. Los eventos adversos (AE) más frecuentes fueron: alopecia (12 %), fatiga (12 %), dolor (12 %), neuropatía (9 %) y náuseas (4 %). Los AE más frecuentes de grado 3+ fueron dolor (45 %), hipertensión (14 %), fatiga (8 %), rigidez articular (5 %), neuropatía (4 %) y debilidad (4 %).

Cuarenta pacientes fueron evaluables para determinar la respuesta: 1 (2,5 %) tuvo una respuesta completa (CR), 11 (28 %) tuvieron respuestas parciales (PR), 9 (23 %) tuvieron enfermedad estable (SD) y 20 (49 %) tuvieron enfermedad progresiva. Un paciente era no evaluable para determinar la respuesta, fue demasiado temprano para evaluar a 7 pacientes.

25 El agente único ABI-007 fue bien tolerado con una tasa de respuesta (CR + PR) del 33 % (12/36) y una tasa de beneficio clínico (CR + PR + SD) del 58 % (21/36), que representa una de las tasas de respuesta notificadas más altas hasta la fecha en el entorno de UC de segunda línea.

Ejemplo 3B: Un estudio de fase II del agente único *Nab*-paclitaxel en carcinoma urotelial (UC) metastásico de segunda línea refractario al platino.

30 El objetivo principal de este estudio fue evaluar la eficacia utilizando la tasa de respuesta tumoral (ORR) de *Nab*-paclitaxel en pacientes de UC de segunda línea. El objetivo secundario fue evaluar la tasa de control de la enfermedad (DCR), la supervivencia libre de progresión (PFS), la supervivencia general (OS) y la seguridad y tolerabilidad.

Métodos

35 Los pacientes con enfermedad medible con un estado funcional de 0-2, que avanzaban en o después de la quimioterapia de primera línea a base de platino, se incluyeron en este ensayo de dos fases. Se administró *Nab*-paclitaxel a 260 mg/m² IV cada 3 semanas hasta el avance, toxicidad intolerable o retirada voluntaria. Se realizaron análisis físicos y de sangre cada tres semanas y se realizaron exploraciones CT de tórax/abdomen/pelvis cada 2 ciclos.

40 **Criterios de inclusión claves**

TCC histológicamente probado del tracto urinario

Enfermedad local distante o irreseccable medible

Progresión en o ≤ 1 año de quimioterapia a base de platino

Estado funcional 0-2

Función renal (GFR>40 ml/min)

5 Sin tratamiento con taxano

Resultados

10 Se incluyeron 48 pacientes y sus principales características iniciales y la exposición al tratamiento se resumen en las Tablas 7A y 7B. La Figura 1 muestra el porcentaje de cambio en el tamaño del tumor en 45 pacientes. La respuesta parcial (PR) se logró en 15 pacientes (32 %), y se observó enfermedad estable (SD) en 10 pacientes (21 %), dando como resultado una tasa de control de enfermedad (DCR = PR + SD) de 25 pacientes (53 %). 22 pacientes (47 %) tuvieron avance de la enfermedad, y un paciente no fue evaluable (Tabla 8).

Tabla 7A: Características principales al inicio y la exposición al tratamiento

N	48
Edad	66 (39-88)
Género	Hombre 40 Mujer 8
Estado de rendimiento	PS 0 16 pacientes 1 24 pacientes 2 8 pacientes
Histología	TCC 43 Mixto 2 Faltantes 3
Hemoglobina (g/l)	120 (intervalo 86-155)
Metástasis viscerales/óseas	Sí 73 % No 27 %
Tiempo medio desde la última quimioterapia	5,2 meses (intervalo 0,69-49 meses)
Respuesta previa al platino	Sí 53 % No 47 %
N.º medio de ciclos	6,0 ciclos
Media (intervalo)	1-15 ciclos
Reducciones de dosis*	16/48 (33 %)
*Más comúnmente debido a la fatiga o neuropatía	

Tabla 7B:

Mejor respuesta objetiva	47* evaluables n (%)	95 % de IC
Respuesta parcial	15 (32 %)	19,09 % - 47,12 %
Enfermedad estable	10 (21 %)	10,70 % - 35,66 %
Tasa de control de la enfermedad (PR + SD)	25 (53 %)	38,08 % - 67,89 %
Enfermedad progresiva	22 (47 %)	32,11 % - 61,92 %
* 1 paciente no evaluable		

