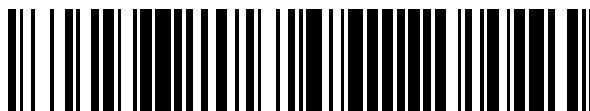


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 837**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

A61K 31/7064 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

B82Y 5/00 (2011.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 47/42 (2007.01)

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2009 PCT/US2009/067766**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2010 WO10068925**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2009 E 09832656 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2367425**

54 Título: **Terapia de combinación que incluye un taxano y un agente terapéutico adicional**

30 Prioridad:

11.12.2008 US 201624 P

14.05.2009 US 178430 P

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

22.05.2018

73 Titular/es:

ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC (100.0%)

**86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901, US**

72 Inventor/es:

**TRIEU, VUONG;
D'CRUZ, OSMOND y
DESAI, NEIL, P.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 668 837 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

Terapia de combinación que incluye un taxano y un agente terapéutico adicional

Solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica beneficio de prioridad sobre las solicitudes provisionales 61/201.624, presentada el 11 de diciembre, 2008 y 61/178.430, presentada el 14 de mayo, 2009.

Campo técnico

10 La presente invención se refiere a composiciones para uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas que comprende la administración de una combinación de un taxano y al menos otro agente terapéutico útil en el tratamiento de enfermedades proliferativas. En particular, la invención se refiere al uso de nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tales como Abraxane®) en combinación con otros agentes o radiación, que pueden usarse para el tratamiento del cáncer.

Antecedentes

15 La falta de respuesta de un número significativo de tumores a terapia con fármacos y/o radiación es un problema serio en el tratamiento del cáncer. De hecho, esta es una de las razones principales por las que muchas de las formas más prevalentes del cáncer humano todavía se resisten a la intervención quimioterapéutica efectiva, a pesar de determinados avances en el campo de la quimioterapia.

20 El cáncer se trata actualmente principalmente con una o una combinación de tres tipos de terapias: cirugía, radiación y quimioterapia. La cirugía es una estrategia tradicional en la que todo o parte de un tumor se retira del cuerpo. La cirugía generalmente solo es efectiva para tratar los estadios tempranos del cáncer. Aunque la cirugía es algunas veces efectiva para retirar tumores localizados en determinados sitios, por ejemplo, en la mama, colon y piel, no puede usarse en el tratamiento de tumores localizados en otras áreas, inaccesibles para los cirujanos, ni en el tratamiento de afecciones neoplásicas diseminadas tales como leucemia. Para más del 50 % de los individuos con cáncer, en el momento en el que son diagnosticados, ya no son candidatos para un tratamiento quirúrgico efectivo. Los procedimientos quirúrgicos pueden incrementar las metástasis tumorales a través de la circulación sanguínea durante la cirugía. La mayor parte de los individuos con cáncer no mueren del cáncer en el momento del diagnóstico o cirugía, sino que mueren de las metástasis y la recurrencia del cáncer.

30 Otras terapias también son frecuentemente inefectivas. La terapia con radiación solo es efectiva para individuos que presentan una enfermedad clínicamente localizada en los estadios tempranos e intermedios del cáncer y no es efectiva para los estadios tardíos del cáncer con metástasis. La radiación se aplica generalmente en un área definida del cuerpo del sujeto que contiene tejido proliferativo anormal, con el fin de maximizar la dosis absorbida por el tejido anormal y minimizar la dosis absorbida por el tejido normal cercano. Sin embargo, es difícil (si no es imposible) administrar selectivamente radiación terapéutica al tejido anormal. Así, el tejido normal próximo al tejido anormal también está expuesto a dosis potencialmente dañinas de radiación a lo largo del curso del tratamiento. También hay algunos tratamientos que requieren la exposición del cuerpo completo del sujeto a la radiación, en un procedimiento denominado "irradiación de cuerpo completo", o "TBI." La eficacia de las técnicas radioterapéuticas para destruir las células proliferativas anormales se compensa, por lo tanto, por los efectos citotóxicos asociados sobre las células normales cercanas. Debido a esto, las técnicas de radioterapia tienen un índice terapéutico inherentemente estrecho que da como resultado un tratamiento inadecuado de la mayor parte de los tumores. Incluso las mejores técnicas radioterapéuticas pueden dar como resultado una reducción incompleta del tumor, recurrencia tumoral, carga tumoral incrementada e inducción de tumores resistentes a la radiación.

45 La quimioterapia implica la disrupción de la replicación celular o metabolismo celular. La quimioterapia puede ser efectiva, pero hay varios efectos secundarios graves, p. ej., vómitos, células sanguíneas blancas bajas (WBC), pérdida de pelo, pérdida de peso y otros efectos tóxicos. Debido a los efectos secundarios extremadamente tóxicos, muchos individuos con cáncer no pueden finalizar con éxito un régimen completo de quimioterapia. Los efectos secundarios inducidos por la quimioterapia impactan significativamente en la calidad de vida del individuo y pueden influir dramáticamente en el seguimiento del tratamiento por parte del individuo. Adicionalmente, los efectos secundarios adversos asociados con otros agentes son generalmente la toxicidad limitante de la dosis (DLT) en la administración de estos fármacos. Por ejemplo, la mucositis es una de las principales toxicidades limitantes de la dosis para varios agentes anticancerosos, incluyendo los agentes citotóxicos antimetabolitos 5-FU, metotrexato y los antibióticos antitumorales, tales como doxorubicina. Muchos de estos efectos secundarios inducidos por la quimioterapia, si son graves, pueden dar lugar a la hospitalización o requerir tratamiento con analgésicos para el tratamiento del dolor. Algunos individuos con cáncer mueren por la quimioterapia debido a una baja tolerancia a la quimioterapia. Los efectos secundarios extremos de los fármacos anticancerosos están causados por la baja especificidad para la diana de dichos fármacos. Los fármacos circulan a través de la mayor parte de los órganos normales de los individuos, así como de los tumores diana pretendidos. La baja especificidad para la diana que causa los efectos secundarios también disminuye la eficacia de la quimioterapia porque solo una fracción de los fármacos está dirigida correctamente. La eficacia de la quimioterapia se disminuye adicionalmente por la baja retención de los fármacos anticancerosos en los tumores diana.

Debido a la gravedad y amplitud del neoplasma, tumor y cáncer, existe una gran necesidad de tratamientos efectivos para dichas enfermedades o trastornos que superen los inconvenientes del tratamiento con cirugía, quimioterapia y radiación.

5 Se ha mostrado que el paclitaxel tiene efectos antineoplásicos y anticancerosos significativos en cáncer de ovario refractario a fármacos y ha mostrado una actividad antitumoral excelente en una amplia variedad de modelos tumorales y también inhibe la angiogénesis cuando se usa a dosis muy bajas (Grant et al., Int. J. Cancer, 2003). La baja solubilidad acuosa del paclitaxel, sin embargo, presenta un problema para la administración a seres humanos. De hecho, la administración de fármacos que son inherentemente insolubles o poco solubles en un medio acuoso puede dificultarse seriamente si la administración oral no es efectiva. De acuerdo con esto, las formulaciones de paclitaxel usadas actualmente (p. ej., Taxol®) requieren un Cremophor® para solubilizar el fármaco. La presencia de Cremophor® en esta formulación se ha ligado a reacciones de hipersensibilidad graves en animales (Lorenz et al., Agents Actions 7:63-67 (1987)) y seres humanos (Weiss et al., J. Clin. Oncol. 8:1263-68 (1990)) y, consecuentemente, requiere la premedicación de los individuos con corticosteroides (dexametasona) y antihistamínicos. También se ha reportado que las concentraciones clínicamente relevantes del vehículo de la formulación Cremophor® EL en Taxol® anulan la actividad antiangiogénica del paclitaxel, lo que sugiere que puede ser necesario que este agente u otros fármacos anticancerosos formulados en Cremophor® EL se usen a dosis mucho más altas que las anticipadas para conseguir quimioterapia metronómica efectiva (Ng et al., Cancer Res., 64:821-824 (2004)). Así, puede estar comprometida la ventaja de la ausencia de efectos secundarios indeseables asociados con regímenes de baja dosis de paclitaxel frente a la quimioterapia MTD convencional. Véase también la Pub. de Patente U.S. No. 2004/0143004; WO00/64437.

Se ha encontrado que las composiciones de nanopartículas de un taxano (tal como paclitaxel unido a albúmina (*nab*-paclitaxel o Abraxane®)) tienen toxicidades significativamente menores que otros taxanos como Taxol® y Taxotere® con resultados significativamente mejorados tanto en seguridad como en eficacia.

25 Se ha encontrado que la quimioterapia de combinación, p. ej., combinando uno o más de otros agentes u otros modos de tratamiento, p. ej., combinando, por ejemplo, quimioterapia con radiación o cirugía y quimioterapia, es más exitosa que los quimioterapéuticos de agente único o modos individuales de tratamiento, respectivamente.

Otras referencias incluyen la Pub. U.S. No. 2006/0013819; Pub. U.S. No. 2006/0003931; 20060263434 y las Solicitudes PCT Nos. WO05/117986; WO05/117978; WO05/000900, WO06/089290, WO08/057562, WO2009126938A1, WO2009126401A1, WO2009126175A1.

30 Son necesarios tratamientos más efectivos para las enfermedades proliferativas, especialmente para el cáncer.

Resumen breve de la invención

La invención proporciona una terapia de combinación para uso en métodos para tratar una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina) y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria. Según la invención y para el propósito de esta solicitud, dicho agente es un agente seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Akt, inhibidor de bcl-2, inhibidor de bcl-xl e inhibidor tanto de bcl-2 como de bcl-xl. En algunas realizaciones, la invención se refiere al tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®) y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria. En algunas realizaciones, el agente afecta la ruta de señalización que implica bcl-2. En algunas realizaciones, el agente inhibe la respuesta de prosupervivencia y/o inflamatoria mediada por taxano. En algunas realizaciones, el agente suprime o reduce la respuesta de estrés incitada por taxano. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es resistente al tratamiento con taxano cuando se administra solo.

En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas (también referida como "composición de nanopartículas") y el otro agente se administran simultáneamente, bien en la misma composición o en composiciones separadas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el otro agente se administran secuencialmente, es decir, la composición de nanopartículas se administra bien antes de o después de la administración del otro agente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra antes de la administración del otro agente.

En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el otro agente son concurrentes, es decir, el periodo de administración de la composición de nanopartículas y el del otro agente se superponen entre sí. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra durante al menos un ciclo (por ejemplo, al menos cualquiera de 2, 3 o 4 ciclos) antes de la administración del otro agente. En algunas realizaciones, el otro agente se administra durante al menos cualquiera de una, dos, tres o cuatro semanas después de la terminación de la composición de nanopartículas.

En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas y del otro agente no son concurrentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas se termina antes de que se administre el otro agente. En algunas realizaciones, la administración del otro agente se termina antes de que se administre la composición de nanopartículas.

- 5 En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor de Akt, incluyendo, por ejemplo, perifosina, GSK690693, fosfato de triciribina monohidrato, API-2/TCN, XL418 y erlotinib (Tarceva®). En algunas realizaciones, el agente es perifosina. En algunas realizaciones, el agente está en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de Akt mediada por taxano *in vivo*.

- 10 Por ejemplo, en algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína vehicular (tal como albúmina) y b) una cantidad efectiva de una perifosina. En algunas realizaciones, la perifosina está en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de Akt mediada por taxano *in vivo*. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína vehicular (tal como albúmina) y b) una cantidad efectiva de un ertolinib. En algunas realizaciones, el erlotinib está en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de Akt mediada por taxano *in vivo*.

- 20 En la presente memoria se describe además un inhibidor de la quinasa MAP, incluyendo, por ejemplo, SL327, U0126, SP600125, PD98059, SB203580, SB202190, Arctigenina, PD198306, PD254552, PD318894 y PD320125-2. El inhibidor puede estar en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de la quinasa MAP mediada por taxano *in vivo*.

En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor de bcl-2, incluyendo, por ejemplo, HA 14-1, Obatoclox, ABT-737 y ABT263. Otros agentes que inhiben bcl-2 se describen en US20090099072, WO06082304A2 y US7459434.

- 25 Por ejemplo, en algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular y b) una cantidad efectiva de una molécula pequeña que inhibe la actividad de bcl-2. En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina (tal como Abraxane®) y b) una cantidad efectiva de una molécula pequeña que inhibe la actividad de bcl-2.

- 30 En algunas realizaciones, el agente está en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de bcl-2 mediada por taxano *in vivo*. En algunas realizaciones, el otro agente es un oligonucleótido antisentido que inhibe la expresión de bcl-2. En algunas realizaciones, el oligonucleótido antisentido es un oligodesoxinucleótido antisentido. En algunas realizaciones, el oligonucleótido antisentido es un oligodesoxirribonucleótido antisentido. En algunas realizaciones, el otro agente es oblimersen. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo, melanoma, p. ej., melanoma avanzado) en un individuo comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®) y b) un oligonucleótido antisentido que inhibe la expresión de bcl-2. En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo, melanoma, p. ej., melanoma avanzado) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®) y b) oblimersen.

En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor de bcl-xL. En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor tanto de bcl-2 como de bcl-xL.

- 45 En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al individuo un agente alquilante, tal como temozolomida. Así, por ejemplo, en algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo, melanoma, p. ej., melanoma avanzado) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®) y b) un oligonucleótido antisentido que inhibe la expresión de bcl-2 (tal como oblimersen) y c) un agente alquilante (tal como temozolomida). En algunas realizaciones, el método para tratar melanoma (tal como melanoma avanzado) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de oblimersen y c) una cantidad efectiva de temozolomida. En algunas realizaciones, el individuo tiene LDH normal.

- 55 En la presente memoria se describe además un inhibidor de IL-6, incluyendo, por ejemplo, Tocilizumab, Am-80, proteína de fusión del receptor de IL-6, Gp130, SAMURAI. El inhibidor puede estar en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de IL-6 mediada por taxano *in vivo*.

En la presente memoria se describe además un inhibidor de IL-8, incluyendo, por ejemplo, IL-8INH, [Ala-IL-8]77, REPARIXIN, Ascidian Lissoclinum sp, disulfóxido de lissoclinum. El inhibidor puede estar en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de IL-8 mediada por taxano *in vivo*.

5 En la presente memoria se describe además un inhibidor de TNF- α , incluyendo, por ejemplo, Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Infliximab e inhibidor de TNF. El inhibidor puede estar en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de TNF- α mediada por taxano *in vivo*.

10 En la presente memoria se describe además un inhibidor de NF- κ B (tal como un inhibidor de la fosforilación de p65 de NF- κ B). El inhibidor puede estar en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de NF- κ B mediada por taxano (tal como un inhibidor de la fosforilación de p65 de NF- κ B) *in vivo*. Los inhibidores de NF- κ B pueden encontrarse, por ejemplo, en <http://people.bu.edu/gilmore/nf-kb/inhibitors/index.html>, incorporado en la presente memoria en su totalidad.

En la presente memoria se describe además un inhibidor de p50 (tal como un inhibidor de la fosforilación de p50). El inhibidor puede estar en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de p50 mediada por taxano (tal como la fosforilación de p50) *in vivo*.

15 En la presente memoria se describe además un inhibidor de p42/44 (tal como un inhibidor de la fosforilación de p42/44), incluyendo, por ejemplo, PD98059, U0126. El inhibidor puede estar en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de p42/44 mediada por taxano (tal como la fosforilación de p42/44) *in vivo*.

20 Los métodos de la invención comprenden generalmente la administración de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina. En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición descrita en la presente memoria tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm, incluyendo, por ejemplo, no mayor de aproximadamente uno cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 50 % (por ejemplo, al menos aproximadamente uno cualquiera de 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 %) de todas las nanopartículas en la composición tienen un diámetro no mayor de aproximadamente 200 nm, incluyendo, por ejemplo, no mayor de aproximadamente uno cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 50 % (por ejemplo, al menos uno cualquiera de 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 %) de todas las nanopartículas en la composición se encuentran en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 400, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 200 nm, aproximadamente 30 a aproximadamente 180 nm y uno cualquiera de aproximadamente 40 a aproximadamente 150, aproximadamente 50 a aproximadamente 120 y aproximadamente 60 a aproximadamente 100 nm.

35 En algunas realizaciones, la proteína vehicular tiene grupos sulfhidrilo que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 5 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente uno cualquiera de 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %) de la proteína vehicular en la parte de nanopartículas de la composición están entrecruzado (por ejemplo, entrecruzado a través de uno o más enlaces disulfuro).

