(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 686 150**

(51) Int. Cl.:

***A61K 31/436*** (2006.01)
***A61P 35/00*** (2006.01)
***A61K 45/06*** (2006.01)
***A61K 9/19*** (2006.01)
***A61K 9/51*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2008 PCT/US2008/003096**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2008 WO08109163**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2008 E 08726605 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2131821**

(54) Título: **Nanopartícula que comprende rapamicina y albúmina como agente antineoplásico**

(30) Prioridad:

**07.03.2007 US 905735 P 07.03.2007 US 905767 P**
**07.03.2007 US 905669 P 07.03.2007 US 905787 P**
**07.03.2007 US 905662 P 07.03.2007 US 905750 P**
**07.03.2007 US 905672 P 07.03.2007 US 905663 P**
**07.03.2007 US 905734 P 13.04.2007 US 923248 P**
**13.04.2007 US 923456 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**16.10.2018**

(73) Titular/es:

**ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC (100.0%)**
**86 Morris Avenue**
**Summit, NJ 07901, US**

(72) Inventor/es:

**DESAI, NEIL P.;**
**SOON-SHIONG, PATRICK y**
**TRIEU, VUONG**

(74) Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 686 150 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

Nanopartícula que comprende rapamicina y albúmina como agente antineoplásico

### Campo técnico

Esta solicitud se refiere a procedimientos y composiciones para tratar, estabilizar, prevenir y/o retrasar el cáncer usando nanopartículas que comprenden rapamicina o un derivado de la misma. La solicitud se refiere, además, a procedimientos de terapia de combinación de tratamientos del cáncer que comprenden administrar a un individuo una cantidad efectiva de nanopartículas que comprenden rapamicina o un derivado de la misma y una segunda terapia.

### Antecedentes

La incapacidad de un número significativo de tumores para responder al tratamiento farmacológico y/o a la radioterapia es un problema grave en el tratamiento del cáncer. De hecho, esta es una de las principales razones por las cuales muchas de las formas más prevalentes de cáncer humano aún resisten una intervención quimioterapéutica efectiva, a pesar de ciertos avances en el campo de la quimioterapia.

Actualmente, el cáncer se trata principalmente con una o una combinación de tres tipos de terapias: cirugía, radiación y quimioterapia. La cirugía es un enfoque tradicional en el que todo o parte de un tumor se extirpa del cuerpo. La cirugía generalmente solo es eficaz para tratar las fases más tempranas del cáncer. Si bien la cirugía a veces es eficaz para extirpar tumores localizados en ciertos sitios, por ejemplo, en la mama, el colon y la piel, no puede usarse en el tratamiento de tumores localizados en otras zonas, inaccesibles para cirujanos, ni en el tratamiento de afecciones neoplásicas diseminadas, tales como la leucemia. Para más del 50 % de los individuos con cáncer, en el momento en que se les diagnostica ya no son candidatos para un tratamiento quirúrgico eficaz. Los procedimientos quirúrgicos pueden aumentar las metástasis tumorales a través de la circulación sanguínea durante la cirugía. La mayoría de los individuos con cáncer no mueren a causa del cáncer en el momento del diagnóstico o la cirugía, sino que mueren por la metástasis y la recurrencia del cáncer.

Otras terapias a menudo son ineficaces. La radioterapia solo es eficaz para los individuos que presentan una enfermedad clínicamente localizada en fases tempranas y medias del cáncer, y no es eficaz para las fases tardías del cáncer con metástasis. La radiación generalmente se aplica a una zona definida del cuerpo del sujeto que contiene tejido proliferativo anómalo, con el fin de maximizar la dosis absorbida por el tejido anómalo y minimizar la dosis absorbida por el tejido normal cercano. Sin embargo, es difícil (si no imposible) administrar selectivamente radiación terapéutica al tejido anómalo. Por lo tanto, el tejido normal próximo al tejido anómalo también está expuesto a dosis de radiación potencialmente dañinas durante todo el transcurso del tratamiento. La eficacia de las técnicas radioterapéuticas en la destrucción de células proliferativas anómalas se equilibra, por lo tanto, por los efectos citotóxicos asociados en las células normales cercanas. Debido a esto, las técnicas de radioterapia tienen un índice terapéutico intrínsecamente estrecho que da como resultado el tratamiento inadecuado de la mayoría de los tumores. Incluso las mejores técnicas radioterapéuticas pueden dar como resultado la reducción incompleta del tumor, la recurrencia del tumor, el aumento de la carga tumoral y la inducción de tumores resistentes a la radiación.

La quimioterapia implica la alteración de la replicación celular o el metabolismo celular. La quimioterapia puede ser eficaz, pero existen efectos secundarios graves, por ejemplo, vómitos, niveles bajos de glóbulos blancos, pérdida de cabello, pérdida de peso y otros efectos tóxicos. Debido a los efectos secundarios extremadamente tóxicos, muchos individuos con cáncer no pueden terminar con éxito un régimen de quimioterapia completo. Los efectos secundarios inducidos por la quimioterapia afectan significativamente a la calidad de vida del individuo y pueden influir de forma dramática en el cumplimiento terapéutico individual del tratamiento. Adicionalmente, los efectos secundarios adversos asociados con los agentes quimioterapéuticos son generalmente la principal toxicidad limitante de la dosis en la administración de estos fármacos. Por ejemplo, la mucositis es una de las principales toxicidades limitantes de la dosis para varios agentes antineoplásicos, incluyendo 5-FU, metotrexato y antibióticos antitumorales, tales como doxorrubicina. Muchos de estos efectos secundarios inducidos por la quimioterapia, si son graves, pueden causar hospitalización o requerir tratamiento con analgésicos para el tratamiento del dolor. Algunos individuos con cáncer mueren a causa de la quimioterapia debido a la baja tolerancia a la misma. Los efectos secundarios extremos de los fármacos antineoplásicos son causados por la escasa especificidad de dichos fármacos. Los fármacos circulan a través de la mayoría de los órganos normales de los individuos, así como los tumores diana previstos. La baja especificidad de 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 reduce aún más por la retención deficiente de los fármacos antineoplásicos dentro de los tumores diana.

Otro problema asociado con la quimioterapia es el desarrollo de resistencia a los fármacos. La resistencia a los fármacos es el nombre dado a las circunstancias en las que una enfermedad no responde a un fármaco o fármacos de tratamiento. La resistencia a los fármacos puede ser intrínseca, lo que significa que la enfermedad nunca ha respondido al fármaco o a los fármacos, o puede adquirirse, lo que significa que la enfermedad deja de responder a un fármaco o fármacos a los que la enfermedad había respondido anteriormente. La terapia de combinación,

incluyendo la quimioterapia de combinación, tiene las ventajas potenciales tanto de evitar la aparición de células resistentes como de destruir células preexistentes que ya son resistentes a los fármacos.

Debido a las limitaciones de los tratamientos actuales para el cáncer, la gravedad y la amplitud de las neoplasias, los tumores y el cáncer, sigue habiendo un interés en y una necesidad significativos de terapias adicionales o alternativas para tratar, estabilizar, prevenir y/o retrasar el cáncer. Preferentemente, los tratamientos superan los inconvenientes de los actuales tratamientos quirúrgicos, de quimioterapia y de radiación.

**Breve resumen de la invención**

El documento WO 2006/089290enseña procedimientos de terapia de combinación para tratar enfermedades proliferativas (tales como cáncer) que comprenden una primera terapia que comprende administrar a un individuo un taxano en una composición de nanopartículas, y una segunda terapia que puede incluir radiación, cirugía, administración de agentes quimioterapéuticos o combinaciones de las mismas. También se mencionan procedimientos para administrar a un individuo un fármaco taxano en una composición de nanopartículas basada en un régimen de dosificación metronómico.

La presente invención proporciona una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora, para uso en un procedimiento de tratamiento de cáncer en un ser humano, en el que la cantidad de rapamicina está en el intervalo de 25 mg/m$^2$ a 100 mg/m$^2$, o en el que la cantidad de rapamicina está en el intervalo de 50 mg a 175 mg.

En una realización, la cantidad de rapamicina está en el intervalo de 50 mg/m$^2$ a 100 mg/m$^2$.

En una realización, la proteína portadora es albúmina o albúmina sérica humana.

En una realización, el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición no es superior a aproximadamente 200 nm.

En una realización, las nanopartículas comprenden rapamicina revestida con la proteína portadora.

En una realización, las nanopartículas son filtrables estériles.

En una realización, las nanopartículas se administran por vía intravenosa.

En una realización, el procedimiento comprende la administración de una segunda terapia que comprende un agente terapéutico adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en un agente antimetabolito, un agente basado en platino, un agente alquilante, antibiótico de antraciclina, un alcaloide de vinca, un inhibidor del proteasoma, un inhibidor de topoisomerasa, un inhibidor de AKT cinasa, un inhibidor de tirosina cinasa, un anticuerpo terapéutico, un inhibidor específico de p110α, un agente que afecta a una ruta de señalización que implica TORC1, un agente que afecta a una ruta de señalización que implica TORC2 y un inhibidor de la ruta de PI3KJAkt.

En una realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de entre el grupo que consiste en PI3 cinasa, Akt, PDK1, RAPTOR (proteína asociada reguladora de mTOR), TSC1 (complejo de esclerosis tuberosa 1), TSC2, PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina), ciclina D, HIF1, HIF2, Glutl, LAT1, c-Myc, RHEB, Rictor, S6K, 4EBP1, cAMP, cAMPK, GβL, IRS, PIP2, PIP3, Rho, Ras, Abl, PKC, eIF4E, PDGFR, VEGFR y VHL.

En una realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de entre el grupo que consiste en perifosina, erlotinib, adriamicina, colchicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, mitomicina, metotrexato, mitoxantrona, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU), cisplatino, etopósido, interferones, camptotecina,fenesterina, topotecán, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, piposulfán, irinotecán, Ortataxel, gemcitabina, Herceptin (trastuzumab), vinorelbina, Doxil (antraciclina), capecitabina, Alimta (pemetrexed) , Avastin (bevacizumab), Velcade (bortezomib), Neulasta, Lapatinib y Sorafenib.

En una realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de entre el grupo que consiste en perifosina, erlotinib y doxorrubicina.

En una realización, un taxano no se administra al individuo.

En una realización, el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en mieloma múltiple, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de cerebro, cáncer de ovario, linfoma, neoplasia linfoide, mieloma, leucemia, cáncer neuroendocrino, cáncer de tiroides, mesotelioma, plasmacitoma y sarcoma.

En una realización, el cáncer es plasmacitoma o mieloma.

En una realización, el cáncer es cáncer de mama negativo para HER2 o cáncer de mama negativo para ER/negativo para PgR.

Dentro del contexto de la invención, debe entenderse que una referencia a una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora se refiere a la cantidad de rapamicina en el intervalo de 25 mg/m$^2$ a 100 mg/m$^2$, o en el intervalo de 50 mg a 175 mg.

En el presente documento se desvelan procedimientos para el tratamiento del cáncer usando nanopartículas que comprenden rapamicina o un derivado de la misma. Por consiguiente, en algunos ejemplos, en el presente documento se desvela un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo administrando al individuo (por ejemplo, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina o un derivado de la misma y una proteína portadora. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer en fase temprana, cáncer no metastásico, cáncer primario, cáncer avanzado, cáncer localmente avanzado, cáncer metastásico, cáncer en remisión, cáncer recurrente, cáncer en un entorno adyuvante, cáncer en un entorno neoadyuvante o cáncer sustancialmente resistente a la terapia hormonal. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el cáncer no es un tumor sólido (es decir, distinto de un tumor sólido). En algunas realizaciones, el cáncer es un plasmacitoma. En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de cerebro (por ejemplo, glioblastoma), cáncer de ovario o cáncer de mama. En algunas realizaciones, el cáncer no es un carcinoma (es decir, distinto de un carcinoma). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de colon (*es decir*, distinto de cáncer de colon). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de mama (*es decir*, distinto de cáncer de mama). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de ovario, cáncer de próstata o cáncer de cerebro. En algunas realizaciones, se mejoran uno o más síntomas del cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se retrasa o se previene.

En algunos ejemplos, la cantidad de rapamicina o derivado de la misma en la cantidad efectiva de la composición está en el intervalo de aproximadamente 54 mg a aproximadamente 540 mg, tal como de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 270 mg o aproximadamente 216 mg. En algunas realizaciones, la rapamicina se administra por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa). En algunas realizaciones, un taxano no se administra al individuo (*es decir*, distinto de un taxano). En algunas realizaciones, el taxano administrado no es una composición de taxano en nanopartículas. En algunas realizaciones, la rapamicina es el único agente farmacéuticamente activo para el tratamiento del cáncer que se administra al individuo. En algunas realizaciones, se administra rapamicina. En algunas realizaciones, la composición comprende más de aproximadamente el 50 % de la rapamicina en forma de nanopartículas. En algunas realizaciones, la proteína portadora es albúmina, tal como albúmina sérica humana. En algunas realizaciones, el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición no es superior a aproximadamente 200 nm (tal como no superior a aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son filtrables estériles. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína portadora respecto a la rapamicina en las nanopartículas es menor de aproximadamente 18:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína portadora respecto a la rapamicina en las composiciones de nanopartículas es menor de aproximadamente 18:1.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas tales como formas de dosificación unitarias que se usan en un procedimiento para tratar el cáncer. Por consiguiente, la invención en algunas realizaciones proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, una forma de dosificación unitaria de una composición farmacéutica) que incluye nanopartículas para el uso de la invención que comprenden rapamicina y una proteína portadora. En algunas realizaciones, la composición también incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable. En diversas realizaciones, el cáncer es cáncer en fase temprana, cáncer no metastásico, cáncer primario, cáncer avanzado, cáncer localmente avanzado, cáncer metastásico, cáncer en remisión, cáncer recurrente, cáncer en un entorno adyuvante, cáncer en un entorno neoadyuvante o cáncer sustancialmente resistente a la terapia hormonal. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el cáncer no es un tumor sólido (es decir, distinto de un tumor sólido). En algunas realizaciones, el cáncer es un plasmacitoma. En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de cerebro (por ejemplo, glioblastoma), cáncer de ovario o cáncer de mama. En algunas realizaciones, el cáncer no es un carcinoma (es decir, distinto de un carcinoma). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de colon (*es decir*, distinto de cáncer de colon). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de mama (*es decir*, distinto de cáncer de mama). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de ovario, cáncer de próstata o cáncer de cerebro. En algunas realizaciones, se mejoran uno o más síntomas del cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se retrasa o se previene.

En algunos ejemplos, la cantidad de rapamicina o derivados de la misma en la composición (por ejemplo, una dosis o una forma de dosificación unitaria) está en el intervalo de aproximadamente 54 mg a aproximadamente 540 mg, tal como de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 270 mg, o aproximadamente 216 mg. En algunas realizaciones, el vehículo es adecuado para administración parenteral (por ejemplo, administración intravenosa). En algunas realizaciones, un taxano no está contenido en la composición. En algunas realizaciones, la rapamicina es el único agente farmacéuticamente activo para el tratamiento del cáncer que está contenido en la composición. En algunas realizaciones, la composición comprende rapamicina. En algunas realizaciones, la composición comprende

más de aproximadamente el 50 % de la rapamicina en forma de nanopartículas. En algunas realizaciones, la proteína portadora es albúmina, tal como albúmina sérica humana. En algunas realizaciones, el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición no es superior a aproximadamente 200 nm (tal como no superior a aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son filtrables estériles. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína portadora respecto a la rapamicina en las nanopartículas es menor de aproximadamente 18:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína portadora respecto a la rapamicina en las composiciones de nanopartículas es menor de aproximadamente 18:1.

En aún otro aspecto, la invención incluye un kit con (i) una composición para el uso de la invención que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora y (ii) instrucciones para uso en el tratamiento del cáncer. En diversas realizaciones, el cáncer es cáncer en fase temprana, cáncer no metastásico, cáncer primario, cáncer avanzado, cáncer localmente avanzado, cáncer metastásico, cáncer en remisión, cáncer recurrente, cáncer en un entorno adyuvante, cáncer en un entorno neoadyuvante o cáncer sustancialmente resistente a la terapia hormonal. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el cáncer es un plasmacitoma. En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de cerebro (por ejemplo, glioblastoma), cáncer de ovario o cáncer de mama. En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de colon (es decir, distinto de cáncer de colon). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de mama. En algunas realizaciones, se mejoran uno o más síntomas del cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se retrasa o se previene.

En algunos ejemplos, la cantidad de rapamicina o derivado de la misma en el kit está en el intervalo de aproximadamente 54 mg a aproximadamente 540 mg, tal como de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 270 mg o aproximadamente 216 mg. En algunas realizaciones, la rapamicina se administra por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa). En algunas realizaciones, el kit no contiene un taxano. En algunas realizaciones, la rapamicina es el único agente farmacéuticamente activo para el tratamiento del cáncer que está contenido en el kit. En algunas realizaciones, el kit comprende otro agente farmacéuticamente activo para el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, el otro agente farmacéuticamente activo es un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el kit comprende rapamicina. En algunas realizaciones, la composición comprende más de aproximadamente el 50 % de la rapamicina en forma de nanopartículas. En algunas realizaciones, la proteína portadora es albúmina, tal como albúmina sérica humana. En algunas realizaciones, el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición no es superior a aproximadamente 200 nm (tal como no superior a aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son filtrables estériles. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína portadora respecto a la rapamicina en las nanopartículas es menor de aproximadamente 18:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína portadora respecto a la rapamicina en las composiciones de nanopartículas es menor de aproximadamente 18:1.

La presente invención también proporciona una composición de la invención para uso en procedimientos para el tratamiento del cáncer usando terapias de combinación. La invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer, en el que el procedimiento comprende a) una primera terapia que comprende administrar a un individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora y b) una segunda terapia, tal como cirugía, radiación, terapia génica, inmunoterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, terapia hormonal, terapia dirigida, crioterapia, terapia con ultrasonidos, terapia fotodinámica y/o quimioterapia (por ejemplo, uno o más compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos útiles para tratar el cáncer).

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es cualquiera de (y en algunas realizaciones se selecciona de entre el grupo que consiste en) taxano, antimetabolitos (incluyendo análogos de nucleósidos), agentes basados en platino, agentes alquilantes, inhibidores de tirosina cinasa, antibióticos de antraciclina, alcaloides de vinca, inhibidores del proteasoma, moduladores de HER2/neu, moduladores de EGFR, moduladores de VEGFR e inhibidores de topoisomerasa. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es un agente basado en platino, tal como carboplatino. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es un modulador de HER2/neu (tal como un inhibidor de HER2/neu, por ejemplo, Herceptin®). En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es un modulador de EGFR (tal como un inhibidor de EGFR por ejemplo Erbitux®). En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es un anticuerpo anti-VEGF (tal como bevacizumab, por ejemplo, Avastin®). En algunas realizaciones, las cantidades efectivas de la composición de nanopartículas y el anticuerpo anti-VEGF inhiben sinérgicamente la proliferación o metástasis celular. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico afecta a una ruta de señalización que implica una diana de rapamicina. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico afecta a una ruta de señalización que implica mTOR (tal como la ruta de señalización de PI3K/Akt). En algunas realizaciones, un taxano no se administra al individuo. En algunas realizaciones, el taxano administrado no está en una composición de nanopartículas.

En algunas realizaciones, la composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una

proteína portadora y el agente quimioterapéutico se administran simultáneamente, en la misma composición o en composiciones independientes. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora y el agente quimioterapéutico se administran secuencialmente, por ejemplo, la composición de nanopartículas se administra antes o después de la administración del agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora y el agente quimioterapéutico son concurrentes, por ejemplo, el período de administración de la composición de nanopartículas y el del agente quimioterapéutico se solapan entre sí. En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora y el agente quimioterapéutico no son concurrentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora finaliza antes de que se administre el agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, la administración del agente quimioterapéutico finaliza antes de que se administre la composición de nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende a) una primera terapia que comprende administrar al individuo una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora, y b) una segunda terapia que comprende cirugía, radiación, terapia génica, inmunoterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, terapia hormonal, terapia dirigida, crioterapia, terapia con ultrasonidos, terapia fotodinámica, o combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, la segunda terapia es terapia hormonal. En algunas realizaciones, la segunda terapia es radioterapia. En algunas realizaciones, la segunda terapia es cirugía. En algunas realizaciones, la primera terapia se lleva a cabo antes de la segunda terapia. En algunas realizaciones, la primera terapia se lleva a cabo después de la segunda terapia.

En algunas realizaciones, el cáncer que está siendo tratado mediante terapia de combinación es cáncer en fase temprana, cáncer no metastásico, cáncer primario, cáncer avanzado, cáncer localmente avanzado, cáncer metastásico, cáncer en remisión, cáncer recurrente, cáncer en un entorno adyuvante, cáncer en un entorno neoadyuvante o cáncer sustancialmente resistente a la terapia hormonal. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el cáncer no es un tumor sólido (es decir, distinto de un tumor sólido). En algunas realizaciones, el cáncer es un plasmacitoma. En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de cerebro (por ejemplo, glioblastoma), cáncer de ovario o cáncer de mama. En algunas realizaciones, el cáncer no es un carcinoma (*es decir*, distinto de un carcinoma). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de colon (*es decir*, distinto de cáncer de colon). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de mama (*es decir*, distinto de cáncer de mama). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de ovario, cáncer de próstata o cáncer de cerebro. En algunas realizaciones, se mejoran uno o más síntomas del cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se retrasa o se previene.

En algunos ejemplos, la cantidad de rapamicina o derivado de la misma en la cantidad efectiva de la composición usada en terapia de combinación está en el intervalo de aproximadamente 54 mg a aproximadamente 540 mg, tal como de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 270 mg o aproximadamente 216 mg. En algunas realizaciones, la rapamicina se administra por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa). En algunas realizaciones, un taxano no se administra al individuo (*es decir*, distinto de un taxano). En algunas realizaciones, el taxano administrado no es una composición de taxano en nanopartículas. En algunas realizaciones, se administra rapamicina. En algunas realizaciones, la composición comprende más de aproximadamente el 50 % de la rapamicina en forma de nanopartículas. En algunas realizaciones, la proteína portadora es albúmina, tal como albúmina sérica humana. En algunas realizaciones, el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición no es superior a aproximadamente 200 nm (tal como no superior a aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son filtrables estériles. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína portadora respecto a la rapamicina en las nanopartículas es menor de aproximadamente 18:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína portadora respecto a la rapamicina en las composiciones de nanopartículas es menor de aproximadamente 18:1.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas tales como formas de dosificación unitarias que son útiles en la terapia de combinación para tratar el cáncer. Por consiguiente, la invención en algunas realizaciones proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, una forma de dosificación unitaria de una composición farmacéutica) para uso en terapia de combinación que incluye nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora según la invención. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye a) nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora y b) al menos otro agente terapéutico. En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico comprende un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico comprende un agente terapéutico hormonal. En algunas realizaciones, la composición también incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer en fase temprana, cáncer no metastásico, cáncer primario, cáncer avanzado, cáncer localmente avanzado, cáncer metastásico, cáncer en remisión, cáncer recurrente, cáncer en un entorno adyuvante, cáncer en un entorno neoadyuvante o cáncer sustancialmente resistente a la terapia hormonal. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el cáncer no es un tumor sólido (es decir, distinto de un tumor sólido). En

algunas realizaciones, el cáncer es un plasmacitoma. En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de cerebro (por ejemplo, glioblastoma), cáncer de ovario o cáncer de mama. En algunas realizaciones, el cáncer es un carcinoma (es decir, distinto de un carcinoma). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de colon (*es decir*, distinto de cáncer de colon). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de mama (*es decir*, distinto de cáncer de mama). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de ovario, cáncer de próstata o cáncer de cerebro. En algunas realizaciones, se mejoran uno o más síntomas del cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se retrasa o se previene.

En algunos ejemplos, la cantidad de rapamicina o derivados de la misma en la composición (por ejemplo, una dosis o una forma de dosificación unitaria) para uso en terapia de combinación está en el intervalo de aproximadamente 54 mg a aproximadamente 540 mg, tal como de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 270 mg, o aproximadamente 216 mg. En algunas realizaciones, el vehículo es adecuado para administración parenteral (por ejemplo, administración intravenosa). En algunas realizaciones, un taxano no está contenido en la composición. En algunas realizaciones, la rapamicina es el único agente farmacéuticamente activo para el tratamiento del cáncer que está contenido en la composición (por ejemplo, como parte de un kit que contiene instrucciones para usar la composición con otra terapia).

En algunas realizaciones, la composición comprende rapamicina. En algunas realizaciones, la composición comprende más de aproximadamente el 50 % de la rapamicina en forma de nanopartículas. En algunas realizaciones, la proteína portadora es albúmina, tal como albúmina sérica humana. En algunas realizaciones, el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición no es superior a aproximadamente 200 nm (tal como no superior a aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son filtrables estériles. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína portadora respecto a la rapamicina en las nanopartículas es menor de aproximadamente 18:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína portadora respecto a la rapamicina en las composiciones de nanopartículas es menor de aproximadamente 18:1.

En aún otro aspecto, la invención incluye un kit con (i) una composición para el uso de la invención que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora y (ii) instrucciones para uso en terapia de combinación para el tratamiento del cáncer. La invención también proporciona kits para usar las composiciones de rapamicina proporcionadas en el presente documento en el contexto de terapia de combinación. Por ejemplo, un kit puede proporcionar dicha composición además de otra composición terapéutica. En algunas realizaciones, las instrucciones son instrucciones para proporcionar una primera y segunda terapia, en las que la primera o segunda terapia comprende administrar una composición que comprende nanopartículas de rapamicina y una proteína portadora. En algunas realizaciones, el kit comprende además al menos otro agente terapéutico. En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico comprende un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico comprende un agente terapéutico hormonal. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer en fase temprana, cáncer no metastásico, cáncer primario, cáncer avanzado, cáncer localmente avanzado, cáncer metastásico, cáncer en remisión, cáncer recurrente, cáncer en un entorno adyuvante, cáncer en un entorno neoadyuvante o cáncer sustancialmente resistente a la terapia hormonal. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el cáncer no es un tumor sólido (es decir, distinto de un tumor sólido). En algunas realizaciones, el cáncer es un plasmacitoma. En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de cerebro (por ejemplo, glioblastoma), cáncer de ovario o cáncer de mama. En algunas realizaciones, el cáncer es un carcinoma (es decir, distinto de un carcinoma). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de colon (*es decir*, distinto de cáncer de colon). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de mama (*es decir*, distinto de cáncer de mama). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de ovario, cáncer de próstata o cáncer de cerebro. En algunas realizaciones, se mejoran uno o más síntomas del cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se retrasa o se previene.

En algún ejemplo, la cantidad de rapamicina o derivado de la misma en el kit para uso en terapia de combinación está en el intervalo de aproximadamente 54 mg a aproximadamente 540 mg, tal como de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 270 mg o aproximadamente 216 mg. En algunas realizaciones, la rapamicina se administra por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa). En algunas realizaciones, el kit no contiene un taxano. En algunas realizaciones, la rapamicina es el único agente farmacéuticamente activo para el tratamiento del cáncer que está contenido en el kit. En algunas realizaciones, el kit comprende otro agente farmacéuticamente activo para el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, el otro agente farmacéuticamente activo es un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el kit comprende rapamicina. En algunas realizaciones, la composición comprende más de aproximadamente el 50 % de la rapamicina en forma de nanopartículas. En algunas realizaciones, la proteína portadora es albúmina, tal como albúmina sérica humana. En algunas realizaciones, el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición no es superior a aproximadamente 200 nm (tal como no superior a aproximadamente 100 nm). En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas son filtrables estériles. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína portadora respecto a la rapamicina en las nanopartículas es menor de aproximadamente 18:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de la proteína portadora respecto a la rapamicina en las composiciones de nanopartículas es menor de aproximadamente 18:1.

La invención también proporciona cualquiera de las composiciones según la invención (por ejemplo, una composición

que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora) para cualquier uso descrito en el presente documento ya sea en el contexto del uso como medicamento y/o uso para la fabricación de un medicamento. También se proporcionan formas de dosificación unitarias de composiciones proporcionadas en el presente documento, artículos de fabricación que comprenden las composiciones para el uso de la invención o formas de dosificación unitarias en un envase adecuado (por ejemplo, viales o recipientes que incluyen viales o recipientes sellados y viales o recipientes sellados estériles) y kits que comprenden las formas de dosificación unitarias. La invención también proporciona procedimientos de preparación y de uso de estas composiciones como se proporcionan en el presente documento.

Debe entenderse que una, algunas o todas las propiedades de las diversas realizaciones descritas en el presente documento se pueden combinar para formar otras realizaciones de la presente invención.