15

Como objetivos secundarios, se evaluó la supervivencia libre del avance (PFS) y la supervivencia global (OS). La supervivencia libre de avance fue de 6 meses (IC del 95 %: 3,9-8,5 meses, Figura 2), y la supervivencia global (OS)

fue de 10,8 (IC del 94 %: 5,8-16,9 meses; Figura 3). Además, se evaluaron los factores pronósticos que influían en la supervivencia general. Hemoglobina ≥ 100 g/l, estado funcional (PS) de ≤ 1 , más de 5 meses desde la quimioterapia y presencia de control de la enfermedad mostraron un efecto positivo sobre la supervivencia general (Figura 4). Las Tablas 8 a 10 resumen las toxicidades generales más comunes, las toxicidades 3+ y las razones para interrumpir el tratamiento.

Tabla 8: Toxicidades generales más comunes

Evento adverso	Total 1380 Incidencia n (%)	Grado 3+ n (%)
Alopecia	177 (13 %)	-
Fatiga	171 (12 %)	11 (6 %)
Dolor	170 (12 %)	46 (27 %)
Neuropatía	132 (10 %)	5 (1 %)
Disnea	45 (3 %)	3 (7 %)
Edema	44 (3 %)	-
Síntomas pseudogripales	39 (3 %)	-
Diarrea	36 (3 %)	-
Anorexia	35 (3 %)	1 (3 %)

Tabla 9: Grado de toxicidad 3+

107 eventos en total (7,8 %)	n	%
Dolor	46	43 %
Fatiga	11	10 %
Hipertensión	7	7 %
Rigidez articular	7	7 %
Neuropatía	5	5 %
Debilidad	5	5 %
Disnea	3	3 %

10 Tabla 10: Razones fuera del tratamiento

Razón	n (%)
Enfermedad progresiva	25 (56 %)
Toxicidad*	9 (16 %)
Retirada del consentimiento	7 (11 %)
Muerte	2 (4 %)
Radiación de la lesión diana	1 (2 %)
Enfermedad intercurrente	1 (2 %)
Otro	3 (9 %)

* 7 debido a neuropatía en ciclo 3 (2), 6, 7, 9, 10, 14

Conclusión

En resumen, el *Nab*-paclitaxel fue bien tolerado y mostró las mayores tasas de respuesta de un único agente en el UC de segunda línea. La ORR fue del 32 % y el DCR fue del 53 % en este estudio. La supervivencia libre de avance fue de 6 meses y la supervivencia general fue de 10,8 meses. Las principales toxicidades fueron fatiga, dolor y neuropatía. Además, el estado de PS, los niveles de hemoglobina, el tiempo transcurrido desde la última quimioterapia y la capacidad para lograr el control de la enfermedad han surgido como marcadores pronósticos importantes para la supervivencia general.

Ejemplo 4A: Un ensayo de fase II del neoadyuvante ABI-007, carboplatino y gemcitabina (ACG) en pacientes con carcinoma localmente avanzado de la vejiga.

10 Se estudió la terapia de combinación de carboplatino y gemcitabina, ABI-007, en pacientes con carcinoma localmente avanzado de la vejiga. El criterio de valoración del estudio primario fue la proporción de pacientes con pCR en la cistectomía.

Métodos

15 Los pacientes elegibles tenían cáncer de vejiga T_{2-4}, N_0, M_0 o $T_{cualquiera}, N_{1-3}, M_0$ con PS de ECOG 0-1, y la médula adecuada (recuento de granulocitos $>1.500/mm^3$, plaquetas $>100.000/mm^3$, y hemoglobina $>9,0$ g/dl), función hepática (transaminasas $<2,5$ X límite superior de fosfatasa normal, alcalina $<2,5$ X límite superior de normal, y bilirrubina $<1,5$ mg/dl) y renal (creatinina en suero $<2,0$ mg/dl y/o depuración de creatinina >40 ml/min). Los pacientes se trataron con ABI-007 intravenoso 260 mg/m² y carboplatino (área diana bajo la curva = 5) el día 1 y con gemcitabina 800 mg/m² los días 1 y 8, seguido de cistectomía radical después de tres ciclos de terapia.