40 En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden el taxano (tal como paclitaxel) recubierto con una proteína vehicular, tal como albúmina (p. ej., albúmina de suero humano). En algunas realizaciones, la composición comprende taxano tanto en forma de nanopartícula como de no nanopartícula, en el que al menos aproximadamente uno cualquiera de 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % del taxano en la composición está en forma de nanopartícula. En algunas realizaciones, el taxano en las nanopartículas constituye más de aproximadamente uno cualquiera de 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de las nanopartículas en peso. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen una matriz no polimérica. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden un núcleo de taxano que carece sustancialmente de materiales poliméricos (tal como matriz polimérica).

45 En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas carece sustancialmente (tal como carece) de tensioactivos (tales como Cremophor®, Tween 80 u otros disolventes orgánicos usados para la administración de taxanos). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas contiene menos de aproximadamente uno cualquiera de 20 %, 15 %, 10 %, 7,5 %, 5 %, 2,5 % o 1 % de disolvente orgánico. En algunas realizaciones, la relación en peso de proteína vehicular (tal como albúmina) 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 proteína vehicular (tal como albúmina) y taxano en la composición se encuentra en el intervalo de uno cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 13:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de proteína vehicular y taxano en la parte de nanopartículas de la composición es aproximadamente uno cualquiera de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15 o menos.

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

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas es Abraxane®. Las composiciones de nanopartículas que comprenden otros taxanos (tales como docetaxel y ortataxel) también pueden comprender una o más de las características anteriores.

También se describen kits y composiciones útiles para los métodos descritos en la presente memoria.

5 La composición para uso de la presente solicitud es útil para el tratamiento de varias enfermedades incluyendo, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón (tal como cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer colorrectal, leucemia y mieloma múltiple.

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

Breve descripción de las figuras

15 La Figura 1 muestra señales de prosupervivencia incrementadas en respuesta a un bajo nivel de Abraxane® en células MDAMB-231. Señal incrementada indicada por *. Los niveles de β -actina se usaron como un control de carga.

La Figura 2 muestra la secreción incrementada de VEGF en respuesta a un bajo nivel de Abraxane® en células MDA-MB-231 según se mide por ELISA.

20 La Figura 3 muestra la secreción incrementada de proteínas inflamatorias en células MDA-MB-231 en respuesta a un bajo nivel de Abraxane®. A. Secreción incrementada de IL-6 e IL-8; B. Secreción incrementada de TNF- α .

La Figura 4 muestra la regulación al alza de señales de prosupervivencia *in vivo* en los tumores de mama MDA-MB-231 remanentes que sobrevivieron al tratamiento con Abraxane®. Señal incrementada indicada por *. Los niveles de β -actina se usaron como un control de carga.

25 La Figura 5 muestra la expresión incrementada de bcl-2 *in vivo* en los tumores de mama MDA-MB-231 supervivientes después del tratamiento con Abraxane®. Los animales se sacrificaron en los días indicados después del tratamiento y las secciones tumorales se tiñeron para detectar la expresión de bcl-2.

30 La Figura 6A muestra transferencias Western de lisados de células 231-Luc⁺ tratadas con un *nab*-paclitaxel (0-30 nM) durante 8 (izquierda), 24 (centro) y 48 (derecha) horas. Los lisados de células 231-Luc⁺ control y tratadas se analizaron por transferencia Western para detectar cambios en las formas fosforiladas y no fosforiladas de NF- κ B p50, NF- κ B p65, Erk p44/42, Akt y Bcl-xL no modificado. La β -actina sirvió como un control de carga. Los asteriscos representan dianas con cambios significativos en respuesta al tratamiento con *nab*-paclitaxel.

35 Las Figuras 6B y 6C muestran la producción de citoquinas inflamatorias (IL-6 e IL-8 en la Figura 6B y TNF- α en la Figura 6C) por células 231-Luc⁺ tratadas durante 72 horas con *nab*-paclitaxel (0-30 nM) determinada en el medio condicionado por el ensayo Luminex. Los datos se presentan como la concentración media de citoquina normalizada respecto al número de células tumorales viables que se obtiene de dos experimentos independientes \pm SE.

La Figura 7A muestra transferencias Western de lisados mixtos de tumores recogidos en los días 3, 5 y 8. Se analizaron los análisis por transferencia Western de la expresión de las formas fosforiladas y no fosforiladas de NF- κ B p50, p44/42, Akt y Bcl-2 y Bcl-xL no modificados. Se usó β -actina como un control de carga.

40 La Figura 7B muestra secciones tumorales de ratones tratados con *nab*-paclitaxel durante 3, 5 y 8 días teñidas con anticuerpos frente a proteínas prosupervivencia, Bcl-2 (fila superior) y Bcl-xL (fila inferior). Todas las imágenes se adquirieron a un aumento de 200X de los márgenes del tumor.

Descripción detallada de la invención

45 La presente invención proporciona una terapia de combinación que comprende una primera terapia que comprende la administración de nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina) conjuntamente con un segundo agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria, para uso en un método para tratar una enfermedad proliferativa.

50 La presente invención se basa en el descubrimiento de que el paclitaxel en una formulación de nanopartículas, específicamente, Abraxane® (o *nab*-paclitaxel) incita una regulación al alza de señales de prosupervivencia e inflamatorias tales como Akt, VEGF-A, bcl-2, bcl-xL, IL-6, IL-8, TNF- α , así como NF- κ B p65, p50 y p42/44 quinasas fosforilados. Establecemos la hipótesis de que la terapia de combinación de una composición de nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como Abraxane®) con inhibidores de señales de prosupervivencia e inflamatorias mejoraría significativamente la eficacia de las formas de nanopartículas de la terapia basada en taxano contrarrestando las respuestas de estrés en las células tumorales sin terapia.

La presente solicitud proporciona así una terapia de combinación. Un experto en la técnica debe entender que los métodos de la terapia de combinación descritos en la presente memoria requieren que un agente o composición se administre conjuntamente con otro agente. "Conjuntamente 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, "conjuntamente 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.

Los métodos descritos en la presente memoria son útiles generalmente para el tratamiento de enfermedades, particularmente enfermedades proliferativas. Tal y como se usa en la presente memoria, "tratamiento" es una estrategia para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no están limitados a, uno cualquiera o más de: alivio de uno o más síntomas, disminución del grado de la enfermedad, prevención o retraso de la diseminación (p. ej., metástasis, por ejemplo, metástasis en el pulmón o en el nódulo linfático) de la enfermedad, prevención o retraso de la recurrencia de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora del estado de la enfermedad y remisión (ya sea parcial o total). También se engloba en "tratamiento" una reducción de la consecuencia patológica de una enfermedad proliferativa. Los métodos de la invención contemplan uno cualquiera o más de estos aspectos del tratamiento.

Tal y como se usa en la presente memoria, una "enfermedad proliferativa" se define como una enfermedad tumoral (incluyendo benigna o cancerosa) y/o cualesquiera metástasis, en donde el tumor o las metástasis están localizadas, más específicamente, un tumor seleccionado del grupo que comprende uno o más de (y, en algunas realizaciones, seleccionado del grupo que consiste en) cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, neuroblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón (tal como cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer colorrectal, leucemia y mieloma múltiple. En un sentido más amplio de la invención, una enfermedad proliferativa puede seleccionarse adicionalmente de afecciones hiperproliferativas tales como hiperplasias, fibrosis (especialmente pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tales como fibrosis renal), angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis y proliferación de músculo liso en los vasos sanguíneos, tal como estenosis o restenosis después de angioplastia. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es cáncer. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es una enfermedad no cancerosa. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un tumor benigno o maligno. Cuando se mencionan anteriormente o posteriormente en la presente memoria un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma o un cáncer, también se implican alternativamente o adicionalmente las metástasis en el órgano o tejido original y/o en cualquier otra localización, ya sea la localización del tumor y/o metástasis de éste.

El término "cantidad efectiva", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad de un compuesto o composición suficiente para tratar un trastorno, afección o enfermedad específica tal como mejorar, paliar, disminuir y/o retrasar uno o más de sus síntomas. En referencia a los cánceres u otra proliferación celular no deseada, una cantidad efectiva comprende una cantidad suficiente para causar que un tumor se encoja y/o para disminuir la velocidad de crecimiento del tumor (tal como para suprimir el crecimiento tumoral) o para prevenir o retrasar otra proliferación celular no deseada. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para retrasar el desarrollo. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para prevenir o retrasar la recurrencia. Una cantidad efectiva puede administrarse en una o más administraciones. En el caso del cáncer, la cantidad efectiva del fármaco o composición puede: (i) reducir el número de células cancerosas; (ii) reducir el tamaño tumoral; (iii) inhibir, retardar, ralentizar en algún grado y, preferiblemente, parar la infiltración de las células cancerosas en órganos periféricos; (iv) inhibir (es decir, ralentizar en algún grado y, preferiblemente, parar) la metástasis tumoral; (v) inhibir el crecimiento tumoral; (vi) prevenir o retrasar la aparición y/o recurrencia del tumor; y/o (vii) aliviar en algún grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer.

En algunas realizaciones, la invención se refiere al tratamiento de un tumor primario. En algunas realizaciones, se refiere al tratamiento de cáncer metastásico (esto es, cáncer que se ha metastatizado desde el tumor primario). En algunas realizaciones, se refiere al tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) (y en un aspecto más amplio al método de tratamiento de una enfermedad proliferativa) en estadio(s) avanzado(s). En algunas realizaciones, se refiere al tratamiento de cáncer de mama (que puede ser positivo para HER2 o negativo para HER2), incluyendo, por ejemplo, cáncer de mama avanzado, cáncer de mama en estadio IV, cáncer de mama avanzado localmente y cáncer de mama metastásico. En algunas realizaciones, se refiere al tratamiento de cáncer de pulmón, incluyendo, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, tal como NSCLC avanzado), cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, tal como SCLC avanzado) y malignidad tumoral sólida avanzada en el pulmón. En algunas realizaciones, se refiere al tratamiento de cualquiera de cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, malignidades gástricas, melanoma (incluyendo melanoma metastásico y melanoma maligno), cáncer colorrectal, cáncer pancreático y tumores sólidos (tales como tumores sólidos avanzados). En algunas realizaciones, se refiere al tratamiento de una enfermedad que es refractaria al tratamiento con un taxano cuando se administra solo. En algunas realizaciones, se refiere a la reducción de la proliferación celular y/o la migración celular. En algunas realizaciones, se refiere al tratamiento de cualquiera de las siguientes enfermedades:

restenosis, estenosis, fibrosis, angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis y proliferación de células del músculo liso. La presente invención también se refiere al retraso del desarrollo de cualquiera de las enfermedades proliferativas descritas en la presente memoria.

5 El término "individuo" es un mamífero, incluyendo seres humanos. Un individuo incluye, pero no está limitado a, ser humano, bovino, caballo, felino, canino, roedor o primate. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano. El individuo (tal como un ser humano) puede tener una enfermedad avanzada o una enfermedad de grado menor, tal como carga tumoral baja. En algunas realizaciones, el individuo está en un estadio temprano de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer). En algunas realizaciones, el individuo está en un estadio avanzado de una enfermedad proliferativa (tal como un cáncer avanzado). En algunas realizaciones, el individuo es positivo para
10 HER2. En algunas realizaciones, el individuo es negativo para HER2.

Los métodos pueden llevarse a la práctica en un entorno adyuvante. "Entorno adyuvante" se refiere a un entorno clínico en el que un individuo ha tenido un historial de una enfermedad proliferativa, particularmente cáncer, y generalmente (pero no necesariamente) ha respondido a la terapia, que incluye, pero no está limitada a, cirugía (tal como extirpación quirúrgica), radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, debido a su historial de la enfermedad proliferativa (tal como cáncer), se considera que estos individuos presentan riesgo de desarrollar la enfermedad. El tratamiento o administración en el "entorno adyuvante" se refiere a un modo subsiguiente de tratamiento. El grado del riesgo (es decir, cuando se considera que un individuo en el entorno adyuvante presenta "riesgo alto" o "riesgo bajo") depende de varios factores, lo más habitualmente el grado de la enfermedad cuando se trató en primer lugar. Los métodos proporcionados en la presente memoria también pueden llevarse a la práctica en un entorno
15 neoadyuvante, es decir, el método puede llevarse a cabo antes de la terapia primaria/definitiva. En algunas realizaciones, el individuo se ha tratado previamente. En algunas realizaciones, el individuo no se ha tratado previamente. En algunas realizaciones, el tratamiento es una terapia de primera línea.

Se entiende que el aspecto y realizaciones de la invención descritos en la presente memoria incluyen "que consiste" y/o "que consiste esencialmente en" aspectos y realizaciones.

25 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".

Tal y como se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un," "o" y "el" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Se entiende que los aspectos y variaciones de la invención descritos en la presente memoria incluyen "que consiste" y/o "que consiste
30 esencialmente en" aspectos y variaciones.

Métodos de la terapia de combinación

La presente invención se refiere al tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria. La presente invención se refiere al tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria, en el que el otro agente está una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de la señal de prosupervivencia y/o inflamatoria mediada por taxano. En algunas realizaciones, el taxano es cualquiera de (y, en algunas realizaciones, que consiste esencialmente en) paclitaxel, docetaxel y ortataxel. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende Abraxane®. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón (tal como cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer colorrectal, leucemia y mieloma múltiple.
45

En algunas realizaciones, la invención se refiere al tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria, en el que la composición de nanopartículas y el otro agente se administran concurrentemente. En algunas realizaciones, las administraciones de la composición de nanopartículas y del otro agente se inician a aproximadamente el mismo tiempo (por ejemplo, en uno cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días). En algunas realizaciones, las administraciones de la composición de nanopartículas y del otro agente se terminan a aproximadamente el mismo tiempo (por ejemplo, en uno cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días). En algunas realizaciones, la administración del otro agente continúa (por ejemplo, durante aproximadamente uno cualquiera de 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses) después de la terminación de la administración de la composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, la administración del otro agente se inicia después (por ejemplo, después de aproximadamente uno cualquiera de 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6,
50
55

7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses) del inicio de la administración de la composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, las administraciones de la composición de nanopartículas y del otro agente se inician y terminan a aproximadamente el mismo tiempo. En algunas realizaciones, las administraciones de la composición de nanopartículas y del otro agente se inician a aproximadamente el mismo tiempo y la administración del otro agente continúa (por ejemplo, durante aproximadamente uno cualquiera de 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses) después de la terminación de la administración de la composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas y del otro agente se paran a aproximadamente el mismo tiempo y la administración del otro agente se inicia después (por ejemplo, después de aproximadamente uno cualquiera de 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses) del inicio de la administración de la composición de nanopartículas.

En algunas realizaciones, el taxano es cualquiera de (y, en algunas realizaciones, que consiste esencialmente en) paclitaxel, docetaxel y ortataxel. En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas realizaciones, el taxano es docetaxel. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas comprende Abraxane®. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas es Abraxane®.

Así, por ejemplo, en algunas realizaciones, la invención se refiere al tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) recubierto con una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen un tamaño promedio de 20-400 nm, tal como 40-200 nm. En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de Abraxane®; y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas (tal como Abraxane®) y el otro agente se administran concurrentemente. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón (tal como cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer colorrectal, leucemia y mieloma múltiple.

En algunas realizaciones, el otro agente afecta la ruta de señalización que implica Akt. En algunas realizaciones, el agente afecta la ruta de señalización que implica bcl-2 y/o bcl-xL. En algunas realizaciones, el agente inhibe la respuesta de prosupervivencia y/o inflamatoria mediada por taxano.

Los otros agentes descritos en la presente memoria pueden ser agentes en sí mismos, sales farmacéuticamente aceptables de estos y ésteres farmacéuticamente aceptables de estos, así como estereoisómeros, enantiómeros, mezclas racémicas y semejantes. El otro agente o agentes como se describe pueden administrarse también como una composición farmacéutica que contiene el o los agentes, en el que la composición farmacéutica comprende un vehículo transportador farmacéuticamente aceptable o semejantes.

La referencia a un agente en la presente memoria se aplica al otro agente o sus derivados y, de acuerdo con esto, la invención contempla e incluye cualquiera de estas realizaciones (agente; agente o derivado(s)). "Derivados" o "análogos" de un agente u otro resto químico incluyen, pero no están limitados a, compuestos que son estructuralmente similares al otro agente o resto o que están en la misma clase química general que el otro agente o resto. En algunas realizaciones, el derivado o análogo del otro agente o resto retiene una propiedad química y/o física similar (incluyendo, por ejemplo, funcionalidad) del otro agente o resto.

Así, en algunas realizaciones, la invención se refiere al tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (p. ej., albúmina) y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que afecta la ruta PI3K/Akt y/o la ruta AMPc/AMPK. Como estas rutas están interrelacionadas, un agente que afecta una ruta de señalización afecta frecuentemente la otra ruta (bien directamente o indirectamente).