**Breve descripción de las figuras**

La figura 1 es una tabla que enumera los parámetros farmacocinéticos intravenosos para la formulación de nanopartículas que contienen albúmina de rapamicina (en lo sucesivo denominada *Nab*-rapamicina).
La figura 2A es un gráfico de la Cmax frente a la dosis, que muestra linealidad para *Nab*-rapamicina.
La figura 2B es un gráfico de AUC frente a la dosis, que muestra linealidad para *Nab*-rapamicina.
La figura 2C es un gráfico de Vss frente a la dosis, que muestra el posible volumen de distribución saturable para *Nab*-rapamicina.
La figura 2D es un gráfico que muestra el gráfico log-lineal de la concentración en sangre de *Nab*-rapamicina frente al tiempo después de la administración IV a ratas a niveles de dosis de 15 mg/kg, 30 mg/kg y 45 mg/kg.
La figura 3A es un gráfico de la actividad antitumoral de *Nab*-rapamicina en ratones con xenoinjertos de tumor de mama MX-1.
La figura 3B es un gráfico de la pérdida de peso en ratones con xenoinjertos de tumor de mama MX-1 después de la administración de *Nab*-rapamicina o solución salina.
La figura 4 es un gráfico que muestra la actividad antitumoral de Abraxane™, *Nab*-rapamicina y *Nab*-rapamicina en combinación con Abraxane™ en ratones con xenoinjertos de tumor de colon HT29.
La figura 5A es un gráfico que muestra la actividad antitumoral de *Nab*-rapamicina en ratones con xenoinjertos de tumor de colon HT29.
La figura 5B es un gráfico que muestra la pérdida de peso en ratones con xenoinjertos de tumor de colon H29 después de la administración de *Nab*-rapamicina o DMSO.
La figura 6A es un gráfico que muestra la actividad antitumoral de *Nab*-rapamicina en ratones con xenoinjertos de tumor de colon HCT-116.
La figura 6B es un gráfico que muestra la pérdida de peso en ratones con xenoinjertos de tumor de colon HCT-116 después de la administración de *Nab*-rapamicina o solución salina.
La figura 7 es un gráfico que muestra la actividad antitumoral de Nab-rapamicina en ratones con xenoinjertos de tumores de mieloma múltiple MM1S.

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona composiciones y kits según la invención para uso en procedimientos para el tratamiento o prevención de cáncer usando nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (tal como albúmina). La presente invención proporciona, además, composiciones y kits para uso en terapia de combinación para el tratamiento o la prevención de cáncer usando nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (tal como albúmina) según la invención. Cualquiera de estas composiciones puede usarse para tratar, estabilizar, prevenir y/o retrasar el cáncer.

En particular, se demostró que las nanopartículas que comprenden rapamicina (también denominadas «composición de nanopartículas») y la proteína portadora albúmina inhiben significativamente el crecimiento de un carcinoma mamario humano implantado en un modelo en ratón (ejemplo de referencia 3) e inhiben el crecimiento tumoral en ratones con xenoinjertos de tumores de mieloma múltiple MM1S (ejemplo de referencia 12B). Esta formulación de nanopartículas de rapamicina que contienen albúmina no era tóxica a las dosis ensayadas y mostraba una farmacocinética lineal con respecto a la dosis (ejemplo de referencia 2). La formulación de nanopartículas de albúmina y rapamicina mejora la penetración en el tumor a través de la unión mediada por el receptor de albúmina (gp60) de la proteína SPARC, que está regulada positivamente en algunas células cancerosas (por ejemplo, células de cáncer de mama). Esta especificidad incrementada de *Nab*-rapamicina puede aumentar la efectividad de la rapamicina y puede permitir el uso de dosis más bajas de rapamicina, lo que minimizaría los efectos tóxicos de la rapamicina al tiempo que seguiría inhibiendo, estabilizando, previniendo o retrasando el crecimiento tumoral. La especificidad incrementada también puede reducir los efectos secundarios tóxicos de las interacciones de la rapamicina con células y tejidos no cancerosos, tales como la toxicidad intestinal que a veces limita la dosis de rapamicina que puede administrarse a un paciente. La formulación de nanopartículas de rapamicina también aumenta la solubilidad de la rapamicina y permite que se usen dosis mayores, si se desea.

***Definiciones***

Como se usa en el presente documento, «la composición» o «composiciones» incluye y es aplicable a las composiciones de la invención. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los componentes descritos en el presente documento.

En ocasiones, la rapamicina se denomina en otros documentos sirolimus, rapammune o rapamune. La referencia a «rapamicina» es para simplificar la descripción y es ejemplar. Los derivados de la rapamicina incluyen, pero sin limitación, compuestos que son estructuralmente similares a rapamicina, o están en la misma clase química general que rapamicina, análogos de rapamicina o sales farmacéuticamente aceptables de rapamicina o sus derivados o análogos. En algunas realizaciones, la rapamicina aumenta la actividad basal de AKT, aumenta la fosforilación de AKT, aumenta la actividad de PI3-cinasa, aumenta la duración de la activación de AKT (por ejemplo, activación inducida por IGF-1 exógeno), inhibe la fosforilación de serina de IRS-1, inhibe la degradación de IRS-1, inhibe o altera la localización subcelular de CXCR4, inhibe la secreción de VEGF, disminuye la expresión de ciclina D2, disminuye la expresión de survivina, inhibe el crecimiento de células de mieloma múltiple inducido por IL-6, inhibe la proliferación de células cancerosas, aumenta la apoptosis, aumenta la detención del ciclo celular, aumenta la escisión de poli(ADP-ribosa)polimerasa, aumenta la escisión de caspasa-8/caspasa-9, altera o inhibe la señalización en las rutas de fosfatidilinositol 3-cinasa/AKT/mTOR y ciclina D1/retinoblastoma, inhibe la angiogénesis y/o inhibe la formación de osteoclastos. En algunos ejemplos, el derivado de rapamicina conserva una o más propiedades biológicas, farmacológicas, químicas y/o físicas similares (incluyendo, por ejemplo, funcionalidad) a la rapamicina. En algunos ejemplos, el derivado de rapamicina tiene al menos aproximadamente cualquiera del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 % de una actividad de rapamicina. Por ejemplo, la disminución del tamaño de un tumor, del número de células cancerosas o de la tasa de crecimiento de un tumor causada por un derivado de rapamicina es preferentemente al menos aproximadamente cualquiera del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 % de la disminución correspondiente causada por la misma cantidad de rapamicina. Un ejemplo de derivado de rapamicina incluye benzoil rapamicina, tal como el descrito en el párrafo [0022] del documento WO 2006/089207. Otros ejemplos de derivados de rapamicina incluyen WY-090217, AY-22989, NSC-226080, SiiA-9268A, oxaazaciclohentriacontina, temsirolimus (CCI 779 (Wyeth)), everolimus (RAD 001 (Novartis)), pimecrolimus (ASM981), SDZ-RAD, SAR943, ABT-578, AP23573 y Biolimus A9.

A menos que se indique claramente lo contrario, «un individuo» tal como se usa en el presente documento significa un ser humano.

Como se usa en el presente documento, «tratamiento» o «tratar» es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, uno o más de los siguientes: disminuir uno o más síntomas que resultan de la enfermedad, disminuir el alcance de la enfermedad, estabilizar la enfermedad (por ejemplo, prevenir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad), prevenir o retrasar la propagación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad, prevenir o retrasar la aparición o recurrencia de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar una remisión (ya sea parcial o total) de la enfermedad, disminuir la dosis de uno o más otros medicamentos necesarios para tratar la enfermedad, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia. En algunas realizaciones, la composición reduce la gravedad de uno o más síntomas asociados con el cáncer en al menos aproximadamente cualquiera del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 % en comparación con el síntoma correspondiente en el mismo sujeto antes del tratamiento o en comparación con el síntoma correspondiente en otros sujetos que no reciben la composición. El «tratamiento» también abarca la reducción de las consecuencias patológicas del cáncer. Los procedimientos de la invención contemplan uno cualquiera o más de estos aspectos del tratamiento.

Como se usa en el presente documento, «retrasar» el desarrollo de cáncer significa retrasar, dificultar, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad. Este retraso puede ser de diferentes períodos de tiempo, dependiendo de los antecedentes de la enfermedad y/o del individuo que esté siendo tratado. Como es evidente para un experto en la materia, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, ya que el individuo no desarrolla la enfermedad. Un procedimiento que «retrasa» el desarrollo del cáncer es un procedimiento que reduce la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en un marco temporal determinado y/o reduce el alcance de la enfermedad en un marco temporal dado, en comparación con la no utilización del procedimiento. Dichas comparaciones se basan normalmente en estudios clínicos, usando un número estadísticamente significativo de sujetos. El desarrollo del cáncer puede ser detectable usando procedimientos estándar, tales como exploraciones físicas de rutina, mamografía, imagenología o biopsia. El desarrollo también puede referirse a la progresión de la enfermedad que puede ser inicialmente indetectable e incluye aparición, recurrencia e inicio.

Como se usa en el presente documento, un individuo «en riesgo» es un individuo que corre el riesgo de desarrollar cáncer. Un individuo «en riesgo» puede o no tener una enfermedad detectable, y puede o no haber presentado una enfermedad detectable antes de los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento. «En riesgo» denota que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros medibles que

se correlacionan con el desarrollo del cáncer, que se describen en el presente documento. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar cáncer que un individuo sin estos factores de riesgo.

«Entorno adyuvante» se refiere a un entorno clínico en el que un individuo ha tenido antecedentes de cáncer y, en general (pero no necesariamente), ha respondido a la terapia, que incluye, pero sin limitación, cirugía (por ejemplo, resección quirúrgica), radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, debido a sus antecedentes de cáncer, estos individuos se consideran en riesgo de desarrollar la enfermedad. El tratamiento o la administración en el «entorno adyuvante» se refiere a un modo de tratamiento posterior. El grado de riesgo (por ejemplo, cuando un individuo en el entorno adyuvante se considera de «alto riesgo» o «bajo riesgo») depende de varios factores, de la forma más habitual el grado de la enfermedad cuando se trata por primera vez.

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

Como se usa en el presente documento, por «compuesto farmacéuticamente activo» se entiende un compuesto químico que induce un efecto deseado, por ejemplo, tratamiento, estabilización, prevención y/o retraso del cáncer.

Como se usa en el presente documento, por «terapia de combinación» se entiende una primera terapia que incluye nanopartículas que comprenden rapamicina o un derivado de la misma y una proteína portadora junto con una segunda terapia (por ejemplo, radiación, cirugía o agente quimioterapéutico) útil para tratar, estabilizar, prevenir y/o retrasar el cáncer. La administración «junto con» otro compuesto incluye la administración en las misma o en composiciones diferentes, ya sea de forma secuencial, simultánea o continua. En algunas variaciones, la terapia de combinación incluye opcionalmente uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, compuestos no farmacéuticamente activos y/o sustancias inertes.

La expresión «cantidad efectiva» significa dicha cantidad de una composición (por ejemplo, nanopartículas que comprenden rapamicina o un derivado de la misma y una proteína portadora), primera terapia, segunda terapia o una terapia de combinación que, en combinación con sus parámetros de eficacia y toxicidad, debe ser efectiva en una forma terapéutica dada basándose en el conocimiento del especialista en ejercicio. En diversas realizaciones, una cantidad efectiva de la composición o terapia puede (i) reducir el número de células cancerosas; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retardar, ralentizar en cierta medida, y preferentemente detener la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; (iv) inhibir (por ejemplo, ralentizar en cierta medida y preferentemente detener) la metástasis tumoral; (v) inhibir el crecimiento tumoral; (vi) prevenir o retrasar la aparición y/o recurrencia de un tumor; y/o (vii) aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En diversas realizaciones, la cantidad es suficiente para mejorar, paliar, disminuir y/o retrasar uno o más de los síntomas de cáncer.

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

Como se entiende en la técnica, una «cantidad efectiva» puede estar en una o más dosis, es decir, puede requerirse una dosis única o múltiples dosis para alcanzar el objetivo de tratamiento deseado. Se puede considerar una cantidad efectiva en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y se puede considerar que una composición de nanopartículas (por ejemplo, una composición que incluye rapamicina y una proteína portadora) se administra en una cantidad efectiva si, junto con uno o más otros agentes, se puede conseguir o se consigue un resultado deseable o beneficioso. Los componentes (por ejemplo, las terapias primera y segunda) en una terapia de combinación de la invención se pueden administrar de forma secuencial, simultánea o continua usando las mismas o diferentes vías de administración para cada componente. Por lo tanto, una cantidad efectiva de una terapia de combinación incluye una cantidad de la primera terapia y una cantidad de la segunda terapia que, cuando se administran de forma secuencial, simultánea o continua, producen un desenlace deseado.

Una «cantidad terapéuticamente efectiva» se refiere a una cantidad de una composición (por ejemplo, nanopartículas que comprenden rapamicina o un derivado de la misma y una proteína portadora), primera terapia, segunda terapia o una terapia de combinación suficiente para producir un desenlace terapéutico deseado (por ejemplo, reducir la gravedad o la duración de, estabilizar la gravedad de, o eliminar uno o más síntomas del cáncer). Para uso terapéutico, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, por ejemplo, disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad (bioquímicos, histológicos y/o conductuales), incluyendo sus complicaciones y fenotipos patológicos intermedios que se presentan durante el desarrollo de la enfermedad, aumentar la calidad de vida de aquellos que padecen la enfermedad, disminuir la dosis de otros medicamentos necesarios para tratar la enfermedad, potenciar el

efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad y/o prolongar la supervivencia de los pacientes.

Una «cantidad profilácticamente efectiva» se refiere a una cantidad de una composición (por ejemplo, nanopartículas que comprenden rapamicina o un derivado de la misma y una proteína portadora), primera terapia, segunda terapia o una terapia de combinación suficiente para prevenir o reducir la gravedad de uno o más síntomas futuros del cáncer cuando se administra a un individuo que es susceptible de y/o que puede desarrollar cáncer. Para uso profiláctico, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, por ejemplo, resultados tales como eliminar o reducir el riesgo, disminuir la gravedad de una enfermedad futura o retrasar el inicio de la enfermedad (por ejemplo, retrasar los síntomas bioquímicos, histológicos y/o conductuales de la enfermedad, sus complicaciones y fenotipos patológicos intermedios que se presentan durante el desarrollo futuro de la enfermedad).

La expresión «administración simultánea», como se usa en el presente documento, significa que una primera terapia y segunda terapia en una terapia de combinación se administran con una separación temporal de no más de aproximadamente 15 minutos, tal como no más de aproximadamente 10, 5 o 1 minuto. Cuando la primera y segunda terapias se administran simultáneamente, la primera y segunda terapias pueden estar contenidas en la misma composición (por ejemplo, una composición que comprende tanto una primera como una segunda terapia) o en composiciones independientes (por ejemplo, una primera terapia en una composición y una segunda terapia está contenida en otra composición).

Como se usa en el presente documento, la expresión «administración secuencial» significa que la primera terapia y la segunda terapia en una terapia de combinación se administran con una separación temporal de más de aproximadamente 15 minutos, tal como más de aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60 o más minutos. Bien la primera terapia o bien la segunda terapia se pueden administrar primero. Las primera y segunda terapias están contenidas en composiciones independientes, que pueden estar contenidas en el mismo o en diferentes envases o kits.

El término «proteínas» se refiere a polipéptidos o polímeros de aminoácidos de cualquier longitud (incluyendo longitud completa o fragmentos), que pueden ser lineales o ramificados, comprenden aminoácidos modificados, y/o pueden estar interrumpidos por no aminoácidos. El término también abarca un polímero de aminoácido que se ha modificado de forma natural o mediante intervención, incluyendo, por ejemplo, formación de puentes disulfuro, glucosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación o modificación. También se incluyen dentro de 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 el presente documento pueden ser de origen natural, es decir, obtenidas o derivadas de una fuente natural (por ejemplo, sangre) o sintetizadas (por ejemplo, sintetizadas químicamente o sintetizadas mediante técnicas de ADN recombinante). En el presente documento se describen proteínas portadoras ejemplares.

La expresión «agente antimicrobiano» usado en el presente documento se refiere a un agente que es capaz de inhibir (por ejemplo, retrasar, reducir, ralentizar y/o prevenir) el crecimiento de uno o más microorganismos. El crecimiento microbiano significativo se puede medir o indicar mediante varias formas conocidas en la técnica, tales como una o más de las siguientes: (i) crecimiento microbiano en una composición que es suficiente para causar uno o más efectos adversos a un individuo cuando la composición se administra al individuo; (ii) aumento de más de aproximadamente 10 veces en el crecimiento microbiano durante un cierto período de tiempo (por ejemplo, durante un período de 24 horas) tras la contaminación extrínseca (por ejemplo, exposición a 10-103 unidades formadoras de colonias a una temperatura en el intervalo de 20 a 25 °C). Otros indicios de crecimiento microbiano significativo se describen en el documento U.S.S.N. 11/514.030, presentado el 30/8/2006.

«Azúcar» como se usa en el presente documento incluye, pero sin limitación, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y derivados o modificaciones de los mismos. Los azúcares adecuados para las composiciones descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, manitol, sacarosa, fructosa, lactosa, maltosa y trehalosa.

Como se usa en el presente documento, por «farmacéuticamente aceptable» o «farmacológicamente compatible» se entiende un material que no es indeseable biológicamente o de otro modo, por ejemplo, el material puede incorporarse a una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar efectos biológicos indeseables significativos o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en la que está contenido. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables han cumplido preferentemente los estándares requeridos de ensayos toxicológicos y de fabricación y/o están incluidos en la Guía de Ingredientes Inactivos preparada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Como se usa en el presente documento, la referencia a «no» un valor o parámetro generalmente significa y describe «distinto de» un valor o parámetro. Por ejemplo, si no se administra un taxano, significa que se administra un agente distinto de un taxano.

La referencia a «aproximadamente» un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones que están dirigidas a ese valor o parámetro per se. Por ejemplo, la descripción que hace referencia a «aproximadamente X» incluye la descripción de «X».

Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular «un/o», «una» y «el/la» incluyen referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Se entiende que el aspecto y las realizaciones de la invención descritas en el presente documento incluyen aspectos «que consisten» y/o «que consisten esencialmente en» aspectos y realizaciones.

***Procedimientos de tratamiento del cáncer***

La invención proporciona composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo (es decir, ser humano), en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina).La presente invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo (es decir, ser humano), en el que el procedimiento comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina. La terapia puede ser monoterapia o en un contexto de terapia de combinación. Adicionalmente, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de una combinación de a) una primera terapia que comprende una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una segunda terapia útil para tratar el cáncer.En algunas realizaciones, la segunda terapia incluye cirugía, radiación, terapia génica, inmunoterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, terapia hormonal, terapia dirigida, crioterapia, terapia con ultrasonidos, terapia fotodinámica y/o quimioterapia (por ejemplo, uno o más compuestos útil para tratar el cáncer).Se entiende que la referencia a y la descripción de procedimientos de tratamiento del cáncer a continuación es ejemplar y que esta descripción se aplica por igual a e incluye procedimientos de tratamiento del cáncer usando terapia de combinación.

Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse mediante las composiciones para el uso de la invención incluyen, pero sin limitación, carcinoma adenocortical, metaplasia mieloide agnogénica, cánceres relacionados con el SIDA (por ejemplo, linfoma relacionado con el SIDA), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma (por ejemplo, cerebeloso y cerebral), carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares (por ejemplo, extrahepático), cáncer de vejiga, cáncer de huesos (osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), tumor cerebral (por ejemplo, glioma, glioma de tronco encefálico, astrocitoma cerebeloso o cerebral (por ejemplo, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico (maligno)), glioma maligno, ependimoma, oligodenglioma, meningioma, craneofaringioma, hemangioblastomas, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, glioma de la vía óptica e hipotalámico y glioblastoma), cáncer de mama, adenomas/carcinoides bronquiales, tumor carcinoide (por ejemplo, tumor carcinoide gastrointestinal), carcinoma de sitio primario desconocido, linfoma del sistema nervioso central, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer colorrectal, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer endometrial (por ejemplo, cáncer uterino), ependimoma, cáncer esofágico, familia de tumores de Ewing, cáncer ocular (por ejemplo, melanoma y retinoblastoma intraocular), cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (de estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales (por ejemplo, extracraneal, extracitario, de ovario), tumor trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado) (por ejemplo, carcinoma hepático y hepatoma) cáncer hipofaríngeo, carcinoma de células de los islotes (páncreas endocrino), cáncer de laringe, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de la cavidad bucal y labial, cáncer bucal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso de pulmón), neoplasia linfoide (por ejemplo, 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 del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer neuroendocrino, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario por ejemplo, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales ováricas, tumor de ovario de bajo potencial maligno), cáncer de páncreas, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer del peritoneo, cáncer faríngeo, feocromocitoma, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor pituitario, blastoma pleuropulmonar, linfoma, linfoma del sistema nervioso central primario (microglioma), linfangiomiomatosis pulmonar, cáncer rectal, cáncer renal, cáncer de pelvis renal y de uréter (cáncer de células de transición), rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel (por ejemplo, no melanoma (por ejemplo, carcinoma de células escamosas), melanoma y carcinoma de células de Merkel), cáncer de intestino delgado, cáncer de células escamosas, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, esclerosis tuberosa, cáncer de uretra, cáncer vaginal, cáncer vulvar, tumor de Wilms y trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD), proliferación vascular anómala asociada con facomatosis, edema (tal como el asociado con tumores cerebrales) y síndrome de Meigs.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer es una neoplasia linfoide (por ejemplo, linfoma). En algunas composiciones de la invención para uso en el que los procedimientos comprenden realizaciones, se proporcionan

composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una albúmina, en el que el cáncer es una neoplasia linfoide (por ejemplo, linfoma).

En algunas realizaciones, la neoplasia linfoide, por ejemplo, linfoma) es una neoplasia de células B. Los ejemplos de neoplasias de células B incluyen, pero sin limitación, neoplasias de células B precursoras (por ejemplo, leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras) y neoplasias de células B periféricas (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica/leucemia prolinfocítica/linfoma linfocítico pequeño (NHL linfocítico pequeño (SL)), linfoma linfoplasmocitoide/inmunocitoma, linfoma de células del manto, linfoma del centro del folículo, linfoma folicular (por ejemplo, grados citológicos: I (microcítico), II (mixto micro y macrocítico), III (macrocítico) y/o subtipo: difuso y predominantemente tipo microcítico), linfoma no Hodgkin (NHL) de grado bajo/folicular, NHL de grado intermedio / folicular, linfoma de células B de zona marginal (por ejemplo, extraganglionar (por ejemplo, células B monocíticas de tipo MALT +/-) y/o ganglionar (por ejemplo, células B monocíticas +/-), linfoma de la zona marginal esplénica (por ejemplo, linfocitos vellosos +/-), leucemia de células pilosas, plasmacitoma/mieloma de células plasmáticas (por ejemplo, mieloma y mieloma múltiple), linfoma difuso de células B grandes (por ejemplo, linfoma de células B mediastinal (tímico) primario), NHL difuso de grado intermedio, linfoma de Burkitt, linfoma de células B de alto grado, NHL inmunoblástico de alto grado de tipo Burkitt, NHL linfoblástico de alto grado, NHL microcítico no escindidas de alto grado, NHL de enfermedad voluminosa, linfoma relacionado con SIDA y macroglobulinemia de Waldenstrom).

En algunas realizaciones, la neoplasia linfoide (por ejemplo, linfoma) es una neoplasia de células T y/o supuesta de células NK. Los ejemplos de neoplasias de células T y/o supuestas de células NK incluyen, pero sin limitación, neoplasia de células T precursoras (leucemia/linfoma linfoblástico de células T precursoras) y neoplasias de células T y NK periféricas (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica/ leucemia prolinfocítica de células T, y leucemia linfocítica granular grande (LGL) (por ejemplo, de tipo de células T y/o de tipo de células NK), linfoma cutáneo de células T (por ejemplo, micosis fungoide/síndrome de Sezary), linfomas de células T primarias no especificados (por ejemplo, categorías citológicas (por ejemplo, células de tamaño medio, células mixtas medianas y grandes), linfoma de células T macrocítico, células linfoepitelioides, subtipo hepatoesplénico γδ y linfoma paniculítico subcutáneo de células T), linfoma de células T angioinmunoblástico (AILD), linfoma angiocéntrico, linfoma de células T intestinal (por ejemplo, enteropatía asociada +/-), linfoma / leucemia de células T en adultos (ATL), linfoma anaplásico macrocítico (ALCL) (por ejemplo, tipos celulares CD30 +, T- y nulo), linfoma anaplásico macrocítico y de tipo Hodgkin).

En algunas realizaciones, la neoplasia linfoide (por ejemplo, linfoma) es la enfermedad de Hodgkin. Por ejemplo, la enfermedad de Hodgkin puede ser con predominio de linfocitos, con esclerosis ganglionar, con celularidad mixta, con agotamiento de linfocitos y/o rica en linfocitos.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer es leucemia. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una albúmina, en el que el cáncer es leucemia. En algunas realizaciones, la leucemia es leucemia crónica. Los ejemplos de leucemia crónica incluyen, pero sin limitación, leucemia mielocítica I crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica y linfocítica crónica (CLL). En algunas realizaciones, la leucemia es leucemia aguda. Los ejemplos de leucemia aguda incluyen, pero sin limitación, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (por ejemplo, mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia).

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer, en el que el cáncer es un tumor líquido o plasmacitoma. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una albúmina, en el que el cáncer es un tumor líquido o plasmacitoma. Plasmacitoma incluye, pero sin limitación, mieloma. Mieloma incluye, pero sin limitación, un plasmacitoma extramedular, un mieloma solitario y mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el plasmacitoma es mieloma múltiple.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer es mieloma múltiple. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una albúmina, en el que el cáncer es

mieloma múltiple. Los ejemplos de mieloma múltiple incluyen, pero sin limitación, mieloma múltiple IgG, mieloma múltiple IgA, mieloma múltiple IgD, mieloma múltiple IgE y mieloma múltiple no secretor. En algunas realizaciones, el mieloma múltiple es mieloma múltiple IgG. En algunas realizaciones, el mieloma múltiple es mieloma múltiple IgA. En algunas realizaciones, el mieloma múltiple es un mieloma múltiple latente 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 sin limitación, bortezomib, dexametasona (Dex-), doxorrubicina (Dox-) y melfalán (LR).