20 Resultados

Hasta la fecha se han incluido 27 pacientes. Por estadificación clínica, 20 pacientes tuvieron enfermedad T2, 5 tuvieron T3, 2 tuvieron enfermedad T4, y 2 tuvieron agrandamiento ganglionar. Todos los pacientes se evaluaron para determinar la toxicidad y 22 pacientes fueron evaluables para determinar la respuesta. Tres pacientes fueron excluidos de la evaluación debido a un cambio en la programación de la dosis, 1 paciente fue excluido debido al rechazo de la cistectomía y 1 paciente fue excluido debido a la retirada del estudio. 25/27 pacientes recibieron los tres ciclos (78 ciclos totales) con dosis reducidas en 26 ciclos de toxicidad. Todos los pacientes presentaron neutropenia transitoria de grado 3-4 y 17 pacientes recibieron filgrastim, pero sólo dos presentaron neutropenia febril. Seis pacientes tuvieron pCR con un adicional de 5 con carcinoma residual *in situ* (CIS) y 1 con enfermedad T₁ en la cistectomía. El 54 % de los pacientes evaluables tenían enfermedad no músculo invasiva en la cistectomía.

30 Conclusión

La ACG neoadyuvante es activa en cáncer de vejiga con una tasa de pCR cercana al 30 % y casi como muchos pacientes con CIS, pero sin enfermedad residual invasiva. La toxicidad de la médula ósea es significativa, pero manejable.

35 Ejemplo 4B: Un ensayo de fase II del neoadyuvante ABI-007, carboplatino y gemcitabina (ACG) en pacientes con carcinoma localmente avanzado de la vejiga.

El objetivo principal de este estudio abierto con el diseño de aumento en dos fases de Minimax fue estimar la tasa de respuesta completa patológica (pCR) después de tres ciclos de ACG neoadyuvante en pacientes con carcinoma urotelial músculo-invasivo.

Criterios de elegibilidad

40 Cáncer de vejiga T_{2-4}, N_0, M_0 o $T_{cualquiera}, N_{1-3}, M_0$

ECOG PS 0-1

Hematología: recuento de granulocitos $\geq 1.500/mm^3$, recuento de plaquetas $\geq 100.000/mm^3$, y hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl

Hígado: AST y ALT $\leq 2,5$ X ULN, fosf. alc. $\leq 2,5$ X ULN y bilirrubina $\leq 1,5$ mg/dl

Renal: creatinina $\leq 2,0$ mg/dl y/o depuración de creatinina ≥ 40 ml/min

45 Métodos

Los pacientes se trataron con ABI-007 260 mg/m² administrados como una infusión IV durante 30 min y carboplatino (área diana bajo la curva = 5) administrado en infusión IV de 15 min el día 1 y con 800 mg/m² de gemcitabina administrado como una infusión IV de 30 min los días 1 y 8.

Resultados

27 pacientes han sido incluidos hasta la fecha y sus características iniciales se resumen en la Tabla 11. 25/27 pacientes recibieron los tres ciclos de terapia (78 ciclos totales) con dosis reducidas en 26 ciclos. Todos los pacientes tenían neutropenia de grado 3-4, 17 pacientes recibieron GCSF (filgrastin). 2 pacientes presentaron 5 episodios de neutropenia febril. Otras toxicidades comunes fueron la alopecia (27) y la neuropatía (5). 6 pacientes mostraron una respuesta patológica completa (27 % de pacientes evaluables) y 5 pacientes con carcinoma residual *in situ* (pCIS), 1 paciente tenía pT1. 11/22 pacientes (50 %) no tenían enfermedad músculo-invasiva residual.