En algunas realizaciones, la invención se refiere al tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (p. ej., albúmina) y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe la activación de PI3K/Akt. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es cualquiera de cáncer de mama HER2+, leucemia mielógena crónica CML, cáncer de ovario, cáncer endometrial, sarcoma, SCCHN (carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello) y cáncer de tiroides.

La ruta de señalización PI3K/Akt descrita en la presente memoria incluye cualesquiera miembros o componentes que participan directamente o indirectamente en la cascada de transducción de la señal. Estos incluyen, pero no están limitados a, PI3 quinasa, Akt, mTOR, PDK1, RAPTOR (proteína asociada reguladora si es mTOR), TSC1 (complejo de esclerosis tuberosa 1), TSC2, PTEN (fosfatasa y homólogo de tenesina) y efectores aguas abajo tales como Bax, bcl-2, MDM2, p53, XIAP, S6, GSK-3, IKK, ciclina D, HIF1, HIF2, Glut1, LAT1 y c-Myc. Los componentes de la ruta de señalización PI3/Akt también pueden incluir RHEB, Rictor, S6K, 4EBP1, AMPc, AMPcK, GβL, IRS, PIP2,

PIP3, Rho, Ras, Abl, PKC, eIF4E, PDGFR, VEGFR y VHL. El agente que afecta (tal como inhibe) la ruta de señalización PI3K/Akt puede actuar así a través de la modulación de uno cualquiera o más de estos componentes.

Así, un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, puede comprender administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un agente que inhibe la PI3 quinasa (PI3K). Los inhibidores de PI3K adecuados incluyen, pero no están limitados a, wortmannina y los derivados o análogos de esta; celecoxib y análogos de este, tales como OSU-03012 y OSU-03013; análogos de 3-desoxi-D-mio-inositol, tales como PX-316; análogos de 3'-desoxi-fosfatidil-mio-inositol sustituidos en 2'; derivados heteroarilo fusionados; derivados de 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il); Ly294002; derivados de quinazolina-4-ona, tales como IC486068; derivados de benzo(b)tiofeno sustituidos con 3-(hetero)ariloxi; viridinas, incluyendo viridinas semisintéticas tales como PX-866 (éster (1S, 4E, 10R, 11R, 13S, 14R)-[4-dialilaminometileno-6-hidroxi-1-metoximetil-10,13-dimetil-3,7,17-trioxo-1,3,4,7,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-2-oxa-ciclopenta[a]fenantren-11-ílico del ácido acético); y wortmannina y derivados de esta.

En algunas realizaciones, la invención se refiere al tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un agente que inhibe la quinasa Akt (tal como Akt1, Akt2 y/o Akt3). En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un agente que inhibe (1) el reclutamiento de Akt en la membrana celular; (2) la activación por PDK1 o PDK2, (3) la fosforilación de sustrato; y/o (4) una de las dianas aguas abajo de Akt.

En algunas realizaciones, el otro agente inhibe la fosforilación de S473 de la quinasa Akt humana, pero no T308. En algunas realizaciones, el segundo compuesto inhibe la fosforilación de T308 de la quinasa Akt humana, pero no S473. En algunas realizaciones, el otro agente inhibe la fosforilación tanto de S473 como de T308 de la quinasa Akt. En algunas realizaciones, el otro agente interfiere con la localización en la membrana de la quinasa Akt. Los inhibidores adecuados de la quinasa Akt incluyen, pero no están limitados a, Akt-1-1 (inhibe Akt1), Akt-1-1,2 (inhibe Akt1 y 2), API-59CJ-Ome, compuestos 1-H-imidazo[4,5-c]piridinilo, indol-3-carbinol y derivados de este, perifosina, análogos lipídicos de éter de fosfatidilinositol, tricitribina (TCN o API-2 o identificador NCI: NSC 154020).

En algunas realizaciones, el otro agente es perifosina. Así, por ejemplo, en algunas realizaciones, la invención se refiere al tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de perifosina. En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®); y b) una cantidad efectiva de perifosina. En algunas realizaciones, el taxano está en una cantidad que es efectiva para suprimir la regulación al alza de Akt mediada por taxano. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón (tal como cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer colorrectal, leucemia y mieloma múltiple.

En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de perifosina, en el que la composición de nanopartículas se administra intravenosamente, en el que la perifosina se administra oralmente. En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®); y b) una cantidad efectiva de perifosina. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y la perifosina se administran concurrentemente. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón (tal como cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer colorrectal, leucemia y mieloma múltiple.

En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína vehicular (tal como albúmina), en el que el taxano está en el intervalo de dosificación de aproximadamente 60-300 mg/m²; y b) aproximadamente 10-500 mg/día (incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 20-100, tal como 50 mg/día) o aproximadamente 1-150 mg/kg/día de perifosina. En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®), en el que el taxano

está en el intervalo de dosificación de aproximadamente 60-300 mg/m²; y b) aproximadamente 10-500 mg/día (incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 20-100, tal como 50 mg/día) o aproximadamente 1-150 mg/kg/día de perifosina. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas realizaciones, la perifosina se administra oralmente. En algunas realizaciones, las administraciones de los fármacos son concurrentes. cáncer de mama, cáncer de pulmón (tal como cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer colorrectal, leucemia y mieloma múltiple.

Los métodos descritos en la presente memoria incluyen métodos para administrar perifosina. En algunas realizaciones, el método comprende administrar dos o más composiciones seleccionadas de una composición de nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular, perifosina, y un agente distinto de perifosina. Así, la presente solicitud, en algunas realizaciones, se refiere al tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo además de la composición de nanopartículas, a) una cantidad efectiva de perifosina y b) una cantidad efectiva de un agente distinto de perifosina.

El agente distinto de perifosina, en alguna realización, puede ser un antimetabolito, agente antimetabolito (tal como un análogo de nucleósido, incluyendo, por ejemplo, análogos de purina y análogos de pirimidina). Un "agente antimetabólico" es un agente que es estructuralmente similar a un metabolito, pero que el cuerpo no puede usar de una manera productiva. Muchos agentes antimetabolitos interfieren con la producción de ácidos nucleicos, ARN y ADN. Por ejemplo, el antimetabolito puede ser un análogo de nucleósido, que incluye, pero no está limitado a, azacitidina, azatioprina, capecitabina (Xeloda®), citarabina, cladribina, citosina arabinósido (ara-C, citosar), doxifluridina, fluorouracilo (tal como 5-fluorouracilo), UFT, hidoxiurea, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, tioguanina (tal como 6-tioguanina). Otros antimetabolitos incluyen, por ejemplo, L-asparaginasa (Elspar), decarbazina (DTIC), 2-desoxi-D-glucosa y procarbazona (matulano). En algunas realizaciones, el análogo de nucleósido es cualquiera de (y, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en) gemcitabina, fluorouracilo y capecitabina. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de cáncer de mama metastásico o cáncer de mama avanzado localmente. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de primera línea de cáncer de mama metastásico. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de cáncer de mama en un entorno neoadyuvante. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de cualquiera de NSCLC, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, mieloma múltiple o tumor sólido avanzado.

En algunas realizaciones, el agente distinto de perifosina se selecciona del grupo que consiste en capecitabina, bortezomib e imatinib.

Así, por ejemplo, en algunas realizaciones, la invención se refiere al tratamiento de cáncer colorrectal (tal como cáncer de colon), que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de perifosina. En algunas realizaciones, el método para tratar cáncer colorrectal comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); b) una cantidad efectiva de perifosina y c) una cantidad efectiva de un antimetabolito (tal como capecitabina). En algunas realizaciones, el método comprende administrar aproximadamente 500-2.000 mg/m² de capecitabina. El estudio aleatorizado de fase II de perifosina en combinación con capecitabina frente a capecitabina sola en pacientes con cáncer de colon metastásico de segunda o tercera línea mostró que la perifosina en combinación con capecitabina produjo un tiempo medio más del doble para la progresión sobre capecitabina sola en pacientes con cáncer de colon metastásico avanzado. Vukelja S et al., J Clin Oncol 27:15s, 2009 (supl; resumen 4081) (2009 ASCO Annual Meeting).

También se contemplan otras combinaciones que implican perifosina. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la invención se refiere al tratamiento de mieloma, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); b) una cantidad efectiva de perifosina y c) una cantidad efectiva de bortezomib.

En algunas realizaciones, la invención se refiere al tratamiento de tumor estromal gastrointestinal, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); b) una cantidad efectiva de perifosina y c) una cantidad efectiva de imatinib. En algunas realizaciones, el tumor estromal gastrointestinal es resistente al tratamiento con imatinib solo. El estudio de fase II de perifosina más imatinib para pacientes con tumor estromal gastrointestinal resistente a imatinib muestra que la adición de perifosina a imatinib tiene una actividad mínima en el tumor estromal gastrointestinal refractario para imatinib. Conley AP et al., J Clin Oncol 27:15s, 2009 (supl; resumen 10563) (2009 ASCO Annual Meeting).

En la presente memoria también se describen métodos para tratar carcinoma de células renales en un individuo mediante la administración al individuo de una cantidad efectiva de perifosina. En algunos ejemplos, se describe un método para tratar carcinoma de células renales, que comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de perifosina. Los estudios de fase II de perifosina en carcinoma de células renales metastásico o avanzado que progresa después de terapia previa con un inhibidor del receptor de VEGF muestran beneficios clínicos. Vogelzang NJ et al., J Clin Oncol 27:15s, 2009 (supl; resumen 5034) (2009 ASCO Annual Meeting); Cho DC et al., J Clin Oncol

27:15s, 2009 (supl; resumen 5101) (2009 ASCO Annual Meeting). En algunas realizaciones, la invención se refiere al tratamiento de carcinoma de células renales, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); b) una cantidad efectiva de perifosina.

- 5 En algunas realizaciones, la invención se refiere al tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de erlotinib. En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®); y b) una cantidad efectiva de erlotinib. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el erlotinib se administran concurrentemente. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón (tal como cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer colorrectal, leucemia y mieloma múltiple.

Además, se describe un método para tratar tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de PDK1.

- 20 Además, se describe un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (p. ej., albúmina) y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe la ciclina D1 (tal como la sobreexpresión de la ciclina D1). El cáncer puede ser linfoma de células del manto y cáncer de mama.

- 25 Además, se describe un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como el cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (p. ej., albúmina) y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe la sobreexpresión de Myc. El cáncer puede ser linfoma de burkitt.

- 30 Además, se describe un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un agente que inhibe HIF. En algunos casos, el HIF es HIF1. En algunos casos, el HIF es HIF2. En algunos casos, el otro agente inhibe la angiogénesis mediada por HIF. En algunas realizaciones, el otro agente inhibe la sobreexpresión de HIF. El cáncer puede ser RCC y/o Von Hippel-Lindau (VHL).

- 35 Otros inhibidores de la ruta de señalización PI3K/Akt que pueden usarse en los métodos descritos en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, p. ej., FTY720 y UCN-01.

- 40 Además, se describe un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un agente que afecta (tal como inhibe) la ruta de señalización de la Proteína Quinasa Activada por Mitógenos (MAP quinasa). La ruta de señalización de la MAP quinasa descrita en la presente memoria incluye cualesquiera miembros o componentes que participan directamente o indirectamente en la cascada de transducción de la señal. Estos incluyen, pero no están limitados a, MAP quinasas tales como Erk1, Erk2, p38 MAPK, SAPK, JNK, Erk5, BMK1; MAP quinasa quinasas tales como MEK1, MEK2, MKK3, MKK6, MKK4, MKK7, MEK5; y MAP quinasa quinasa tales como Raf, Mos, Tp12, MLK3, TAK, DLK, MEKK1, MEKK4, MLK3, ASK1, MEKK2 y MEKK3. El agente que afecta (tal como inhibe) la ruta de la MAP quinasa puede actuar así a través de la modulación de uno cualquiera o más de estos componentes. Se describe un método para tratar cáncer en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina) y b) una cantidad efectiva de un compuesto que afecta la ruta MAPK (p. ej., sorafenib (BAY49-9006)). El método puede comprender además administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de tirosina quinasa (p. ej., gefitinib o erlotinib). La enfermedad proliferativa puede ser carcinoma de pulmón de células no pequeñas. Alternativamente, la enfermedad proliferativa puede ser cáncer de cerebro (p. ej., glioblastoma).

- 55 En algunas realizaciones, la invención se refiere al tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un agente que afecta (tal como inhibe) la ruta de señalización de bcl-2. En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con

albúmina (tal como Abraxane®); y b) una cantidad efectiva de un agente que afecta (tal como inhibe) la ruta de señalización de bcl-2. La ruta de señalización de bcl-2 descrita en la presente memoria incluye cualesquiera miembros o componentes que participan directamente o indirectamente en la cascada de transducción de la señal. Estos incluyen, pero no están limitados a, JNK, Hrk, Bim, Bax, Noxa y Puma. El agente que afecta (tal como inhibe) la ruta de señalización de bcl-2 puede actuar así a través de la modulación de uno cualquiera o más de estos componentes.

Así, por ejemplo, en algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un agente que inhibe bcl-2. En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina (tal como Abraxane®); y b) una cantidad efectiva de un agente que inhibe bcl-2. En algunas realizaciones, el otro agente es un compuesto que es una molécula pequeña que inhibe la actividad de bcl-2. En algunas realizaciones, el compuesto que es una molécula pequeña es ABT-263, HA 14-1, Obatoclast y ABT-737. En algunas realizaciones, el agente está en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de bcl-2 mediada por taxano *in vivo*.

En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de bcl-2 que es una molécula pequeña. En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina (tal como Abraxane®); y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de bcl-2 que es una molécula pequeña. En algunas realizaciones, la molécula pequeña está en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de bcl-2 mediada por taxano *in vivo*. En algunas realizaciones, el inhibidor de bcl-2 se administra oralmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el inhibidor de bcl-2 se administran concurrentemente. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón (tal como cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer colorrectal, leucemia y mieloma múltiple.

En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína vehicular (tal como albúmina), en el que el taxano está en el intervalo de dosificación de aproximadamente 60-300 mg/m²; y b) aproximadamente 10-500 mg/día (incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 20-100, tal como aproximadamente 50 mg/día) de un inhibidor de bcl-2 que es una molécula pequeña. En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina (tal como Abraxane®), en el que el taxano está en el intervalo de dosificación de aproximadamente 60-300 mg/m²; y b) aproximadamente 10-500 mg/día (incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 20-100, tal como aproximadamente 50 mg/día) de un inhibidor de bcl-2 que es una molécula pequeña. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra intravenosamente. En algunas realizaciones, la molécula pequeña está en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de bcl-2 mediada por taxano *in vivo*. En algunas realizaciones, el inhibidor de bcl-2 se administra oralmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el inhibidor de bcl-2 se administran concurrentemente. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón (tal como cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer colorrectal, leucemia y mieloma múltiple.

En algunas realizaciones, el inhibidor de bcl-2 es un oligonucleótido antisentido que inhibe la expresión de bcl-2. En algunas realizaciones, el oligonucleótido antisentido es un oligodesoxinucleótido antisentido. En algunas realizaciones, el oligonucleótido antisentido es un oligodesoxirribonucleótido antisentido. En algunas realizaciones, el otro agente es oblimersen. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo, melanoma, p. ej., melanoma avanzado) en un individuo comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y una albúmina (tal como Abraxane®) y b) un oligonucleótido antisentido que inhibe la expresión de bcl-2. En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo, melanoma, p. ej., melanoma avanzado) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®) y b) oblimersen.

En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al individuo un agente alquilante, tal como temozolomida. Así, por ejemplo, en algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo, melanoma, p. ej., melanoma avanzado) en un individuo comprende administrar al

individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®), b) un oligonucleótido antisentido que inhibe la expresión de bcl-2 (tal como oblimersen) y c) un agente alquilante (tal como temozolomida). En algunas realizaciones, el método para tratar melanoma (tal como melanoma avanzado) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de oblimersen y c) una cantidad efectiva de temozolomida. En algunas realizaciones, el individuo tiene LDH normal.

En algunas realizaciones, la invención se refiere al tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un agente que inhibe bcl-xL. En algunas realizaciones, el método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina (tal como Abraxane®); y b) una cantidad efectiva de un agente que inhibe bcl-xL. En algunas realizaciones, el otro agente es un compuesto que es una molécula pequeña que inhibe la actividad de bcl-xL. En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor tanto de bcl-2 como de bcl-xL. En algunas realizaciones, el otro agente está en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de bcl-2 mediada por taxano *in vivo*. En algunas realizaciones, el otro agente está en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza tanto de bcl-2 como de bcl-xL mediada por taxano *in vivo*. En algunas realizaciones, el otro agente se administra oralmente. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el otro agente se administran concurrentemente. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón (tal como cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer colorrectal, leucemia y mieloma múltiple.