En algunas realizaciones, el individuo puede ser un ser humano que tiene un gen, una mutación genética o un polimorfismo asociado con mieloma múltiple (por ejemplo, ras, PTEN, Rb1, MTS1/p16INK4A/CDKN2, MTS2/p15INK4B y/o p53) o tiene una o más copias adicionales de un gen asociado con mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el individuo tiene una mutación ras o PTEN. En algunas realizaciones, las células cancerosas dependen de una ruta de mTOR para traducir uno o más ARNm. En algunas realizaciones, las células cancerosas no son capaces de sintetizar ARNm mediante una ruta independiente de mTOR. En algunas realizaciones, las células cancerosas tienen una actividad de PTEN reducida o nula o tienen una expresión reducida o nula de PTEN en comparación con las células no cancerosas. En algunas realizaciones, las células cancerosas tienen una actividad y/o expresión de AKT incrementada en comparación con las células no cancerosas.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas de rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer es un tumor sólido. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una albúmina, en el que el cáncer es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el tumor sólido incluye, pero sin limitación, sarcomas y carcinomas tales como fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos, sacronomasinovioma uterino, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomisarcoma, rabdomiosarcoma, 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 glándula sudorípara, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conductos biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilm, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimona, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligondendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer es cáncer de mama. En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer de mama en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina.En algunas realizaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama en fase temprana, cáncer de mama no metastásico, cáncer de mama avanzado, cáncer de mama en fase IV, cáncer de mama localmente avanzado, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama en remisión, cáncer de mama en un entorno adyuvante o cáncer de mama en un entorno neoadyuvante. En algunas realizaciones específicas, el cáncer de mama está en un entorno neoadyuvante. En algunas realizaciones, los procedimientos son para tratar el cáncer en una o más fases avanzadas. En algunas realizaciones, los procedimientos son para tratar cáncer de mama (que puede ser HER2 positivo o HER2 negativo), incluyendo, por ejemplo, cáncer de mama avanzado, cáncer de mama en fase IV, cáncer de mama localmente avanzado y cáncer de mama metastásico. En algunas realizaciones, el individuo puede ser un ser humano que tiene un gen, una mutación genética o un polimorfismo asociado con cáncer de mama (por ejemplo, BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, RAD51, AR, DIRAS3, ERBB2, TP53, AKT, PTEN y/o PI3K) o tiene una o más copias adicionales de un gen (por ejemplo, una o más copias adicionales del gen HER2) asociado con el cáncer de mama. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además identificar una población de pacientes con cáncer (es decir, población con cáncer de mama) basándose en un estado de receptor de hormonas de pacientes que tienen tejido tumoral que no expresa ER y PgR y administrar a la población de pacientes una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina o un derivado de la misma y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina)

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer es un carcinoma de células renales (también llamado cáncer

de riñón, adenocarcinoma renal o hipernefroma). En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una albúmina, en el que el cáncer es un carcinoma de células renales. En algunas realizaciones, el carcinoma de células renales es un adenocarcinoma. En algunas realizaciones, el carcinoma de células renales es un carcinoma de células renales de células claras, carcinoma de células renales papilares (también llamado carcinoma de células renales cromófilas), carcinoma de células renales cromófobas, carcinoma de células renales de conductos colectores, carcinoma de células renales granulares, carcinoma de células renales granulares mixtas, angiomiolipomas renales o carcinoma de células renales fusiformes. En algunas realizaciones, el individuo puede ser un ser humano que tiene un gen, una mutación genética o un polimorfismo asociado con un carcinoma de células renales (por ejemplo, VHL, TSC1, TSC2, CUL2, MSH2, MLH1, INK4a/ARF, MET, TGF-α, TGF-β1, IGF-1, IGF-1R, AKT y/o PTEN) o tiene una o más copias adicionales de un gen asociado con el carcinoma de células renales. En algunas realizaciones, el carcinoma de células renales se asocia con (1) síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), (2) carcinoma renal papilar hereditario (HPRC), (3) oncocitoma renal familiar (FRO) asociado con síndrome de Birt-Hogg-Dube (BHDS) o (4) carcinoma renal hereditario (HRC). Se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del carcinoma de células renales en cualquiera de las cuatro fases I, II, III o IV, según los grupos de clasificación por fases del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC). En algunas realizaciones, el carcinoma de células renales es carcinoma de células renales en fase IV.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer es cáncer de próstata. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una albúmina, en el que el cáncer es cáncer de próstata. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es un adenocarcinoma. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es un sarcoma, tumor neuroendocrino, cáncer microcítico, cáncer ductal o un linfoma. Se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer de próstata en cualquiera de las cuatro fases, A, B, C o D, según el sistema de clasificación por fases de Jewett. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata en fase A (el cáncer no se puede sentir durante una exploración rectal). En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata en fase B (el tumor implica más tejido dentro de la próstata, se puede sentir durante una exploración rectal, o se descubre con una biopsia que se realiza debido a un alto nivel de PSA). En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata en fase C (el cáncer se ha diseminado fuera de la próstata a tejidos cercanos). En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata en fase D. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata independiente de andrógenos (AIPC). En algunas realizaciones, el cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata dependiente de andrógenos. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata puede ser resistente a la terapia hormonal. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata puede ser sustancialmente resistente a la terapia hormonal. En algunas realizaciones, el individuo puede ser un ser humano que tiene un gen, una mutación genética o un polimorfismo asociado con cáncer de próstata (por ejemplo, RNASEL/HPC1, ELAC2/HPC2, SR-A/MSR1, CHEK2, BRCA2, PON1, OGG1, MIC-1, TLR4 y/o PTEN) o tiene una o más copias adicionales de un gen asociado con cáncer de próstata.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una albúmina, en el que el cáncer es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC). Los ejemplos de NCSLC incluyen, pero sin limitación, carcinoma macrocítico (por ejemplo, carcinoma neuroendocrino macrocítico, carcinoma neuroendocrino macrocítico combinado, carcinoma basaloide, carcinoma de tipo linfoepitelioma, carcinoma de células claras y carcinoma macrocítico con fenotipo rabdoide), adenocarcinoma (por ejemplo, acinar, papilar (por ejemplo, carcinoma bronquioloalveolar, no mucinoso, mucinoso, mixto mucinoso y no mucinoso e indeterminado), adenocarcinoma sólido con mucina, adenocarcinoma con subtipos mixtos, adenocarcinoma fetal bien diferenciado, adenocarcinoma mucinoso (coloide), cistadenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma de anillo de sello y adenocarcinoma de células claras), tumores de pulmón neuroendocrinos y carcinoma de células escamosas (por ejemplo, papilar, células claras, microcítico y basaloide). En algunas realizaciones, el NSCLC puede ser, según las clasificaciones TNM, un tumor en fase T (tumor primario), un tumor en fase N (ganglios linfáticos regionales) o un tumor en fase M (metástasis a distancia). En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón es carcinoide (típico o atípico), carcinoma adenoescamoso, cilíndroma o carcinoma de la glándula salival (por ejemplo, carcinoma quístico adenoide o carcinoma mucoepidermoide). En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón es un carcinoma con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos (por ejemplo, carcinomas

con células fusiformes y/o gigantes, carcinoma de células fusiformes, carcinoma de células gigantes, carcinosarcoma o blastoma pulmonar). En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón microcítico (SCLC, también llamado carcinoma de células en avena). El cáncer de pulmón microcítico puede ser de fase limitada, fase extensa o cáncer de pulmón microcítico recurrente. En algunas realizaciones, el individuo puede ser un ser humano que tiene un gen, mutación genética o polimorfismo sospechoso de o que se ha demostrado que está asociado con cáncer de pulmón (por ejemplo, SASH1, LATS1, IGF2R, PARK2, KRAS, PTEN, Kras2, Krag, Pas1, ERCC1, XPD, IL8RA, EGFR, $\alpha_1$-AD, EPHX, MMP1, MMP2, MMP3, MMP12, IL1β, RAS y/o AKT) o tiene una o más copias adicionales de un gen asociado con cáncer de pulmón.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer es cáncer de cerebro. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una albúmina, en el que el cáncer es cáncer de cerebro. En algunas realizaciones, el cáncer de cerebro es glioma, glioma de tronco encefálico, astrocitoma cerebeloso o cerebral (por ejemplo, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso o astrocitoma anaplásico (maligno)), glioma maligno, ependimoma, oligodenglioma, meningioma, craneofaringioma, hemangioblastoma, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, glioma de la vía óptica e hipotalámico o glioblastoma. En algunas realizaciones, el cáncer de cerebro es glioblastoma (también llamado glioblastoma multiforme o astrocitoma de grado 4). En algunas realizaciones, el glioblastoma es resistente a la radiación. En algunas realizaciones, el glioblastoma es sensible a la radiación. En algunas realizaciones, el glioblastoma puede ser infratentorial. En algunas realizaciones, el glioblastoma es supratentorial. En algunas realizaciones, el individuo puede ser un ser humano que tiene un gen, mutación genética o polimorfismo asociado con cáncer de cerebro (por ejemplo, glioblastoma) (por ejemplo, NRP/B, MAGE-E1, MMACI-E1, PTEN, LOH, p53, MDM2, DCC, TP-73, Rb1, EGFR, PDGFR-α, PMS2, MLH1 y/o DMBT1) o tiene una o más copias adicionales de un gen asociado con cáncer de cerebro (por ejemplo, Glioblastoma) (por ejemplo, MDM2, EGFR y PDGR-α).

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer es melanoma. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una albúmina, en el que el cáncer es melanoma.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer es cáncer de ovario. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una albúmina, en el que el cáncer es cáncer de ovario. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer epitelial de ovario. Las clasificaciones histológicas de cáncer epitelial de ovario ejemplares incluyen: cistomas serosos (por ejemplo, cistoadenomas serosos benignos, cistoadenomas serosos con actividad proliferativa de las células epiteliales y anomalías nucleares pero sin crecimiento destructivo infiltrante o cistoadenocarcinomas serosos), cistomas mucinosos (por ejemplo, cistoadenomas mucinosos benignos, cistoadenomas mucinosos con actividad proliferativa de las células epiteliales y anomalías nucleares pero sin crecimiento destructivo infiltrante, o cistoadenocarcinomas mucinosos), tumores endometrioides (por ejemplo, quistes endometrioides benignos, tumores endometrioides con actividad proliferativa de las células epiteliales y anomalías nucleares pero sin crecimiento destructivo infiltrante, o adenocarcinomas endometrioides), tumores de células claras (mesonefroide) (por ejemplo, tumores de células claras benignos, tumores de células claras con actividad proliferativa de las células epiteliales y anomalías nucleares pero sin crecimiento destructivo infiltrante, o cistoadenocarcinomas de células claras), tumores no clasificados que no pueden asignarse a uno de los grupos anteriores u otros tumores malignos. En diversas realizaciones, el cáncer epitelial de ovario es de fase I (por ejemplo, fase IA, IB o IC), fase II (por ejemplo, fase IIA, IIB o IIC), fase III (por ejemplo, fase IIIA, IIIB o IIIC), o fase IV. En algunas realizaciones, el individuo puede ser un ser humano que tiene un gen, mutación genética o polimorfismo asociado con cáncer de ovario (por ejemplo, BRCA1 o BRCA2) o tiene una o más copias adicionales de un gen asociado con cáncer de ovario (por ejemplo, una o más copias adicionales del gen HER2).

En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor de células germinales ováricas. Los subtipos histológicos ejemplares incluyen disgerminomas u otros tumores de células germinales (por ejemplo, tumores del seno endodérmico tales como tumores hepatoides o intestinales, carcinomas embrionarios, oliembriomas, coriocarcinomas, teratomas o tumores de formas mixtas). Los teratomas ejemplares son teratomas inmaduros, teratomas maduros, teratomas

sólidos y teratomas quísticos (por ejemplo, quistes dermoides tales como teratomas quísticos maduros y quistes dermoides con transformación maligna). Algunos teratomas son monodérmicos y altamente especializados, tales como estruma ovárico, carcinoide, estruma ovárico y carcinoide u otros (por ejemplo, neuroectodérmicos malignos y ependimomas). En algunas realizaciones, el tumor de células germinales ováricas es de fase I (por ejemplo, fase IA, IB o IC), fase II (por ejemplo, fase IIA, IIB o IIC), fase III (por ejemplo, fase IIIA, IIIB o IIIC), o fase IV.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer es un cáncer neuroendocrino. En algunas realizaciones, el individuo puede ser un ser humano que tiene un gen, una mutación genética o un polimorfismo asociado con cáncer neuroendocrino (por ejemplo, TSC1, TSC2, IGF-1, IGF-1R y/o VHL) o tiene una o más copias adicionales de un gen asociado con cáncer neuroendocrino.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer es cáncer de colon. En algunas realizaciones, el individuo puede ser un ser humano que tiene un gen, una mutación genética o un polimorfismo asociado con cáncer de colon (por ejemplo, RAS, AKT, PTEN, PI3K y/o EGFR) o tiene una o más copias adicionales de un gen asociado con cáncer de colon.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer se caracteriza por la activación de PI3K y/o AKT. En algunas realizaciones, el cáncer caracterizado por la activación de PI3K y/o AKT es cáncer de mama $HER2^+$, leucemia mielógena crónica, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, sarcoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello o cáncer de tiroides. En algunas variaciones, el cáncer se caracteriza además por la amplificación del gen AKT.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer se caracteriza por la sobreexpresión de ciclina D1. En algunas realizaciones, el cáncer caracterizado por la sobreexpresión de ciclina D es linfoma de células del manto o cáncer de mama.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer se caracteriza por la sobreexpresión de cMYC. En algunas realizaciones, el cáncer caracterizado por sobreexpresión de cMYC es linfoma de Burkitt.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer se caracteriza por la sobreexpresión de HIF. En algunas realizaciones, el cáncer caracterizado por sobreexpresión de HIF es carcinoma de células renales o Von Hippel-Lindau. En algunas realizaciones, el cáncer comprende además una mutación de VHL.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que os procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer se caracteriza por la pérdida de TSC1 y/o TSC2. En algunas realizaciones, el cáncer caracterizado por TSC1 y/o TSC2 es esclerosis tuberosa o linfangiomiomatosis pulmonar.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer se caracteriza por una mutación de TSC2. En algunas realizaciones, el cáncer caracterizado por la mutación de TSC2 es angiomiolipomas renales.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que los procedimientos comprenden administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína

portadora (por ejemplo, albúmina), en el que el cáncer se caracteriza por una mutación de PTEN. En algunas realizaciones, la mutación de PTEN es una pérdida de la función de PTEN. En algunas realizaciones, el cáncer caracterizado por una mutación de PTEN es glioblastoma, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, sarcoma o cáncer de mama.

En algunas realizaciones, los procedimientos de tratamiento también pueden usarse para tratar un cáncer que no es un tumor sólido (es decir, distinto de un tumor sólido). En algunas realizaciones, los procedimientos de tratamiento también pueden usarse para tratar un cáncer que no es un carcinoma. En algunas realizaciones, los procedimientos de tratamiento también pueden usarse para tratar un cáncer que no es un sarcoma. En algunas realizaciones, los procedimientos de tratamiento también pueden usarse para tratar un cáncer que no es un linfoma. En algunas realizaciones, los procedimientos de tratamiento también pueden usarse para tratar un cáncer que no es cáncer de colon (*es decir*, distinto de cáncer de colon). En algunas realizaciones, los procedimientos de tratamiento también pueden usarse para tratar un cáncer que no es cáncer de mama (es decir, distinto de cáncer de mama). En algunas realizaciones, los procedimientos de tratamiento también pueden usarse para tratar un cáncer que no es un cáncer de ovario, cáncer de cerebro y/o cáncer de próstata (es decir, distinto de cáncer de ovario, cáncer de cerebro y/o cáncer de próstata).

En las realizaciones de la invención, cualquiera de los procedimientos de tratamiento puede usarse para tratar un tumor primario. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento en el presente documento también puede usarse para tratar un cáncer metastásico (es decir, cáncer que ha producido metástasis a partir del tumor primario). Cualquiera de los procedimientos de tratamiento en el presente documento puede usarse para tratar cáncer en una fase avanzada. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento en el presente documento puede usarse para tratar cáncer en una fase localmente avanzada. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento en el presente documento puede usarse para tratar cáncer en fase temprana. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento en el presente documento puede usarse para tratar cáncer en remisión. En algunas de las realizaciones, para cualquiera de los procedimientos de tratamiento, el cáncer ha reaparecido después de la remisión. En algunas realizaciones, para cualquiera de los procedimientos de tratamiento, el cáncer es cáncer progresivo. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento en el presente documento puede usarse para tratar cáncer sustancialmente resistente a la terapia hormonal. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento en el presente documento puede usarse para tratar cáncer positivo para HER-2. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento en el presente documento puede usarse para tratar cáncer negativo para HER-2.

En las realizaciones de la invención, cualquiera de los procedimientos de tratamiento puede usarse para tratar un individuo (es decir, ser humano) al que se ha diagnosticado o se sospecha que tiene cáncer. En algunas realizaciones, el individuo puede ser un humano que exhibe uno o más síntomas asociados con cáncer. En algunas realizaciones, el individuo puede tener enfermedad avanzada o un grado menor de enfermedad, tal como baja carga tumoral. En algunas realizaciones, el individuo está en una fase temprana de un cáncer. En algunas realizaciones, el individuo está en una fase avanzada de cáncer. En algunas de las realizaciones, para cualquiera de los procedimientos de tratamiento, el individuo puede ser un ser humano que está predispuesto genéticamente o de otra manera (por ejemplo, factor de riesgo) a desarrollar cáncer que tiene o no ha sido diagnosticado con cáncer. En algunas realizaciones, estos factores de riesgo incluyen, pero sin limitación, edad, sexo, raza, dieta, antecedentes de enfermedad previa, presencia de enfermedad precursora, consideraciones genéticas (por ejemplo, hereditarias) y exposición ambiental. En algunas realizaciones, los individuos en riesgo de cáncer incluyen, por ejemplo, aquellos que tienen familiares que han padecido esta enfermedad, y aquellos cuyo riesgo se determina mediante análisis de marcadores genéticos o bioquímicos.

En las realizaciones de la invención, cualquiera de los procedimientos de tratamiento puede ponerse práctica en un entorno adyuvante. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede ponerse en práctica en un entorno neoadyuvante, es decir, el procedimiento puede llevarse a cabo antes de la terapia primaria/definitiva. En algunas realizaciones, cualquiera de los procedimientos de tratamiento puede usarse para tratar a un individuo que ha sido tratado previamente. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento en el presente documento puede usarse para tratar a un individuo que no ha sido tratado previamente. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento en el presente documento puede usarse para tratar a un individuo en riesgo de desarrollar cáncer, pero al que no se le ha diagnosticado cáncer. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento en el presente documento puede usarse como terapia de primera línea. Cualquiera de los procedimientos de tratamiento en el presente documento puede usarse como terapia de segunda línea.

En algunas realizaciones, para cualquiera de los procedimientos de tratamiento, un taxano no se administra al individuo. En algunas realizaciones, el taxano administrado no es una composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas que comprenden rapamicina no se administra junto con un taxano. En algunas realizaciones, un taxano no se administra al individuo durante el período de tiempo en el que el individuo está recibiendo una o más dosis de una composición de nanopartículas que comprenden rapamicina. En algunas realizaciones, el individuo se trató con un taxano antes de que comenzara el tratamiento con una composición de nanopartículas que comprenden rapamicina. Por ejemplo, el individuo puede haber recibido un taxano uno o más días, semanas, meses o años antes de que comenzara el tratamiento con una composición de nanopartículas que

comprenden rapamicina. En otras realizaciones, el individuo nunca recibe un taxano antes de que comience el tratamiento con una composición de nanopartículas que comprenden rapamicina. En algunas realizaciones, el individuo se trata con un taxano después que el tratamiento con una composición de nanopartículas que comprenden rapamicina finalice. En otras realizaciones, el individuo nunca se trata con un taxano después de que tratamiento con una composición de nanopartículas que comprenden rapamicina finalice. En algunas realizaciones, la composición, la primera terapia y/o la segunda terapia no contienen un taxano. En otras realizaciones, la composición, la primera terapia y/o la segunda terapia comprenden un taxano. En algunas realizaciones, las terapias primera y/o segunda no comprenden un polipéptido SPARC o anticuerpo anti-SPARC (es decir, distinto del polipéptido SPARC o anticuerpo anti-SPARC).

En las realizaciones de la invención, cualquiera de los procedimientos de tratamiento puede usarse para tratar, estabilizar, prevenir y/o retrasar cualquier tipo o fase de cáncer. En algunas realizaciones, el individuo tiene al menos aproximadamente 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 u 85 años de edad. En algunas realizaciones, se mejoran o eliminan uno o más síntomas del cáncer. En algunas realizaciones, el tamaño de un tumor, el número de células cancerosas o la tasa de crecimiento de un tumor disminuye en al menos aproximadamente cualquiera del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 %. En algunas realizaciones, el cáncer se retrasa o se previene.

***Terapia de combinación***

La presente invención también presenta composiciones de la invención para uso en procedimientos para el tratamiento de cáncer usando terapias de combinación. Por consiguiente, en algunas realizaciones, una segunda terapia útil para tratar el cáncer también se administra al individuo. En algunas realizaciones, la segunda terapia incluye cirugía, radiación, terapia génica, inmunoterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, terapia hormonal, terapia dirigida, crioterapia, terapia con ultrasonidos, terapia fotodinámica y/o quimioterapia (por ejemplo, uno o más compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos útiles para tratar el cáncer). Se entiende que la referencia a y la descripción de los procedimientos de tratamiento del cáncer anteriores es ejemplar y que la descripción se aplica por igual e incluye procedimientos de tratamiento del cáncer usando terapia de combinación.

En un aspecto de ese tipo, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo una cantidad efectiva de una combinación de a) una primera terapia que incluye una composición que comprende nanopartículas que incluyen rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una segunda terapia útil para tratar el cáncer. En algunas realizaciones, la segunda terapia incluye cirugía, radiación, terapia génica, inmunoterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, terapia hormonal, terapia dirigida, crioterapia, terapia con ultrasonidos, terapia fotodinámica y/o quimioterapia (por ejemplo, uno o más compuestos útil para tratar el cáncer). En algunas realizaciones, las primeras y/o segunda terapias no incluyen un taxano. En otras realizaciones, las primeras y/o segunda terapias incluyen un taxano. En algunas realizaciones, las terapias primera y/o segunda no comprenden un polipéptido SPARC o anticuerpo anti-SPARC.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden rapamicina y una albúmina. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es cualquiera de (y en algunas realizaciones se selecciona de entre el grupo que consiste en) agentes antimetabolitos (incluyendo análogos de nucleósidos), agentes basados en platino, agentes alquilantes, inhibidores de tirosina cinasa, antibióticos de antraciclina, alcaloides de vinca, inhibidores del proteasoma, taxanos, moduladores de HER2/neu (tales como inhibidores de HER2/neu, por ejemplo Herceptin®), moduladores de EGFR (tales como inhibidores de EGFR, por ejemplo Erbitux®), moduladores de VEGFR, inhibidores de farnosiltransferasa e inhibidores de topoisomerasa. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico no es un taxano (es decir, el compuesto es un agente quimioterapéutico distinto de un taxano). Las combinaciones de fármacos preferidas para administración secuencial o coadministración o administración simultánea con nanopartículas que comprenden una rapamicina o un derivado de la misma y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) son aquellas que muestran actividad antineoplástica mejorada cuando se comparan con los componentes individuales solos, especialmente combinaciones que causan regresión del cáncer y/o cura del cáncer.

Los agentes quimioterapéuticos descritos en el presente documento pueden ser los propios agentes, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como estereoisómeros, enantiómeros, mezclas racémicas y similares. El agente o agentes quimioterapéuticos, como se han descrito, pueden administrarse también como una composición farmacéutica que contiene el agente o agentes, en el que la composición farmacéutica comprende un vehículo portador farmacéuticamente aceptable o similar.

El agente quimioterapéutico puede estar presente en una composición de nanopartículas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo comprende administrar al individuo a) una

cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina); y b) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden al menos otro agente quimioterapéutico y una proteína portadora (tal como albúmina). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una albúmina; y b) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden al menos otro agente quimioterapéutico y una proteína portadora (tal como albúmina). En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es cualquiera de (y en algunas realizaciones se selecciona de entre el grupo que consiste en) tiocolchicina o sus derivados (tales como tiocolchicina dimérica, incluyendo, por ejemplo, nab-5404, nab-5800 y nab-5801), y geldanamicina o sus derivados (tales como 17-alilamino-geldanamicina (17-AAG)). En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es un taxano o un derivado del mismo (por ejemplo, paclitaxel, docetaxel y ortataxel). En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico no es un taxano. En otras realizaciones, el agente quimioterapéutico no es un taxano. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es 17-AAG. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es tiocolchicina dimérica.

En el presente documento se proporciona una lista ejemplar y no limitante de agentes quimioterapéuticos contemplados. Los agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen, por ejemplo, alcaloides de vinca, agentes que interrumpen la formación de microtúbulos (tales como colchicinas y sus derivados), agentes antiangiogénicos, anticuerpos terapéuticos, agentes dirigidos a EGFR, agente dirigidos a tirosina cinasa (tales como inhibidores de tirosina cinasa), complejos de metales de transición, inhibidores del proteasoma, antimetabolitos (tales como análogos de nucleósidos), agentes alquilantes, agentes basados en platino, antibióticos de antraciclina, inhibidores de topoisomerasa, anticuerpos terapéuticos, retinoides (tales como ácidos todo-trans retinoicos o sus derivados); geldanamicina o un derivado de la misma (tal como 17-AAG), y otros agentes quimioterapéuticos estándar bien reconocidos en la técnica.

En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es cualquiera de (y en algunas realizaciones se selecciona de entre el grupo que consiste en) adriamicina, colchicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, mitomicina, metotrexato, mitoxantrona, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU), metil CCNU, cisplatino, etopósido, epotetina alfa, interferones (por ejemplo, IFN-α), camptotecina y sus derivados, letrozol, panitumumab (Vectibix®), fenesterina, topotecán, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, talidomida, tipifarnib (Zarnestra ®), piposulfán, nab-5404, nab-5800, nab-5801, irinotecán, HKP, Ortataxel, gemcitabina, Herceptin®, vinorelbina, Doxil®, capecitabina, Alimta®, Avastin®, Velcade®, Tarceva®, Neulasta®, Lapatinib, sorafenib, derivados de los mismos, agentes quimioterapéuticos conocidos en la técnica, y similares. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es una composición que comprende nanopartículas que comprenden un derivado de tiocolchicina y una proteína portadora (tal como albúmina). En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es un taxano o un derivado del mismo (por ejemplo, paclitaxel, docetaxel y ortataxel). En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico no es un taxano.

En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es un agente antineoplásico que incluye, pero sin limitación, carboplatino, Navelbine® (vinorelbina), antraciclina (Doxil®), lapatinib (GW57016), Herceptin®, gemcitabina (Gemzar®), capecitabina (Xeloda®), Alimta®, cisplatino, 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida, Avastin®, Velcade®, etc.

En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es un antagonista de otros factores que están implicados en el crecimiento tumoral, tales como EGFR, ErbB2 (también conocido como Herb), ErbB3, ErbB4 o TNF. Algunas veces, puede ser beneficioso administrar también una o más citocinas al individuo. En algunas realizaciones, el agente terapéutico es un agente inhibidor del crecimiento. Las dosificaciones adecuadas para el agente inhibidor del crecimiento son las que se usan actualmente y pueden reducirse debido a la acción combinada (sinergia) del agente inhibidor del crecimiento y la rapamicina o derivado de la misma. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es un agente quimioterapéutico distinto de un anticuerpo anti-VEGF, un anticuerpo para HER2, interferón y un antagonista de HGFβ.

La referencia a un agente quimioterapéutico en el presente documento se aplica al agente quimioterapéutico o a sus derivados y, por consiguiente, la invención contempla e incluye cualquiera de estas realizaciones (agente; agente o derivado(s)). «Derivados» de un agente quimioterapéutico u otro resto químico incluyen, pero sin limitación, compuestos que son estructuralmente similares al agente o resto quimioterapéutico, compuestos que están en la misma clase química general que el agente o resto quimioterapéutico, análogos de agentes quimioterapéuticos, o sales farmacéuticamente aceptables de agentes quimioterapéuticos o sus derivados. En algunas realizaciones, el derivado del agente o resto quimioterapéutico conserva propiedades químicas y/o físicas similares (incluyendo, por ejemplo, la funcionalidad) del agente o resto quimioterapéutico.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de tirosina cinasa. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un

individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de tirosina cinasa. Los inhibidores de tirosina cinasa incluyen, por ejemplo, imatinib (Gleevec®), nilotinim, gefitinib (Iressa®; ZD-1839), erlotinib (Tarceva®; OSI-774), malato de sunitinib (Sutent®), sorafenib (Nexavar®) y Lapatinib (GW562016; Tykerb). En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa es un inhibidor de tirosina cinasa de la familia ErbB1 múltiple reversible (por ejemplo, laptinib). En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa es un único inhibidor de tirosina cinasa de EGFR reversible (por ejemplo, gefitinib o erlotinib). En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa es erlotinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa es gefitinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa es un único inhibidor de tirosina cinasa de EGFR irreversible (por ejemplo, EKB-569 o CL-387.785). En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa es un inhibidor de tirosina cinasa de la familia ErbB irreversible múltiple (por ejemplo, canertinib (CL-1033; PD183805), HKI-272, BIBW 2992 o HKI-357). En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa es un inhibidor de tirosina cinasa reversible múltiple (por ejemplo, ZD-6474, ZD-6464, AEE 788 o XL647). En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa inhibe la heterodimerización de la familia ErbB (por ejemplo, BMS-599626). En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa inhibe el plegamiento de la proteína al afectar a HSP90 (por ejemplo, benzoquinona ansamicina, IPI-504 o 17-AAG). En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento para inhibir la proliferación de tumores que expresan EGFR en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero infectado con dichos tumores una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y gefitinib, en el que el gefitinib se administra por dosificación por pulsos. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa es un inhibidor de BCR-Abl. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa es un inhibidor de IGF-1R.

En algunas realizaciones, el procedimiento es para tratar el carcinoma de pulmón no microcítico. En algunas realizaciones, el procedimiento es para tratar cáncer de cerebro (por ejemplo, glioblastoma). En algunas realizaciones, el procedimiento es para tratar cáncer colorrectal, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de próstata, cáncer de ovario o cáncer de tiroides. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de cáncer de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata avanzado). En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de cáncer de mama, incluyendo tratamiento de cáncer de mama metastásico y tratamiento de cáncer de mama en un entorno neoadyuvante. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de un tumor sólido avanzado. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administración simultánea y/o secuencial de al menos un bloqueante, inhibidor o antagonista de EGFR. En algunas realizaciones, el individuo tiene una mutación o mutaciones activadoras en el dominio cinasa de EGFR. En algunas realizaciones, el individuo es de ascendencia de Asia o de Asia Oriental. En algunas realizaciones, el individuo es de género femenino.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de un agente antimetabolito (tal como un análogo de nucleósido, incluyendo, por ejemplo, análogos de purina y análogos de pirimidina). En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un agente antimetabolito. Un «agente antimetabólico» es un agente que es estructuralmente similar a un metabolito, pero que el organismo no puede usar de manera productiva. Muchos agentes antimetabolito interfieren en la producción de ácidos nucleicos, ARN y ADN. Por ejemplo, el antimetabolito puede ser un análogo de nucleósido, incluyendo, pero sin limitación, azacitidina, azatioprina, capecitabina (Xeloda®), citarabina, cladribina, citosina arabinósido (ara-C, cytosar), doxifluridina, fluorouracilo (tal como 5-fluorouracilo), 9-(2-fosfonilmetoxietil)adenina, UFT, hidoxiurea, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, tioguanina (tal como 6-tioguanina). Otros antimetabolitos incluyen, por ejemplo, L-asparaginasa (Elspa), decarbazina (DTIC), 2-desoxi-D-glucosa y procarbazina (matulane). En algunas realizaciones, el análogo de nucleósido es cualquiera de (y en algunas realizaciones se selecciona de entre el grupo que consiste en) gemcitabina, fluorouracilo y capecitabina. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de cáncer de mama metastásico o cáncer de mama localmente avanzado. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de primera línea de cáncer de mama metastásico. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de cáncer de mama en un entorno neoadyuvante. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de cualquiera de NSCLC, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de páncreas o tumor sólido avanzado.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de un agente alquilante. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un agente

alquilante. Los agentes alquilantes adecuados incluyen, pero sin limitación, ciclofosfamida (Cytoxan), mecloretamina, clorambucilo, melfalán, carmustina (BCNU), tiotepa, busulfán, alquilsulfonatos, etileniminas, análogos de la mostaza de nitrógeno, fosfato sódico de estramustina, ifosfamida, nitrosoureas, lomustina y estreptozocina. En algunas realizaciones, el agente alquilante es ciclofosfamida. En algunas realizaciones, la ciclofosfamida se administra antes de la administración de la composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de un cáncer de mama en fase temprana. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de un cáncer de mama en un entorno adyuvante o neoadyuvante.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de un agente basado en platino. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un agente basado en platino. Los agentes basados en platino adecuados incluyen, pero sin limitación, carboplatino, cisplatino y oxaliplatino. En algunas realizaciones, el agente basado en platino es carboplatino. En algunas realizaciones, el agente basado en platino es oxaliplatino. Se ha observado que la rapamicina inhibe la apoptosis inducida por oxaliplatino de una manera dependiente de la dosis. Esta inhibición no resultó abrumada por una mayor cantidad de oxaliplatino hasta una relación de 1:1 (p/p) de los dos fármacos. Lo mismo se observó para Eloxatin® (inyección de oxaliplatino).