Tabla 11:

Incluidos (N)	27
Evaluables (N)	22*
Edad media (intervalo)	66 (38-82)
Hombre/Mujer	21/6
Estado funcional (ECOG)	16
0	11
1	
Estadio clínico	18
T2N0	1
T2N1	1
T2N2	5
T3N0	2
T4N0	

*3-cambio en la programación, 1-cistectomía rechazada, 1-retirada

10 Conclusión

La ACG se toleró bien con neutropenia transitoria como toxicidad más común. Se observó una respuesta patológica completa en el 27 % de los pacientes evaluables hasta la fecha. No se encontró enfermedad músculo invasiva residual en el 50 % de los pacientes.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una albúmina para su uso en un método de tratamiento de cáncer de vejiga en un individuo, en donde el método comprende además administrar un agente a base de platino y gemcitabina.
- 5 2. La composición para su uso de la reivindicación 1, en donde el método comprende la administración simultánea de la composición, el agente a base de platino y gemcitabina al individuo.
3. La composición para su uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el cáncer de vejiga es un cáncer de vejiga refractario al platino.
4. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el cáncer de vejiga es cáncer de vejiga localmente avanzado.
- 10 5. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el cáncer de vejiga es cáncer de vejiga invasivo de músculo.
6. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el cáncer de vejiga es carcinoma urotelial.
- 15 7. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el cáncer de vejiga es cáncer de vejiga de alto grado.
8. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el cáncer de vejiga es cáncer de vejiga metastásico.
9. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el agente a base de platino es carboplatino.
- 20 10. La composición para su uso de la reivindicación 9, en donde el método comprende administrar el carboplatino por vía intravenosa en AUC de aproximadamente 5.
11. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el método comprende administrar gemcitabina por vía intravenosa a aproximadamente 800 mg/m².
- 25 12. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el método comprende administrar la composición de nanopartículas por vía intravenosa.
13. La composición para su uso de la reivindicación 12, en donde la composición de nanopartículas se administra a aproximadamente 260-300 mg/m².
14. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el taxano es paclitaxel.
- 30 15. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde las nanopartículas en la composición tienen un diámetro medio no mayor de aproximadamente 200 nm, preferiblemente menor de aproximadamente 200 nm.
16. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el taxano en las nanopartículas está recubierto con albúmina.
- 35