El otro agente puede ser un inhibidor de bcl-w.

Además, se describe un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un agente que afecta (tal como inhibe) la ruta de señalización de TNF-a. La ruta de señalización de TNF-a descrita en la presente memoria incluye cualesquiera miembros o componentes que participan directamente o indirectamente en la cascada de transducción de la señal. Estos incluyen, pero no están limitados a, DAPK, FADD, TRADD, RIP, F2, RAIDD, IKK, NF-κB e IκB. El agente que afecta (tal como inhibe) la ruta de señalización de TNF-a puede actuar así a través de la modulación de uno cualquiera o más de estos componentes.

Además, se describe un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un agente que afecta (tal como inhibe) la ruta de señalización de NF-κB. La ruta de señalización de NF-κB descrita en la presente memoria incluye cualesquiera miembros o componentes que participan directamente o indirectamente en la cascada de transducción de la señal. Estos incluyen, pero no están limitados a, PKCζ, GSKβ, MSK1, IKK, NAK, RSK1, NAP1, PKAc, CKII, TAK, RIP, así como componentes implicados en la ruta de señalización de TNF-a como se ha descrito anteriormente. El agente que afecta (tal como inhibe) la ruta de señalización de NF-κB puede actuar así a través de la modulación de uno cualquiera o más de estos componentes.

Además, se describe un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un agente que afecta (tal como inhibe) la ruta de señalización de IL-6. La ruta de señalización de IL-6 descrita en la presente memoria incluye cualesquiera miembros o componentes que participan directamente o indirectamente en la cascada de transducción de la señal. Estos incluyen, pero no están limitados a, Gp130, Jak, Stat3, Stat, SHP2, SOCS3, Grb2, Shc, Ras, Raf, MEK, Erk, PI3K, Akt, mTOR (TORC1, TORC2), IKKs, IκB y NF-κB. El agente que afecta (tal como inhibe) la ruta de señalización de IL-6 puede actuar así a través de la modulación de uno cualquiera o más de estos componentes.

Además, se describe un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina); y b) una cantidad efectiva de un agente que afecta (tal como inhibe) la ruta de señalización de IL-8. La ruta de señalización de IL-8 descrita en la presente memoria incluye cualesquiera miembros o componentes que participan directamente o indirectamente en la cascada de transducción de la señal. El agente que afecta (tal como inhibe) la ruta de señalización de IL-8 puede actuar así a través de la modulación de uno cualquiera o más de estos componentes.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además la administración de uno o más agentes adicionales. En algunas realizaciones, el agente adicional es otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia o

proinflamatoria, tales como los agentes descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, el agente adicional es un agente quimioterapéutico, tal como los agentes quimioterapéuticos descritos en la Solicitud de Patente U.S. No. 2006/0263434. En algunas realizaciones, el agente adicional es uno cualquiera de dexametasona, bortezomib, imatinib, sorafenib, gemcitabina, capecitabina, lenalidomida, sunitinib, paclitaxel y docetaxel. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el método de tratamiento de una enfermedad proliferativa comprende: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína vehicular (tal como albúmina), b) una cantidad efectiva de perifosina y c) una cantidad efectiva de un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en dexametasona, bortezomib, imatinib, sorafenib, gemcitabina, capecitabina, lenalidomida, sunitinib, paclitaxel y docetaxel. En algunas realizaciones, el método de tratamiento de una enfermedad proliferativa comprende: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína vehicular (tal como albúmina), b) una cantidad efectiva de perifosina y c) una cantidad efectiva de capecitabina. En algunas realizaciones, el método de tratamiento de una enfermedad proliferativa comprende: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína vehicular (tal como albúmina), b) una cantidad efectiva de perifosina y c) una cantidad efectiva de erlotinib. En algunas realizaciones, el método de tratamiento de una enfermedad proliferativa comprende: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína vehicular (tal como albúmina), b) una cantidad efectiva de un inhibidor de bcl-2 y c) una cantidad efectiva de un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en dexametasona, bortezomib, imatinib, sorafenib, gemcitabina, capecitabina, lenalidomida, sunitinib, paclitaxel y docetaxel. En algunas realizaciones, el método de tratamiento de una enfermedad proliferativa comprende: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína vehicular (tal como albúmina), b) una cantidad efectiva de un inhibidor de bcl-xL y c) una cantidad efectiva de un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en dexametasona, bortezomib, imatinib, sorafenib, gemcitabina, capecitabina, lenalidomida, sunitinib, paclitaxel y docetaxel. En algunas realizaciones, el método de tratamiento de una enfermedad proliferativa comprende: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína vehicular (tal como albúmina), b) una cantidad efectiva de perifosina y c) una cantidad efectiva de perifosina o erlotinib.

La presente solicitud también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina) para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), en el que dicho uso comprende la administración simultánea, secuencial y/o concurrente de un agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente que inhibe a una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), en el que dicho uso comprende la administración simultánea, secuencial y/o concurrente de una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina). En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones de nanopartículas que contienen taxano y composiciones que comprenden un agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria para el uso simultáneo, secuencial y/o concurrente para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer).

40 **Métodos de tratamiento de enfermedades proliferativas**

Los métodos de terapia de combinación descritos en la presente memoria son útiles para tratar enfermedades proliferativas. En algunas realizaciones, la invención se refiere a la inhibición de la proliferación celular (tal como crecimiento tumoral) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína vehicular y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria. En algunas realizaciones, las cantidades efectivas de la composición de nanopartículas de taxano y el otro agente inhiben sinérgicamente la proliferación celular (tal como el crecimiento de las células tumorales). En algunas realizaciones, se inhibe al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %) de la proliferación celular. En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor de Akt (tal como perifosina y erlotinib). En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor de bcl-2, bcl-xL o ambos. En algunas realizaciones, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, el otro agente se administra por administración intraperitoneal. En algunas realizaciones, el otro agente se administra por administración oral.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a la inhibición de metástasis tumorales (tales como metástasis de cáncer de mama, metástasis pulmonares o metástasis al nodo linfático) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína vehicular y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria. En algunas realizaciones, las cantidades efectivas de la composición de nanopartículas de taxano y el otro agente inhiben sinérgicamente la metástasis tumoral. En algunas realizaciones, se inhibe al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %) de las metástasis. En algunas realizaciones, se proporciona un método de inhibición de las metástasis al nodo linfático. En algunas realizaciones, se proporciona un método de inhibición de

las metástasis al pulmón. En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor de Akt (tal como perifosina y erlotinib). En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor de bcl-2, bcl-xL o ambos. En algunas realizaciones, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, el otro agente se administra por administración intraperitoneal.

5 En algunas realizaciones, el otro agente se administra por administración oral.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a la reducción (tal como la erradicación) de metástasis tumorales preexistentes (tales como metástasis pulmonares o metástasis en el nodo linfático) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína vehicular y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe una

10 señal de prosupervivencia y/o inflamatoria. En algunas realizaciones, las cantidades efectivas de la composición de nanopartículas de taxano y el otro agente reducen sinérgicamente (tal como erradican) las metástasis tumorales. En algunas realizaciones, se reduce al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %) de las metástasis. En algunas realizaciones, se proporciona la reducción de las metástasis en el nodo linfático. En algunas realizaciones,

15 se proporciona la reducción de las metástasis en el pulmón. En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor de Akt (tal como perifosina y erlotinib). En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor de bcl-2, bcl-xL o ambos. En algunas realizaciones, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, el otro agente se administra por administración intraperitoneal. En algunas realizaciones, el otro agente se administra por

20 administración oral.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a la reducción de la incidencia o carga de metástasis tumorales preexistentes (tales como metástasis pulmonares o metástasis en el nodo linfático) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína vehicular y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe una

25 señal de prosupervivencia y/o inflamatoria. En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor de Akt (tal como perifosina y erlotinib). En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor de bcl-2, bcl-xL o ambos. En algunas realizaciones, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, el otro agente se administra por administración intraperitoneal. En algunas realizaciones, el otro agente se administra por administración oral.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a la reducción del tamaño tumoral en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína vehicular y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe una

30 señal de prosupervivencia y/o inflamatoria. En algunas realizaciones, las cantidades efectivas de la composición de nanopartículas de taxano y el otro agente reducen sinérgicamente el tamaño tumoral. En algunas realizaciones, el tamaño tumoral se reduce al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %). En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor de Akt (tal como perifosina y erlotinib). En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor de bcl-2, bcl-xL o ambos. En algunas realizaciones, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas

35 realizaciones, el otro agente se administra por administración intraperitoneal. En algunas realizaciones, el otro agente se administra por administración oral.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a la prolongación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína vehicular y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o

45 inflamatoria. 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 otro agente es un inhibidor de Akt (tal como perifosina y erlotinib). En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor de bcl-2, bcl-xL o ambos. En algunas realizaciones, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, el otro agente se administra por administración intraperitoneal. En algunas realizaciones, el otro agente se administra por

50 administración oral.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a la prolongación de la supervivencia de un individuo que tiene una enfermedad proliferativa (tal como cáncer), que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una

55 composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína vehicular y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria. 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 otro agente es un inhibidor de Akt (tal como perifosina y erlotinib). En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor de bcl-2, bcl-xL o ambos. En algunas realizaciones, el taxano en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, el otro agente se administra por administración intraperitoneal. En algunas realizaciones, el otro agente se administra por administración oral.

60

Se entiende que cualquiera de las realizaciones en esta sección se aplica a las realizaciones proporcionadas en la sección "métodos de terapia de combinación". Por ejemplo, en algunas realizaciones, la invención se refiere a la reducción (tal como la erradicación) de metástasis tumorales preexistentes (tales como metástasis pulmonares o metástasis en el nodo linfático) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína vehicular y b) una cantidad efectiva de una perifosina, en el que la composición de nanopartículas y la perifosina se administran concurrentemente. En algunas realizaciones, el método para reducir (tal como erradicar) metástasis tumorales preexistentes (tales como metástasis pulmonares o metástasis en el nodo linfático) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina (tal como Abraxane®) y b) una cantidad efectiva de una perifosina, en el que la composición de nanopartículas y la perifosina se administran concurrentemente. En algunas realizaciones, el método para reducir (tal como erradicar) metástasis tumorales preexistentes (tales como metástasis pulmonares o metástasis en el nodo linfático) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una proteína vehicular y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de bcl-2, en el que la composición de nanopartículas y el inhibidor de bcl-2 se administran concurrentemente. En algunas realizaciones, el método para reducir (tal como erradicar) metástasis tumorales preexistentes (tales como metástasis pulmonares o metástasis en el nodo linfático) en un individuo comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con albúmina (tal como Abraxane®) y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de bcl-2, en el que la composición de nanopartículas y el inhibidor de bcl-2 se administran concurrentemente.

Los métodos descritos en la presente memoria son útiles para tratar varias enfermedades incluyendo, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón (tal como cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer colorrectal, leucemia y mieloma múltiple.

25 Modos de administración

La composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano (también referida como "composición de nanopartículas") y el otro agente pueden administrarse simultáneamente (es decir, administración simultánea) y/o secuencialmente (es decir, administración secuencial).

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el otro agente (incluyendo los agentes específicos descritos en la presente memoria) se administran simultáneamente. El término "administración simultánea", tal y como se usa en la presente memoria, significa que la composición de nanopartículas y el otro agente se administran con una separación temporal de no más de aproximadamente 15 minuto(s), tal como no más de aproximadamente cualquiera de 10, 5 o 1 minuto. 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. El término "administración secuencial", tal y como se usa en la presente memoria, significa que el fármaco en la composición de nanopartículas y el otro agente se administran con una separación temporal de más de aproximadamente 15 minutos, tal como más de aproximadamente cualquiera de 20, 30, 40, 50, 60 o más minutos. Cualquiera de la composición de nanopartículas o el otro agente puede administrarse en primer lugar. La composición de nanopartículas y el otro agente están contenidos en composiciones separadas, que pueden estar contenidas en el mismo envase o en envases diferentes.

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

administración de la composición de nanopartículas y del otro agente se paran a aproximadamente el mismo tiempo y la administración del otro agente se inicia después (por ejemplo, después de aproximadamente uno cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses) del inicio de la administración de la composición de nanopartículas.

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

10 La frecuencia de la dosificación de la composición de nanopartículas que contiene el fármaco y del otro agente puede ajustarse durante el curso del tratamiento sobre la base del criterio del médico responsable de la administración. Cuando se administran separadamente, la composición de nanopartículas que contiene el fármaco y el otro agente pueden administrarse a diferentes frecuencias o intervalos de dosificación. Por ejemplo, la composición de nanopartículas que contiene el fármaco puede administrarse semanalmente, mientras el otro agente puede administrarse más o menos frecuentemente. En algunas realizaciones, puede usarse una formulación de liberación continua sostenida de las nanopartículas que contienen el fármaco y/o del otro agente. En la técnica se conocen varias formulaciones y dispositivos para conseguir una liberación sostenida. Las frecuencias de dosificación ejemplares se proporcionan además en la presente memoria.

20 La composición de nanopartículas y el otro agente pueden administrarse usando la misma ruta de administración o diferentes rutas de administración. Las rutas de administración ejemplares se proporcionan además en la presente memoria. En algunas realizaciones (tanto para administraciones simultáneas como secuenciales), el taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente se administran a una relación predeterminada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la relación en peso del taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente es aproximadamente 1 a 1. En algunas realizaciones, la relación en peso puede ser entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 y aproximadamente 1.000 a aproximadamente 1, o entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 y 100 a aproximadamente 1. En algunas realizaciones, la relación en peso del taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente es menor de aproximadamente cualquiera de 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 y 1:1. En algunas realizaciones, la relación en peso del taxano en la composición de nanopartículas y el otro agente es mayor de aproximadamente cualquiera de 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1. Se contemplan otras relaciones.

Los métodos descritos en la presente memoria comprenden la administración de taxano y del otro agente en cantidades efectivas. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa (tal como cáncer, por ejemplo, cáncer de mama) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende taxano y b) una cantidad efectiva de otro agente (tal como un inhibidor de Akt, por ejemplo, perifosina), en el que el otro agente está en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de la señal de prosupervivencia y/o inflamatoria mediada por taxano (tal como Akt) *in vivo*. En algunas realizaciones, se proporciona un método para inhibir la metástasis tumoral (tal como metástasis de cáncer de mama) en un individuo, que comprende administrar al individuo: a) una cantidad efectiva de una composición que comprende taxano y b) una cantidad efectiva de otro agente (tal como un inhibidor de Akt, por ejemplo, perifosina), en el que el otro agente está en una cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de la señal de prosupervivencia y/o inflamatoria mediada por taxano (tal como Akt) *in vivo*. En algunas realizaciones, la regulación al alza de la señal de prosupervivencia y/o inflamatoria mediada por taxano *in vivo* es regulación al alza mediada por taxano de cualquiera de bcl-2, bcl-xL, IL-6, IL-8, TNF- α , así como p65, p50 de NF- κ B y p42/44 quinasa fosforilado. En algunas realizaciones, la cantidad del otro agente es efectiva para suprimir o reducir la respuesta de estrés incitada por taxano. En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel. En algunas realizaciones, el taxano es docetaxel. En algunas realizaciones, la composición que comprende un taxano es una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular. En algunas realizaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano son nanopartículas que comprenden paclitaxel. En algunas realizaciones, las nanopartículas que comprenden un taxano son nanopartículas que comprenden docetaxel.

El término "cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza mediada por taxano" de una señal de supervivencia y/o inflamatoria, tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a e incluye la supresión completa (incluyendo sustancialmente completa) y/o parcial. Los métodos que indican dicha supresión son conocidos en la técnica y se describen en la presente memoria, aunque se entiende que cuando se administran a un paciente individual sobre la base de la práctica médica establecida basada en estudios clínicos, no es necesario que dichas mediciones se proporcionen en un individuo. En algunas realizaciones, el término "cantidad efectiva para suprimir la regulación al alza de Akt mediada por taxano", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a una prevención sustancialmente completa de la expresión y/o la actividad de Akt o a la reducción de la cantidad de la expresión y/o la actividad de Akt en las células, tejidos o fluidos *in vivo* después de la administración de una formulación que contiene un taxano. En algunas realizaciones, la reducción de la cantidad de expresión y/o actividad de Akt en las células, tejidos o fluidos *in vivo* después de la administración de una formulación que contiene un taxano es al

menos aproximadamente cualquiera de un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 %. En algunas realizaciones, la supresión de la inducción del taxano puede observarse cualitativamente y/o cuantitativamente por métodos conocidos en la técnica y descritos en la presente memoria.