En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de cáncer de mama (positivo para HER2 o negativo para HER2, incluyendo cáncer de mama metastásico y cáncer de mama avanzado); cáncer de pulmón (incluyendo NSCLC avanzado, NSCLC de primera línea, SCLC y neoplasias tumorales avanzadas en el pulmón); cáncer de ovario; cáncer de cabeza y cuello; y melanoma (incluyendo melanoma metastásico).

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de un antibiótico de antraciclina. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un antibiótico de antraciclina. Los antibióticos de antraciclina adecuados incluyen, pero sin limitación, Doxil®, actinomicina, dactinomicina, daunorrubicina (daunomicina), doxorrubicina (adriamicina), epirrubicina, idarrubicina, mitoxantrona y valrubicina. En algunas realizaciones, la antraciclina es cualquiera de (y en algunas realizaciones se selecciona de entre el grupo que consiste en) Doxil®, epirrubicina y doxorrubicina. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de un cáncer de mama en fase temprana. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de un cáncer de mama en un entorno adyuvante o neoadyuvante.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de un alcaloide de vinca. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un alcaloide de vinca. Los alcaloides de vinca adecuados incluyen, por ejemplo, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina (Navelbine®) y VP-16. En algunas realizaciones, el alcaloide de vinca es vinorelbina (Navelbine®). En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de cáncer de mama en fase IV y cáncer de pulmón.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de toposisomerasa. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un inhibidor de toposisomerasa. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es un inhibidor de topoisomerasa, incluyendo, por ejemplo, un inhibidor de topoisomerasa I y topoisomerasa II. Los ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa I incluyen, pero sin limitación, camptotecina, tal como irinotecán y topotecán. Los ejemplos de inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero sin limitarse a, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, y tenipósido.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad

efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de un agente antiangiogénico. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un agente antiangiogénico. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, cáncer de mama en un entorno adyuvante o neoadyuvante, cáncer de pulmón (tal como NSCLC de primera línea avanzado y NSCLC), cáncer de ovario y melanoma (incluyendo melanoma metastásico).

Se han identificado muchos agentes antiangiogénicos y son conocidos en la técnica, incluyendo los enumerados por Carmeliet y Jain (2000). El agente antiangiogénico puede ser de origen natural o de origen no natural. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es un péptido antiangiogénico sintético. Por ejemplo, se ha notificado previamente que la actividad antiangiogénica de los péptidos proapoptóticos sintéticos pequeños comprende dos dominios funcionales, uno dirigido a los receptores CD13 (aminopeptidasa N) en microvasos tumorales y el otro que rompe la membrana mitocondrial después de la internalización. Nat. Med. 1999, 5(9):1032-8. Se descubrió que un péptido dimérico de segunda generación, CNGRC-GG-d (KLAKLAK) 2, denominado HKP (péptido Hunter Killer) tenía actividad antitumoral mejorada. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el péptido antiangiogénico es HKP. En algunas realizaciones, el agente antiangiogénico es distinto de un anticuerpo anti-VEGF (tal como Avastin®). En algunas realizaciones, el agente antiangiogénico es un inhibidor de molécula pequeña de VEGFR (tal como VEGFR1, VEGFR2 y/o VEGFR3). Los inhibidores adecuados de molécula pequeña de VEGFR incluyen, pero sin limitación, vatalanib, AZD2171, pazopanib (GW786034), Sunitinib, AG013736, Sorafenib, ZD6474, XL647 y XL999.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de un inhibidor del proteasoma, tal como bortezomib (Velcade). En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un inhibidor del proteasoma, tal como bortezomib (Velcade).

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de un anticuerpo terapéutico. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un anticuerpo terapéutico. Los anticuerpos terapéuticos adecuados incluyen, pero sin limitación, anticuerpos anti-VEGF (tales como Avastin® (bevacizumab)), anticuerpos anti-HER2 (tales como Herceptin® (trastuzumab)), Erbitux® (cetuximab), Campath (alemtuzumab), Myelotarg (gemtuzumab), Zevalin (ibritumomab tiuextan, Rituxan (rituximab) y Bexxar (tositumomab)). En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es Erbitux® (cetuximab). En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es un anticuerpo terapéutico distinto de un anticuerpo contra VEGF o HER2. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento del cáncer de mama positivo para HER2, incluyendo tratamiento de cáncer de mama avanzado, tratamiento de cáncer metastásico, tratamiento del cáncer de mama en un entorno adyuvante y tratamiento de cáncer en un entorno neoadyuvante. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, cáncer de mama en un entorno adyuvante o neoadyuvante, cáncer de pulmón (tal como NSCLC de primera línea y NSCLC), cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello y melanoma (incluyendo melanoma metastásico). Por ejemplo, en algunos ejemplos, se divulga un procedimiento para el tratamiento del cáncer de mama metastásico positivo para HER2 en un individuo, que comprende administrar al individuo de aproximadamente 54 mg a 540 mg de rapamicina o de aproximadamente 30 mg/m2 a 300 mg/m2 de rapamicina en una composición de nanopartículas semanalmente durante tres semanas con la cuarta semana de descanso, concurrente con la administración de Herceptin®.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-VEGF. En algunas realizaciones, las cantidades efectivas de la composición de nanopartículas de rapamicina y el anticuerpo anti-VEGF inhiben sinérgicamente la proliferación celular (tal como el crecimiento de células tumorales). En algunas realizaciones, se inhibe al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de aproximadamente el 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %) de la proliferación celular. En algunas realizaciones, la rapamicina es rapamicina. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®). En algunas realizaciones, la rapamicina en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-VEGF se administra por administración

intravenosa. En algunas realizaciones, tanto la rapamicina en la composición de nanopartículas como el anticuerpo anti-VEGF se administran por administración intravenosa.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de inhibición de metástasis tumoral en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-VEGF. En algunas realizaciones, las cantidades efectivas de la composición de nanopartículas de rapamicina y el anticuerpo anti-VEGF inhiben sinérgicamente la metástasis tumoral. En algunas realizaciones, se inhibe al menos aproximadamente el 10 % (incluyendo por ejemplo al menos aproximadamente cualquiera de aproximadamente el 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %) de la metástasis. En algunas realizaciones, el procedimiento es de inhibición de la metástasis al ganglio linfático. En algunas realizaciones, el procedimiento es de inhibición de la metástasis al pulmón. En algunas realizaciones, la rapamicina es rapamicina. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (tal como Avastin®). En algunas realizaciones, la rapamicina en la nanopartícula en la composición se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-VEGF se administra por administración intravenosa. En algunas realizaciones, tanto la rapamicina en la composición de nanopartículas como el anticuerpo anti-VEGF se administran por administración intravenosa.

En algunas realizaciones, se administran dos o más agentes quimioterapéuticos además de la rapamicina en la composición de nanopartículas. Estos dos o más agentes quimioterapéuticos pueden (pero no necesariamente) pertenecer a diferentes clases de agentes quimioterapéuticos. En el presente documento se proporcionan ejemplos de estas combinaciones. Otras combinaciones también están contempladas.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento de cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), b) una cantidad efectiva de un antimetabolito (tal como un análogo de nucleósido, por ejemplo, gemcitabina) y c) un antibiótico de antraciclina (tal como epirrubicina). En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento de cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina, b) una cantidad efectiva de un antimetabolito (tal como un análogo de nucleósido, por ejemplo, gemcitabina) y c) una cantidad efectiva de un antibiótico de antraciclina (tal como epirrubicina). En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de cáncer de mama en un entorno neoadyuvante. Por ejemplo, se divulga un procedimiento de tratamiento de cáncer localmente avanzado/inflamatorio en un individuo que comprende administrar al individuo rapamicina (tal como de aproximadamente 30 mg/m2 a aproximadamente 300 mg/m2 o tal como de aproximadamente 50 mg a 540 mg de rapamicina) en una composición de nanopartículas cada dos semanas; 2000 mg/m2 de gemcitabina, cada dos semanas; y 50 mg/m2 de epirrubicina, cada dos semanas. En algunos ejemplos, se divulga un procedimiento de tratamiento de cáncer de mama en un individuo en un entorno adyuvante, que comprende administrar al individuo rapamicina (tal como de aproximadamente 30 mg/m2 a aproximadamente 300 mg/m2 o tal como de aproximadamente 50 mg a 540 mg de rapamicina) en una composición de nanopartículas cada dos semanas, 2000 mg/m2 de gemcitabina, cada dos semanas, y 50 mg/m2 de epirrubicina, cada dos semanas.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento de cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), b) una cantidad efectiva de un agente basado en platino (tal como carboplatino) y c) un anticuerpo terapéutico (tal como anticuerpo anti-HER2 (tal como Herceptin®) y anticuerpo anti-VEGF (tal como Avastin®)). En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento de cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina, b) una cantidad efectiva de un agente basado en platino (tal como carboplatino) y c) un anticuerpo terapéutico (tal como anticuerpo anti-HER2 (tal como Herceptin®) y anticuerpo anti-VEGF (tal como Avastin®)). En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de cualquiera de cáncer de mama avanzado, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama en un contexto adyuvante y cáncer de pulmón (incluyendo NSCLC y NSCLC avanzado). En algunos ejemplos, se divulga un procedimiento de tratamiento de cáncer metastásico en un individuo, que comprende administrar al individuo rapamicina (tal como de aproximadamente 30 mg/m2 a aproximadamente 300 mg/m2 o tal como de aproximadamente 50 mg a 540 mg de rapamicina) en una composición de nanopartículas y carboplatino, AUC=2, en el que la administración se lleva a cabo semanalmente durante tres semanas con la cuarta semana de descanso. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la administración semanal de aproximadamente 2-4 mg/kg de Herception®.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento de cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora

(por ejemplo, albúmina), b) una cantidad efectiva de un agente basado en platino (tal como carboplatino) y c) un alcaloide de vinca (tal como Navelbine®). En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un agente basado en platino (tal como carboplatino) y c) un alcaloide de vinca (tal como Navelbine®). En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de cáncer de pulmón.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), b) una cantidad efectiva de un agente alquilante (tal como ciclofosfamida) y c) un antibiótico de antraciclina (tal como adriamicina). En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina, b) una cantidad efectiva de un agente alquilante (tal como ciclofosfamida) y c) un antibiótico de antraciclina (tal como adriamicina). En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de un cáncer de mama en fase temprana. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de un cáncer de mama en un entorno adyuvante o neoadyuvante. Por ejemplo, en algunos ejemplos, se divulga un procedimiento de tratamiento de un cáncer de mama en fase temprana en un individuo, que comprende administrar rapamicina (tal como de aproximadamente 30 mg/m2 a aproximadamente 300 mg/m2 o de 50 mg a 540 mg de rapamicina) en una composición de nanopartículas, 60 mg/m2 de adriamicina y 600 mg/m2 de ciclofosfamida, en el que la administración se lleva a cabo una vez cada dos semanas.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de un inhibidor específico de p110α (por ejemplo, PX-866). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de tirosina cinasa (por ejemplo, gefitinib o erlotinib). En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma de pulmón no microcítico.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de un compuesto que afecta a la ruta de MAPK (por ejemplo, sorafenib (BAY49-9006). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de tirosina cinasa (por ejemplo, gefitinib o erlotinib). En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma de pulmón no microcítico. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de cerebro (por ejemplo, glioblastoma).

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de otro agente que afecta a una ruta de señalización que implica una diana de rapamicina. En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de otro agente que afecta a una ruta de señalización que implica mTOR. En algunas realizaciones, el otro agente afecta a una ruta de señalización que implica TORC1. En algunas realizaciones, el otro agente afecta a una ruta de señalización que implica mTORC2. Las rutas de señalización que implican mTOR incluyen, pero sin limitación, la ruta de PI3K/Akt y ruta de cAMP/AMPK. Estas rutas están interrelacionadas. Por consiguiente, un agente que afecta a una ruta de señalización con frecuencia afecta a la otra ruta (directa o indirectamente).

En algunas realizaciones, la ruta de señalización que implica mTOR es la ruta de señalización de PI3K/Akt. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de otro agente que que inhibe la activación de PI3K/Akt. En algunas realizaciones, el cáncer es cualquiera de cáncer de mama HER2+, leucemia mielógena crónica CML, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, sarcoma, SCCHN (carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello) y cáncer de tiroides.

La ruta de señalización de PI3K/Akt descrita en el presente documento incluye cualquier miembro o componente que participe directa o indirectamente en la cascada de transducción de señales. Estos incluyen, pero sin limitación, PI3

cinasa, Akt, PDK1, RAPTOR (proteína reguladora asociada de tensina de mTOR), TSC1 (complejo de esclerosis tuberosa 1), TSC2, PTEN (fosfatasa y homólogo de tensina) y efectores cadena abajo tales como ciclina D, HIF1, HIF2, Glut1, LAT1 y c-Myc. Los componentes de la ruta de señalización de PI3K/Akt también pueden incluir RHEB, Rictor, S6K, 4EBP1, cAMP, cAMPK, GβL, IRS, PIP2, PIP3, Rho, Ras, Abl, PKC, eIF4E, PDGFR, VEGFR y VHL. El agente que afecta (tal como inhibe) la ruta de señalización de PI3K/Akt puede actuar a través de la modulación de uno cualquiera o más de estos componentes.

En algunas realizaciones, el otro agente inhibe PI3 cinasa (PI3K). Los inhibidores adecuados de PI3K incluyen, pero sin limitación, wortmanina y derivados o análogos de la misma; celecoxib y análogos del mismo, 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 de heteroarilo condensados; derivados de 3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il); Ly294002; derivados de quinazolin-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-dialilaminometilen-6-hidroxi-1-metoximetil-10,13-dimetilo 1-3,7,17-trioxo-1,3,4,7,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-2-oxa-ciclopenta[a] fenantren-11-ílico de ácido acético); y wortmanina y sus derivados.

En algunas realizaciones, el otro agente inhibe la Akt cinasa, incluyendo Akt1, Akt2 y Akt3. En algunas realizaciones, el otro agente inhibe la fosforilación de S473 de la Akt cinasa humana, pero no de T308. En algunas realizaciones, el segundo compuesto inhibe la fosforilación de T308 de la Akt cinasa humana, pero no de S473. En algunas realizaciones, el otro agente inhibe la forforilación tanto de S473 como de T308 de la Akt cinasa. En algunas realizaciones, el otro agente interfiere en la localización de la membrana de la Akt cinasa. Los inhibidores adecuados de Akt cinasa incluyen, pero sin limitación, Akt-1-1 (inhibe Akt1), Akt-1-1,2 (inhibe Akt1 y 2), API-59CJ-Ome, compuestos de 1-H-imidazo[4,5-c]piridinilo, indol-3-carbinol y sus derivados, perifosina, análogos lipídicos de éter de fosfatidilinositol, triciribina (TCN o API-2 o identificador de NCI: NSC 154020). En algunas realizaciones, el otro agente es perifosina.

En algunas realizaciones, el otro agente es un inhibidor de PDK1.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de otro agente que inhibe ciclina D1 (tal como la sobreexpresión de ciclina D1). En algunas realizaciones, el cáncer es cualquiera de linfoma de células del manto y cáncer de mama.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de otro agente que que inhibe la sobreexpresión de Myc. En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma de burkitt.

En algunas realizaciones, el otro agente inhibe HIF. En algunas realizaciones, el HIF es HIF1. En algunas realizaciones, el HIF es HIF2. En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de otro agente que inhibe HIF (tal como la sobreexpresión de HIF). En algunas realizaciones, el otro agente inhibe la angiogénesis medida por HIF. En algunas realizaciones, el cáncer es RCC y Von Hippel-Lindau (VHL).

Otros inhibidores de la ruta de señalización de PI3K/Akt incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, FTY720 y UCN-01.

Aunque los agentes descritos en el presente documento a veces se denominan inhibidores de la ruta de señalización, los procedimientos descritos en el presente documento incluyen el uso de estos inhibidores para tratar cáncer independientemente del mecanismo de acción o de cómo se consigue el efecto terapéutico. De hecho, se reconoce que dichos compuestos pueden tener más de una diana, y la actividad inicial reconocida para un compuesto puede no ser la actividad que posee *in vivo* cuando se administra a un sujeto, o por la que consigue su eficacia terapéutica. Por lo tanto, la descripción de un compuesto como un inhibidor de ruta o diana proteica (por ejemplo, Akt o mTOR) indica que un compuesto posee dicha actividad, pero de ninguna manera restringe a un compuesto a tener esa actividad cuando se usa como agente terapéutico o profiláctico.

Otros agentes que pueden usarse en combinación con las composiciones de rapamicina (o sus derivados) descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, flavopiridol, antifolatos, SN38, inhibidor de la proteína resistente al cáncer de mama (tal como KO143 y fumitremorgina C).

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento de cáncer de mama avanzado en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al

individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una albúmina, b) una cantidad efectiva de carboplatino. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además administrar una cantidad efectiva de Herceptin® al individuo. En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina, b) una cantidad efectiva de gemcitabina. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento de tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico avanzado en un individuo, que comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina, b) una cantidad efectiva de carboplatino.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además identificar una población de pacientes con cáncer (por ejemplo, con cáncer de mama) basándose en un estado de receptor de hormonas de pacientes que tienen tejido tumoral que no expresa ER y PgR y administrar a la población de pacientes una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además administrar a la población de pacientes una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico. El al menos otro agente quimioterapéutico se puede administrar concurrentemente o secuencialmente con nanopartículas de rapamicina o un derivado de la misma. En algunas realizaciones, el al menos otro agente quimioterapéutico comprende 5-Fluoruracilo, Epirrubicina y Ciclofosfamida (FEC) administrados concurrentemente o secuencialmente. Estos procedimientos pueden tener una mayor eficacia en poblaciones ER(-)/PgR(-) en todas las poblaciones de pacientes, tanto positivas para HER-2 como negativas para HER-2.

En algunas realizaciones de cualquiera de los procedimientos anteriores de terapia de combinación con un agente quimioterapéutico, se proporciona una composición para el uso de la invención que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (tal como albúmina) y al menos otro agente quimioterapéutico. Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender cantidades efectivas de la rapamicina y el agente quimioterapéutico para el tratamiento de un cáncer. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico y la rapamicina están presentes en la composición en una relación predeterminada, tal como las relaciones en peso descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición sinérgica de una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico.

En algunas realizaciones de cualquiera de los procedimientos anteriores de terapia de combinación con un agente quimioterapéutico, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (tal como albúmina según la invención, uso en el tratamiento de un cáncer, en el que dicho uso comprende la administración simultánea y o secuencial de al menos otro agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente quimioterapéutico para uso en el tratamiento de un cáncer, en el que dicho uso comprende la administración simultánea y/o secuencial de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (tal como albúmina) según la invención. En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones de nanopartículas que contienen rapamicina y composiciones que comprenden otro agente quimioterapéutico para uso simultáneo y/o secuencial en un procedimiento para el tratamiento de un cáncer.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento para tratar cáncer, en el que el procedimiento comprende administrar a un individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (tal como albúmina) simultánea y/o secuencialmente con cirugía, radiación, terapia génica, inmunoterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, terapia hormonal, terapia dirigida, crioterapia, terapia con ultrasonidos y/o terapia fotodinámica. En algunas realizaciones, el procedimiento de tratamiento del cáncer comprende una primera terapia que comprende administrar nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina, y una segunda terapia que comprende cirugía, radiación, terapia génica, inmunoterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, terapia hormonal, terapia dirigida, crioterapia, terapia con ultrasonidos y/o terapia fotodinámica. En algunas realizaciones, el cáncer puede ser cáncer de próstata. En algunas realizaciones, la segunda terapia es terapia hormonal. En algunas realizaciones, la segunda terapia es radioterapia. En algunas realizaciones, la segunda terapia es cirugía.

La administración de la composición de nanopartículas de rapamicina o un derivado de la misma puede ser anterior a la terapia hormonal, radiación y/o cirugía, después de la terapia hormonal, radiación y/o cirugía, o concurrente con terapia hormonal, radiación y/o cirugía. Por ejemplo, la administración de la composición de nanopartículas de rapamicina o un derivado de la misma puede preceder o seguir a la terapia hormonal, la radiación y/o la cirugía en intervalos que varían entre minutos y semanas. En algunas realizaciones, el período de tiempo entre la primera y la segunda terapia es tal que la rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y la terapia hormonal, la radiación y/o la cirugía todavía podrían ejercer un efecto combinado ventajoso sobre la célula. En algunas realizaciones, puede ser deseable prolongar significativamente el período de tiempo para el tratamiento, cuando transcurren varios días o varias semanas entre las dos terapias.

La cirugía descrita en el presente documento incluye la resección en la que todo o parte del tejido canceroso se extirpa, se escinde y/o se destruye físicamente. La resección tumoral se refiere a la extirpación física de al menos parte de un tumor. Además de la resección tumoral, el tratamiento mediante cirugía incluye cirugía con láser, criocirugía, electrocirugía y cirugía controlada micrográficamente (cirugía de Mohs). También se contempla la eliminación de cirugía superficial, precánceres o tejidos normales.

La terapia hormonal, la radioterapia y/o la cirugía pueden llevarse a cabo además de la administración de agentes quimioterapéuticos. Por ejemplo, al individuo se le puede administrar primero una composición de nanopartículas que contienen rapamicina o un derivado de la misma y al menos otro agente quimioterapéutico, y posteriormente someterse a terapia hormonal, radioterapia y/o cirugía. Como alternativa, el individuo puede ser tratado primero con terapia hormonal, radioterapia y/o cirugía, que luego es seguida por la administración de una composición de nanopartículas y al menos otro agente quimioterapéutico. Otras combinaciones también están contempladas.

La administración de las composiciones de nanopartículas descritas anteriormente junto con la administración de agente quimioterapéutico es igualmente aplicable a las que se combinan con terapia hormonal, radioterapia y/o cirugía.

La expresión terapia hormonal, como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, terapia de ablación de andrógenos, terapia de privación de andrógenos, terapia de ablación hormonal, bloqueo hormonal combinado, terapia hormonal intermitente, terapia hormonal neoadyuvante, supresión de andrógenos neoadyuvante y privación de andrógenos neoadyuvante. Los andrógenos, tales como la testosterona, regulan el crecimiento, la diferenciación y la tasa de apoptosis en la próstata y sus neoplasias. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata se puede tratar explotando la dependencia general del cáncer de próstata de andrógeno a través de varias terapias denominadas terapia hormonal.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (también llamado agonista de LHRH, agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante). En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un agonista de GnRH. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de cáncer de próstata. En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (tal como albúmina) para uso en el tratamiento de un cáncer, en el que dicho uso comprende la administración simultánea y o secuencial de al menos un agonista de GnRH. Los agonistas de GnRH terapéuticos adecuados incluyen, pero sin limitación, leuprolida, goserelina, naferlina, meterelina, buserelina, historelina, deslorelina y triptorelina.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina), b) una cantidad efectiva de un agonista de GnRH, y c) antiandrógeno. En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina, b) una cantidad efectiva de un un agonista de GnRH, y c) un antiandrógeno. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de cáncer de próstata. En algunas realizaciones, la administración de antiandrógeno comienza antes del tratamiento con el agonista de GnRH y/o la composición de nanopartículas que contienen rapamicina. En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (tal como albúmina) para uso en el tratamiento de un cáncer, en el que dicho uso comprende la administración simultánea y/o secuencial de al menos un agonista de GnRH o antiandrógeno. En algunas realizaciones, el antiandrógeno se administra antes del agonista de GnRH y/o la composición de nanopartículas que contienen rapamicina, y la administración del antiandrógeno se continúa durante al menos el primer mes de terapia con agonista de GnRH. En algunas realizaciones, la administración del antiandrógeno comienza aproximadamente en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y 24 semanas antes del tratamiento con el agonista de GnRH y/o la composición de nanopartículas que contienen rapamicina. Agonistas de GnRH terapéuticos adecuados incluyen, pero sin limitación, leuprolida, goserelina, naferlina, meterelina, buserelina, historelina, deslorelina y triptorelina. Los antiandrógenos terapéuticos adecuados incluyen, pero sin limitación, bicalutamida (Casodex), flutamida (Eulexin), ciproterona, nilutamida (Nilandron) y otros agentes terapéuticos que son eficaces para reducir en última instancia los niveles de andrógenos circulantes al nivel de castración

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad

efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (también llamado antagonista de LHRH, antagonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante). En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un antagonista de GnRH. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de cáncer de próstata. En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (tal como albúmina) para uso en el tratamiento de un cáncer, en el que dicho uso comprende la administración simultánea y o secuencial de al menos un antagonista de GnRH. Los antagonistas de GnRH terapéuticos adecuados incluyen, pero sin limitación, acetato de Cetrorelix (Cetrotide), de Serono, acetato de Ganirelix (Antagon), de Organon International, Abarelix (Plenaxis) y similares.

En una realización, el procedimiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de nanopartículas que contienen rapamicina en uno cualquiera o más de los siguientes momentos: antes de la terapia hormonal, junto con la terapia hormonal, durante la terapia hormonal o después de la terapia hormonal para tratar el cáncer de próstata. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de nanopartículas que contienen rapamicina, ya sea simultáneamente con o separadamente del agente terapéutico hormonal para tratar el cáncer de próstata. Una combinación de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más fármacos de terapia hormonal estándar y una cantidad terapéuticamente efectiva de rapamicina o un derivado en una composición de nanopartículas puede dar como resultado un efecto sinérgico en la inhibición del tumor de próstata (incluida la regresión de un tumor de próstata existente).

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) una cantidad efectiva de un bloqueante, inhibidor o antagonista del receptor de endotelina-A. En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina y b) una cantidad efectiva de un bloqueante, inhibidor o antagonista del receptor de endotelina-A. En algunas realizaciones, el procedimiento es para el tratamiento de cáncer de próstata (tal como cáncer de próstata avanzado). En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (tal como albúmina) para uso en el tratamiento de un cáncer, en el que dicho uso comprende la administración simultánea y o secuencial de al menos un bloqueante, inhibidor o antagonista del receptor de endotelina-A. Un bloqueante, inhibidor o antagonista del receptor de endotelina A terapéutico adecuado incluye, pero sin limitación, Atrasentan (ABT 627, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL).

Se entiende que cualquiera de los procedimientos de tratamiento del cáncer descritos en el presente documento (tal como la sección anterior «Procedimientos de tratamiento del cáncer») se aplica a e incluye la descripción de las terapias de combinación. En algunas realizaciones, cualquiera de los procedimientos de tratamiento relacionados con la terapia de combinación descrita en el presente documento, tratamiento con la combinación de la primera terapia (por ejemplo, una composición de nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora) y la segunda terapia (por ejemplo, uno o más compuestos útiles para tratar el cáncer) puede dar como resultado un resultado aditivo o incluso sinérgico (por ejemplo, mayor que el aditivo) en comparación con la administración de cualquiera de las terapias sola. En algunas realizaciones, se usa una menor cantidad de cada compuesto farmacéuticamente activo como parte de una terapia de combinación en comparación con la cantidad generalmente usada para la terapia individual. Preferentemente, se consigue el mismo o mayor beneficio terapéutico usando una terapia de combinación que usando cualquiera de los compuestos individuales solos. En algunas realizaciones, se consigue el mismo o mayor beneficio terapéutico usando una cantidad más pequeña (por ejemplo, una dosis más baja o un programa de dosificación menos frecuente) de un compuesto farmacéuticamente activo en una terapia de combinación que la cantidad generalmente usada para la terapia individual. Preferentemente, el uso de una pequeña cantidad de compuesto farmacéuticamente activo da como resultado una reducción en el número, gravedad, frecuencia o duración de uno o más efectos secundarios asociados con el compuesto.

En algunas realizaciones de cualquiera de los procedimientos de tratamiento relacionados con la terapia de combinación, la rapamicina y el segundo compuesto (por ejemplo, un agente quimioterapéutico y/o agente terapéutico hormonal) están presentes en una única composición que contiene al menos dos nanopartículas diferentes, en el que algunas de las nanopartículas en la composición comprenden la rapamicina y una proteína portadora, y algunas de las otras nanopartículas en la composición comprenden un segundo compuesto farmacéuticamente activo y una proteína portadora. En algunas realizaciones, solo la rapamicina está contenida en nanopartículas. En algunas realizaciones, la administración simultánea de rapamicina en la composición de nanopartículas y el segundo compuesto se puede combinar con dosis suplementarias de rapamicina y/o el segundo compuesto.

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores relacionadas con las terapias de combinación descritas en el presente documento, las terapias primera y segunda se administran simultáneamente, en la misma composición o en composiciones independientes. En algunas realizaciones, la primera y la segunda terapias se administran secuencialmente, es decir, la primera terapia se administra antes o después de la administración de la primera y la segunda terapia. En algunas realizaciones, la administración de las terapias primera y segunda es concurrente, es decir, el período de administración de la primera terapia y el de la segunda terapia se solapan entre sí. En algunas realizaciones, la administración de las terapias primera y segunda no es concurrente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración de la primera terapia finaliza antes de que se administre la segunda terapia. En algunas realizaciones, la administración de la segunda terapia finaliza antes de que se administre la primera terapia. En algunas realizaciones, la segunda terapia es radioterapia. En algunas realizaciones, la segunda terapia es cirugía.