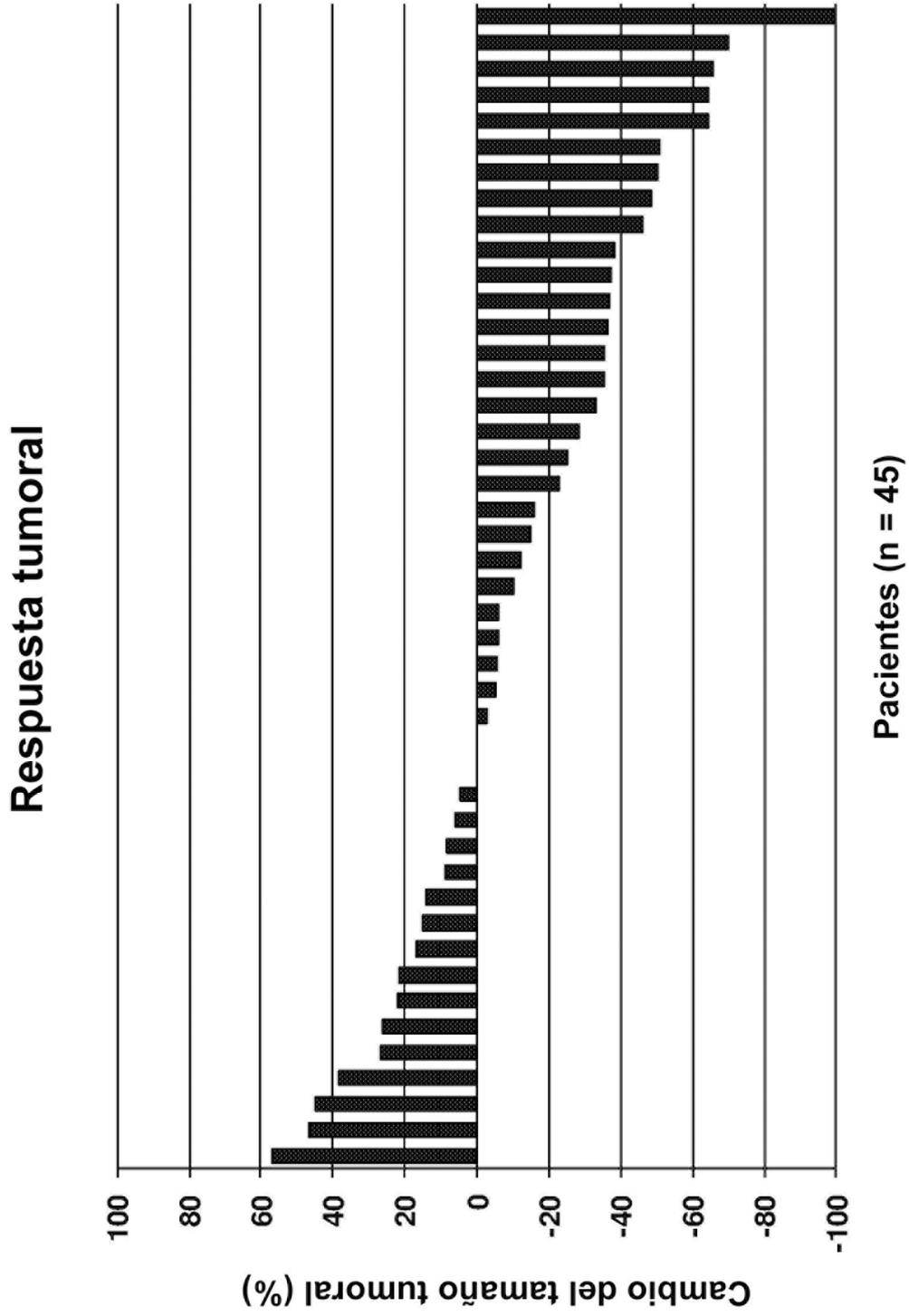


Figura 1

PFS de Kaplan Meier

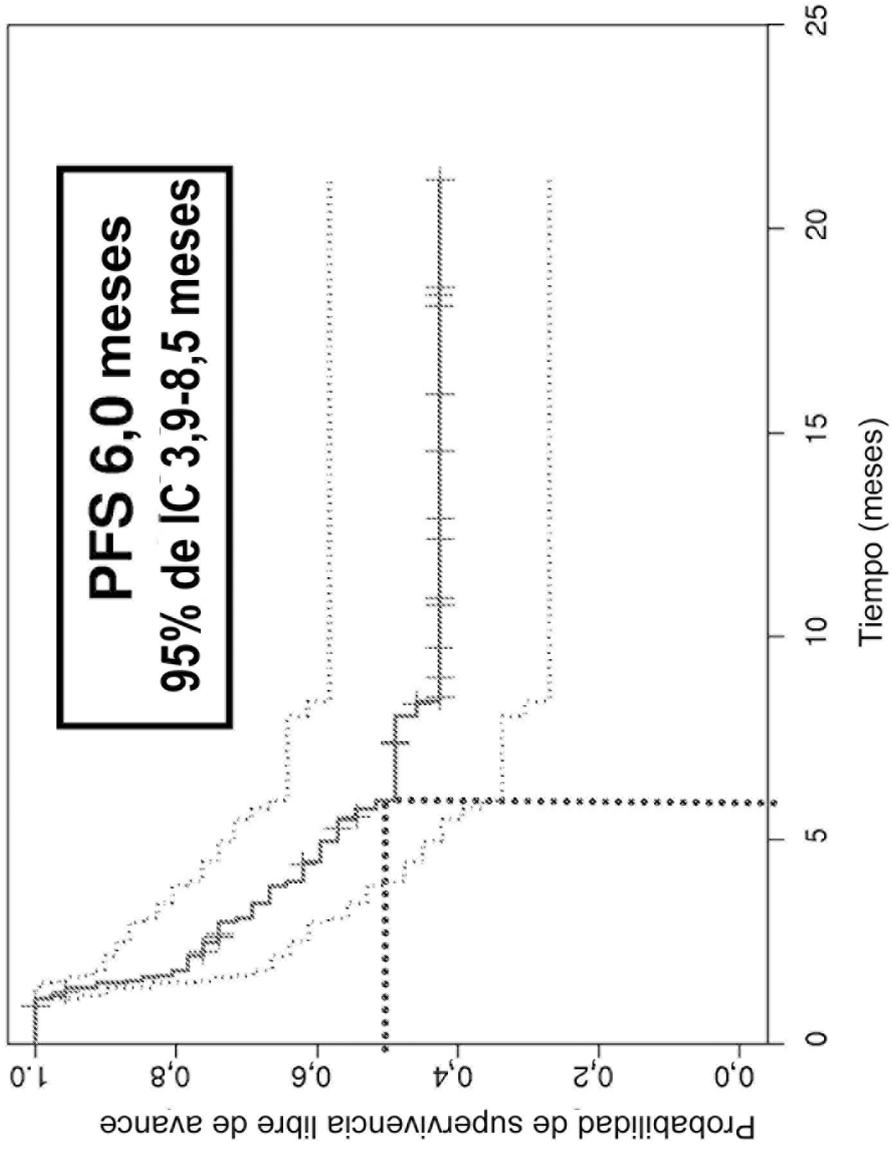