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

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

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

En algunas realizaciones, la dosis de taxano y/o la dosis del otro agente es mayor que la que se requiere normalmente cuando cada agente se administra solo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la dosis de la
25 composición de nanopartículas y/o del otro agente es sustancialmente mayor que la dosis tóxica máxima (MTD) establecida. Por ejemplo, la dosis de la composición de nanopartículas y/o del otro agente es mayor de aproximadamente el 50 %, 40 %, 30 %, 20 % o 10 % de la MTD del agente cuando se administra solo.

En algunas realizaciones, la cantidad de un taxano (p. ej., paclitaxel) en la composición está incluida en cualquiera de los siguientes intervalos: aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 5 a
30 aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20 a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 75 a
35 aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 400 a
40 aproximadamente 450 mg, o aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de un taxano (p. ej., paclitaxel) o derivado de este en la cantidad efectiva de la composición (p. ej., una forma de dosificación unitaria) está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, tal como aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg o aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones la concentración del taxano (p. ej., paclitaxel) en la composición está diluida
45 (aproximadamente 0,1 mg/ml) o concentrada (aproximadamente 100 mg/ml), incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, 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,
50 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 efectivas ejemplares de un taxano (p. ej., paclitaxel) en la composición de nanopartículas incluyen, pero no están limitadas a, al menos aproximadamente cualquiera de 25 mg/m², 30 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m²,
55 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, 1.000 mg/m² o 1.080 mg/m² de un taxano (p. ej., paclitaxel). En varias 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
60 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 efectiva de un taxano (p. ej., paclitaxel) en la composición está incluida en cualquiera de los siguientes intervalos: aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/m², aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/m², aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg/m², aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg/m², aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg/m², aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg/m², aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg/m², aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg/m², aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg/m², aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg/m², aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg/m², aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg/m², aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg/m², aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg/m², o aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de un taxano (p. ej., paclitaxel) en la composición es aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg/m², tal como aproximadamente 20 a aproximadamente 300 mg/m², aproximadamente 50 a aproximadamente 250 mg/m², aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg/m², aproximadamente 120 mg/m², aproximadamente 130 mg/m², o aproximadamente 140 mg/m² o aproximadamente 260 mg/m².

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, la cantidad efectiva 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 o 20 mg/kg. En varias realizaciones, la cantidad efectiva 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 composición de nanopartículas (y como se indica más adelante para el otro agente) incluyen, pero no están limitadas a, semanalmente sin descansos; semanalmente, tres de cuatro semanas; una vez cada tres semanas; una vez cada dos semanas; semanalmente, 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 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x o 7x (es decir, diariamente) a la semana o tres veces diariamente, dos veces diariamente. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son menos de aproximadamente cualquiera de 6 meses, 3 meses, 1 mes, 20 días, 15 días, 12 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días o 1 día. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son más de aproximadamente cualquiera de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses o 12 meses. En algunas realizaciones, no hay descanso en el esquema de dosificación. En algunas realizaciones, el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana.

En algunas realizaciones, el taxano en la composición de nanopartículas se administra semanalmente. En algunas realizaciones, el taxano en una composición de nanopartículas se administra cada dos semanas. En algunas realizaciones, el taxano en la composición de nanopartículas se administra cada tres semanas. En algunas realizaciones, el otro agente se administra 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x o 7 veces a la semana. En algunas realizaciones, el otro agente se administra cada dos semanas o dos de tres semanas. En algunas realizaciones, el taxano es paclitaxel. En alguna realización, el otro agente es perifosina. En algunas realizaciones de las dosificaciones y/o administraciones anteriores, el taxano es paclitaxel y el otro agente es perifosina.

La administración de la composición de nanopartículas (y para el otro agente) puede prolongarse durante un periodo de tiempo prolongado, 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 o 84 meses. En algunas realizaciones, el taxano (p. ej., paclitaxel) se administra durante un periodo de al menos un mes, en el que el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana y en el que la dosis del taxano (p. ej., paclitaxel) en cada administración es aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 75 mg/m², tal como aproximadamente 0,25 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m² o aproximadamente 25 mg/m² a aproximadamente 50 mg/m².

En algunas realizaciones, la dosificación de un taxano (p. ej., paclitaxel) en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de 5-400 mg/m² cuando se proporciona en un esquema de 3 semanas o 5-250 mg/m² cuando se proporciona en un esquema semanal. Por ejemplo, la cantidad de un taxano (p. ej., paclitaxel) puede ser aproximadamente 60 a aproximadamente 300 mg/m² (p. ej., aproximadamente 260 mg/m²) cuando se proporciona en un esquema 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 no están limitados a, 100 mg/m² semanalmente, sin descansos; 75 mg/m² semanalmente, 3 de cuatro semanas; 100 mg/m² semanalmente, 3 de 4 semanas; 125 mg/m² semanalmente, 3 de 4 semanas; 125 mg/m² semanalmente, 2 de 3 semanas; 130 mg/m² semanalmente, sin descansos; 175 mg/m², una vez cada 2 semanas; 260 mg/m², una vez cada 2 semanas; 260 mg/m², una vez cada 3 semanas; 180-300 mg/m², cada tres semanas; 60-175 mg/m², semanalmente, sin descansos; 20-150 mg/m², dos veces a la semana; y 150-250 mg/m², dos veces a la semana. La frecuencia de dosificación de la composición puede ajustarse durante el curso del tratamiento sobre la base del criterio del médico responsable de la administración.

En algunas realizaciones, el individuo se trata durante al menos aproximadamente cualquiera de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez ciclos de tratamiento. Las composiciones descritas en la presente memoria permiten la infusión de la composición a un individuo durante un tiempo de infusión que es menor de aproximadamente 24 horas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, 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 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 incluye, pero no está limitada a, aproximadamente cualquiera de 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 260 mg/m² y 300 mg/m². Por ejemplo, la dosificación de paclitaxel en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de aproximadamente 100-400 mg/m² cuando se proporciona en un esquema de 3 semanas o aproximadamente 50-250 mg/m² cuando se proporciona en un esquema semanal.

La frecuencia de dosificación del otro agente puede ser la misma o diferente de la de la composición de nanopartículas. Las frecuencias ejemplares se proporcionan anteriormente. Como ejemplo adicional, el otro agente puede administrarse tres veces al día, dos veces al día, diariamente, 6 veces a la semana, 5 veces a la semana, 4 veces a la semana, 3 veces a la semana, dos veces a la semana, semanalmente. En algunas realizaciones, el otro agente se administra dos veces al día o tres veces al día. Las cantidades ejemplares del otro agente incluyen, pero no están limitadas a, cualquiera de los siguientes intervalos: aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20 a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 225 a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg, o aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg. Por ejemplo, el otro agente puede administrarse a una dosis de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg, aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la perifosina se administra (por ejemplo, por administración oral) a aproximadamente 20-100 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 30 mg/kg, 40 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg), tres veces a la semana. En algunas realizaciones, el erlotinib se administra (por ejemplo, por administración intraperitoneal) a aproximadamente 20-200 mg/kg/día (incluyendo, por ejemplo, 50 mg/kg/día, 80 mg/kg/día, 100 mg/kg/día, 120 mg/kg/día, 140 mg/kg/día, 180 mg/kg/día).

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

aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg, aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de taxano en la composición de nanopartículas es entre aproximadamente 80 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg, aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de taxano (p. ej., paclitaxel) en la composición de nanopartículas es aproximadamente 100 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de taxano en la composición de nanopartículas es entre aproximadamente 170 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg, aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de taxano en la composición de nanopartículas es entre aproximadamente 200 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m² y la cantidad efectiva del otro agente es aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg, aproximadamente 120 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg, aproximadamente 140 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg). En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de taxano (p. ej., paclitaxel) en la composición de nanopartículas es aproximadamente 260 mg/m². En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos anteriores, la cantidad efectiva del otro agente es aproximadamente 20-30 mg/kg, aproximadamente 30-40 mg/kg, aproximadamente 40-50 mg/kg, aproximadamente 50-60 mg/kg, aproximadamente 60-70 mg/kg, aproximadamente 70-80 mg/kg, aproximadamente 80-100 mg/kg o aproximadamente 100-120 mg/kg.

La composición de nanopartículas (y el otro agente) descrita en la presente memoria puede administrarse a un individuo (tal como un ser humano) a través de varias rutas, incluyendo, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucosal y transdérmica. En algunas realizaciones, puede usarse una formulación de liberación continua sostenida de la composición. En una variación de la invención, las nanopartículas (tales como nanopartículas de albúmina) de los compuestos inventivos pueden administrarse por cualquier ruta aceptable incluyendo, pero no limitado a, oralmente, intramuscularmente, transdérmicamente, intravenosamente, a través de un inhalador u otros sistemas de administración a través del aire y semejantes.

Puede usarse una combinación de las configuraciones de administración descritas en la presente memoria. Los métodos de terapia de combinación descritos en la presente memoria pueden realizarse solos o conjuntamente con otra terapia, tal como cirugía, radiación, quimioterapia, inmunoterapia, terapia génica y semejantes. Adicionalmente, una persona que tiene un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad proliferativa puede recibir tratamientos para inhibir y/o retrasar el desarrollo de la enfermedad.

Como entenderán los expertos en la técnica, las dosis apropiadas de otros agentes serán aproximadamente las ya empleadas en terapias clínicas en las que el otro agente se administra solo o en combinación con otros agentes. La variación en la dosificación ocurrirá probablemente dependiendo de la afección que se está tratando. Como se ha descrito anteriormente, en algunas realizaciones, los otros agentes pueden administrarse a un nivel reducido.

Enfermedades proliferativas

Los métodos descritos en la presente memoria son útiles para tratar enfermedades proliferativas. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es cáncer.

Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse por los métodos de la invención incluyen, pero no están limitados a, carcinoma adenocortical, metaplasia mieloide agnógena, cánceres relacionados con el SIDA (p. ej., linfoma relacionado con el SIDA), cáncer anal, cáncer del apéndice, astrocitoma (p. ej., cerebelar y cerebral), carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar (p. ej., extrahepático), cáncer de vejiga, cáncer óseo (osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), tumor cerebral (p. ej., glioma, glioma del tronco cerebral, astrocitoma cerebelar o cerebral (p. ej., astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico (maligno)), glioma maligno, ependimoma, oligodendoglioma, meningioma, craneofaringioma, hemangioblastomas, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, glioma de la ruta visual e hipotalámico y glioblastoma), cáncer de mama, adenomas/carcinoides bronquiales, tumor carcinoide (p. ej., tumor carcinoide gastrointestinal), carcinoma de primario desconocido, linfoma del sistema nervioso central, cáncer del cuello uterino, cáncer de colon, cáncer

5 colorrectal, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer endometrial (p. ej., cáncer uterino), ependimoma, cáncer esofágico, familia de tumores de Ewing, cáncer ocular (p. ej., melanoma intraocular y retinoblastoma), cáncer de la vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales (p. ej., extracraneal, extragonadal, ovárico), tumor trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado) (p. ej., carcinoma hepático y hepatoma), cáncer de la hipofaringe, carcinoma de células del islote (páncreas endocrino), cáncer de laringe, leucemia, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón), neoplasma linfoide (p. ej., linfoma), meduloblastoma, melanoma, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico, cáncer de boca, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, cáncer de la cavidad nasal y seno paranasal, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, cáncer neuroendocrino, cáncer de la orofaringe, cáncer de ovario (p. ej., cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales de ovario, tumor maligno de ovario de bajo potencial), cáncer pancreático, cáncer de paratiroides, cáncer del pene, cáncer del peritoneo, cáncer de faringe, feocromocitoma, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor de la pituitaria, blastoma pleuropulmonar, linfoma, linfoma del sistema nervioso central primario (microglioma), linfangiomatosis pulmonar, cáncer rectal, cáncer renal, cáncer de la pelvis renal y uréter (cáncer de células transicionales), rhabdomyosarcoma, cáncer de la glándula salivar, cáncer de piel (p. ej., no melanoma (p. ej., carcinoma de células escamosas), melanoma y carcinoma de células de Merkel), cáncer del intestino delgado, cáncer de células escamosas, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, esclerosis tuberosa, cáncer uretral, cáncer vaginal, cáncer vulvar, tumor de Wilms y trastorno linfoproliferativo posterior a trasplante (PTLD), proliferación vascular anormal asociada con facomatosis, edema (tal como el asociado con tumores cerebrales) y síndrome de Meigs.

25 En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido (tal como un tumor sólido avanzado). El tumor sólido incluye, pero no está limitado a, sarcomas y carcinomas tales como fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejido blando, sacronomasinovioma uterino, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de la glándula sudorípara, carcinoma de la glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales (incluyendo, por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma de células renales de células claras, carcinoma de células renales papilares, carcinoma de células renales cromóforo, carcinoma de células renales del conducto colector, carcinoma de células renales granulares, carcinoma de células renales granulares mixto, angiomiolipomas renales o carcinoma de células renales fusiformes), hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer del cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, menangioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma.

40 En algunas realizaciones, el neoplasma linfoide (p. ej., linfoma) es un neoplasma de células B. Los ejemplos de neoplasmas de células B incluyen, pero no están limitados a, neoplasmas de células B precursoras (p. ej., leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B) y neoplasmas de células B periféricas (p. ej., leucemia linfocítica crónica de células B/leucemia prolinfocítica/linfoma linfocítico pequeño (NHL linfocítica pequeña (SL)), linfoma linfoplasmacitoide/inmuncitoma, linfoma de células del manto, linfoma del centro del folículo, linfoma folicular (p. ej., grados citológicos: I (células pequeñas), II (mixto células pequeñas y grandes), III (células grandes) y/o subtipo: difuso y predominantemente del tipo de células pequeñas), grado bajo/linfoma folicular no de Hodgkin (NHL), grado intermedio/NHL folicular, linfoma de células B de la zona marginal (p. ej., extranodal (p. ej., MALT-tipo +/- células B monocitoides) y/o Nodal (p. ej., +/- células B monocitoides)), linfoma de la zona marginal esplénica (p. ej., +/- linfocitos villosos), leucemia de células pilosas, plasmacitoma/mieloma de células plasmáticas (p. ej., mieloma y mieloma múltiple), linfoma de células B grandes difuso (p. ej., linfoma de célula B mediastinal primario (tímico)), NHL difuso de grado intermedio, linfoma de Burkitt, linfoma de células B de grado alto, semejante a Burkitt, NHL inmunoblástico de grado alto, NHL linfoblástico de grado alto, NHL de células no escindidas de grado alto, NHL de enfermedad voluminosa, linfoma relacionado con el SIDA y macroglobulinemia de Waldenström).

55 En algunas realizaciones, el neoplasma linfoide (p. ej., linfoma) es un neoplasma de células T y/o posible de células NK. Los ejemplos de neoplasmas de células T y/o posible de células NK incluyen, pero no están limitados a, neoplasma de células T precursoras (linfoma/leucemia linfoblástico de precursores de T) y neoplasmas de células T y células NK periféricas (p. ej., leucemia linfocítica crónica de células T/leucemia prolinfocítica y leucemia de linfocitos granulares grandes (LGL) (p. ej., de tipo de células T y/o de tipo de células NK), linfoma de células T cutáneo (p. ej., micosis fungoides/síndrome de Sezary), linfomas de células T primarios no especificados (p. ej., categorías citológicas (p. ej., células de tamaño medio, mixto de células de tamaño medio y grande), células grandes, células linfoepiteloides, linfoma de células T subtipo hepatoesplénico yd y linfoma de células T del panículo subcutáneo), linfoma de células T angioinmunoblástico (AILD), linfoma angiocéntrico, linfoma de células T intestinal (p. ej., +/- asociado con enteropatía), linfoma/leucemia de células T en el adulto (ATL), linfoma de células grandes

anaplásico (ALCL) (p. ej., CD30+, tipos de células T y nula), linfoma de células grandes anaplásico y semejante a Hodgkin).

5 En algunas realizaciones, el neoplasma linfoide (p. ej., linfoma) es enfermedad de Hodgkin. Por ejemplo, la enfermedad de Hodgkin puede tener predominancia linfocítica, esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción de linfocitos y/o rico en linfocitos.

10 En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia. En algunas realizaciones, la leucemia es leucemia crónica. Los ejemplos de leucemia crónica incluyen, pero no están limitados a, leucemia mielocítica crónica I (granulocítica), leucemia mielógena crónica y linfocítica crónica (CLL). En algunas realizaciones, la leucemia es leucemia aguda. Los ejemplos de leucemia aguda incluyen, pero no están limitados a, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielóide aguda, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (p. ej., mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia).