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores relacionadas con terapia de combinación, el cáncer es cáncer en fase temprana, cáncer no metastásico, cáncer primario, cáncer avanzado, cáncer localmente avanzado, cáncer metastásico, cáncer en remisión, cáncer recurrente, cáncer en un entorno adyuvante, cáncer en un entorno neoadyuvante o cáncer sustancialmente resistente a la terapia hormonal. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido En algunas realizaciones, el cáncer no es un tumor sólido (es decir, distinto de un tumor sólido). En algunas realizaciones, el cáncer es un plasmacitoma. En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de cerebro (por ejemplo, glioblastoma), cáncer de ovario o cáncer de mama. En algunas realizaciones, el cáncer es un carcinoma (es decir, distinto de un carcinoma). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de colon (es decir, distinto de cáncer de colon). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de mama (es decir, distinto de cáncer de mama). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de ovario, cáncer de próstata o cáncer de cerebro.

En algunas realizaciones de cualquiera de las realizaciones anteriores relacionadas con terapia de combinación, un taxano no se administra al individuo. En algunas realizaciones, el taxano administrado no es una composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas que comprenden rapamicina no se administra junto con un taxano. En algunas realizaciones, un taxano no se administra al individuo durante el período de tiempo en el que el individuo está recibiendo una o más dosis de una composición de nanopartículas que comprenden rapamicina. En algunas realizaciones, el individuo se trató con un taxano antes de que comience el tratamiento con una composición de nanopartículas que comprenden rapamicina. Por ejemplo, el individuo puede haber recibido un taxano uno o más días, semanas, meses o años antes de que comience el tratamiento con una composición de nanopartículas que comprenden rapamicina. En otras realizaciones, el individuo nunca recibe un taxano antes de que comience el tratamiento con una composición de nanopartículas que comprenden rapamicina. En algunas realizaciones, el individuo se trata con un taxano después que el tratamiento con una composición de nanopartículas que comprenden rapamicina finalice. En otras realizaciones, el individuo nunca se trata con un taxano después de que tratamiento con una composición de nanopartículas que comprenden rapamicina finalice. En algunas realizaciones, la composición, la primera terapia y/o la segunda terapia no contienen un taxano. En otras realizaciones, la composición, la primera terapia y/o la segunda terapia comprenden un taxano.

***Dosificación y procedimiento de administración***

La dosis de la composición para el uso de la invención administrada a un individuo (tal como un ser humano) puede variar con la composición particular, el procedimiento de administración, y la fase particular del cáncer que está siendo tratado. La cantidad debe ser suficiente para producir una respuesta deseable, tal como una respuesta terapéutica o profiláctica contra el cáncer. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es una cantidad terapéuticamente efectiva. En algunas realizaciones, esa cantidad de la composición es una cantidad profilácticamente efectiva. En algunas realizaciones, la cantidad de rapamicina en la composición está por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico (*es decir*, un efecto por encima de un nivel de toxicidad clínicamente aceptable) o está a un nivel donde un efecto secundario potencial puede controlarse o tolerarse cuando la composición se administra al individuo.

En algunas realizaciones, la cantidad de rapamicina en la composición es una cantidad suficiente para aumentar la actividad basal de AKT, aumentar la fosforilación de AKT, aumentar la actividad de PI3-cinasa, aumentar la duración de la activación de AKT (por ejemplo, activación inducida por IGF-1 exógeno), inhibir la fosforilación de serina de IRS-1, inhibir la degradación de IRS-1, inhibir o alterar la localización subcelular de CXCR4, inhibir la secreción de VEGF, disminuir la expresión de ciclina D2, disminuir la expresión de survivina, inhibir el crecimiento de células de mieloma múltiple inducido por IL-6, inhibir la proliferación de células cancerosas, aumentar la apoptosis, aumentar la detención del ciclo celular, aumentar la escisión de poli(ADP-ribosa)polimerasa, aumentar la escisión de caspasa-8/caspasa-9, alterar o inhibir la señalización en las rutas de fosfatidilinositol 3-cinasa/AKT/mTOR y ciclina D1/retinoblastoma, inhibir la angiogénesis y/o inhibir la formación de osteoclastos.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina, tal como albúmina sérica humana). En algunas realizaciones, la

cantidad de rapamicina en la composición está incluida en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg. En algunos ejemplos, la cantidad de rapamicina o derivado de la misma en la cantidad efectiva de la composición (por ejemplo, una forma de dosificación unitaria) está en el intervalo de aproximadamente 54 mg a aproximadamente 540 mg, tal como de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 270 mg o aproximadamente 216 mg. En algunas realizaciones, la concentración de la rapamicina en la composición es diluida (aproximadamente 0,1 mg/ml) o concentrada (aproximadamente 100 mg/ml), incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, de aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de la rapamicina es al menos aproximadamente cualquiera de 0,5 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml o 50 mg/ml.

Las cantidades efectivas ejemplares de rapamicina o un derivado de la misma en la composición de nanopartículas incluyen, pero sin limitación, cualquiera de 25 mg/m$^2$, 30 mg/m$^2$, 50 mg/m$^2$, 60 mg/m$^2$, 75 mg/m$^2$, 80 mg/m$^2$, 90 mg/m$^2$, 100 mg/m$^2$, 120 mg/m$^2$, 160 mg/m$^2$, 175 mg/m$^2$, 180 mg/m$^2$, 200 mg/m$^2$, 210 mg/m$^2$, 220 mg/m$^2$, 250 mg/m$^2$, 260 mg/m$^2$, 300 mg/m$^2$, 350 mg/m$^2$, 400 mg/m$^2$, 500 mg/m$^2$, 540 mg/m$^2$, 750 mg/m$^2$, 1000 mg/m$^2$ o 1080 mg/m$^2$ de rapamicina. En diversos ejemplos, la composición incluye menos de aproximadamente cualquiera de 350 mg/m$^2$, 300 mg/m$^2$, 250 mg/m$^2$, 200 mg/m$^2$, 150 mg/m$^2$, 120 mg/m$^2$, 100 mg/m$^2$, 90 mg/m$^2$, 50 mg/m$^2$ o 30 mg/m$^2$ de rapamicina o un derivado de la misma. En algunos ejemplos, la cantidad de rapamicina o un derivado de la misma por administración es menor que cualquiera de 25 mg/m$^2$, 22 mg/m$^2$, 20 mg/m$^2$, 18 mg/m$^2$, 15 mg/m$^2$, 14 mg/m$^2$, 13 mg/m$^2$, 12 mg/m$^2$, 11 mg/m$^2$, 10 mg/m$^2$, 9 mg/m$^2$, 8 mg/m$^2$, 7 mg/m$^2$, 6 mg/m$^2$, 5 mg/m$^2$, 4 mg/m$^2$, 3 mg/m$^2$, 2 mg/m$^2$ o 1 mg/m$^2$. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de rapamicina en la composición está incluida en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg/m$^2$, de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg/m$^2$, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg/m$^2$. En algunos ejemplos, la cantidad efectiva de rapamicina o un derivado de la misma en la composición es de aproximadamente 30 a aproximadamente 300 mg/m$^2$, tal como de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg/m$^2$, aproximadamente 120 mg/m$^2$, aproximadamente 130 mg/m$^2$ o aproximadamente 140 mg/m$^2$.

En algunos ejemplos de cualquiera de los aspectos anteriores, la cantidad efectiva de rapamicina o un derivado de la misma en la composición incluye al menos aproximadamente cualquiera de 1 mg/kg, 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg o 20 mg/kg. En diversos ejemplos, la cantidad efectiva de rapamicina o un derivado de la misma 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, 5 mg/kg o 1 mg/kg de rapamicina o un derivado de la misma.

Frecuencias de dosificación ejemplares incluyen, pero sin limitación, semanalmente sin interrupción; semanalmente, tres de cada cuatro semanas; una vez cada tres semanas; una vez cada dos semanas; semanalmente, dos de cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición se administra aproximadamente una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 6 semanas, o una vez cada 8 semanas. En algunas realizaciones, la composición se administra al menos aproximadamente cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x o 7x (es decir, diariamente) a la semana. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son inferiores a 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 que 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 interrupción en el programa de dosificación. En algunas realizaciones, el intervalo entre cada administración no es más de aproximadamente una semana.

La administración de la composición puede prolongarse durante un período de tiempo prolongado, tal como desde aproximadamente un mes hasta aproximadamente siete años. En algunas realizaciones, la composición se administra durante un período de al menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 u 84 meses. En algunas realizaciones, la rapamicina se administra durante un período de al menos un mes, en el que el intervalo entre cada administración no es más de aproximadamente una semana, y en el que la dosis de rapamicina en cada administración es de aproximadamente 25 mg/m$^2$ a aproximadamente 50 mg/m$^2$.

En algunos ejemplos, la dosificación de rapamicina en una composición de nanopartículas puede estar en el intervalo de 100-400 mg/m$^2$ cuando se administra en un programa de 3 semanas, o 50-250 mg/m$^2$ cuando se administra en un programa semanal. Preferentemente, la cantidad de rapamicina es de aproximadamente 80 a aproximadamente 180 mg/m$^2$ (por ejemplo, de aproximadamente 100 mg/m$^2$ a aproximadamente 150 mg/m$^2$, tal como aproximadamente 120 mg/m$^2$).

Otros programas de dosificación ejemplares para la administración de la composición de nanopartículas (por ejemplo,

composición de nanopartículas de rapamicina/albúmina) incluyen, pero sin limitación, 100 mg/m$^2$, semanalmente, sin interrupción; 75 mg/m$^2$ semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 100 mg/m$^2$, semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 125 mg/m$^2$, semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 125 mg/m$^2$, semanalmente, 2 de cada 3 semanas; 130 mg/m$^2$, semanalmente, sin interrupción; 175 mg/m$^2$, una vez cada 2 semanas; 260 mg/m$^2$, una vez cada 2 semanas; 260 mg/m$^2$, una vez cada 3 semanas; 180-300 mg/m$^2$, cada tres semanas; 60-175 mg/m$^2$, semanalmente, sin interrupción; 20-150 mg/m$^2$ dos veces por semana; y 150-250 mg/m$^2$ dos veces por semana. La frecuencia de dosificación de la composición puede ajustarse a lo largo del tratamiento basándose en el juicio del médico que lo administra.

En algunos ejemplos, la composición se administra de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg/kg tres veces a la semana. En algunos ejemplos, la composición se administra de aproximadamente 60 a aproximadamente 120 mg/m$^2$, tres veces a la semana o aproximadamente 90 mg/m$^2$ diariamente. En algunos ejemplos, la composición se administra aproximadamente 30 mg/kg diariamente. En algunos ejemplos, se describen procedimientos para tratar el mieloma múltiple siguiendo estos regímenes de dosificación.

En aún otro aspecto, la invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar por vía parenteral al individuo (es decir, un ser humano) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina, tal como albúmina sérica humana). En algunas realizaciones, la vía de administración es intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea. En diversos ejemplos, se administran de aproximadamente 54 mg a aproximadamente 540 mg, tal como de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 270 mg o aproximadamente 216 mg, de la rapamicina o derivado de la misma por dosis. En algunas realizaciones, un taxano no está contenido en la composición. En algunas realizaciones, la rapamicina es el único agente farmacéuticamente activo para el tratamiento del cáncer que está contenido en la composición.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse a un individuo (tal como un ser humano) a través de diversas vías, incluyendo, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucosa y transdérmica. En algunas realizaciones, se puede usar una formulación de liberación continua sostenida de la composición. Por ejemplo, la composición para el uso de la invención se puede administrar por inhalación para tratar afecciones de las vías respiratorias. La composición se puede usar para tratar afecciones respiratorias tales como fibrosis pulmonar, bronquitis obliterante, cáncer de pulmón, carcinoma broncoalveolar y similares. En una realización de la invención, las nanopartículas (tales como las nanopartículas de albúmina) de los compuestos pueden administrarse por cualquier vía aceptable incluyendo, pero sin limitación, vía oral, intramuscular, transdérmica, intravenosa, a través de un inhalador u otros sistemas de administración aerotransportada y similares. En algunas realizaciones, la rapamicina no está revistiendo una endoprótesis vascular o no se administra usando una endoprótesis vascular.

La frecuencia de dosificación de la composición de nanopartículas que contienen rapamicina y el segundo compuesto puede ajustarse a lo largo del tratamiento basándose en el juicio del médico que lo administra. En algunas realizaciones, la primera y la segunda terapias se administran simultánea, secuencial o concurrentemente. Cuando se administran por separado, la composición de nanopartículas que contienen rapamicina y el segundo compuesto se pueden administrar a diferentes frecuencias o intervalos de dosificación. Por ejemplo, la composición de nanopartículas que contienen rapamicina puede administrarse semanalmente, mientras que un segundo compuesto puede administrarse más o menos frecuentemente. En algunas realizaciones, puede usarse una formulación de liberación continua sostenida de la nanopartícula que contiene rapamicina y/o el segundo compuesto. Diversas formulaciones y dispositivos para conseguir la liberación sostenida son conocidos en la técnica. Se puede usar una combinación de las configuraciones de administración descritas en el presente documento.

***Modos de administración de terapias de combinación***

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer, en el que el procedimiento comprende una primera terapia que comprende administrar nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y una segunda terapia que comprende quimioterapia y/o terapia hormonal. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende a) una primera terapia que comprende administrar al individuo una composición que comprende nanopartículas de rapamicina y una albúmina; y b) una segunda terapia que comprende quimioterapia y/o terapia hormonal.

La dosis de la composición para el uso de la invención administrada a un individuo (por ejemplo, un ser humano) en terapia de combinación puede variar con la composición particular, el procedimiento de administración, y la fase particular del cáncer que está siendo tratado. La cantidad debe ser suficiente para producir una respuesta deseable, tal como una respuesta terapéutica o profiláctica contra el cáncer. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es una cantidad terapéuticamente efectiva. En algunas realizaciones, esa cantidad de la composición es una cantidad profilácticamente efectiva. En algunas realizaciones, la cantidad de rapamicina en la composición está

por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico (por ejemplo, un efecto por encima de un nivel de toxicidad clínicamente aceptable) o está a un nivel donde un efecto secundario potencial puede controlarse o tolerarse cuando la composición se administra al individuo.

La composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina o un derivado de la misma y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) (también denominada «composición de nanopartículas») y el agente quimioterapéutico y/o agente terapéutico hormonal pueden administrarse simultáneamente (por ejemplo, administración simultánea) y/o secuencialmente (por ejemplo, administración secuencial).

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico y/o los agentes terapéuticos hormonales (incluyendo los agentes quimioterapéuticos específicos descritos en el presente documento) se administran simultáneamente. La expresión «administración simultánea», como se usa en el presente documento, significa que la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal se administran con una separación temporal de no más de aproximadamente 15 minutos, tal como no más de aproximadamente cualquiera de 10, 5 o 1 minuto. Cuando los fármacos se administran simultáneamente, la rapamicina en las nanopartículas y el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal pueden estar contenidos en la misma composición (por ejemplo, una composición que comprende tanto las nanopartículas como el agente quimioterapéutico) o en composiciones independientes (por ejemplo, las nanopartículas están contenidas en una composición y el agente quimioterapéutico está contenido en otra composición). Por ejemplo, la rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y el agente quimioterapéutico pueden estar presentes en una única composición que contiene al menos dos nanopartículas diferentes, en el que algunas de las nanopartículas en la composición comprenden rapamicina y una proteína portadora, y algunas de las otras nanopartículas en la composición comprenden el agente quimioterapéutico y una proteína portadora. La invención contempla y abarca dichas composiciones. En algunas realizaciones, solo la rapamicina está contenida en nanopartículas. En algunas realizaciones, la administración simultánea de la rapamicina en la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal se puede combinar con dosis suplementarias de la rapamicina y/o el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal.

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de rapamicina y el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal se administran secuencialmente. La expresión «administración secuencial» como se usa en el presente documento significa que la rapamicina o un derivado de la misma en la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal se administran con una separación temporal de más de aproximadamente 15 minutos, tal como más que cualquiera de 20, 30, 40, 50, 60 o más minutos. Bien la composición de nanopartículas de rapamicina o un derivado de la misma o bien el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal se pueden administrar primero. La composición de nanopartículas de rapamicina o un derivado de la misma y el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal están contenidos en composiciones independientes, que pueden estar contenidas en el mismo o en diferentes envases.

En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas de rapamicina y el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal son concurrentes, por ejemplo, el período de administración de la composición de nanopartículas y el del agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal se solapan entre sí. En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas de rapamicina y el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal no son concurrentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas de rapamicina finaliza antes de que se administre el agente quimioterapéutico y/o la terapia hormonal. En algunas realizaciones, la administración del agente quimioterapéutico y/o la terapia hormonal finaliza antes de que se administre la composición de la nanopartícula de rapamicina. El período de tiempo entre estas dos administraciones no simultáneas puede variar entre aproximadamente dos y ocho semanas, tal como aproximadamente cuatro semanas.

La frecuencia de dosificación de la composición de nanopartículas que contienen rapamicina o un derivado de la misma y el agente quimioterapéutico y/o la terapia hormonal puede ajustarse a lo largo del tratamiento basándose en el juicio del médico que lo administra. Cuando se administran por separado, la composición de nanopartículas que contienen rapamicina o un derivado de la misma y el agente quimioterapéutico y/o la terapia hormonal se pueden administrar a diferentes frecuencias o intervalos de dosificación. Por ejemplo, la composición de nanopartículas que contienen rapamicina o un derivado de la misma puede administrarse semanalmente, mientras que un agente quimioterapéutico y/o un agente terapéutico hormonal puede administrarse más o menos frecuentemente. En algunas realizaciones, puede usarse una formulación de liberación continua sostenida de la nanopartícula que contiene rapamicina y/o el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal. Diversas formulaciones y dispositivos para conseguir la liberación sostenida son conocidos en la técnica.

La composición de nanopartículas de rapamicina o un derivado de la misma y el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal pueden administrarse usando la misma vía de administración o diferentes vías de administración. En algunas realizaciones (tanto para administraciones simultáneas como secuenciales), la rapamicina en la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal se administran en una relación predeterminada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la relación en peso de la rapamicina en la

composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico o el agente terapéutico hormonal es de aproximadamente 1 a 1. En algunas realizaciones, la relación en peso puede estar entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1 y entre aproximadamente 1000 y aproximadamente 1, o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1 y entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1. En algunas realizaciones, la relación en peso de la rapamicina en la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico o el agente terapéutico hormonal es menor que cualquiera de aproximadamente 100:1 , 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7,5:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 y 1:1. En algunas realizaciones, la relación en peso de la rapamicina en la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico o el agente terapéutico hormonal es mayor que cualquiera de aproximadamente 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1. Se contemplan otras relaciones.

Las dosis requeridas para la rapamicina o un derivado de la misma y/o el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal pueden ser (pero no necesariamente) menores de lo que normalmente se requiere cuando cada agente se administra solo. Por lo tanto, en algunas realizaciones, se administra una cantidad subterapéutica de la rapamicina en la composición de nanopartículas y/o el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal. «Cantidad subterapéutica» o «nivel subterapéutico» se refieren a una cantidad que es menor que la cantidad terapéutica, es decir, menor que la cantidad normalmente usada cuando la rapamicina en la composición de nanopartículas y/o el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal se administran solos. La reducción puede reflejarse en términos de la cantidad administrada en una administración dada y/o la cantidad administrada durante un período de tiempo dado (frecuencia reducida).

En algunas realizaciones, se administra suficiente agente quimioterapéutico y/o agente terapéutico hormonal para permitir la reducción de la dosis normal de la rapamicina en la composición de nanopartículas requerida para efectuar el mismo grado de tratamiento en al menos aproximadamente cualquier del 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más. En algunas realizaciones, se administra suficiente rapamicina en la composición de nanopartículas como para permitir la reducción de la dosis normal del agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal requerida para efectuar el mismo grado de tratamiento en al menos aproximadamente cualquiera del 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más.

En algunas realizaciones, la dosis tanto de la rapamicina en la composición de nanopartículas como del agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal se reducen en comparación con la dosis normal correspondiente de cada uno cuando se administra solo. En algunas realizaciones, tanto la rapamicina en la composición de nanopartículas como el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal se administran a un nivel subterapéutico, por ejemplo, reducido. En algunas realizaciones, la dosis de la composición de nanopartículas y/o el agente quimioterapéutico es sustancialmente menor que la dosis tóxica máxima establecida (MTD). Por ejemplo, la dosis de la composición de nanopartículas de rapamicina y/o el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal es inferior a aproximadamente el 50 %, 40 %, 30 %, 20 % o 10 % de la MTD.

Se puede usar una combinación de las configuraciones de administración descritas en el presente documento. Los procedimientos de terapia de combinación descritos en el presente documento pueden realizarse solos o junto con otra terapia, tal como cirugía, radiación, terapia génica, inmunoterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, terapia hormonal, terapia dirigida, crioterapia, terapia con ultrasonidos, terapia fotodinámica, y/o quimioterapia y similares. Adicionalmente, una persona que corre un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad proliferativa puede recibir tratamientos para inhibir y/o retrasar el desarrollo de la enfermedad.

Como entenderán los expertos en la materia, las dosis apropiadas de agentes quimioterapéuticos y/o agente terapéutico hormonal serán aproximadamente las ya empleadas en terapias clínicas en el que el agente quimioterapéutico y/o el agente terapéutico hormonal se administran solos o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. La variación en la dosificación probablemente ocurrirá dependiendo de la afección que está siendo tratada. Como se ha descrito anteriormente, en algunas realizaciones, los agentes quimioterapéuticos y/o los agentes terapéuticos hormonales se pueden administrar a un nivel reducido.

La dosis de la rapamicina o su derivado en la composición de nanopartículas variará con la naturaleza de la terapia de combinación y la enfermedad particular que está siendo tratada. En algunas realizaciones, la cantidad de rapamicina en la composición de nanopartículas en la terapia de combinación está incluida en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg. En algunos ejemplos, la cantidad de rapamicina o derivado de la misma en la cantidad efectiva de la composición de nanopartículas (por ejemplo, una forma de dosificación unitaria) para terapia de combinación está en el intervalo de aproximadamente 54 mg a aproximadamente 540 mg, tal como de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 270 mg o aproximadamente 216 mg. En algunas realizaciones, la concentración de la rapamicina en la composición de nanopartículas para uso en terapia de combinación es diluida (aproximadamente 0,1 mg/ml) o concentrada (aproximadamente 100 mg/ml) incluyendo, por ejemplo, cualquiera de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, de

aproximadamente 4 a aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de la rapamicina en la composición de nanopartículas en la terapia de combinación es al menos aproximadamente cualquiera de 0,5 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml o 50 mg/ml.

Las cantidades efectivas ejemplares de rapamicina o un derivado de la misma en la composición de nanopartículas para uso en terapia de combinación incluyen, pero sin limitación, cualquiera de 25 mg/m$^2$, 30 mg/m$^2$, 50 mg/m$^2$, 60 mg/m$^2$, 75 mg/m$^2$, 80 mg/m$^2$, 90 mg/m$^2$, 100 mg/m$^2$, 120 mg/m$^2$, 160 mg/m$^2$, 175 mg/m$^2$, 180 mg/m$^2$, 200 mg/m$^2$, 210 mg/m$^2$, 220 mg/m$^2$, 250 mg/m$^2$, 260 mg/m$^2$, 300 mg/m$^2$, 350 mg/m$^2$, 400 mg/m$^2$, 500 mg/m$^2$, 540 mg/m$^2$, 750 mg/m$^2$, 1000 mg/m$^2$ o 1080 mg/m$^2$ de rapamicina. En diversos ejemplos, la rapamicina o un derivado de la misma en la composición de nanopartículas incluye menos de aproximadamente cualquiera de 350 mg/m$^2$, 300 mg/m$^2$, 250 mg/m$^2$, 200 mg/m$^2$, 150 mg/m$^2$, 120 mg/m$^2$, 100 mg/m$^2$, 90 mg/m$^2$, 50 mg/m$^2$ o 30 mg/m$^2$ de rapamicina o un derivado de la misma. En algunos ejemplos, la cantidad de rapamicina o un derivado de la misma por administración en terapia de combinación es menor que cualquiera de 25 mg/m$^2$, 22 mg/m$^2$, 20 mg/m$^2$, 18 mg/m$^2$, 15 mg/m$^2$, 14 mg/m$^2$, 13 mg/m$^2$, 12 mg/m$^2$, 11 mg/m$^2$, 10 mg/m$^2$, 9 mg/m$^2$, 8 mg/m$^2$, 7 mg/m$^2$, 6 mg/m$^2$, 5 mg/m$^2$, 4 mg/m$^2$, 3 mg/m$^2$, 2 mg/m$^2$ o 1 mg/m$^2$. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de rapamicina en la composición para uso en terapia de combinación está incluida en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg/m$^2$, de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg/m$^2$, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg/m$^2$. En algunos ejemplos, la cantidad efectiva de rapamicina o un derivado de la misma en la composición para uso en terapia de combinación es de aproximadamente 30 a aproximadamente 300 mg/m$^2$, tal como de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg/m$^2$, aproximadamente 120 mg/m$^2$, aproximadamente 130 mg/m$^2$ o aproximadamente 140 mg/m$^2$.

En algunos ejemplos de cualquiera de los aspectos anteriores, la cantidad efectiva de rapamicina o un derivado de la misma en la composición de nanopartículas para uso en terapia de combinación incluye al menos aproximadamente cualquiera de 1 mg/kg, 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg o 20 mg/kg. En diversos ejemplos, la cantidad efectiva de rapamicina o un derivado de la misma en la composición de nanopartículas para uso en terapia de combinación 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, 5 mg/kg o 1 mg/kg de rapamicina o un derivado de la misma.

Frecuencias de dosificación ejemplares de rapamicina o un derivado de la misma en la composición de nanopartículas para uso en terapia de combinación incluyen, pero sin limitación, semanalmente sin interrupción; semanalmente, tres de cada cuatro semanas; una vez cada tres semanas; una vez cada dos semanas; semanalmente, dos de cada tres semanas. En algunas realizaciones, la rapamicina en la composición de nanopartículas se administra en combinación 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 rapamicina en la composición de nanopartículas se administra en terapia de combinación al menos aproximadamente cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x o 7x (*es decir*, diariamente) a la semana. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración en terapia de combinación son inferiores a 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 en terapia de combinación son más que 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 interrupción en el programa de dosificación. En algunas realizaciones, el intervalo entre cada administración no es más de aproximadamente una semana.

La administración de la rapamicina o un derivado de la misma en la composición de nanopartículas en terapia de combinación puede prolongarse durante un período de tiempo prolongado, tal como desde aproximadamente un mes hasta aproximadamente siete años. En algunas realizaciones, la rapamicina en la composición de nanopartículas se administra durante un período de al menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 u 84 meses. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de rapamicina se administra durante un período de al menos un mes, en el que el intervalo entre cada administración no es más de aproximadamente una semana, y en el que la dosis de rapamicina en la composición de nanopartículas en cada administración es de aproximadamente 25 mg/m$^2$ a aproximadamente 50 mg/m$^2$.

En algunos ejemplos, la dosificación de rapamicina en la composición de nanopartículas en la terapia de combinación puede estar en el intervalo de 100-400 mg/m$^2$ cuando se administra en un programa de 3 semanas, o 50-250 mg/m$^2$ cuando se administra en un programa semanal. Preferentemente, la cantidad de rapamicina es de aproximadamente 80 a aproximadamente 180 mg/m$^2$ (por ejemplo, de aproximadamente 100 mg/m$^2$ a aproximadamente 150 mg/m$^2$, tal como aproximadamente 120 mg/m$^2$).

Otros programas de dosificación ejemplares para la administración de la composición de nanopartículas (por ejemplo, composición de nanopartículas de rapamicina/albúmina) en terapia de combinación incluyen, pero sin limitación, 100 mg/m$^2$, semanalmente, sin interrupción; 75 mg/m$^2$ semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 100 mg/m$^2$, semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 125 mg/m$^2$, semanalmente, 3 de cada 4 semanas; 125 mg/m$^2$, semanalmente,

2 de cada 3 semanas; 130 mg/m$^2$, semanalmente, sin interrupción; 175 mg/m$^2$, una vez cada 2 semanas; 260 mg/m$^2$, una vez cada 2 semanas; 260 mg/m$^2$, una vez cada 3 semanas; 180-300 mg/m$^2$, cada tres semanas; 60-175 mg/m$^2$, semanalmente, sin interrupción; 20-150 mg/m$^2$ dos veces por semana; y 150-250 mg/m$^2$ dos veces por semana. La frecuencia de dosificación de la composición puede ajustarse a lo largo del tratamiento basándose en el juicio del médico que lo administra.

Las composiciones de nanopartículas de rapamicina o un derivado de la misma descritas en el presente documento pueden administrarse a un individuo (es decir, humano) durante la terapia de combinación a través de diversas vías, tales como parenteral, incluyendo intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal o transdérmica. Por ejemplo, la composición de nanopartículas se puede administrar por inhalación para tratar afecciones de las vías respiratorias. Las composiciones de nanopartículas de rapamicina o un derivado de la misma se pueden usar para tratar afecciones respiratorias tales como fibrosis pulmonar, bronquitis obliterante, cáncer de pulmón, carcinoma broncoalveolar y similares. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas se administran por vía intravenosa. En algunas realizaciones, las composiciones de nanopartículas se administran por vía oral.