Figura 2

Supervivencia general de Kaplan Meier

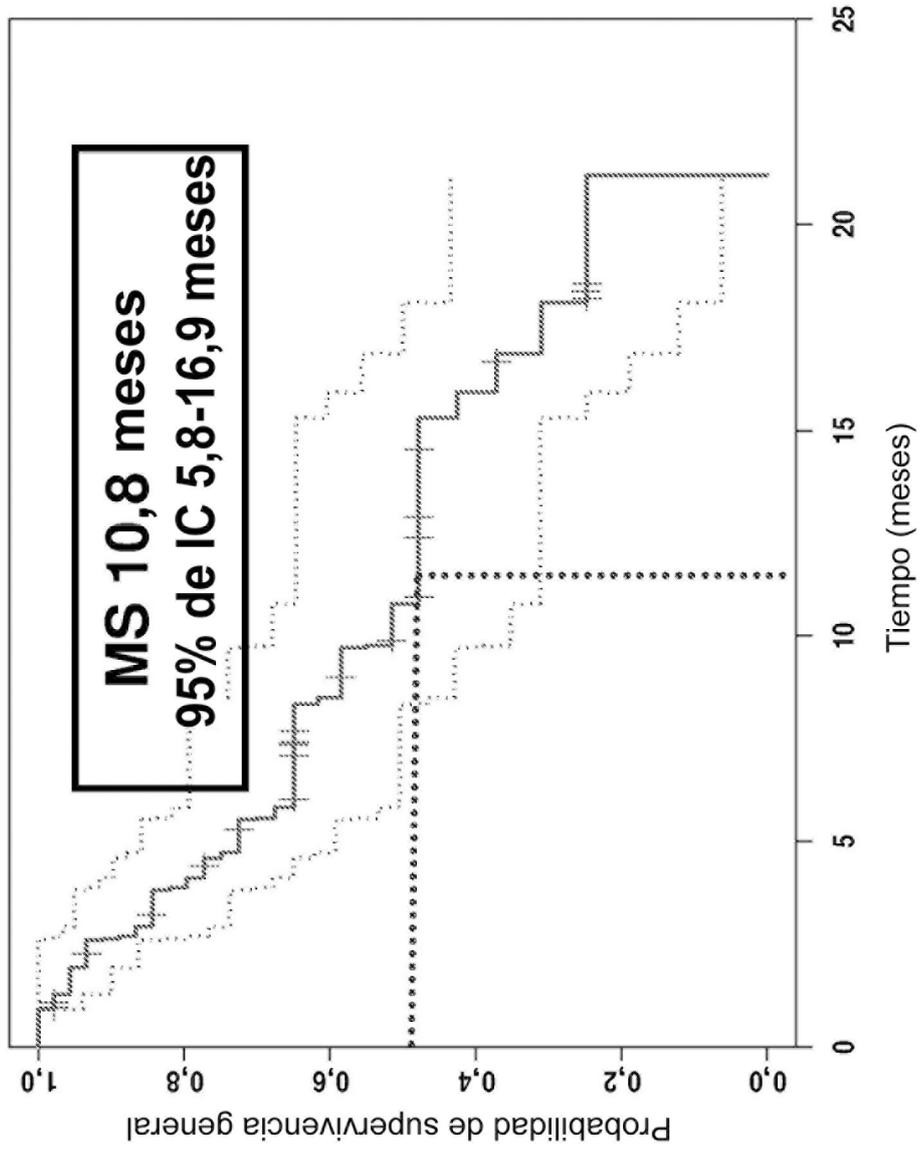