En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor líquido o plasmacitoma. El plasmacitoma incluye, pero no está limitado a mieloma. El mieloma incluye, pero no está limitado a, un plasmacitoma extramedular, un mieloma solitario y mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el plasmacitoma es mieloma múltiple.

15 En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple. Los ejemplos de mieloma múltiple incluyen, pero no están limitados a, mieloma múltiple de IgG, mieloma múltiple de IgA, mieloma múltiple de IgD, mieloma múltiple de IgE y mieloma múltiple no secretor. En algunas realizaciones, el mieloma múltiple es mieloma múltiple de IgG. En algunas realizaciones, el mieloma múltiple es mieloma múltiple de IgA. En algunas realizaciones, el mieloma múltiple es un mieloma múltiple quiescente o indolente. En algunas realizaciones, el mieloma múltiple es mieloma múltiple progresivo. En algunas realizaciones, el mieloma múltiple puede ser resistente a un fármaco, tal como, pero no limitado a, bortezomib, dexametasona (Dex-), doxorubicina (Dox-) y melfalán (LR).

25 En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en tumores sólidos avanzados positivos para Akt fosforilado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, sarcoma, macroglobulinemia de Waldenstrom, melanoma maligno, sarcoma, leucemia refractaria y recidivante, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer pancreático avanzado, cáncer de próstata sensible a hormonas, recurrente, HNSCC metastásico, cáncer de mama metastásico, mieloma múltiple, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, GIST y cáncer de ovario epitelial recidivante.

Composiciones de nanopartículas

30 Las composiciones de nanopartículas descritas en la presente memoria comprenden nanopartículas que comprenden (en varias realizaciones que consisten esencialmente en) un taxano (tal como paclitaxel) y una proteína vehicular (tal como albúmina). Las nanopartículas de fármacos poco solubles en agua (tal como taxano) se han descrito, por ejemplo, en las Pat. U.S. Nos. 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868 y 6.537.579 y también en las Pub. de Pat. U.S. Nos. 2005/0004002, 2006/0263434 y 2007/0082838; Solicitud de Patente PCT WO08/137148.

35 En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas con un diámetro promedio o medio no mayor de aproximadamente 1.000 nanómetros (nm), tal como no mayor de aproximadamente cualquiera de 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 y 100 nm. En algunas realizaciones, los diámetros promedio o medio de las nanopartículas no son mayores de aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, los diámetros promedio o medio de las nanopartículas no son mayores de aproximadamente 150 nm. En algunas realizaciones, los diámetros promedio o medio de las nanopartículas no son mayores de aproximadamente 100 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las nanopartículas es aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, las nanopartículas se pueden esterilizar por filtración.

45 En algunas realizaciones, las nanopartículas en la composición descrita en la presente memoria tienen un diámetro promedio no mayor de aproximadamente 200 nm, incluyendo, por ejemplo, no mayor de aproximadamente uno cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 50 % (por ejemplo, al menos aproximadamente uno cualquiera de 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 %) de todas las nanopartículas en la composición tienen un diámetro no mayor de aproximadamente 200 nm, incluyendo, por ejemplo, no mayor de aproximadamente uno cualquiera de 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 o 60 nm. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 50 % (por ejemplo, al menos uno cualquiera de 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 %) de todas las nanopartículas en la composición se encuentran en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 400 nm, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 200 nm, aproximadamente 40 a aproximadamente 200 nm, aproximadamente 30 a aproximadamente 180 nm y uno cualquiera de aproximadamente 40 a aproximadamente 150, aproximadamente 50 a aproximadamente 120 y aproximadamente 60 a aproximadamente 100 nm.

55 En algunas realizaciones, la proteína vehicular tiene grupos sulfhidrilo que pueden formar enlaces disulfuro. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 5 % (incluyendo, por ejemplo, al menos aproximadamente uno cualquiera de 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %) de la proteína vehicular en la

parte de nanopartículas de la composición está entrecruzado (por ejemplo, entrecruzado a través de uno o más enlaces disulfuro).

5 En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden el taxano (tal como paclitaxel) recubierto con una proteína vehicular, tal como albúmina (p. ej., albúmina de suero humano). En algunas realizaciones, la composición comprende taxano tanto en forma de nanopartícula como de no nanopartícula, en el que al menos aproximadamente uno cualquiera de 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % del taxano en la composición está en forma de nanopartícula. En algunas realizaciones, el taxano en las nanopartículas constituye más de aproximadamente uno cualquiera de 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de las nanopartículas en peso. En algunas realizaciones, las nanopartículas tienen una matriz no polimérica. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden un núcleo de taxano que carece sustancialmente de materiales poliméricos (tal como matriz polimérica).

10 En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas carece sustancialmente (tal como carece) de tensioactivos (tales como Cremophor®, Tween 80 u otros disolventes orgánicos usados para la administración de taxanos). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas contiene menos de aproximadamente uno cualquiera de 20 %, 15 %, 10 %, 7,5 %, 5 %, 2,5 % o 1 % de disolvente orgánico. En algunas realizaciones, la relación en peso de proteína vehicular (tal como albúmina) 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 proteína vehicular (tal como albúmina) y taxano en la composición se encuentra en el intervalo de uno cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 13:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de proteína vehicular y taxano en la parte de nanopartículas de la composición es aproximadamente uno cualquiera de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15 o menos. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína vehicular (tal como albúmina) y el taxano en la composición es una cualquiera de las siguientes: aproximadamente 1:1 a aproximadamente 18:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 12:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 9:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 8:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 7:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1.

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

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

40 Las nanopartículas descritas en la presente memoria comprenden un taxano y una proteína vehicular. El término "proteínas" se refiere a polipéptidos o polímeros de aminoácidos de cualquier longitud (incluyendo de longitud completa o fragmentos), que pueden ser lineales o ramificados, comprender aminoácidos modificados y/o pueden estar interrumpidos por no aminoácidos. El término también engloba un polímero de aminoácidos que ha sido modificado naturalmente o por intervención; por ejemplo, formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación o modificación. También se incluyen en este término, por ejemplo, polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido (incluyendo, por ejemplo, aminoácidos no naturales, etc.), así como otras modificaciones conocidas en la técnica. Las proteínas descritas en la presente memoria pueden ser naturales, es decir, obtenidas o derivadas de una fuente natural (tal como sangre) o sintetizadas (tal como sintetizadas químicamente o sintetizadas por técnicas de ADN recombinante).

50 Los ejemplos de proteínas vehiculares adecuadas incluyen proteínas encontradas normalmente en la sangre o plasma, que incluyen, pero no están limitadas a, albúmina, inmunoglobulina incluyendo IgA, lipoproteínas, apolipoproteína B, alfa-ácido glicoproteína, beta-2-macroglobulina, tiroglobulina, transferrina, fibronectina, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X y semejantes. En algunas realizaciones, la proteína vehicular es una proteína que no está en la sangre, tal como caseína, α -lactalbúmina y β -lactoglobulina. Las proteínas vehiculares pueden tener bien un origen natural o prepararse sintéticamente. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende albúmina, tal como albúmina de suero humano. La albúmina de suero humano (HSA) es una proteína globular altamente soluble con un M_r 65K y consiste en 585 aminoácidos. La HSA es la proteína más abundante en el plasma y es responsable del 70-80 % de la presión osmótica coloide de 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). El uso intravenoso de la disolución de HSA se ha indicado para la prevención y tratamiento del choque hipovolémico (véase, p. ej., Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)) y Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)) y conjuntamente con transfusión de intercambio en el tratamiento de hiperbilirrubinemia neonatal (véase, p. ej., Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)). Se contemplan otras albúminas, tales como albúmina de suero bovino. El uso de dichas 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 el contexto agrícola).

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

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

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

Un taxano está "estabilizado" en una suspensión acuosa si permanece suspendido en un medio acuoso (tal como sin precipitación o sedimentación visible) durante un periodo de tiempo prolongado, tal como durante al menos aproximadamente cualquiera de 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 o 72 horas. La suspensión es adecuada generalmente, pero no necesariamente, para la administración a un individuo (tal como un ser humano). La estabilidad de la suspensión se evalúa generalmente (pero no necesariamente) a una temperatura de almacenamiento (tal como temperatura ambiente (tal como 20-25 °C) o en condiciones refrigeradas (tal como 4 °C)). Por ejemplo, una suspensión es estable a una temperatura de almacenamiento si no presenta floculación o aglomeración de partículas visibles a simple vista o cuando se observa bajo el microscopio óptico con un aumento de 1.000 veces, aproximadamente a los quince minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad también puede evaluarse en condiciones de ensayo aceleradas, tal como a una temperatura mayor de aproximadamente 40 °C.

En algunas realizaciones, la proteína vehicular está presente en una cantidad que es suficiente para estabilizar el taxano en una suspensión acuosa a una determinada concentración. Por ejemplo, la concentración del taxano en la composición es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/ml, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, 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 proteína vehicular está presente en una cantidad que evita el uso de tensioactivos (tales como Cremophor), de manera que la composición carece o carece sustancialmente de tensioactivo (tal como Cremophor).

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

composición, en forma líquida, comprende aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % (p/v) de proteína vehicular.

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

15 En algunas realizaciones, la proteína vehicular permite que la composición se administre a un individuo (tal como un ser humano) sin efectos secundarios significativos. En algunas realizaciones, la proteína vehicular (tal como albúmina) está en una cantidad que es efectiva para reducir uno o más efectos secundarios de la administración del taxano a un ser humano. El término "reducir uno o más efectos secundarios de la administración del taxano" se refiere a la reducción, alivio, eliminación o evitación de uno o más efectos indeseables causados por el taxano, así como efectos secundarios causados por los vehículos de la administración (tales como disolventes que hacen que los taxanos sean adecuados para inyección) usados para administrar el taxano. Dichos efectos secundarios incluyen, por ejemplo, mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación cutánea, neuropatía periférica, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, trombosis venosa, extravasación y combinaciones de estos. Estos efectos secundarios, sin embargo, son meramente ejemplares y pueden reducirse otros efectos secundarios, o combinación de efectos secundarios, asociados con taxanos.

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

35 Los métodos para preparar composiciones de nanopartículas son conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse nanopartículas que contienen taxanos (tales como paclitaxel) y proteína vehicular (tal como albúmina) en condiciones de altas fuerzas de cizalla (p. ej., sonicación, homogeneización con alta presión o semejantes). Estos métodos se describen, por ejemplo, en las Pat. U.S. Nos. 5.916.596; 6.506.405; 6.749.868 y 6.537.579 y también en la Pub. de Pat. U.S. No. 2005/0004002, 2007/0082838, 2006/0263434 y Solicitud PCT WO08/137148.

40 Brevemente, el taxano (tal como paclitaxel) se disuelve en un disolvente orgánico y la disolución puede añadirse a una disolución de albúmina de suero humano. La mezcla se somete a homogeneización con alta presión. El disolvente orgánico puede eliminarse entonces por evaporación. La dispersión obtenida puede además liofilizarse. El disolvente orgánico adecuado incluye, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, disolventes clorados y otros disolventes conocidos 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

45 Las nanopartículas descritas en la presente memoria pueden estar presentes en una composición que incluye otros agentes, excipientes o estabilizantes. Por ejemplo, para incrementar la estabilidad mediante el incremento del potencial zeta negativo de las nanopartículas, pueden añadirse determinados componentes cargados negativamente. Dichos componentes cargados negativamente incluyen, pero no están limitados a, 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 dehidrocólico y otros; fosfolípidos, incluyendo fosfolípidos basados en lecitina (yema de huevo) que incluyen las siguientes

fosfatidilcolinas: palmitoiloleoilfosfatidilcolina, palmitoilnoleoilfosfatidilcolina, estearoilnoleoilfosfatidilcolina, estearoiloleoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidilfosfatidilcolina y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos incluyendo L-a-dimiristilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), diestearilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC) y otros compuestos relacionados. Los tensioactivos o emulsionantes cargados negativamente también son adecuados como aditivos, p. ej., sulfato sódico de colesterilo y semejantes.

En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración a un ser humano. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración a un mamífero tal como, en el contexto veterinario, mascotas domésticas y animales agrícolas. Existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición de nanopartículas (véanse, p. ej., las Pat. U.S. Nos. 5.916.596 y 6.096.331). Las siguientes formulaciones y métodos son meramente ejemplares y no son de ninguna manera limitantes. Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en (a) disoluciones líquidas, tales como una cantidad efectiva del compuesto disuelta en diluyentes, tales como agua, disolución salina o zumo de naranja, (b) cápsulas, sobres o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como sólidos o gránulos, (c) suspensiones en un líquido apropiado y (d) emulsiones adecuadas. Las formas de comprimido pueden incluir uno o más de lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, goma arábiga, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tampón, agentes humectantes, conservantes, agentes saporíferos y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastillas para chupar pueden comprender el ingrediente activo en un saporífero, habitualmente sacarosa y goma arábiga o de tragacanto, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga, emulsiones, geles y semejantes que contienen, además del ingrediente activo, dichos excipientes como se conoce en la técnica.

Los ejemplos de vehículos excipientes y diluyentes adecuados incluyen, pero no están limitados a, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, goma de tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, disolución salina, jarabe, metilcelulosa, metil- y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes saporíferos.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles isotónicas, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea compatible con la sangre del receptor pretendido, y suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores sellados de dosis unitaria o de múltiples dosis, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) que solo requiere la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo previamente descrito. 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, aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5 y aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones, el pH de la composición se formula para no ser menor de aproximadamente 6, incluyendo, por ejemplo, no menor de aproximadamente cualquiera de 6,5, 7 u 8 (tal como aproximadamente 8). La composición también puede prepararse para que sea isotónica con la sangre por la adición de un modificador de la tonicidad adecuado, tal como glicerol.

Kits, medicinas y composiciones

La solicitud también describe kits, medicinas y composiciones para su uso en los presentes métodos.

Los kits incluyen uno o más contenedores que comprenden composiciones de nanopartículas que contienen taxano (o formas de dosificación unitaria y/o artículos de fabricación) y/o al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria y, en algunas realizaciones, comprenden además instrucciones para su uso según cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria. El kit puede comprender además una descripción de la selección de un individuo adecuado para tratamiento. Las instrucciones suministradas en los kits de la invención son típicamente instrucciones impresas en una etiqueta o prospecto (p. ej., una hoja de papel incluida en el kit), pero también son aceptables las instrucciones legibles por ordenador (p. ej., instrucciones contenidas en un disco de almacenamiento magnético u óptico).

En algunos casos, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina) y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria. En algunos casos, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina), b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria y c) instrucciones para la

administración de las nanopartículas y de los otros agentes simultáneamente, secuencialmente o concurrentemente para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer). En algunos casos, el taxano es cualquiera de paclitaxel, docetaxel y ortataxel. En algunos casos, el kit comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®), b) una cantidad efectiva de al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria y c) instrucciones para la administración de las nanopartículas y de los otros agentes simultáneamente, secuencialmente y/o concurrentemente para el tratamiento efectivo de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer).

En algunos casos, el kit comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano recubierto con una proteína vehicular (tal como albúmina), b) una composición que comprende nanopartículas que comprenden al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria y una proteína vehicular (tal como albúmina) y c) instrucciones para la administración de las composiciones de nanopartículas simultáneamente, secuencialmente y/o concurrentemente para el tratamiento de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer). En algunos casos, el kit comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®), b) una composición que comprende nanopartículas que comprenden al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria y una proteína vehicular (tal como albúmina) y c) instrucciones para la administración de las composiciones de nanopartículas simultáneamente, secuencialmente y/o concurrentemente para el tratamiento efectivo de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer).

Las nanopartículas y los otros agentes pueden estar presentes en contenedores separados o en un único contenedor. Se entiende que el kit puede comprender una composición distinta o dos o más composiciones en las que una composición comprende nanopartículas y una composición comprende otro agente.

Los kits están en un envase adecuado. El envase adecuado incluye, pero no está limitado a, viales, botellas, frascos, envases flexibles (p. ej., bolsas de plástico o Mylar selladas) y semejantes. Los kits pueden proporcionar opcionalmente componentes adicionales tales como tampones e información interpretativa. La presente solicitud también describe así artículos de fabricación, que incluyen viales (tales como viales sellados), botellas, frascos, envases flexibles y semejantes.

Las instrucciones respecto al uso de las composiciones de nanopartículas incluyen generalmente información referida a la dosificación, esquema de dosificación y ruta de administración para el tratamiento pretendido. Los contenedores pueden ser dosis unitarias, envases a granel (p. ej., envases de múltiples dosis) o dosis subunitarias. Por ejemplo, pueden proporcionarse kits que contienen dosificaciones suficientes del taxano (tal como taxano) como se describe en la presente memoria para proporcionar un tratamiento efectivo de un individuo durante un periodo prolongado, tal como cualquiera de una semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses o más. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias del taxano y composiciones farmacéuticas e instrucciones para su uso y envasadas en cantidades suficientes para el almacenamiento y uso en farmacias, por ejemplo, farmacias hospitalarias y farmacias de formulación.