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de la rapamicina y el agente quimioterapéutico se administra según cualquiera de los regímenes de dosificación proporcionados en la tabla 1.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo a) una cantidad efectiva de una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una albúmina y b) una cantidad efectiva de al menos otro agente quimioterapéutico como se proporciona en las filas 1 a 53 en la tabla 1. En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación como se proporcionan en las filas 1 a 53 en la tabla 1. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer en fase temprana, cáncer no metastásico, cáncer primario, cáncer avanzado, cáncer localmente avanzado, cáncer metastásico, cáncer en remisión, cáncer recurrente, cáncer en un entorno adyuvante, cáncer en un entorno neoadyuvante o cáncer sustancialmente resistente a la terapia hormonal. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el cáncer no es un tumor sólido (es decir, distinto de un tumor sólido). En algunas realizaciones, el cáncer es un plasmacitoma. En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de cerebro (por ejemplo, glioblastoma), cáncer de ovario o cáncer de mama. En algunas realizaciones, el cáncer es un carcinoma (es decir, distinto de un carcinoma). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de colon (*es decir*, distinto de cáncer de colon). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de mama (*es decir*, distinto de cáncer de mama). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de ovario, cáncer de próstata o cáncer de cerebro. En algunas realizaciones, se mejoran uno o más síntomas del cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se retrasa o se previene.

TABLA 1

| N.º de fila | Combinación | Régimen/Dosificación |
|---|---|---|
| 1. | RAPA + Carboplatino + Herceptin® | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Carbo: AUC = 2 D1, 8, 15 cada 4 semanas x 6 |
| | | Herceptin®: 4 mg/kg la semana 1, 2 mg/kg todas las semanas posteriores |
| 2. | RAPA sola (+Herceptin®) | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| 3. | RAPA + Navelbine® (±G-CSF) | L1: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Nav: 15 mg/m$^2$ |
| | | L2: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Nav: 20 mg/m$^2$ |
| | | L3: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Nav: 22,5 mg/m$^2$ |
| | | L4: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |

| N.º de fila | Combinación | Régimen/Dosificación |
|---|---|---|
| | | Nav: 25 mg/m$^2$ |
| | | L5: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Nav: 25 mg/m$^2$ |
| | | qwk, todos los niveles |
| 4. | RAPA + Xeloda® | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Xeloda®: 825 mg/m$^2$D1-14 cada 3 semanas |
| 5.* | RAPA + Antraciclina | |
| 6. | RAPA + Gemcitabina | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Gem: 1000 mg/m2 qwk x 2/3 |
| 7. | RAPA + Lapatinib | Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Lapatinib: comenzando a 1000 mg/d x 2 días |
| 8. | RAPA+FEC (+Herceptin®) | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | FEC: 4 ciclos (+Herceptin® para pacientes HER2+) |
| 9. | RAPA + Carboplatino + Avastin® | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Carbo: AUC = 2 qwk D1, 8, 15 |
| | | Avastin®: 10 mg/m$^2$ cada 2 semanas |
| 10. | RAPA + Avastin ® | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación + Avastin® |
| 11. | RAPA + Xeloda® + Lapatinib | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| 12. | RAPA+ Gemcitabina | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Gem: 1250 mg/m$^2$D1, 8 cada 3 semanas |
| 13.* | RAPA+ Sutent® | |
| 14. | RAPA + AC + G-CSF (+ Herceptin®) | AC + G-CSF cada 2 semanas x 4 |
| | | Seguido por |
| | | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación (+ Herceptin® para pacientes HER2+) |
| 15. | RAPA + AC + G-CSF (+ Herceptin®) | Dosis densa de AC + G-CSF |
| | | seguida por RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación (+ Herceptin® para pacientes HER2+) |
| 16. | RAPA + AC | AC seguida por RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| 17. | RAPA + AC (+G-CSF) | AC cada 2 semanas seguida por |
| | | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Rx período 16 semanas |
| 18. | RAPA+ AC (+ Avastin®) | Dosis densa de AC seguida por |

| N.º de fila | Combinación | Régimen/Dosificación |
|---|---|---|
| | | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación (+ Avastin® en pacientes HER2+) |
| 19. | RAPA + AC | AC (tal como aproximadamente 60 mg/m$^2$ de adriamicina y 600 mg/m$^2$ de ciclofosfamida, una vez cada dos semanas) seguida por RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| 20. | RAPA + AC + Neulasta® | AC seguida por RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| 21. | RAPA+FEC (+Herceptin®) | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación seguida por |
| | | 5-FU: 500 mg/m$^2$ cada 3 semanas |
| | | Epirrubicina: 100 mg/m$^2$(sin Herceptin®) |
| | | o |
| | | Epirrubicina: 75 mg/m$^2$(con Herceptin® para pacientes HER2+) |
| | | Ciclofosfamida: 500 mg/m$^2$ cada 3 semanas |
| 22. | RAPA + Gemcitabina + Epirrubicina | Grupo 1: Neoadyuvante: Gem: 2000 mg/m$^2$, RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación, Epi 50 mg/m$^2$ cada 2 semanas x 6 |
| | | Grupo 2: Adyuvante: Gem: 2000 mg/m$^2$, RAPA: Rapamicina o un derivado de la misma: cualquier dosis o régimen descrito anteriormente para terapia de combinación |
| 23. | RAPA + Herceptin® +Navelbine | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación + Herceptin® seguida por Navelbine® + Herceptin® |
| 24. | RAPA + Carboplatino (+ Herceptin®) + AC | TAC |
| | | vs |
| | | AC seguida por RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación + carbo |
| | | vs |
| | | AC seguida por RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación + carbo + Herceptin® |
| 25. | RAPA + Capecitabina | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Xeloda® 850 mg/m$^2$D1-14 cada 3 semanas x 4 |
| 26. | RAPA + Carboplatino (+ Avastin®) | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Carbo qwk + Avastin® en pacientes HER2+ |
| 27. | RAPA + Carboplatino + Herceptin® + | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Carbo: AUC = 5 + Herceptin® |
| | Avastin® | + Avastin® |
| | | ciclo de 4 semanas x 6 |
| 28. | RAPA + Lapatinib | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Lapatinib: 1000 mg/día |
| 29. | RAPA + Capecitabina | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente |

| N.º de fila | Combinación | Régimen/Dosificación |
|---|---|---|
| | | para terapia de combinación |
| | | Xeloda®: 1000 mg/m$^2$D1-14 cada 3 semanas x 4 |
| 30. | RAPA ± Avastin® + AC (+ G-CSF) | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación ± Avastin® seguido por A qwk +C diariamente |
| 31. | RAPA + AC | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación seguida por AC |
| 32. | RAPA + Carboplatino + Avastin® | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Carbo: AUC = 6 cada 3 semanas |
| | | Avastin®: 15 mg/kg |
| | | 4 ciclos |
| 33. | RAPA + Carboplatino | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Carbo fijado a AUC = 6 cada 3 semanas |
| 34.* | RAPA + Carboplatino + Avastin® | |
| 35.* | RAPA + Gemcitabina o RAPA + Avastin® | |
| 36. | RAPA + Carboplatino + Avastin® | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Carbo: AUC = 6 cada 3 semanas + Avastin® |
| 37. | RAPA + Alimta® | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Pemetrexed: 500mg cada 3 semanas |
| 38.* | RAPA + Cisplatino | |
| 39.* | RAPA + Navelbine® + Cisplatino | |
| 40. | RAPA + Carboplatino | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Carbo: AUC = 6 cada 3 semanas |
| 41. | RAPA + Carboplatino | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Carbo: AUC = 6 |
| 42. | RAPA + Avastin® | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Avastin®: 10 mg/m$^2$ q2wk |
| 43. | RAPA + 5-FU + Cisplatino | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | 5-FU: 750 mg/m$^2$CIV x 5 |
| | | cisplatino: 75 mg/m$^2$D1 |
| | | seguido por XRT/cirugía |
| 44.* | RAPA + Cetuximab | |
| 45.* | RAPA + Satraplatino | |
| 46. | RAPA + Gemcitabina | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |

| N.º de fila | Combinación | Régimen/Dosificación |
|---|---|---|
| | | RAPA+ Gemcitabina 1000 mg/m$^2$D1 y D8 |
| 47. | RAPA + Gefitinib | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Gefitinib comenzando a 1000 mg/d x 2 |
| 48. | RAPA+ Sorafenib + Carboplatino | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Sorafenib: D2-19 |
| | | Carbo: AUC = 6 D1 |
| 49. | RAPA + Capecitabina | RAPA: Rapamicina: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación + Xeloda® en un intervalo de aproximadamente 500-2500 mg/m$^2$(tal como cualquiera de aproximadamente 550 mg/m$^2$, 650 mg/m$^2$, 85 mg/m$^2$, 850 mg/m$^2$, 100 mg/m$^2$, 1250 mg/m$^2$) |
| 50.* | RAPA + Gemcitabina | Semanalmente |
| 51.* | RAPA + agente o agentes antiangiogénicos | |
| 52.* | RAPA + inhibidor o inhibidores del proteasoma | |
| 53.* | RAPA + inhibidor o inhibidores de tirosina cinasa | |
| 54.* | RAPA + inhibidor o inhibidores de EGFR | |
| * = como referencia | | |

Como se usa en el presente documento (por ejemplo en la tabla 1), RAPA se refiere a una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina); GW572016 se refiere a lapatinib; Xel se refiere a capecitabina o Xeloda®; bevacizumab también se conoce como Avastin®; trastuzumab también se conoce como Herceptin®; pemetrexed también se conoce como Alimta®; cetuximab también se conoce como Erbitux®; gefitinib también se conoce como Iressa®; FEC se refiere a una combinación de 5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida; AC se refiere a una combinación de adriamicina más ciclofosfamida.

Como se usa en el presente documento (por ejemplo en la tabla 1), AUC se refiere al área bajo la curva; q4wk se refiere a una dosis cada 4 semanas; q3wk se refiere a una dosis cada 3 semanas; q2wk se refiere a una dosis cada 2 semanas; qwk se refiere a una dosis semanal; qwk x 3/4 se refiere a una dosis semanal durante 3 semanas con la 4ª semana de descanso; qwk x 2/3 se refiere a una dosis semanal durante 2 semanas con la 3ª semana de descanso.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer, en el que el procedimiento comprende una primera terapia que comprende administrar nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y una segunda terapia que comprende cirugía, radiación, terapia génica, inmunoterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, terapia dirigida, crioterapia, terapia con ultrasonidos y/o terapia fotodinámica. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende a) una primera terapia que comprende administrar al individuo una composición que comprende nanopartículas de rapamicina y una albúmina; y b) una segunda terapia que comprende cirugía, radiación, terapia génica, inmunoterapia, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, terapia dirigida, crioterapia, terapia con ultrasonidos y/o terapia fotodinámica. En algunas realizaciones, el cáncer puede ser cáncer de próstata. En algunas realizaciones, la segunda terapia es radioterapia. En algunas realizaciones, la segunda terapia es cirugía.

La administración de la composición de nanopartículas de rapamicina o un derivado de la misma puede ser anterior a la radiación y/o cirugía, después de la radiación y/o cirugía, o concurrente con terapia hormonal, radiación y/o cirugía. Por ejemplo, la administración de la composición de nanopartículas puede preceder o seguir a la radiación y/o la cirugía en intervalos que varían entre minutos y semanas. En algunas realizaciones, el período de tiempo entre la primera y la segunda terapia es tal que las nanopartículas de rapamicina y la radiación/cirugía todavía podrían ejercer un efecto combinado ventajoso sobre la célula. Por ejemplo, la rapamicina en la composición de nanopartículas se puede administrar menos de aproximadamente cualquiera de 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120 horas

antes de la radiación y/o cirugía. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra menos de aproximadamente 9 horas antes de la radiación y cirugía. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra menos de aproximadamente cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días antes de la radiación/cirugía. En algunas realizaciones, la rapamicina en la composición de nanopartículas se administra menos de aproximadamente cualquiera de 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108 o 120 horas después de la radiación y/o cirugía. En algunas realizaciones, puede ser deseable prolongar significativamente el período de tiempo para el tratamiento, cuando transcurren varios días o varias semanas entre las dos terapias.

La radiación contemplada en el presente documento incluye, por ejemplo, rayos γ, rayos X (haz externo) y la administración dirigida de radioisótopos a células tumorales. También se contemplan otras formas de factores que dañan el ADN, tales como microondas e irradiación UV. La radiación puede administrarse en una sola dosis o en una serie de pequeñas dosis en un programa fraccionado por dosis. La cantidad de radiación contemplada en el presente documento varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 Gy, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 80, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 Gy o aproximadamente 10 Gy. La dosis total puede aplicarse en un régimen fraccionado. Por ejemplo, el régimen puede comprender dosis individuales fraccionadas de 2 Gy. Los intervalos de dosificación para los radioisótopos varían ampliamente y dependen del período de semidesintegración del isótopo y de la intensidad y el tipo de radiación emitida.

Cuando la radiación comprende el uso de isótopos radiactivos, el isótopo puede conjugarse con un agente de direccionamiento, tal como un anticuerpo terapéutico, que lleva el radionucleótido al tejido diana. Los isótopos radiactivos adecuados incluyen, pero sin limitación, astatina$^{211}$, carbono$^{14}$, cromo$^{51}$, cloro$^{36}$, hierro$^{57}$, cobalto$^{58}$, cobre$^{67}$, Eu$^{152}$, galio$^{67}$, hidrógeno$^{3}$, yodo$^{123}$, yodo$^{131}$, indio$^{111}$, hierro$^{59}$, fósforo$^{32}$, renio$^{186}$, selenio$^{75}$, azufre$^{35}$, tecnicio$^{99m}$ y/o itrio$^{90}$.

En algunas realizaciones, se aplica suficiente radiación al individuo para permitir la reducción de la dosis normal de la rapamicina en la composición de nanopartículas requerida para efectuar el mismo grado de tratamiento en al menos aproximadamente cualquier del 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más. En algunas realizaciones, se administra suficiente rapamicina en la composición de nanopartículas como para permitir la reducción de la dosis normal de la radiación requerida para efectuar el mismo grado de tratamiento en al menos aproximadamente cualquiera del 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más. En algunas realizaciones, la dosis tanto de la rapamicina en la composición de nanopartículas como de la radiación se reducen en comparación con la dosis normal correspondiente de cada uno cuando se usa solo.

En algunas realizaciones, la combinación de administración de la composición de nanopartículas de rapamicina y la radioterapia produce un efecto supraaditivo. En algunos ejemplos, la rapamicina o un derivado de la misma en la composición de nanopartículas se administra una vez a la dosis de aproximadamente 50 mg a 540 mg o de aproximadamente 30 mg/m$^2$ a 300 mg/m$^2$, y la radiación se aplica cinco veces a 80 Gy diariamente.

La administración de composiciones de nanopartículas de rapamicina o un derivado de la misma descritas anteriormente junto con la administración de agente quimioterapéutico y/o agente terapéutico hormonal es igualmente aplicable a aquellas junto con radioterapia y/o cirugía.

En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas de las nanopartículas de rapamicina y/o el agente quimioterapéutico se administra junto con radiación según cualquiera de los regímenes de dosificación proporcionados en la tabla 2.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un individuo, en el que el procedimiento comprende a) una primera terapia que comprende administrar al individuo una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una albúmina; y b) una segunda terapia que comprende radiación como se proporciona en las filas 1 a 11 en la tabla 2. En algunas realizaciones, la administración de la composición de nanopartículas y el agente quimioterapéutico puede ser cualquiera de los regímenes de dosificación como se proporcionan en las filas 1 a 11 en la tabla 2. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer en fase temprana, cáncer no metastásico, cáncer primario, cáncer avanzado, cáncer localmente avanzado, cáncer metastásico, cáncer en remisión, cáncer recurrente, cáncer en un entorno adyuvante, cáncer en un entorno neoadyuvante o cáncer sustancialmente resistente a la terapia hormonal. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el cáncer no es un tumor sólido (*es decir*, distinto de un tumor sólido). En algunas realizaciones, el cáncer es un plasmacitoma. En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de cerebro (por ejemplo, glioblastoma), cáncer de ovario o cáncer de mama. En algunas realizaciones, el cáncer es un carcinoma (*es decir*, distinto de un carcinoma). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de colon (*es decir*, distinto de cáncer de colon). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de mama (*es decir*, distinto de cáncer de mama). En algunas realizaciones, el cáncer no es cáncer de ovario, cáncer de próstata o cáncer de cerebro.

TABLA 2

| N.º de fila | Combinación | Régimen/Dosificación |
|---|---|---|
| 1 * | RAPA + Radiación | |
| 2* | RAPA + Carboplatino + Radiación | |
| 3 * | RAPA + Carboplatino + Radiación | 1 ciclo inducción con RAPA/Carbo seguida por 2 o 3 veces semanalmente pulso de RAPA + radiación |
| 4 * | RAPA + Carboplatino + Radiación | |
| 5 | RAPA + Carboplatino + Radiación | RAPA: Rapamicina o un derivado de la misma: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación + carbo+radiación seguida por RAPA: Rapamicina o un derivado de la misma: cualquier dosis o régimen |
| | | proporcionado anteriormente para terapia de combinación + carbo |
| 6 * | RAPA + Radiación | |
| 7 * | RAPA + Cetuximab + Radiación | |
| 8 | RAPA + Carboplatino + 5-FU + Hidroxiurea + Radiación | Inducción: RAPA: Rapamicina o un derivado de la misma: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación + carbo: AUC = 2 |
| | | Seguido por |
| | | Quimiorradiación concurrente: RAPA: Rapamicina o un derivado de la misma: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación; 5-FU: 600 mg/m$^2$, hidroxiurea: 5000 mg BID |
| 9 | RAPA + Carboplatino + Erbitux® + Radiación | RAPA: Rapamicina o un derivado de la misma: cualquier dosis o régimen proporcionado anteriormente para terapia de combinación |
| | | Eribitux®: 400 mg/m$^2$ día 7, 250 mg/m$^2$ qwk x 7 |
| | | Carbo: AUC = 1,5 qwk x 7 |
| | | IMRT |
| 10 * | RAPA + Gemcitabina + Radiación | Qwk |
| 11 * | RAPA + Cisplatino + Radiación | |
| * = como referencia | | |

***Regímenes de terapia metronómica***

La presente invención también proporciona regímenes de terapia metronómica para cualquiera de los procedimientos de tratamiento y procedimientos de administración según la invención. Los regímenes de terapia metronómica ejemplares y las realizaciones para el uso de regímenes de terapia metronómica se describen a continuación y se divulgan en el documento U.S.S.N. 11/359.286, presentado el 21/2/2006, publicado comopublicación de EE. UU. N.° 2006/0263434 (tales como los descritos en los párrafos [0138] a [0157]). En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra durante un período de al menos un mes, en el que el intervalo entre cada administración no es más de aproximadamente una semana, y en el que la dosis de rapamicina en cada administración es de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 25 % de su dosis máxima tolerada siguiendo un régimen de dosificación tradicional. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra durante un período de al menos dos meses, en el que el intervalo entre cada administración no es más de aproximadamente una semana, y en el que la dosis de rapamicina o un derivado de la misma en cada administración es de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 % de su dosis máxima tolerada siguiendo un régimen de dosificación tradicional. En algunas realizaciones, la dosis de rapamicina por administración es menor que aproximadamente cualquiera del 25 %, 24 %, 23 %, 22 %, 20 %, 18 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % de la

dosis máxima tolerada. En algunas realizaciones, la composición de nanopartículas se administra al menos aproximadamente cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x o 7x (*es decir*, diariamente) a la semana. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son inferiores a 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 que aproximadamente cualquiera de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses o 12 meses. En algunas realizaciones, la composición se administra durante un período de al menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 u 84 meses.

***Agentes farmacéuticos***

En el presente documento se proporcionan composiciones de la invención que comprenden nanopartículas que comprenden rapamicina para uso en los procedimientos de tratamiento del cáncer, procedimientos de administración y regímenes de dosificación según la invención. En algunas realizaciones, la rapamicina puede ser rapamicina o sales farmacéuticamente aceptables y, por consiguiente, la invención contempla e incluye todas estas realizaciones. En ocasiones, la rapamicina se denomina en otros documentos sirolimus, rapammune o rapamune. Los derivados de la rapamicina incluyen, pero sin limitación, compuestos que son estructuralmente similares a rapamicina, o están en la misma clase química general que rapamicina.

En algunos ejemplos, el derivado de rapamicina conserva una o más propiedades biológicas, farmacológicas, químicas y/o físicas similares (incluyendo, por ejemplo, funcionalidad) a la rapamicina. En algunos ejemplos, el derivado de rapamicina tiene al menos aproximadamente cualquiera del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 % de una actividad de rapamicina. Por ejemplo, la disminución del tamaño de un tumor, del número de células cancerosas o de la tasa de crecimiento de un tumor causada por un derivado de rapamicina es preferentemente al menos aproximadamente cualquiera del 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 % de la disminución correspondiente causada por la misma cantidad de rapamicina. Un ejemplo de derivado de rapamicina incluye benzoil rapamicina, tal como el descrito en el párrafo [0022] del documentoWO 2006/089207. Otros ejemplos de derivados de rapamicina incluyen WY-090217, AY-22989, NSC-226080, SiiA-9268A, oxaazaciclohentriacontina, temsirolimus (CCI-779 (Wyeth)), everolimus (RAD001 (Novartis)), pimecrolimus (ASM981), SDZ-RAD, SAR943, ABT-578, AP23573 y Biolimus A9.

***Proteínas portadoras***

En el presente documento se proporcionan composiciones de la invención que comprenden nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora para uso en procedimientos de tratamiento del cáncer, procedimientos de administración y regímenes de dosificación según la invención. En algunas realizaciones, la rapamicina puede ser rapamicina o sales farmacéuticamente aceptables y, por consiguiente, la invención contempla e incluye todas estas realizaciones. En algunas realizaciones, la proteína portadora es albúmina. En algunas realizaciones, la proteína portadora es albúmina sérica humana.

Los ejemplos de proteínas portadoras adecuadas incluyen proteínas que normalmente se encuentran en sangre o plasma, incluyendo, pero sin limitación, albúmina, inmunoglobulina incluyendo IgA, lipoproteínas, apolipoproteína B, glucoproteína α-ácida, β-2-macroglobulina, tiroglobulina, transferina, fibronectina, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X y similares. En algunas realizaciones, la proteína portadora es una proteína no sanguínea, tal como caseína, α-lactoalbúmina o β-lactoglobulina. Las proteínas portadoras pueden ser de origen natural o preparadas sintéticamente. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende albúmina, tal como albúmina sérica humana (HSA). La HSA es una proteína globular altamente soluble de $M_r$65K y consiste en 585 aminoácidos. La HSA es la proteína más abundante en el plasma y representa el 70-80 % de la presión osmótica coloidal del plasma humano. La secuencia de aminoácidos de HSA contiene un total de 17 puentes disulfuro, un tiol libre (Cys 34) y un solo triptófano (Trp 214). Se contemplan otras albúminas, tales como albúmina sérica bovina. 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 los animales veterinarios (incluyendo mascotas domésticas y animales agrícolas).

La albúmina sérica humana (HSA) tiene múltiples sitios de unión hidrófobos (un total de ocho para ácidos grasos, un ligando endógeno de HSA) y se une a un conjunto diverso de fármacos, especialmente compuestos hidrófobos neutros y con carga negativa (Goodman y col., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª ed, McGraw-Hill Nueva York (1996)). Se han propuesto dos sitios de unión de alta afinidad en los subdominios IIA y IIIA de HSA, que son bolsas hidrófobas altamente alargadas con residuos cargados de lisina y arginina cerca de la superficie que funcionan como puntos de fijación para las características de ligando polares (véase, por ejemplo, Fehske y col., Biochem. Pharmcol., 30, 687-92 (1981), Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990), Curry y col., Nat. Struct. Biol., 5, 827-35 (1998), Sugio y col., Protein. Eng., 12, 439-46 (1999), He y col., Nature, 358, 209-15 (1992), yCarter y col., Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)).

La proteína portadora (por ejemplo, albúmina) en la composición sirve generalmente como un vehículo para rapamicina o derivado de la misma, es decir, la proteína portadora en la composición hace que la rapamicina o

derivado de la misma se pueda suspender más fácilmente en un medio acuoso o ayuda a mantener la suspensión en comparación con composiciones que no comprenden una proteína portadora. Esto puede evitar el uso de disolventes tóxicos para solubilizar la rapamicina o un derivado de la misma, y de ese modo puede reducir uno o más efectos secundarios de la administración de rapamicina o un derivado de la misma en un individuo (por ejemplo, ser humano). En algunas realizaciones, la composición es sustancialmente libre (por ejemplo, libre) de disolventes o tensioactivos orgánicos. Una composición está «sustancialmente libre de disolvente orgánico» o «sustancialmente libre de tensioactivo» si la cantidad de disolvente orgánico o tensioactivo en la composición no es suficiente para causar uno o más efectos secundarios en un individuo cuando la composición se administra al individuo.

La rapamicina se «estabiliza» en una suspensión acuosa si permanece suspendida en un medio acuoso (por ejemplo, sin precipitación o sedimentación visible) durante un período 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 general, pero no necesariamente, adecuada para la administración a un individuo (por ejemplo, ser humano). La estabilidad de la suspensión general (pero no necesariamente) se evalúa a temperatura de almacenamiento, tal como temperatura ambiente (por ejemplo, 20-25 °C) o condiciones refrigeradas (por ejemplo, 4 °C). Por ejemplo, una suspensión es estable a una temperatura de almacenamiento si no exhibe floculación o aglomeración de partículas visible a simple vista o cuando se ve bajo el microscopio óptico a 1000 veces, aproximadamente quince minutos después de la preparación de la suspensión. La estabilidad también se puede evaluar en condiciones de ensayo aceleradas, tales como a una temperatura superior a aproximadamente 40 °C.

En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas que comprenden (en diversas realizaciones que consisten esencialmente en) rapamicina y una proteína portadora. Cuando la rapamicina está en forma líquida, las partículas o nanopartículas también se conocen como gotitas o nanogotitas. En algunas realizaciones, la rapamicina se reviste con la proteína portadora. Se han divulgado partículas (tales como nanopartículas) de agentes farmacéuticos poco solubles en agua, por ejemplo, en laspatentes de EE. UU. N.° 5.916.596;6.506.405; y6.537.579y también en lapublicación de solicitud de patente de EE. UU. N.° 2005/0004002A1.

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

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos de la invención, la rapamicina se reviste con una proteína portadora, tal como albúmina (por ejemplo, albúmina sérica humana). En diversas realizaciones, la composición comprende más de aproximadamente cualquiera del 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de la rapamicina en forma de nanopartículas. En algunas realizaciones, la rapamicina constituye más que aproximadamente cualquiera del 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de las nanopartículas en peso. En algunas realizaciones, la nanopartícula tiene una matriz no polimérica. En algunas realizaciones, la rapamicina está en una forma anhidra, amorfa y/o no cristalina. En algunas realizaciones, la rapamicina es amorfa. En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden un núcleo de rapamicina que está sustancialmente libre de materiales poliméricos (tales como una matriz polimérica).

En algunas realizaciones, la relación en peso de albúmina respecto a rapamicina en las nanopartículas o en la composición de nanopartículas es aproximadamente 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, 7,5:1 o menos, 7:1 o menos, 6:1 o menos, 5:1 o menos, 4:1 o menos, o 3:1 o menos. En algunas realizaciones, la composición comprende una suspensión acuosa estable de partículas (por ejemplo, nanopartículas) que comprenden rapamicina y albúmina (por ejemplo, partículas de rapamicina revestida con albúmina).

En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas de cualquier forma (por ejemplo, una forma esférica o no esférica) con un diámetro promedio o medio no superior a aproximadamente 1000 nanómetros (nm), tal como no superior a aproximadamente 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm o 100 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las partículas no es superior a aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las partículas está entre aproximadamente 20 y aproximadamente 400 nm. En algunas realizaciones, el diámetro promedio o medio de las partículas está entre aproximadamente 40 y aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, las partículas son filtrables estériles.

En algunas realizaciones, las nanopartículas comprenden la rapamicina revestida con un revestimiento que comprende la proteína portadora (tal como albúmina). En algunas realizaciones, el revestimiento consiste esencialmente en o consiste en la proteína portadora. En algunas realizaciones, al menos una parte de la proteína portadora en la parte de nanopartículas de la composición de nanopartículas de rapamicina está reticulada (por ejemplo, reticulada por puentes disulfuro).

Las nanopartículas descritas en el presente documento pueden estar presentes en una formulación seca (por ejemplo, composición liofilizada) o suspendidas en un medio biocompatible. Los medios biocompatibles adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, medios acuosos tamponados, solución salina, solución salina tamponada, soluciones de aminoácidos opcionalmente tamponadas, soluciones de proteínas opcionalmente tamponadas, soluciones de azúcares opcionalmente tamponadas, soluciones de vitaminas opcionalmente tamponadas, soluciones de polímeros sintéticos opcionalmente tamponadas, emulsiones que contienen lípidos y similares.

En algunas realizaciones, las nanopartículas no comprenden un gas insoluble en sangre o no comprenden microburbujas llenas de gas.