Figura 3

OS que afecta a los factores pronósticos

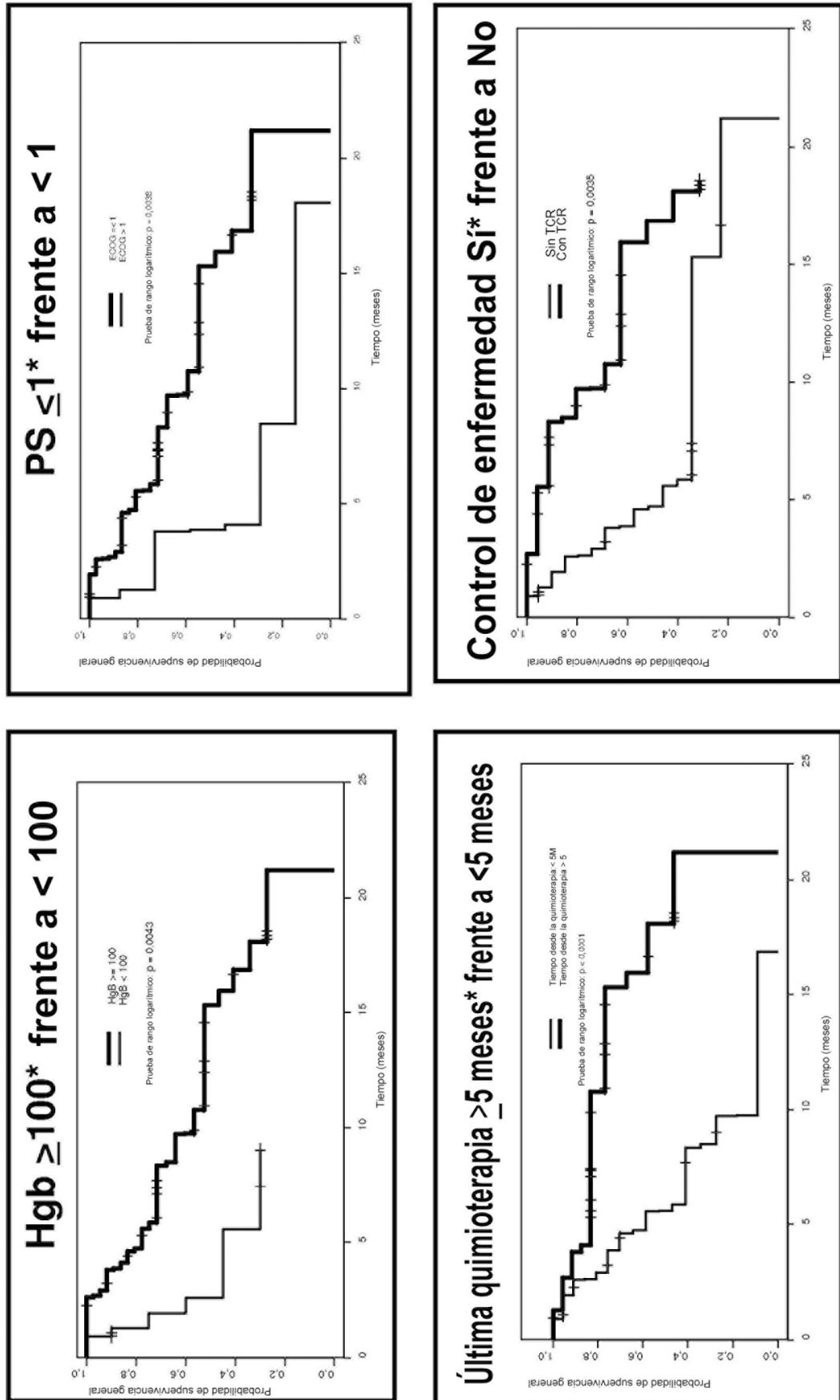


Figura 4