También se describen medicinas para tratar enfermedades proliferativas. En algunos casos, la medicina comprende a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular (tal como albúmina) y b) al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria. En algunas realizaciones, el taxano es cualquiera de paclitaxel, docetaxel y ortataxel. En algunos casos, el kit comprende nanopartículas que comprenden a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel recubierto con una albúmina (tal como Abraxane®) y b) al menos otro agente que inhibe una señal de prosupervivencia y/o inflamatoria y c) instrucciones para la administración de las nanopartículas y de los otros agentes simultáneamente, secuencialmente y/o concurrentemente para el tratamiento efectivo de una enfermedad proliferativa (tal como cáncer).

Las nanopartículas y los otros agentes pueden estar presentes en contenedores separados o en un único contenedor. Se entiende que la medicina puede comprender una composición distinta o dos o más composiciones en las que una composición comprende nanopartículas y una composición comprende otro agente.

Los kits, medicinas y composiciones pueden incluir uno cualquiera o más aspectos o parámetros descritos en la presente memoria.

La invención se describirá ahora con mayor detalle por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, pero, por supuesto, no debe considerarse que limitan de ninguna forma su alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1. Inducción de señales de supervivencia e inflamatorias por quimioterapia en células tumorales MDA-MB-231

5 Se trataron células de tumor de mama MDA-MB-231 cultivadas con 0, 2,5, 5, 10 y 30 nM de Abraxane® durante 48 h. Los lisados celulares se detectaron para señales de prosupervivencia (p-STAT3, p42 y p44 quinasa, p-NF-κB p65, p-NF-κB p50, p-Akt, bcl-2) usando transferencia Western. Los medios condicionados se analizaron para detectar niveles secretados de proteínas angiogénicas (VEGF-A) e inflamatorias (IL-6, IL-8 y TNF-a) por ELISA.

10 Se trataron células MDA-MB-231 cultivadas con 0, 2,5, 5, 10 y 30 nM de Abraxane® seguido de detección de proteínas angiogénicas (VEGF-A), prosupervivencia (p42 y p44 quinasa, bcl-2) e inflamatorias (IL-6, IL-8 y TNF-a) usando transferencia Western y ELISA.

In vitro, el tratamiento con Abraxane® incrementó la expresión de VEGF-A, p42/44 quinasa, bcl-2 así como la subunidad p65 total y fosforilada de NF-κB. Las células tratadas secretaron concentraciones 25 a 30 veces mayores de citoquinas inflamatorias IL-6, IL-8 y TNF-a en los medios condicionados comparado con las células control no tratadas.

15 En respuesta al tratamiento con concentración baja de Abraxane®, las señales de prosupervivencia se regularon al alza en células de tumor de mama MDA-MB-231, incluyendo la fosforilación de p42/p44 quinase, Akt, más las subunidades p50 y p65 de NF-κB y la expresión de bcl-2.

20 En respuesta a la exposición a concentración baja de Abraxane®, se observó una secreción incrementada de VEGF y concentraciones 25 a 30 veces mayores de citoquinas inflamatorias IL-6, IL-8 y TNF-a en los medios condicionados comparado con las células control no tratadas.

La regulación al alza de las señales de prosupervivencia e inflamatorias incluyendo VEGF-A, bcl-2, IL-6, IL-8 y TNF-a, así como p65 de NF-κB fosforilado y p42/44 quinasa se observaron *in vitro* en respuesta al tratamiento con una dosis baja de Abraxane®.

25 Ejemplo 2. Inducción de señales de supervivencia por quimioterapia en xenoinjertos de tumor de mama MDA-MB-231 *in vivo*

Se implantaron células MDA-MB-231 etiquetadas con luciferasa ortotópicamente en el panículo adiposo mamario de ratones SCID hembra y se dejó que alcanzaran 500 mm³ de tamaño antes de tratarlos con 30 mg/kg de Abraxane®, IV, qdx5.

30 Los ratones se sacrificaron 3, 5 u 8 días después del tratamiento y se extrajeron los tumores MDA-MB-231. Los lisados tumorales se analizaron para detectar la expresión de VEGF y señales de prosupervivencia (p42 y p44 quinasa, p-NF-κB p50, p-Akt, bcl-2) usando transferencia Western. La expresión de bcl-2 se analizó adicionalmente por inmunohistoquímica.

Los tumores MDA-MB-231 se extrajeron de los ratones después del cese de la terapia intravenosa (IV) con Abraxane® (10 a 30 mg/kg, qdx5) seguido de transferencia Western y análisis inmunohistoquímicos.

35 Se observaron incrementos significativos en bcl-2 y las citoquinas inflamatorias en los tumores extraídos inmediatamente después de la terapia con paclitaxel *in vivo* como se confirma tanto por transferencia Western como por análisis de inmunohistoquímica.

40 En la parte superviviente de los tumores después del tratamiento con Abraxane®, hubo un incremento de las señales de prosupervivencia incluyendo la fosforilación de la p42/p44 quinasa, Akt, más la subunidad p50 de NF-κB y la expresión de bcl-2. Consistente con resultados previos (4), la expresión de VEGF estaba regulada al alza en los tumores remanentes después de la quimioterapia con Abraxane®.

Consistente con los resultados *in vitro*, se observó un incremento en la expresión de VEGF, bcl-2 y la activación de señalización prosupervivencia *in vivo* en los tumores de mama de xenoinjerto de MDA-MB-231 supervivientes después del tratamiento con Abraxane®.

45 Ejemplo 3. Activación de la ruta NF-κB por *nab*-paclitaxel en células 231-Luc+ cultivadas

50 Se trataron células 231-Luc+ con dosis crecientes de *nab*-paclitaxel (0-30 nM) durante 8-48 horas seguido de análisis por transferencia Western. Ocho horas después de la exposición a *nab*-paclitaxel, la expresión de las subunidades p-p50 y p-p65 de NF-κB fosforiladas, así como Bcl-xL se había incrementado significativamente (Fig.6A). Los puntos de tiempo posteriores (24h y 48h) mostraron incrementos significativos en p-Akt y p-p44/42 aunque la expresión de sus equivalentes no fosforilados permaneció inalterada (Fig.6A). La activación de NF-κB por *nab*-paclitaxel se confirmó adicionalmente midiendo citoquinas inflamatorias IL-6 e IL-8, los productos aguas abajo de esta ruta. Las citoquinas del medio condicionado de células 231-Luc+ tratadas durante 72h con *nab*-paclitaxel (2,5-30nM) se midieron usando Luminex. El *nab*-paclitaxel incrementó significativamente la expresión tanto de IL-6

como de IL-8 de una manera dependiente de la dosis hasta un máximo de 20-22 veces (Fig.6B). El TNF- α también se incrementó desde un nivel indetectable hasta $9,5 \times 10^3$ pg normalizado por 1×10^6 células (Fig.6C). Estos descubrimientos demuestran que el *nab*-paclitaxel activa la ruta NF- κ B en células tumorales dando lugar a la expresión incrementada de IL-6, IL-8, TNF- α , Bcl-2 y Bcl-xL, todos los cuales pueden desencadenar angiogénesis reaccionaria y estimular la supervivencia de las células tumorales.

A continuación, determinamos si el *nab*-paclitaxel se comporta de forma similar *in vivo*. Se trataron grupos de ratones que portaban 231-Luc+ (n=4) con tumores avanzados (500mm³) con *nab*-paclitaxel (30mg/kg) seguido de análisis en el tercer, quinto y octavo día posterior al inicio del tratamiento. Los lisados y secciones tumorales se analizaron para detectar la expresión de NF- κ B y proteínas prosupervivencia usando transferencia Western e inmunohistoquímica, respectivamente. La expresión de varias proteínas inflamatorias y prosupervivencia incluyendo p-p50, p-p44/42, p-Akt, Bcl-2 y Bcl-xL se ha incrementado significativamente después del tratamiento con *nab*-paclitaxel. El mayor incremento para la mayor parte de las dianas fue en el 8º día después del tratamiento (Fig.7A). De todas las dianas, la regulación al alza de Bcl-2 y Bcl-xL fue la más llamativa y estas dianas se confirmaron por inmunohistoquímica. Los tumores control presentaron una expresión homogénea pero débil de Bcl-2 y una expresión fuerte pero esporádica de Bcl-xL (Fig.7B, Control). Tres días después del tratamiento con *nab*-paclitaxel, la expresión de ambas proteínas había disminuido ligeramente o estaba inalterada. Sin embargo, a los 5 y 8 días después del tratamiento, la expresión de ambas proteínas se incrementó significativamente (Fig.7B). Colectivamente, estos datos sugieren que la activación de la ruta NF- κ B inducida por quimioterapia juega un papel importante en la quimiorresistencia de tumores avanzados.

Aunque la invención anterior se ha descrito con algún detalle como ilustración y ejemplo para los propósitos de claridad de comprensión, es evidente para los expertos en la técnica que pueden llevarse a la práctica determinados cambios y modificaciones menores. Por lo tanto, no debe considerarse que la descripción y ejemplos limitan el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular, para uso en un método para tratar una enfermedad proliferativa, en el que el método comprende el uso de dicha composición en combinación con al menos otro agente seleccionado del grupo que consiste en inhibidor de Akt, inhibidor de bcl-2, inhibidor de bcl-xL e inhibidor tanto de bcl-2 como de bcl-xL.
- 10 2. La composición para uso según la reivindicación 1, en el que dicho otro agente es un inhibidor de Akt seleccionado del grupo que consiste en perifosina, 4-[2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-7-[(3S)-3-piperidinil-metoxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il]-2-metil-3-butin-2-ol (GSK690693), fosfato de triciribina monohidrato, API-2/TCN y 1-(3-(4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-metil-5-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)fenil)-4,4,4-trifluorobutan-1-ona (XL418).
3. La composición para uso según la reivindicación 2, en el que dicho otro agente es perifosina.
4. La composición para uso según la reivindicación 3, en el que el método comprende además administrar un antimetabolito.
- 15 5. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho inhibidor de Akt está en una cantidad efectiva para inhibir la regulación al alza de Akt mediada por taxano.
6. La composición para uso según la reivindicación 1, en el que el inhibidor de bcl-2 es una molécula pequeña.
- 20 7. La composición para uso según la reivindicación 6, en el que dicha molécula pequeña se selecciona del grupo que consiste en (R)-2-amino-6-bromo-4-((R)-1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4H-cromen-3-carboxilato de etilo (HA 14-1), obatoclastax, 4-[4-[[2-(4-clorofenil)fenil]metil]piperazin-1-il]-N-[4-[[2(R)-4-(dimetilamino)-1-fenilsulfanilbutan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonilbenzamida (ABT-737) y navitoclastax (ABT-263).
8. La composición para uso según la reivindicación 1, en el que el inhibidor de bcl-2 es un oligonucleótido antisentido.
9. La composición para uso según la reivindicación 8, en el que el oligonucleótido antisentido es oblimersen.
- 25 10. La composición para uso según las reivindicaciones 8 o 9, en el que el método comprende además administrar un agente alquilante.
11. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.
- 30 12. La composición para uso según la reivindicación 11, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer colorrectal.
13. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que la composición que comprende nanopartículas que comprenden taxano y la proteína vehicular y el otro agente se administran simultáneamente, secuencialmente o concurrentemente.
14. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que el taxano es paclitaxel.
- 35 15. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm.
16. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que la proteína vehicular es albúmina.
17. La composición para uso según la reivindicación 16, en el que la relación en peso de la albúmina y el taxano en la composición de nanopartículas es aproximadamente 1:1 a aproximadamente 9:1.
- 40 18. Un kit o una medicina que comprende: a) una composición que comprende nanopartículas que comprenden un taxano y una proteína vehicular y b) al menos otro agente seleccionado del grupo que consiste en inhibidor de Akt, inhibidor de bcl-2, inhibidor de bcl-xL e inhibidor tanto de bcl-2 como de bcl-xL.