La cantidad de proteína portadora en la composición descrita en el presente documento variará dependiendo de la rapamicina o derivado de la misma y otros componentes en la composición. En algunas realizaciones, la composición comprende una proteína portadora en una cantidad que es suficiente para estabilizar la rapamicina en una suspensión acuosa, por ejemplo, en forma de una suspensión coloidal estable (por ejemplo, una suspensión estable de nanopartículas). En algunas realizaciones, la proteína portadora está en una cantidad que reduce la velocidad de sedimentación de la rapamicina en un medio acuoso. La cantidad de proteína portadora también depende del tamaño y la densidad de las partículas de rapamicina.

También se divulgan en el presente documento procedimientos para reducir los efectos secundarios asociados con la administración de un agente farmacéutico poco soluble en agua a un ser humano, que comprenden administrar a un ser humano una composición farmacéutica que comprende el agente farmacéutico poco soluble en agua y un polímero biocompatible (como una proteína portadora). Por ejemplo, se divulgan procedimientos para reducir diversos efectos secundarios asociados con la administración del agente farmacéutico poco soluble en agua, incluyendo, pero sin limitación, mielosupresión, neurotoxicidad, hipersensibilidad, inflamación, irritación venosa, flebitis, dolor, irritación de la piel, fiebre neutropénica, reacción anafiláctica, toxicidad hematológica y toxicidad cerebral o neurológica, y combinaciones de los mismos. En algunos ejemplos, se divulga un procedimiento de reducción de las reacciones de hipersensibilidad asociadas con la administración de rapamicina o un derivado de la misma, incluyendo, por ejemplo, erupciones severas de la piel, urticaria, enrojecimiento, disnea, taquicardia, cáncer (por ejemplo, linfoma); dolor torácico; heces negras y alquitranadas; sensación general de enfermedad, respiración entrecortada; glándulas hinchadas; pérdida de peso; piel y ojos amarillos, dolor abdominal; ansiedad sin explicación; orina sanguinolenta o turbia; dolor de huesos; escalofríos; confusión; convulsiones (ataques convulsivos); tos; disminución del deseo de orinar; latidos cardíacos rápidos, lentos o irregulares; fiebre; necesidad frecuente de orinar; aumento de la sed; pérdida del apetito; dolor de espalda o de costado; cambios de humor; dolor muscular o calambres; náuseas o vómitos; entumecimiento u hormigueo alrededor de los labios, las manos o los pies; micción dolorosa o difícil; erupción; dolor de garganta; llagas o manchas blancas en los labios o en la boca; hinchazón de manos, tobillos, pies o piernas; glándulas hinchadas; dificultad para respirar; hemorragia o hematomas inusuales; cansancio o debilidad inusual; debilidad o pesadez en las piernas, úlceras o llagas en la piel, aumento de peso, acné; estreñimiento; diarrea; dificultad para moverse; cefalea; pérdida de energía o debilidad; dolor o rigidez muscular; dolor; sacudidas o temblores; problemas para dormir; hemorragia nasal; y/o hinchazón de la cara. Sin embargo, estos efectos secundarios son meramente ejemplares y se pueden reducir otros efectos secundarios, o la combinación de efectos secundarios, asociados con rapamicina. Los efectos secundarios pueden ser inmediatos o tardíos (tal como, que no aparecen durante algunos días, semanas, meses o años después del comienzo del tratamiento).

***Agentes antimicrobianos en composiciones***

En algunas realizaciones, las composiciones para el uso de la invención también incluyen un agente antimicrobiano (por ejemplo, un agente además de la rapamicina en una cantidad suficiente para inhibir significativamente (por ejemplo, retrasar, reducir, ralentizar y/o prevenir) el crecimiento microbiano en la composición para uso en los procedimientos de tratamiento, procedimientos de administración y regímenes de dosificación según la invención. Agentes microbianos ejemplares y realizaciones para el uso de agentes microbianos se divulgan en el documento U.S.S.N. 11/514.030, presentado el 30/8/2006(tales como los descritos en los párrafos [0036] a [0058]). En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente quelante, tal como EDTA, edetato, citrato, pentetato, trometamina, sorbato, ascorbato, derivados de los mismos o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente quelante polidentado. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente no quelante, tal como cualquiera de sulfitos, ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, parabeno o derivados de los mismos. En algunas realizaciones, un antimicrobiano diferente de rapamicina descrita anteriormente no está contenido ni es usado en los procedimientos de tratamiento, procedimientos de administración y regímenes de dosificación según la invención.

***Composición que contiene azúcar***

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen un azúcar para uso en los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen tanto un azúcar como un agente antimicrobiano para uso en los procedimientos de tratamiento descritos en el presente

documento. Azúcares ejemplares y realizaciones para el uso de azúcares se divulgan en el documento U.S.S.N. 11/514.030, presentado el 30/8/2006(tales como los descritos en los párrafos [0084] a [0090]). En algunas realizaciones, el azúcar sirve como un potenciador de la reconstitución que hace que una composición liofilizada se disuelva o suspenda en agua y/o solución acuosa más rápidamente de lo que la composición liofilizada se disolvería sin el azúcar. En algunas realizaciones, la composición es una composición líquida (por ejemplo, acuosa) obtenida mediante la reconstitución o resuspensión de una composición seca. En algunas realizaciones, la concentración de azúcar en la composición es mayor que aproximadamente 50 mg/ml. En algunas realizaciones, el azúcar está en una cantidad que es efectiva para aumentar la estabilidad de la rapamicina en la composición en comparación con una composición sin el azúcar. En algunas realizaciones, el azúcar está en una cantidad que es efectiva para mejorar la capacidad de filtración de la composición en comparación con una composición sin el azúcar.

Las composiciones que contienen azúcar descritas en el presente documento pueden comprender además uno o más agentes antimicrobianos, tales como los agentes antimicrobianos descritos en el presente documento o en el documento U.S.S.N.11/514.030, presentado el 30/8/2006. Además de uno o más azúcares, otros potenciadores de la reconstitución tales como los descritos en lapublicación de solicitud de patente de EE. UU. N.° 2005/0152979) también pueden añadirse a las composiciones. En algunas realizaciones, un azúcar no está contenido ni es usado en los procedimientos de tratamiento, procedimientos de administración y regímenes de dosificación según la invención.

***Agentes estabilizantes en composición***

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención también incluyen un agente estabilizante para uso en los procedimientos de tratamiento, procedimientos de administración y regímenes de dosificación según la invención. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen un agente antimicrobiano y/o un azúcar y/o un agente estabilizante para uso en los procedimientos de tratamiento, procedimientos de administración y regímenes de dosificación según la invención. Agentes estabilizantes ejemplares y realizaciones para el uso de agentes estabilizantes se divulgan en el documento U.S.S.N. 11/513.756, presentado el 30/8/2006(tales como los descritos en los párrafos [0038] a [0083] y [0107] a [0114]). La presente solicitud describe composiciones y procedimientos de preparación de rapamicina que conservan los efectos terapéuticos deseables y permanecen física y/o químicamente estables tras la exposición a ciertas condiciones tales como almacenamiento prolongado, temperatura elevada o dilución para administración parenteral. El agente estabilizante incluye, por ejemplo, agentes quelantes (por ejemplo, citrato, ácido málico, edetato o pentetato), pirofosfato de sodio y gluconato de sodio. En una realización, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas de rapamicina para el uso de la invención que comprenden citrato, pirofosfato de sodio, EDTA, gluconato de sodio, citrato y cloruro de sodio, y/o un derivado de los mismos. En otra realización, la invención proporciona una composición de rapamicina para el uso de la invención que comprende un tensioactivo, en el que la rapamicina usada para preparar la formulación está en una forma anhidra antes de incorporarse a la composición.

En algunas realizaciones, un agente estabilizante no está contenido ni es usado en los procedimientos de tratamiento, procedimientos de administración y régimen de dosificación según la invención.

***Composiciones y formulaciones farmacéuticas***

Las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse en la preparación de una formulación, tal como una formulación farmacéutica, combinando la o las composiciones de nanopartículas descritas con un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipientes, agentes estabilizantes u otro agente, que son conocidos en la técnica, para uso en los procedimientos de tratamiento, procedimientos de administración y regímenes de dosificación descritos en el presente documento.En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye nanopartículas para el uso de la invención que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina).En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye a) nanopartículas para el uso de la invención que comprenden rapamicina y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) al menos otro agente terapéutico.En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico comprende un agente quimioterapéutico (tal como cualquiera de los agentes quimioterapéuticos descritos en el presente documento). En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico comprende un agente terapéutico hormonal.

Para aumentar la estabilidad aumentando el potencial zeta negativo de las nanopartículas, se pueden añadir ciertos componentes cargados negativamente. Dichos componentes cargados negativamente incluyen, pero sin limitación, sales biliares, ácidos biliares, ácido glicocólico, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido glicohenodesoxicólico, ácido tauroquenodesoxicólico, ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico, ácido deshidrocólico, y otros; fosfolípidos incluyendo fosfolípidos basados en lecitina (yema de huevo) que incluyen las siguientes fosfatidilcolinas: palmitoiloleoilfosfatidilcolina, palmitoilinoleoilfosfatidilcolina, estearoilinoleoilfosfatidilcolina, estearoiloleoilfosfatidilcolina, estearoilaraquidoilfosfatidilcolina y dipalmitoilfosfatidilcolina. Otros fosfolípidos incluyendo L-α-dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC) y otros compuestos relacionados. Los tensioactivos o emulsionantes cargados negativamente también son adecuados como aditivos, por ejemplo, colesteril sulfato de sodio y similares.

En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración a un ser humano. En algunos ejemplos, la composición es adecuada para administración a un mamífero tal como, en el contexto veterinario, mascotas domésticas y animales agrícolas. Hay una gran variedad de formulaciones adecuadas de la composición para el uso de la invención (por ejemplo, patentes de EE. UU. N.° 5.916.596y6.096.331).

Las siguientes formulaciones y procedimientos son meramente ejemplares y de ninguna manera son limitantes. Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden comprender (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad efectiva del compuesto disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o zumo de naranja, (b) cápsulas, sobrecitos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como sólidos o gránulos, (c) suspensiones en un líquido apropiado, (d) emulsiones adecuadas y (e) polvos. 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 sódica, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastillas para chupar pueden comprender el ingrediente activo en un aroma, generalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga, emulsiones, geles, y similares que contienen, además del ingrediente activo, dichos excipientes como se conocen en la técnica.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de 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, agentes estabilizantes y conservantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitarias o multidosis, tales como ampollas y viales, y se pueden almacenar en un estado secado por congelación (liofilizado), requiriendo solamente la adición de los procedimientos de tratamiento con excipientes líquidos estériles, procedimientos de administración y regímenes de dosificación descritos en este documento (*es decir*, agua) para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente. Se prefieren formulaciones inyectables.

Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol comprenden la composición para el uso de la invención que incluye soluciones estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluyen agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, agentes estabilizantes y conservantes, solos o en combinación con otros componentes adecuados, que se pueden preparar en formulaciones en aerosol para administrar por inhalación. Estas formulaciones de aerosol pueden colocarse en propulsores presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También se pueden formular como productos farmacéuticos para preparaciones sin presurizar, tal como en un nebulizador o un atomizador.

En algunas realizaciones, la composición se formula para tener un pH en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9,0, incluyendo, por ejemplo, intervalos de pH de cualquiera de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5 y de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0. En algunas realizaciones, el pH de la composición se formula a no menos de aproximadamente 6, incluyendo, por ejemplo, no menos que aproximadamente 6,5, 7 u 8 (por ejemplo, aproximadamente 8). También se puede hacer que la composición sea isotónica con la sangre mediante la adición de un modificador de la tonicidad adecuado, tal como glicerol.

La nanopartícula para el uso de esta invención puede incluirse en una cápsula dura o blanda, puede comprimirse en comprimidos, o puede incorporarse con bebidas o alimentos o incorporarse de otro modo a la dieta. Las cápsulas se pueden formular mezclando las nanopartículas con un diluyente farmacéutico inerte e insertando la mezcla en una cápsula de gelatina dura del tamaño apropiado. Si se desean cápsulas blandas, una suspensión espesa de las nanopartículas con un aceite vegetal aceptable, vaselina ligera u otro aceite inerte se puede encapsular a máquina en una cápsula de gelatina.

También se proporcionan formas de dosificación unitarias que comprenden las composiciones y formulaciones según la invención. Estas formas de dosificación unitaria pueden almacenarse en un envase adecuado en dosificaciones unitarias individuales o múltiples y también pueden esterilizarse y sellarse adicionalmente. Por ejemplo, la composición farmacéutica (por ejemplo, una dosificación o forma de dosificación unitaria de una composición farmacéutica) puede incluir (i) nanopartículas para el uso de la invención que comprenden rapamicina y una proteína portadora y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otros ejemplos, la composición farmacéutica (por ejemplo, una dosificación o forma de dosificación unitaria de una composición farmacéutica incluye a) nanopartículas que comprenden rapamicina o un derivado de la misma y una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y b) al menos otro agente terapéutico. En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico comprende un agente quimioterapéutico (tal como cualquiera de los agentes quimioterapéuticos descritos en el presente documento). En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico comprende un agente terapéutico hormonal. En algunas realizaciones, la composición

farmacéutica también incluye uno o más de otros compuestos (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) que son útiles para tratar el cáncer. En diversas realizaciones, la cantidad de rapamicina en la composición está incluida en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg. En algunos ejemplos, la cantidad de rapamicina o derivado de la misma en la composición (por ejemplo, una dosificación o forma de dosificación unitaria) está en el intervalo de aproximadamente 54 mg a aproximadamente 540 mg, tal como de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 270 mg o aproximadamente 216 mg, de la rapamicina o derivado de la misma. En algunas realizaciones, el vehículo es adecuado para la administración parenteral (por ejemplo, administración intravenosa). En algunas realizaciones, un taxano no está contenido en la composición. En algunas realizaciones, la rapamicina es el único agente farmacéuticamente activo para el tratamiento del cáncer que está contenido en la composición.

En algunos ejemplos, se divulga una forma de dosificación (por ejemplo, una forma de dosificación unitaria) para el tratamiento de cáncer que comprende (i) nanopartículas que comprenden una proteína portadora y rapamicina o un derivado de la misma, en el que la cantidad de rapamicina o derivado de la misma en la forma de dosificación unitaria está en el intervalo de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 270 mg, y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunos ejemplos, la cantidad de rapamicina o derivado de la misma en la forma de dosificación unitaria incluye aproximadamente 216 mg.

También se proporcionan artículos de fabricación que comprenden las composiciones, formulaciones y dosificaciones unitarias proporcionadas en el presente documento en un envase adecuado para uso en los procedimientos de tratamiento, procedimientos de administración y regímenes de dosificación según la invención. Los envases adecuados para las composiciones descritas en el presente documento son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, viales (tales como viales sellados), recipientes (tales como recipientes sellados), ampollas, botellas, frascos, envases flexibles (por ejemplo, Mylar sellados o bolsas de plástico), y similares. Estos artículos de fabricación pueden, además, esterilizarse y/o sellarse.

***Kits***

La invención también proporciona kits que comprenden las composiciones, formulaciones, dosificaciones unitarias y artículos de fabricación proporcionados en el presente documento para uso en los procedimientos de tratamiento, procedimientos de administración y regímenes de dosificación según la invención.Los kits de la invención incluyen uno o más recipientes que comprenden composiciones de nanopartículas que contienen rapamicina (formulaciones o formas de dosificación unitaria y/o artículos de fabricación) y, en algunas realizaciones, comprenden además instrucciones de uso según cualquiera de los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el kit comprende además al menos otro agente terapéutico. En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico comprende un agente quimioterapéutico (tal como cualquiera de los agentes quimioterapéuticos descritos en el presente documento). En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico comprende un agente terapéutico hormonal. En algunas realizaciones, el kit comprende i) una composición que comprende nanopartículas que comprenden una rapamicina y una proteína portadora (tal como albúmina) y ii) instrucciones para administrar las nanopartículas y los agentes quimioterapéuticos simultánea y/o secuencialmente, para el tratamiento del cáncer. En diversas realizaciones, el cáncer es cáncer en fase temprana, cáncer no metastásico, cáncer primario, cáncer avanzado, cáncer en fase IV, cáncer localmente avanzado, cáncer metastásico, cáncer en remisión, cáncer recurrente, cáncer en un entorno adyuvante, cáncer en un entorno neoadyuvante o cáncer sustancialmente resistente al tratamiento hormonal. En diversas realizaciones, la cantidad de rapamicina en el kit está incluida en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg. En algunos ejemplos, la cantidad de rapamicina o un derivado de la misma en el kit está en el intervalo de aproximadamente 54 mg a aproximadamente 540 mg, tal como de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 270 mg o aproximadamente 216 mg. En algunas realizaciones, el kit incluye uno o más de otros compuestos (*es decir*, uno o más compuestos distintos de un taxano) que son útiles para tratar el cáncer. En algunas realizaciones, el otro compuesto es un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el otro compuesto es un terapéutico hormonal.

Las instrucciones suministradas en los kits de la invención son normalmente instrucciones escritas en una etiqueta o prospecto (por ejemplo, una hoja de papel incluida en el kit), pero las instrucciones legibles por una máquina (por ejemplo, instrucciones portadas en un disco de almacenamiento magnético u óptico) son también aceptables. Las instrucciones relacionadas con el uso de las composiciones de nanopartículas generalmente incluyen información sobre la dosificación, el programa de dosificación y la vía de administración para el tratamiento pretendido. En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden instrucciones para proporcionar una primera y segunda terapia, en el que la primera o segunda terapia comprende administrar una composición para el uso de la invención que comprende nanopartículas de rapamicina y una proteína portadora. El kit puede comprender además una descripción de seleccionar un individuo adecuado o tratamiento.

La presente invención también proporciona kits que comprenden composiciones (o formas de dosificación unitaria y/o

artículos de fabricación) para uso de la invención y puede comprender además instrucciones sobre procedimientos de uso de la composición, tales como usos descritos adicionalmente en el presente documento. En algunas realizaciones, el kit de la invención comprende el envase descrito anteriormente. En otras realizaciones, el kit de la invención comprende el envase descrito anteriormente y un segundo envase que comprende un tampón. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas y prospectos con instrucciones para realizar cualquier procedimiento descrito en el presente documento.

Para las terapias de combinación de la invención, el kit puede contener instrucciones para administrar la primera y la segunda terapias simultánea y/o secuencialmente para el tratamiento eficaz del cáncer. La primera y la segunda terapia pueden estar presentes en recipientes separados o en un solo recipiente. Se entiende que el kit puede comprender una composición distinta o dos o más composiciones en el que una composición comprende una primera terapia y una composición comprende una segunda terapia.

También se pueden proporcionar kits que contengan dosificaciones suficientes de rapamicina como se proporciona en el presente documento para proporcionar un tratamiento eficaz para un individuo durante un período prolongado, tal como cualquiera de una semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses o más. Los kits también pueden incluir dosis unitarias múltiples de composiciones de rapamicina, composiciones y formulaciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento e instrucciones de uso y envasarse en cantidades suficientes para el almacenamiento y uso en farmacias, por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias de preparación de compuestos. En algunas realizaciones, el kit comprende una composición seca (por ejemplo, liofilizada) que se puede reconstituir, resuspender o rehidratar para formar generalmente una suspensión acuosa estable de nanopartículas que comprenden rapamicina y albúmina (por ejemplo, rapamicina revestida con albúmina).

Los kits de la invención están en un envase adecuado. Los envases adecuados incluyen, pero sin limitación, viales, botellas, frascos, envases flexibles (por ejemplo, Mylar sellados o bolsas de plástico) y similares. Los kits pueden proporcionar opcionalmente componentes adicionales tales como tampones e información interpretativa.

***Procedimientos de preparación de las* composiciones**

Los procedimientos de preparación de composiciones que contienen proteínas portadoras y agentes farmacéuticos poco solubles en agua son conocidos en la técnica. Por ejemplo, las nanopartículas que contienen agentes farmacéuticos poco solubles en agua y proteínas portadoras (por ejemplo, albúmina) pueden prepararse en condiciones de altas fuerzas de cizallamiento (por ejemplo, sonicación, homogeneización a alta presión o similares). Estos procedimientos se divulgan en, por ejemplo, laspatentes de EE. UU. N.° 5.916.596;6.506.405; y6.537.579y también en lapublicación de patente de EE. UU. N.° 2005/0004002A1.

En resumen, la rapamicina o derivado de la misma se disuelve en un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, disolventes clorados y otros disolventes conocidos en la técnica. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser cloruro de metileno, cloroformo/etanol o cloroformo/t-butanol (por ejemplo, con una relación de aproximadamente 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5 , 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1 o 9:1 o con una relación de aproximadamente 3:7, 5:7, 4:6, 5:5, 6:5, 8:5, 9:5, 9,5:5, 5:3, 7:3, 6:4 o 9,5:0,5). La solución se añade a una proteína portadora (por ejemplo, albúmina sérica humana). La mezcla se somete a homogeneización a alta presión (por ejemplo, usando un Avestin, APV Gaulin, Microfluidizer™ tal como un Microfluidizer™ Processor M-110EH de Microfluidics, Stansted o un homogeneizador Ultra Turrax). La emulsión puede ciclarse a través del homogeneizador de alta presión durante entre aproximadamente 2 y aproximadamente 100 ciclos, tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 ciclos o de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 ciclos (por ejemplo, aproximadamente cualquiera de 8, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 ciclos). El disolvente orgánico puede eliminarse después por evaporación utilizando un equipo adecuado conocido para este fin, incluyendo, entre otros, evaporadores rotatorios, evaporadores de película descendente, evaporadores de película renovada, secadores por pulverización y similares que pueden funcionar en modo por lotes o en funcionamiento continuo. El disolvente puede eliminarse a presión reducida (tal como a aproximadamente cualquiera de 25 mm de Hg, 30 mm de Hg, 40 mm de Hg, 50 mm de Hg, 100 mm de Hg, 200 mm de Hg o 300 mm de Hg). La cantidad de tiempo usada para eliminar el disolvente a presión reducida puede ajustarse en función del volumen de la formulación. Por ejemplo, para una formulación producida en una escala de 300 mL, el disolvente se puede eliminar a aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mm de Hg (por ejemplo, aproximadamente cualquiera de 5-100 mm de Hg, 10-50 mm de Hg, 20-40 mm de Hg, o 25 mm Hg) durante de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 minutos (por ejemplo, aproximadamente cualquiera de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 16, 18, 20, 25 o 30 minutos).

Si se desea, se puede añadir una solución de albúmina humana a la dispersión para ajustar la relación de albúmina sérica humana respecto a rapamicina o para ajustar la concentración de rapamicina en la dispersión. Por ejemplo, se puede añadir solución de albúmina sérica humana (por ejemplo, 25 % p/v) para ajustar la relación de albúmina sérica humana respecto a rapamicina a aproximadamente 18:1, 15:1 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7,5:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1 o 3:1. Por ejemplo, se añade solución de albúmina sérica humana (por ejemplo, 25 % p/v) u otra solución para

ajustar la concentración de rapamicina en la dispersión a aproximadamente 0,5 mg/ml, 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml o 50 mg/ml. La dispersión se puede filtrar en serie a través de filtros múltiples, tales como una combinación de filtros de 1,2 µm y 0,8/0,2 µm; la combinación de filtros de 1,2 µm, 0,8 µm, 0,45 µm y 0,22 µm; o la combinación de cualquier otro filtro conocido en la técnica. La dispersión obtenida se puede liofilizar adicionalmente. Las composiciones de nanopartículas pueden prepararse usando un proceso por lotes o un proceso continuo (por ejemplo, la producción de una composición a gran escala).

Si se desea, también puede incluirse en la composición una segunda terapia (por ejemplo, uno o más compuestos útiles para tratar cáncer de mama), un agente antimicrobiano, azúcar y/o agente estabilizante. Este agente adicional puede mezclarse con la rapamicina y/o la proteína portadora durante la preparación de la composición de rapamicina/proteína portadora, o añadirse después de preparar la composición de rapamicina/proteína portadora. Por ejemplo, el agente se puede añadir junto con un medio acuoso usado para reconstituir/suspender la composición de rapamicina/proteína portadora o añadirse a una suspensión acuosa de la rapamicina asociada a proteína portadora. En algunas realizaciones, el agente se mezcla con la composición de rapamicina/proteína portadora antes de la liofilización. En algunas realizaciones, el agente se añade a la composición de agente farmacéutico/proteína portadora liofilizada. En algunas realizaciones, cuando la adición del agente cambia el pH de la composición, el pH en la composición generalmente (pero no necesariamente) se ajusta a un pH deseado. Los valores de pH ejemplares de las composiciones están incluidos, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 8,5. En algunas realizaciones, el pH de la composición se ajusta a no menos de aproximadamente 6, incluyendo, por ejemplo, no menos de aproximadamente cualquiera de 6,5 7 u 8 (por ejemplo, aproximadamente 8).

La invención también proporciona procedimientos de preparación de las terapias de combinación descritas en el presente documento para uso en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, se proporciona un procedimiento de preparación de una composición para el uso de la invención que comprende rapamicina, una proteína portadora (por ejemplo, albúmina) y una segunda terapia, combinando (por ejemplo, mezclando) una composición que contiene rapamicina (o un derivado de la misma) y una proteína portadora con una segunda terapia (por ejemplo, uno o más agentes farmacéuticamente activos para el tratamiento del cáncer). Si se desea, también se puede incluir un agente antimicrobiano, azúcar y/o agente estabilizante en la composición.

Salvo que se indique lo contrario, los significados de todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento son los comúnmente entendidos por un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Un experto en la materia apreciará también que cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en este documento también se puede usar para practicar o probar la invención.

La especificación se entiende mejor en vista de las referencias citadas en este documento.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar, pero no limitar la invención.

**EJEMPLOS**

Los ejemplos, que pretenden ser puramente ejemplares de la invención y, por lo tanto, no deben considerarse que limitan la invención de ninguna manera, también describen y detallan aspectos y realizaciones de la invención descritos anteriormente. Los ejemplos no pretenden representar que los experimentos a continuación son todos o los únicos experimentos realizados. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio en peso, la temperatura es en grados centígrados y la presión es igual o cercana a la atmosférica.

**Ejemplo 1: Procedimientos ejemplares para la formación de composiciones de nanopartículas con rapamicina y albúmina.**

***Ejemplo 1-A***

Este ejemplo demuestra la preparación de una composición farmacéutica que comprende rapamicina y albúmina en la que la concentración de rapamicina era de 8 mg/mL en la emulsión y la formulación se preparó en una escala de 300 mL. Se disolvió rapamicina (2400 mg) en 12 mL de cloroformo/t-butanol. La solución se añadió a continuación a 288 mL de una solución de albúmina sérica humana (3 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión en bruto, y a continuación se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión. El sistema resultante se transfirió a un Rotavap, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (25 mm de Hg). La dispersión resultante fue translúcida. En esta fase, se añadió solución de albúmina sérica humana a la dispersión para ajustar la relación de albúmina sérica humana respecto a rapamicina. La dispersión se filtró en serie a través de múltiples filtros. El tamaño de la formulación filtrada fue de 85-100 nm ($Z_{av}$, Zetasizer de Malvern). La dispersión se liofilizó adicionalmente (FTS Systems, Dura-Dry µP, Stone Ridge, Nueva York) durante 60

horas. La torta resultante fue fácilmente reconstituible a la dispersión original mediante la adición de agua estéril o solución salina estéril al 0,9 % (p/v). El tamaño de partícula después de la reconstitución fue el mismo que antes de la liofilización.

***Ejemplo 1-B***

Este ejemplo demuestra la preparación de una composición farmacéutica que comprende rapamicina y albúmina en la que la concentración de rapamicina era de 8,3 mg/mL en la emulsión y la formulación se preparó en una escala de 200 mL. Se disolvió rapamicina (1660 mg) en 8,5 mL de cloroformo/etanol. La solución se añadió a continuación a 191,5 mL de una solución de albúmina sérica humana (6 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión en bruto, y a continuación se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión. El sistema resultante se transfirió a un Rotavap, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (25 mm de Hg). La dispersión se filtró en serie. El tamaño de la formulación filtrada a 0,22 µm fue de 85 nm ($Z_{av}$, Zetasizer de Malvern). La dispersión se liofilizó adicionalmente (FTS Systems, Dura-Dry µP, Stone Ridge, Nueva York) durante 60 horas. La torta resultante fue fácilmente reconstituible a la dispersión original mediante la adición de solución salina estéril al 0,9 % (p/v). El tamaño de partícula después de la reconstitución fue el mismo que antes de la liofilización.

***Ejemplo 1-C***

Este ejemplo demuestra la preparación de una composición farmacéutica que comprende rapamicina y albúmina en la que la concentración de rapamicina era de 16,2 mg/mL en la emulsión y la formulación se preparó en una escala de 200 mL. Se disolvió rapamicina (3240 mg) en 16 mL de cloroformo/etanol. La solución se añadió a continuación a 184 mL de una solución de albúmina sérica humana (6 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión en bruto, y a continuación se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión. El sistema resultante se transfirió a un Rotavap, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (25 mm de Hg). En esta fase, se añadió solución de albúmina sérica humana a la dispersión y el volumen de la dispersión se llevó a 400 mL para ajustar la relación de albúmina sérica humana respecto a rapamicina y para ajustar la concentración de rapamicina. La dispersión se filtró en serie. El tamaño de la formulación filtrada a 0,22 µm fue de 99 nm ($Z_{av}$, Zetasizer de Malvern). La dispersión se liofilizó adicionalmente (FTS Systems, Dura-Dry µP, Stone Ridge, Nueva York) durante 60 horas. La torta resultante fue fácilmente reconstituible a la dispersión original mediante la adición de solución salina estéril al 0,9 % (p/v). El tamaño de partícula después de la reconstitución fue el mismo que antes de la liofilización.