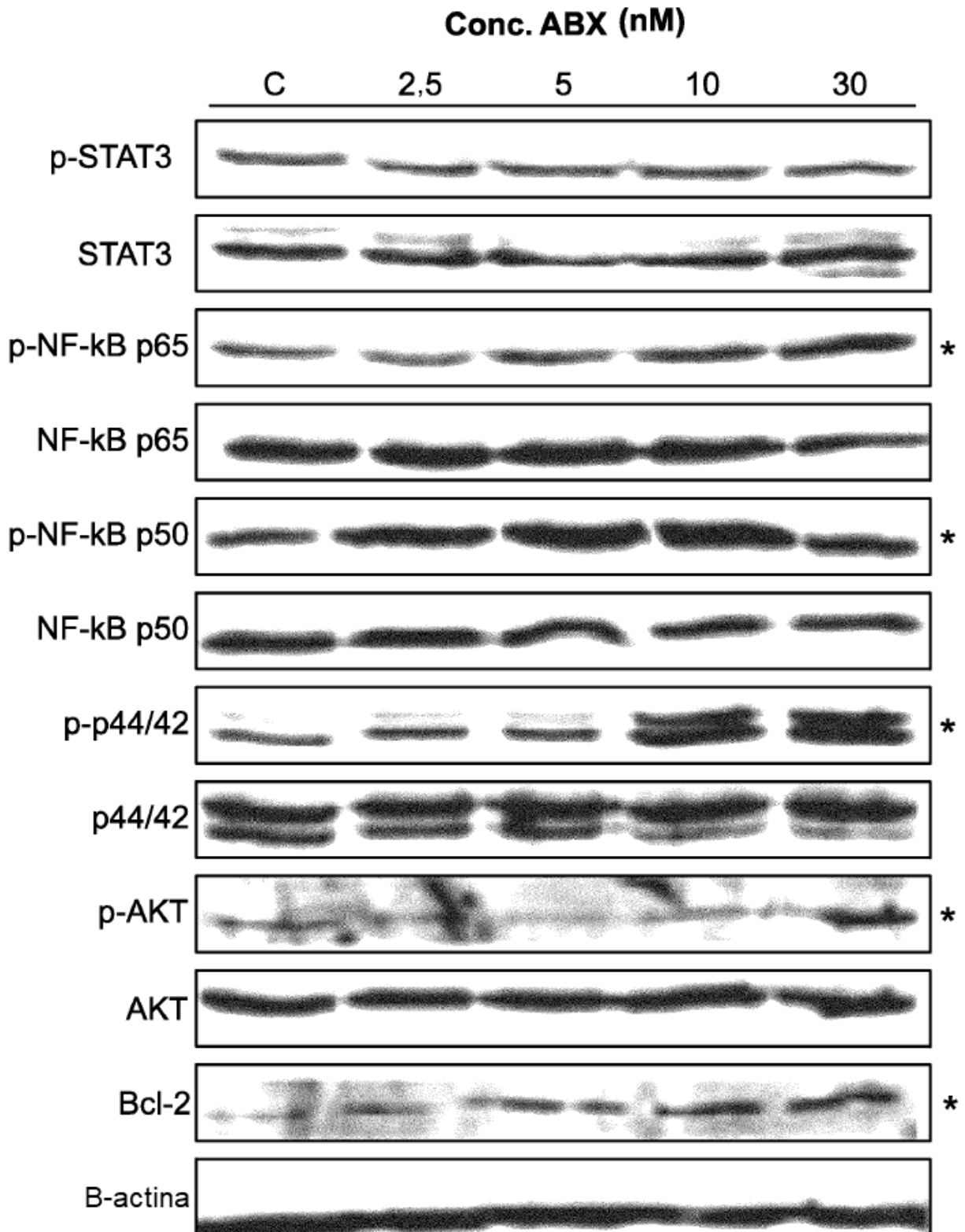


Figura 1

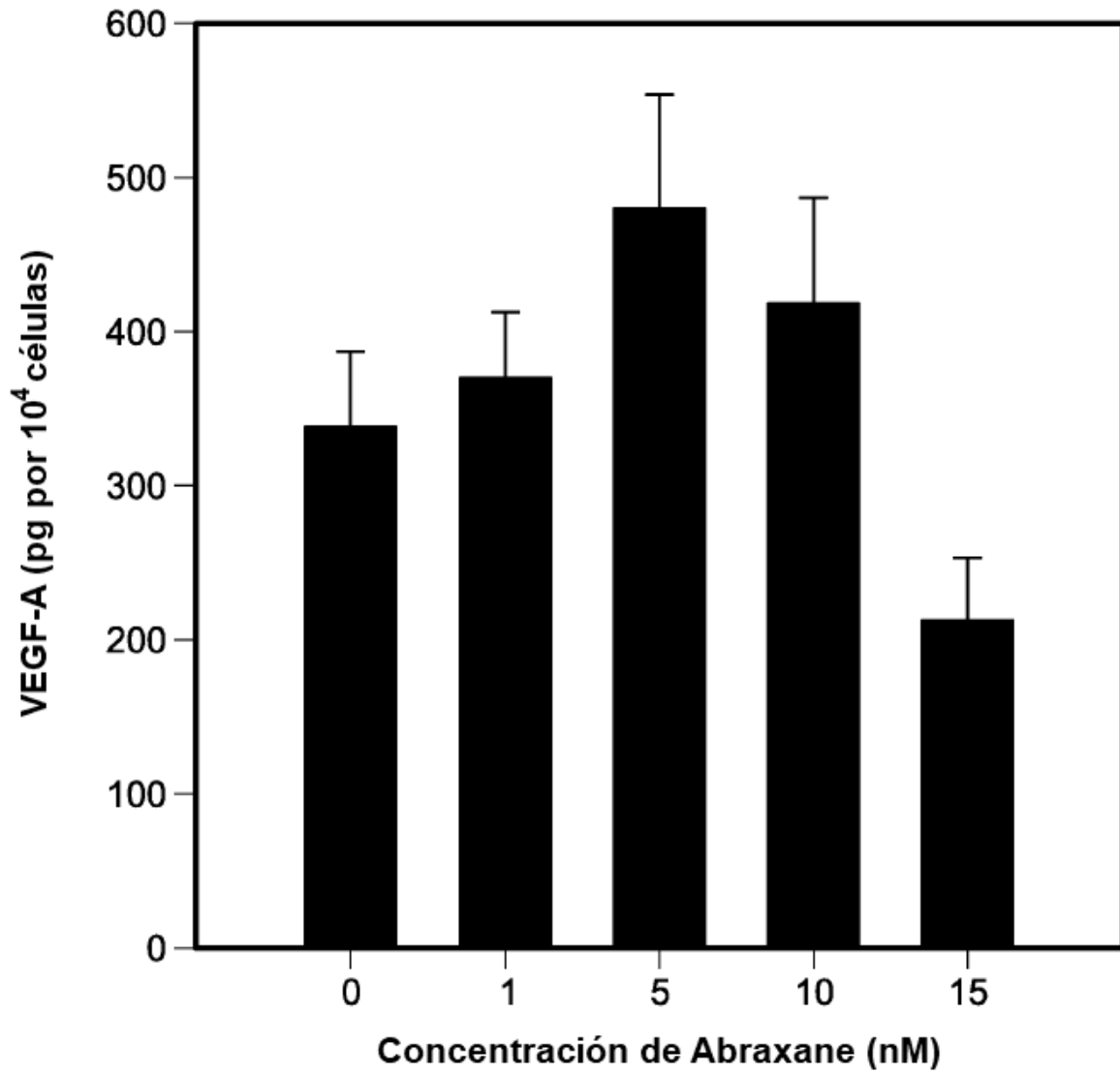


Figura 2

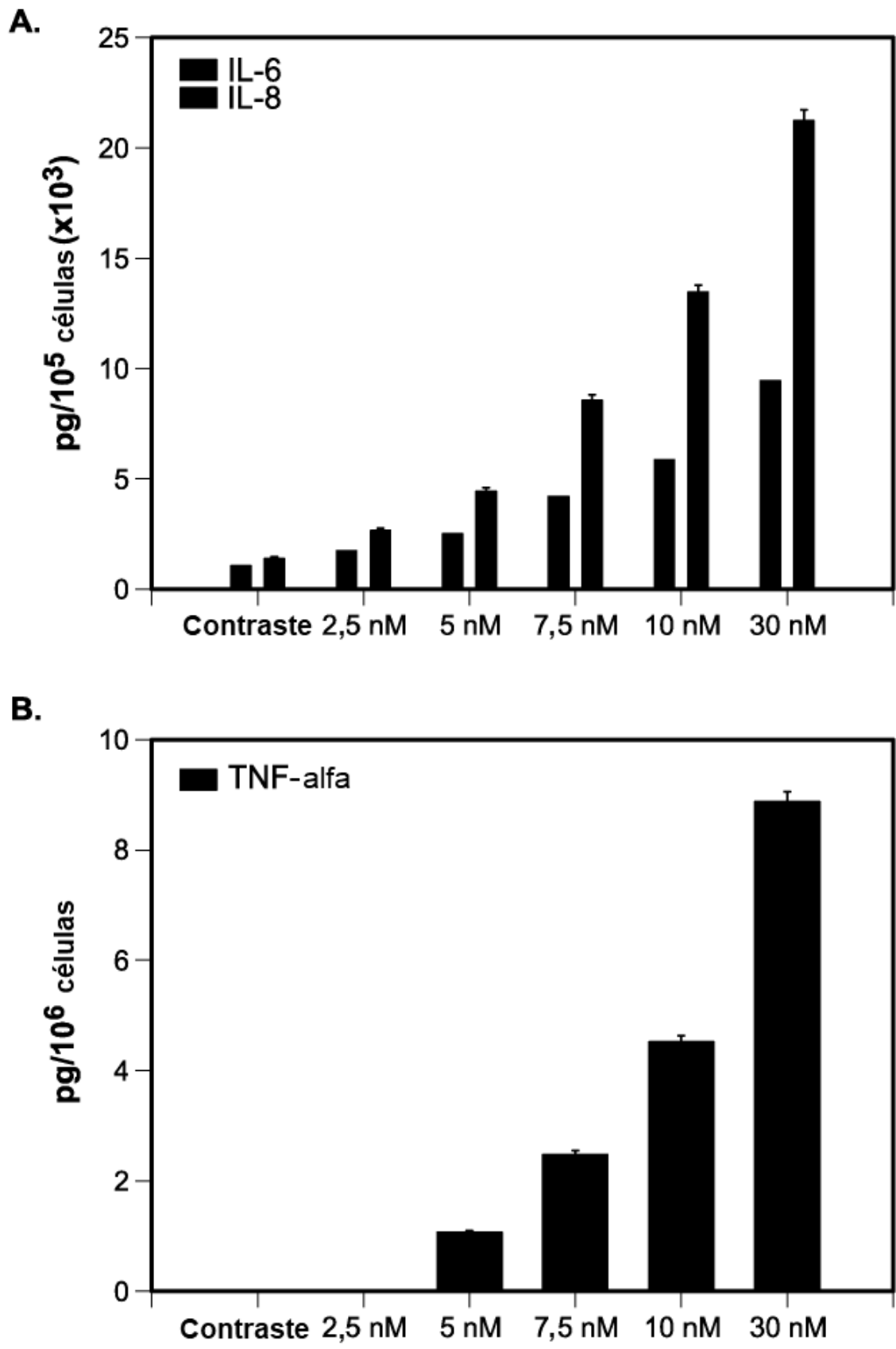


Figura 3

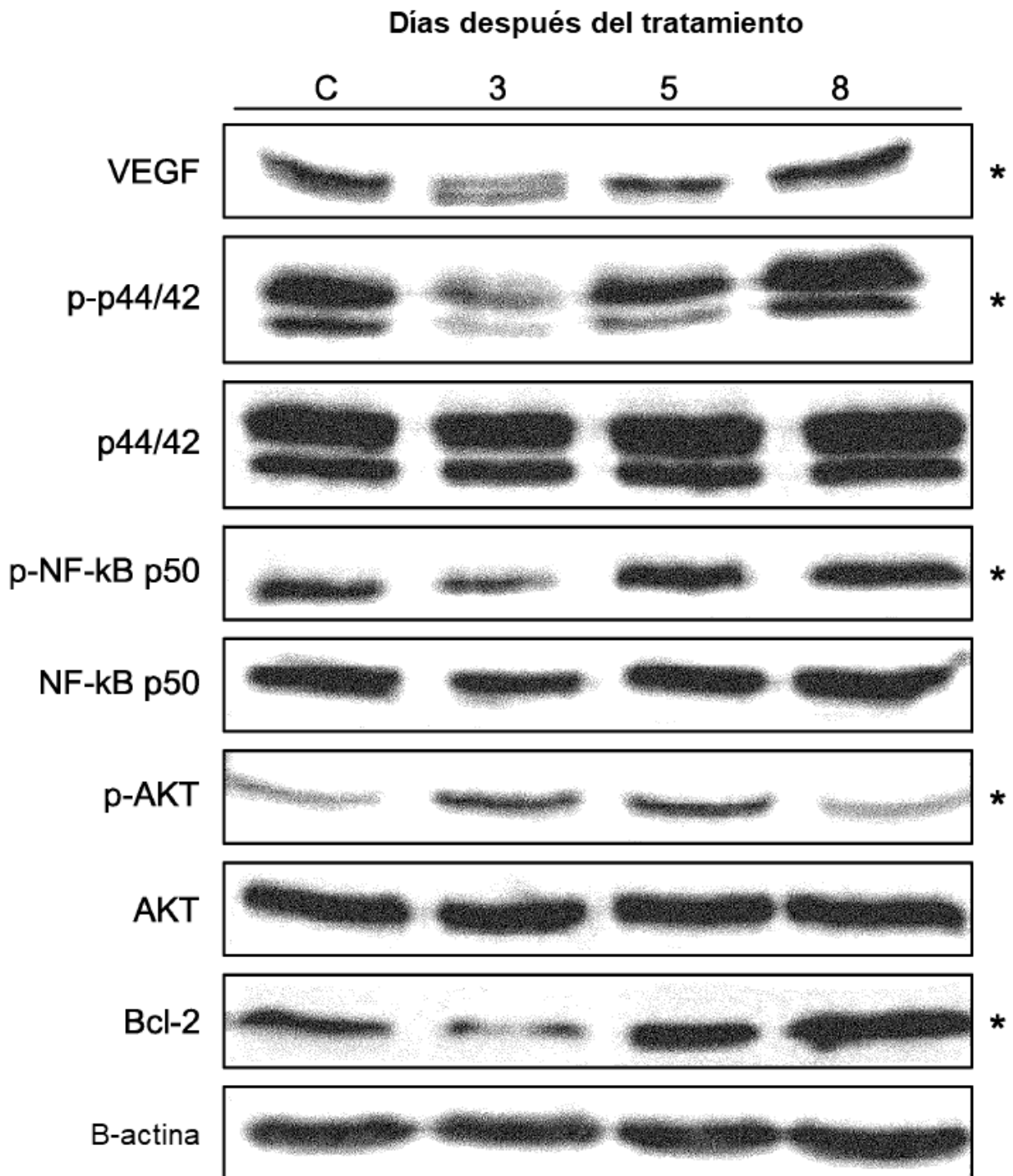


Figura 4

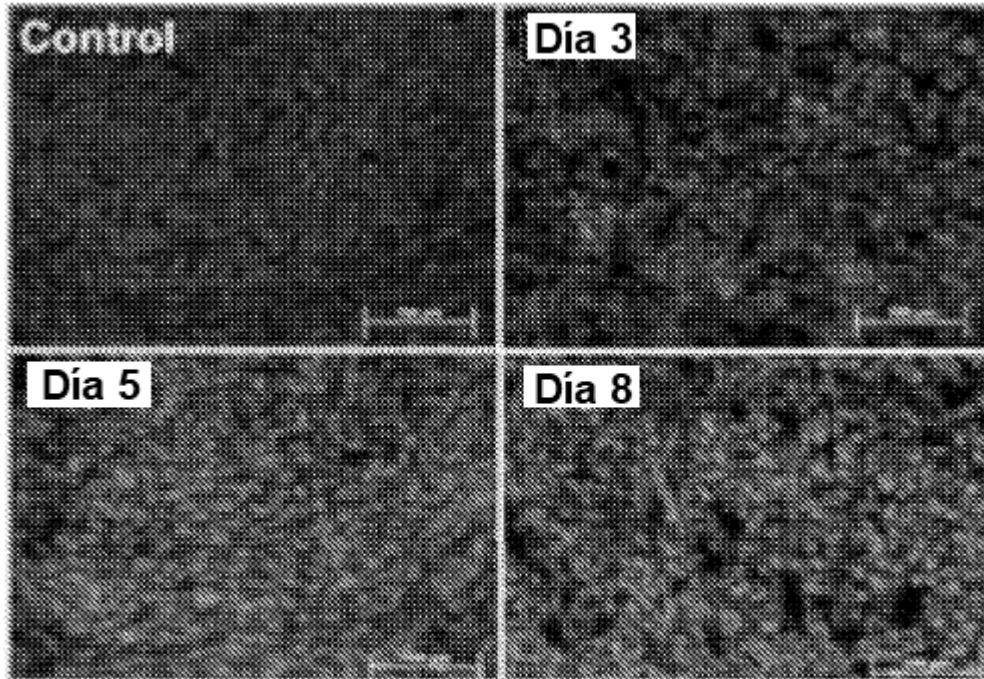


Figura 5

Figura 6

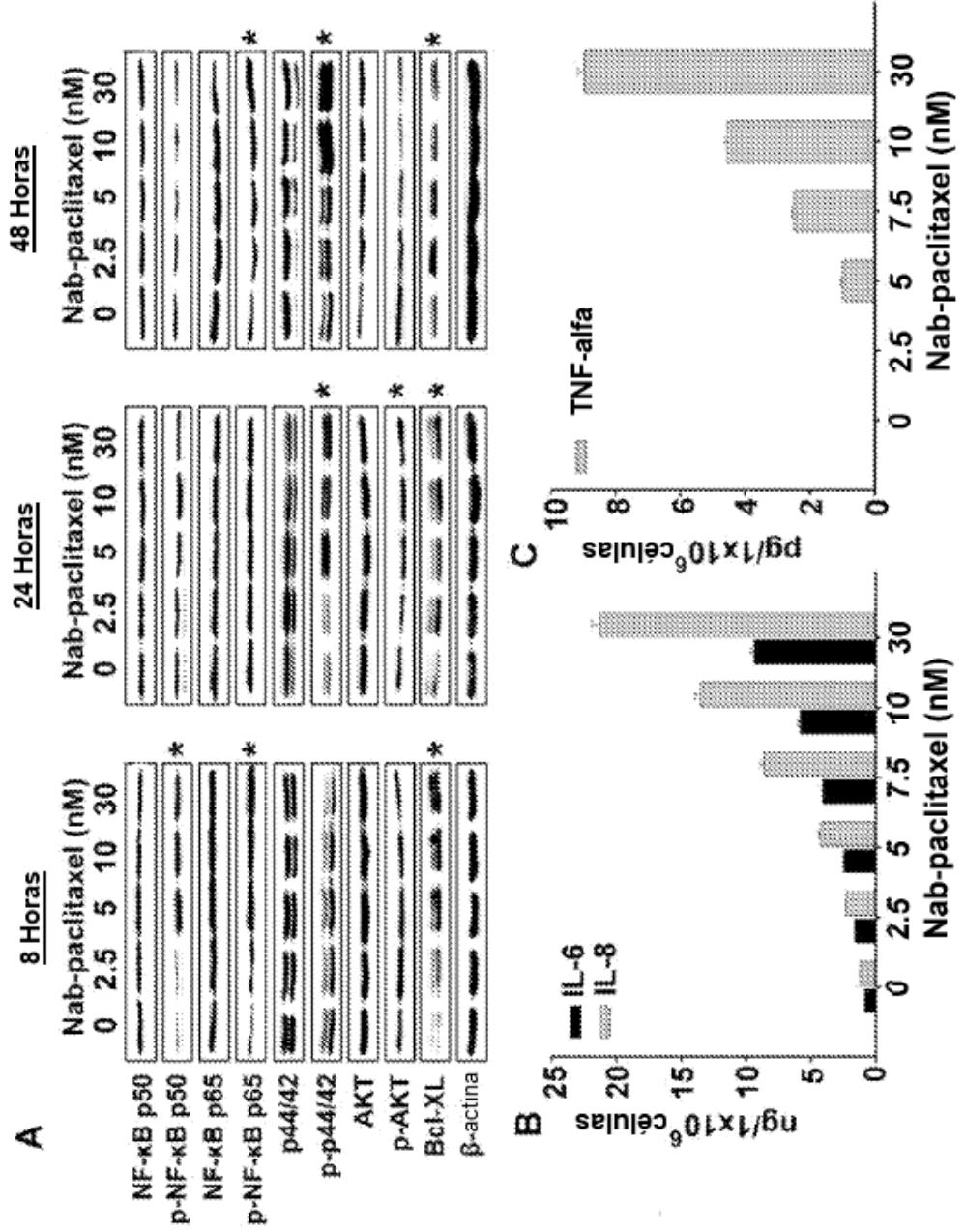


Figura 7