***Ejemplo 1-D***

Este ejemplo demuestra la preparación de una composición farmacéutica que comprende rapamicina y albúmina en la que la concentración de rapamicina era de 8,2 mg/mL en la emulsión y la formulación se preparó en una escala de 40 mL. Se disolvió rapamicina (328 mg) en 1,8 mL de cloroformo/etanol. La solución se añadió a continuación a 38,2 mL de una solución de albúmina sérica humana (6 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión en bruto, y a continuación se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión. El sistema resultante se transfirió a un Rotavap, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (40 mm de Hg). La dispersión se filtró en serie. El tamaño de la formulación filtrada a 0,22 µm fue de 108 nm ($Z_{av}$, Zetasizer de Malvern). Se descubrió que la suspensión líquida era estable a 4 °C y 25 °C al menos durante 48 horas.

***Ejemplo 1-E***

Este ejemplo demuestra la preparación de una composición farmacéutica que comprende rapamicina y albúmina en la que la concentración de rapamicina era de 8,5 mg/mL en la emulsión y la formulación se preparó en una escala de 30 mL. Se disolvió rapamicina (255 mg) en 1,35 mL de cloroformo/etanol. La solución se añadió a continuación a 28,7 mL de una solución de albúmina sérica humana (6 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión en bruto, y a continuación se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión. El sistema resultante se transfirió a un Rotavap, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (40 mm de Hg). La dispersión se filtró en serie. El tamaño de la formulación filtrada a 0,22 µm fue de 136 nm ($Z_{av}$, Zetasizer de Malvern). Se descubrió que la suspensión líquida era estable a 4 °C y 25 °C al menos durante 24 horas.

***Ejemplo 1-F***

Este ejemplo demuestra la preparación de una composición farmacéutica que comprende rapamicina y albúmina en

la que la concentración de rapamicina era de 9,2 mg/mL en la emulsión y la formulación se preparó en una escala de 20 mL. Se disolvió rapamicina (184 mg) en 1,0 mL de cloroformo/etanol. La solución se añadió a continuación a 19,0 mL de una solución de albúmina sérica humana (7 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión en bruto, y a continuación se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión. El sistema resultante se transfirió a un Rotavap, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (40 mm de Hg). La dispersión se filtró en serie. El tamaño de la formulación filtrada a 0,22 µm fue de 124 nm ($Z_{av}$, Zetasizer de Malvern). Se descubrió que la suspensión líquida era estable a 4 °C y 25 °C al menos durante 24 horas.

***Ejemplo 1-G***

Este ejemplo demuestra la preparación de una composición farmacéutica que comprende rapamicina y albúmina en la que la concentración de rapamicina era de 8,4 mg/mL en la emulsión y la formulación se preparó en una escala de 20 mL. Se disolvió rapamicina (168 mg) en 1,2 mL de cloroformo/etanol. La solución se añadió a continuación a 18,8 mL de una solución de albúmina sérica humana (6 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión en bruto, y a continuación se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión. El sistema resultante se transfirió a un Rotavap, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (40 mm de Hg). La dispersión se filtró en serie. El tamaño de la formulación filtrada a 0,22 µm fue de 95 nm ($Z_{av}$, Zetasizer de Malvern).

***Ejemplo 1-H***

Este ejemplo demuestra la preparación de una composición farmacéutica que comprende rapamicina y albúmina en la que la concentración de rapamicina era de 8,2 mg/mL en la emulsión y la formulación se preparó en una escala de 20 mL. Se disolvió rapamicina (164 mg) en 0,9 mL de cloroformo/etanol. La solución se añadió a continuación a 19,1 mL de una solución de albúmina sérica humana (8 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión en bruto, y a continuación se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión. El sistema resultante se transfirió a un Rotavap, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (40 mm de Hg). La dispersión se filtró en serie. El tamaño de la formulación filtrada a 0,22 µm fue de 149 nm ($Z_{av}$, Zetasizer de Malvern).

***Ejemplo 1-I***

Este ejemplo demuestra la preparación de una composición farmacéutica que comprende rapamicina y albúmina en la que la concentración de rapamicina era de 6,6 mg/mL en la emulsión y la formulación se preparó en una escala de 20 mL. Se disolvió rapamicina (132 mg) en 0,8 mL de cloroformo/etanol. La solución se añadió a continuación a 19,2 mL de una solución de albúmina sérica humana (5 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión en bruto, y a continuación se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión. El sistema resultante se transfirió a un Rotavap, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (40 mm de Hg). La dispersión se filtró en serie. El tamaño de la formulación filtrada a 0,22 µm fue de 129 nm ($Z_{av}$, Zetasizer de Malvern).

***Ejemplo 1-J***

Este ejemplo demuestra la preparación de una composición farmacéutica que comprende rapamicina y albúmina en la que la concentración de rapamicina era de 4,0 mg/mL en la emulsión y la formulación se preparó en una escala de 20 mL. Se disolvió rapamicina (80 mg) en 0,8 mL de cloroformo/etanol. La solución se añadió a continuación a 19,2 mL de una solución de albúmina sérica humana (3 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión en bruto, y a continuación se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión. El sistema resultante se transfirió a un Rotavap, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (40 mm de Hg). La dispersión se filtró en serie. El tamaño de la formulación filtrada a 0,22 µm fue de 108 nm ($Z_{av}$, Zetasizer de Malvern).

***Ejemplo 1-K***

Este ejemplo demuestra la preparación de una composición farmacéutica que comprende rapamicina y albúmina en la que la concentración de rapamicina era de 4,0 mg/mL en la emulsión y la formulación se preparó en una escala de 20 mL. Se disolvió rapamicina (80 mg) en 0,8 mL de cloroformo/etanol. La solución se añadió a continuación a 19,2 mL de una solución de albúmina sérica humana (1 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión en bruto, y a continuación se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión. El

sistema resultante se transfirió a un Rotavap, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (40 mm de Hg). La dispersión se filtró en serie. El tamaño de la formulación filtrada a 0,22 µm fue de 99 nm ($Z_{av}$, Zetasizer de Malvern).

***Ejemplo 1-L***

Este ejemplo demuestra la preparación de una composición farmacéutica que comprende rapamicina y albúmina en la que la concentración de rapamicina era de 5,0 mg/mL en la emulsión y la formulación se preparó en una escala de 20 mL. Se disolvió rapamicina (100 mg) en 0,8 mL de cloroformo/etanol. La solución se añadió a continuación a 19,2 mL de una solución de albúmina sérica humana (3 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión en bruto, y a continuación se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión. El sistema resultante se transfirió a un Rotavap, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (40 mm de Hg). La dispersión se filtró en serie. El tamaño de la formulación filtrada a 0,22 µm fue de 146 nm ($Z_{av}$, Zetasizer de Malvern).

***Ejemplo 1-M***

Este ejemplo demuestra la preparación de una composición farmacéutica que comprende rapamicina y albúmina en la que la concentración de rapamicina era de 4,0 mg/mL en la emulsión y la formulación se preparó en una escala de 20 mL. Se disolvió rapamicina (80 mg) en 0,8 mL de cloroformo/etanol. La solución se añadió a continuación a 19,2 mL de una solución de albúmina sérica humana (3 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión en bruto, y a continuación se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión. El sistema resultante se transfirió a un Rotavap, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (40 mm de Hg). La dispersión resultante fue una suspensión lechosa blanca. La dispersión se filtró en serie. El tamaño de la formulación filtrada a 0,22 µm fue de 129 nm ($Z_{av}$, Zetasizer de Malvern).

***Ejemplo 1-N***

Este ejemplo demuestra la preparación de una composición farmacéutica que comprende rapamicina y albúmina en la que la concentración de rapamicina era de 4,0 mg/mL en la emulsión y la formulación se preparó en una escala de 20 mL. Se disolvió rapamicina (80 mg) en 0,8 mL de cloroformo/etanol. La solución se añadió a continuación a 19,2 mL de una solución de albúmina sérica humana (3 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión en bruto, y a continuación se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión. El sistema resultante se transfirió a un Rotavap, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (40 mm de Hg). La dispersión se filtró en serie. El tamaño de la formulación filtrada a 0,22 µm fue de 166 nm ($Z_{av}$, Zetasizer de Malvern).

***Ejemplo 1-O***

Este ejemplo demuestra la preparación de una composición farmacéutica que comprende rapamicina y albúmina en la que la concentración de rapamicina era de 4,0 mg/mL en la emulsión y la formulación se preparó en una escala de 20 mL. Se disolvió rapamicina (80 mg) en 0,8 mL de cloroformo/etanol. La solución se añadió a continuación a 19,2 mL de una solución de albúmina sérica humana (3 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión en bruto, y a continuación se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión. El sistema resultante se transfirió a un Rotavap, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (40 mm de Hg). La dispersión se filtró en serie. El tamaño de la formulación filtrada a 0,22 µm fue de 90 nm ($Z_{av}$, Zetasizer de Malvern).

***Ejemplo 1-P***

Este ejemplo demuestra la preparación de una composición farmacéutica que comprende rapamicina y albúmina en la que la concentración de rapamicina era de 4,0 mg/mL en la emulsión y la formulación se preparó en una escala de 20 mL. Se disolvió rapamicina (80 mg) en 0,8 mL de cloroformo/etanol. La solución se añadió a continuación a 19,2 mL de una solución de albúmina sérica humana (3 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a 10.000 rpm (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión en bruto, y a continuación se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 20.000 psi mientras se reciclaba la emulsión. El sistema resultante se transfirió a un Rotavap, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (40 mm de Hg). La dispersión se filtró en serie. El tamaño de la formulación filtrada a 0,22 µm fue de 81 nm ($Z_{av}$, Zetasizer de Malvern).

***Ejemplo 1-Q***

Este ejemplo demuestra la preparación de una composición farmacéutica que comprende rapamicina y albúmina. Se disolvió rapamicina (30 mg) en 2 mL de cloroformo/etanol. La solución se añadió a continuación a 27,0 mL de una solución de albúmina sérica humana (3 % p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a bajas RPM (homogeneizador Vitris modelo Tempest I.Q.) con el fin de formar una emulsión en bruto, y a continuación se transfirió a un homogeneizador a alta presión. La emulsificación se realizó a 9.000-40.000 psi mientras se reciclaba la emulsión durante al menos 5 ciclos. El sistema resultante se transfirió a un Rotavap, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (30 mm de Hg) durante 20-30 minutos. La dispersión resultante fue translúcida, y el diámetro promedio típico de las partículas resultantes estaba en el intervalo de 50-220 nm (Z-avergage, Zetasizer de Malvern). La dispersión se liofilizó adicionalmente durante 48 horas. La torta resultante se reconstituyó fácilmente a la dispersión original mediante la adición de agua estéril o solución salina. El tamaño de partícula después de la reconstitución fue el mismo que antes de la liofilización.

Si se desea, se pueden preparar otras composiciones de la invención (por ejemplo, composiciones que contienen derivados de rapamicina o proteínas portadoras distintas a la albúmina sérica humana) usando estos procedimientos o una variación de estos procedimientos. Debe reconocerse que las cantidades, tipos y proporciones de fármaco, disolventes y proteínas usados en estos ejemplos no son de ninguna manera limitantes.

**Ejemplo de referencia 2A: Estudios de toxicología y farmacocinética de *Nab*-rapamicina**

La toxicidad global de Nab-rapamicina se determinó en un estudio de determinación de dosis en ratas Sprague Dawley. Los niveles de dosis de Nab-rapamicina usados fueron de 0, 15, 30, 45, 90 y 180 mg/kg con un programa q4dx3. La farmacocinética de Nab-rapamicina también se investigó en ratas Sprague Dawley con niveles de dosis de 1 (N=3), 15 (N=4), 30 (N=3) y 45 mg / kg (N=4). Las muestras de sangre se recogieron antes de la dosificación (valor inicial) y después de la dosificación en los siguientes puntos temporales: 1, 5, 10, 15, 30 y 45 minutos, y 1, 4, 8, 24, 36, y 48 horas. Las muestras de plasma se analizaron para rapamicina usando LC/MS.

Nab-rapamicina no era tóxica a la dosis más alta de 180 mg/kg en un programa q4dx3. No se observaron cambios en el análisis bioquímico de la sangre o CBC. No se observaron hipercolesterolemia ni hipertrigliceridemia. Como se ilustra en las figuras 1 y 2C, Nab-rapamicina exhibió una farmacocinética lineal con respecto a la dosis y a la distribución extravascular rápida como se demostró mediante Vss y Vz grandes. La Cmax y AUCinf de Nab-rapamicina fueron proporcionales a la dosis (figuras 2A y 2B, respectivamente).

Si se desea, otras composiciones de la invención (por ejemplo, composiciones que contienen derivados de rapamicina o proteínas portadoras distintas a la albúmina sérica humana) se pueden poner a prueba en estos ensayos para determinar su toxicidad y farmacocinética.

**Ejemplo de referencia 2B: Estudios de toxicología y farmacocinética de *Nab*-rapamicina**

La toxicidad global de *Nab*-rapamicina se determinó en un estudio de determinación de dosis en ratas Sprague Dawley. Nab-rapamicina se administró por vía intravenosa a 0, 20, 40, 90, 120 y 180 mg/kg en un programa q4dx3 los días 1, 5 y 9 (n=20). Nab-rapamicina fue bien tolerada a niveles de dosis de hasta 90 mg/kg (540 mg/m$^2$) en un programa q4dx3. Hubo un 20 % y un 100 % de mortalidad entre las dosis más altas de 120 mg/kg y 180 mg/kg. No se observaron hipercolesterolemia ni hipertrigliceridemia.

La farmacocinética de *Nab*-rapamicina también se investigó en ratas Sprague Dawley con niveles de dosis de 1 (N=5), 15 (N=4), 30 (N=3) y 45 mg / kg (N=4). Las muestras de sangre se recogieron antes de la dosificación (valor inicial) y después de la dosificación en los siguientes puntos temporales: 1, 5, 10, 15, 30 y 45 minutos, y 1, 4, 8, 24, 36 y 48 horas. Las muestras de plasma se analizaron para rapamicina usando LC/MS.

*Nab*-rapamicina exhibió una fase de distribución muy rápida y grandes $V_z$ y $V_{ss}$. La $C_{max}$ y la $AUC_{inf}$ de *Nab*-rapamicina fueron proporcionales a la dosis. *Véase* la figura 1. La PK de *Nab*-rapamicina es similar a *Nab*-paclitaxel y *Nab*-docetaxel. La figura 2D muestra el gráfico log-lineal de la concentración en sangre de *Nab*-rapamicina frente al tiempo después de la administración IV a ratas a niveles de dosis de 15 mg/kg, 30 mg/kg y 45 mg/kg.

**Ejemplo de referencia 3: Inhibición de células de cáncer de mama usando *Nab*-rapamicina**

La actividad antitumoral de *Nab*-rapamicina se examinó usando un xenoinjerto de carcinoma de mama humano en ratones. Los tumores MX-1 se implantaron por vía subcutánea en los flancos derecho e izquierdo de ratones hembra atímicos (4-5 por grupo) y se dejaron crecer a 100 mm$^3$.A continuación, se administró a los ratones por vía intravenosa solución salina o Nab-rapamicina a un nivel de dosis de 40 mg/kg con un programa de tres veces por semana durante 4 semanas. La concentración de dosificación fue: 2 ml/kg. Los datos de crecimiento tumoral se analizaron mediante ANOVA.

La Nab-rapamicina fue altamente eficaz contra el cáncer de mama, consiguiendo una inhibición del crecimiento tumoral del 88 % frente al xenoinjerto de MX-1 (p <0,0001 frente al control, ANOVA, figura 3A). No se observó una pérdida de peso significativa en los ratones de Nab-rapamicina a 40 mg/kg (figura 3B). Por lo tanto, Nab-rapamicina fue bien tolerada incluso a la dosis más alta de 180 mg/kg con un programa q4dx3, mostró farmacocinética lineal y fue altamente eficaz contra un modelo de cáncer de mama *in vivo*.

Si se desea, pueden ponerse a prueba otras composiciones de la invención (por ejemplo, composiciones que contienen derivados de rapamicina o proteínas portadoras distintas a la albúmina sérica humana) en este modelo animal para determinar su capacidad para tratar el cáncer de mama *in vivo*.

**Ejemplo 4: Uso de ensayos clínicos humanos para determinar la capacidad de las composiciones de la invención para tratar, estabilizar, prevenir y/o retrasar el cáncer**

Si se desea, cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento también se puede poner a prueba en seres humanos para determinar la capacidad de las composiciones para tratar, estabilizar, prevenir y/o retrasar el cáncer (por ejemplo, cáncer de mama). Para estos ensayos clínicos se pueden utilizar procedimientos estándar.

En un procedimiento ejemplar, los sujetos (por ejemplo, sujetos sanos, sujetos con cáncer tal como cáncer de mama o sujetos con mayor riesgo de cáncer, tal como cáncer de mama) se inscriben en un estudio en fase I de tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de *Nab*-rapamicina o un derivado de la misma usando protocolos estándar. Por ejemplo, pueden ponerse a prueba dosis crecientes de rapamicina o un derivado de la misma hasta aproximadamente 250 mg/m$^2$ como parte de una composición de la invención. A continuación, se realiza un ensayo controlado, aleatorizado, con doble enmascaramiento de fase II para determinar la eficacia de *Nab*-rapamicina o un derivado de la misma. Si se desea, la actividad de *Nab*-rapamicina o un derivado de la misma se puede comparar con la de otro tratamiento para el cáncer (por ejemplo, cáncer de mama). Alternativa o adicionalmente, la eficacia de una combinación de *Nab*-rapamicina o un derivado de la misma y otro tratamiento para el cáncer (por ejemplo, cáncer de mama) se puede comparar con la de cualquier tratamiento solo.

**Ejemplo de referencia 5: Líneas celulares de mieloma múltiple (MM) para uso en la determinación de la actividad de *Nab*-rapamicina**

La interleucina-6 (IL-6) y el factor de crecimiento de tipo insulina-1 (IGF-1) desempeñan un papel clave en el crecimiento, la supervivencia y la resistencia a los fármacos en las células de mieloma múltiple (MM).Además, su secreción en las células del estroma de la médula ósea (BMSCs) está regulada positivamente por la adherencia de las células MM. IL-6 e IGF-1 median en el crecimiento de células MM a través de la activación de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) y las cascadas de señalización de fosfatidilinositol 3'-cinasa/Akt cinasa (PI3-K/Akt). Varios estudios muestran que la señalización de PI3-K/Akt media en el crecimiento, la supervivencia, la migración y la regulación del ciclo celular en MM. La Akt activada a su vez fosforila las moléculas diana aguas abajo, incluyendo el factor de transcripción Forkhead (FKHR), glucógeno sintasa cinasa (GSK)-3β y la diana de mamífero de rapamicina (mTOR).

Las líneas celulares de MM pueden usarse en ensayos estándar basados en células para poner a prueba la capacidad de cualquiera de las composiciones de nanopartículas de la invención (por ejemplo, nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora tal como albúmina) para tratar MM. Las composiciones de nanopartículas de la invención son deseables porque pueden permitir que la rapamicina se administre a dosis más altas con una eficacia mejorada.

Para estos ensayos basados en células, las líneas celulares MM humanas RPMI 8226 y U266 se obtienen de la American Type Culture Collection (ATCC) de Rockville, Maryland. Las células MM derivadas de pacientes se purifican a partir de muestras de BM de pacientes, como se describe enY. T. Tai, G. Teoh, Y. Shima, y col., J. Immunol. Methods 235:11, 2000. Las líneas celulares MM humanas se cultivan en medio RPMI-1640 (Sigma Chemical, St. Louis, MO.), que contiene 10 % de suero fetal bovino (SBF), 2 mmol/l de L-glutamina (L-glut, GIBCO, Grand Island, N.Y.), 100 U/ml de penicilina y 100 mg/ml de estreptomicina (P/S, GIBCO). Las células MM del paciente son 95 % CD38 +, CD45RA-. Las células del estroma de médula ósea (BMSC) se preparan a partir de aspirados de pacientes con MM así como de donantes sanos según lo descrito porD. Gupta, S. Treon, Y. Shima, y col., en Leukemia, 2001yS. Gartner y H. S. Kaplan en Proc. Nag. Acad. Sci. USA 77:4756, 1980. Las células se cultivan en medio Dulbecco modificado de ISCOVE que contiene 20 % de FBS, 2 mmol/l de L-glut y 100 µg/ml de P/S. Las células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC P168) se adquieren de Clonetics, Biowhittaker, y se mantienen en medios EGM-2MV (Clonetics, Biowhittaker). Las nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora (tal como albúmina) se diluyen en medio de cultivo a concentraciones que varían, por ejemplo, de 0,01 a 100 µM.

**Ejemplo de referencia 6: Panel de líneas celulares de MM resistentes a fármacos y células tumorales de MM primarias para uso en la determinación de la actividad de *Nab*-rapamicina**

La eficacia de las composiciones de nanopartículas de la invención se puede evaluar adicionalmente en líneas

celulares resistentes a fármacos. El uso de células resistentes a fármacos facilita la determinación de subpoblaciones potenciales de pacientes con cáncer que pueden tratarse eficazmente mediante el uso de las composiciones de nanopartículas de la invención. La actividad de cualquiera de las composiciones de nanopartículas de la invención (por ejemplo, nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora tal como albúmina) puede evaluarse en un panel de líneas celulares de MM humanas sensibles a fármacos y resistentes a fármacos usando procedimientos estándar. Las líneas celulares ejemplares incluyen una línea celular MM-1S sensible a dexametasona (Dex), una línea celular MM-1R resistente a Dex; la línea celular parental de MM sensible a la quimioterapia RPMI-8226/S y sus sublíneas resistentes a la quimioterapia, células RPMI-8226/Dox40 (resistentes a doxorrubicina), RPMI-8226/MR20 (resistentes a mitoxantrona) y RPMI-8226/LR5 (resistentes a melfalán); MM-1S-TR15 es una sublínea resistente a TRAIL/Apo2L; células MM-SAR-1 (también denominadas MM-SA-1) que son células tumorales de MM primarias de un paciente resistentes al inhibidor del proteasoma bortezomib (PS-341) (células conservadas in vitro con resistencia a PS-341); células OCI-My-5; células S6B45; ARD; ARK; ARP-1; OPM-1; OPM-6; K620; LP-1; U266; y células NCI-H929. Todas las células se cultivan en medio RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY) suplementado con suero fetal bovino al 10 %, L-glutamina, penicilina y estreptomicina (Life Technologies).

Las células tumorales de MM primarias pueden aislarse adicionalmente de aspirados de médula ósea (BM) de pacientes, que son resistentes a agentes convencionales (basados en esteroides y quimioterapia citotóxica) y agentes anti-MM desarrollados más recientemente (por ejemplo, talidomida o inhibidores del proteasoma). Las células tumorales de MM primarias resistentes se recogen de pacientes como se ha descrito anteriormente en el ejemplo 4.

**Ejemplo de referencia 7: Ensayos de cocultivo de células de MM con células del estroma de médula ósea (BMSC) tratadas con *Nab*-rapamicina**

Cuando se adhieren a BMSC, las células de MM tienen sensibilidad reducida a las terapias anti-MM convencionales, tales como dexametasona o quimioterapéuticos citotóxicos (Chauhan D. y col., Blood. 1996, 87, 1104-1112). Esta forma de resistencia a los fármacos se considera una razón clave por la cual los pacientes con MM eventualmente recaen cuando reciben tratamiento basado en la administración de glucocorticoides y/o quimioterapia citotóxica. Por lo tanto, cualquiera de las composiciones de nanopartículas de la invención (por ejemplo, nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora tal como albúmina) puede ponerse a prueba para determinar si superan las secuelas moleculares de la interacción de BMSC con células de MM y consiguen actividad anti-MM en este contexto. En particular, se realiza un ensayo de cocultivo *in vitro* usando células de MM con BMSC como se ha descrito previamente. Las BMSC se cultivan en placas de 24 pocillos hasta la confluencia. Después de lavados con medio sin suero, se añaden células tumorales primarias (más de aproximadamente el 95 % de pureza en células CD138+) aisladas de pacientes con MM a pocillos revestidos con BMSC o de control como se ha descrito previamente (Uchiyama H. y col., Blood 1993, 82, 3712-3720;Mitsiades N. y col., Blood 2003, 101, 4055-4062) y se incubaron durante 48 horas en presencia o ausencia de una composición de nanopartículas de la invención, tal como nab-rapamicina.El análisis por citometría de flujo se realiza para detectar la población CD138+ de células de MM viables y el efecto de la composición de nanopartículas sobre la viabilidad de las células de MM se expresa como un porcentaje de células viables en comparación con los respectivos cultivos tratados con vehículo.

**Ejemplo de referencia 8: Ensayo de supervivencia calorimétrica con MTT de células de cultivo tisular de MM tratadas con *Nab*-rapamicina**

En este ejemplo, se evalúa el efecto de la composición de nanopartículas de la invención (por ejemplo, nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora tal como albúmina) sobre la viabilidad y supervivencia de las células. La supervivencia celular se examina usando un ensayo colorimétrico de bromuro de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT; Sigma Chemical, St Louis, MO), como se ha descrito previamente (Mitsiades C. S. y col., Blood 2001, 98, 795-804; Mitsiades N. y col., PNAS 2002, 99, 14374-14379; Mitsiades N. y col., Blood 2003, 101, 2377-2380). En resumen, las células se siembran en placas de 48 pocillos con una confluencia del 70 % al 80 % en presencia de un 2,5 % de suero fetal bovino (FBS) y en presencia de una composición de nanopartículas de la invención (por ejemplo, nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora tal como albúmina) a una concentración final de rapamicina 0-100 nM o control con vehículo DMSO. Al final de cada tratamiento, las células se incuban con 1 mg/ml de MTT durante 4 horas a 37 °C. A continuación, se añade una mezcla de isopropanol y HCl 1 N (23:2, vol/vol) bajo pipeteo vigoroso para disolver los cristales de formazán. La absorbancia del colorante (A) en células viables se mide a 570 nm, con 630 nm como longitud de onda de referencia. La viabilidad celular se estima como un porcentaje del valor de los controles no tratados. Los experimentos se repiten normalmente al menos 3 veces, y cada condición experimental se repite normalmente al menos en pocillos por triplicado en cada experimento. Los datos notificados son valores promedio +/- SD de experimentos representativos.

**Ejemplo de referencia 9: Proliferación de células de MM tratadas con *Nab*-rapamicina**

En este ejemplo, se evalúa el efecto de la composición de nanopartículas de la invención (por ejemplo, nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora tal como albúmina) sobre la proliferación y viabilidad de las células. Para ensayos de proliferación y viabilidad celular, las células de MM se privan en primer lugar de alimento durante 12 horas en medio RPMI-1640 que contiene 10 % de suero fetal bovino, y a continuación se cultivan en placas

de microtitulación de 96 pocillos (Costar, Cambridge, MA), en presencia de una composición de nanopartículas de la invención (por ejemplo, nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora tal como albúmina) o control de DMSO. La proliferación se mide mediante la incorporación de $^3$H-timidina (NEN Products, Boston, Mass.). Específicamente, las células se pulsan con $^3$H-timidina (0,5 µm/pocillo) durante las últimas 6 horas de cultivos de 48 horas, se cosechan en filtros de vidrio con una cosechadora celular automática (Cambridge Technology, Cambridge, Mass.) y se cuentan usando un contador de centelleo LKB Betaplate (Wallac, Gaithersburg, Md.). La medición de la viabilidad celular se realiza colorimétricamente usando un ensayo MTS, utilizando el reactivo de solución única CellTiter96 (Promega, Madison, WI). Las células se exponen al MTS durante las últimas 2 horas de cultivos de 48 horas, y se mide la absorbancia usando un lector de placas de ELISA (Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA) a una DO de 570 nm.

**Ejemplo de referencia 10: Análisis del ciclo celular de células de cultivo tisular de MM tratadas con *Nab*-rapamicina**

En este ejemplo, se evalúa el efecto de la composición de nanopartículas de la invención (por ejemplo, nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora tal como albúmina) sobre el ciclo celular. Se cultivan células de MM (1x106 células) en presencia de una composición de nanopartículas de la invención (por ejemplo, nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora tal como albúmina) o control con DMSO durante 24, 48 y 72 horas. A continuación, las células se lavan con solución salina tamponada con fosfato (PBS), se fijan con etanol al 70 % y se tratan con ARNasa (Sigma). A continuación, las células se tiñen con yoduro de propidio (PI, 5 µg/ml), y el perfil del ciclo celular se determina usando el software M en un citómetro de flujo Epics (Coulter Immunology, Hialeah, FL).

**Ejemplo de referencia 11: Otros ensayos de actividad de células de MM para células tratadas con *Nab*-rapamicina**

La composición de nanopartículas de la invención (por ejemplo, nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora tal como albúmina) se puede evaluar adicionalmente mediante otros ensayos de actividad conocidos en la técnica.Por ejemplo, los mecanismos moleculares de las actividades anti-MM de la composición de nanopartículas de la invención pueden evaluarse usando, pero sin limitación, perfilado del ciclo celular mediante escisión de caspasas/PARP y cuantificación de proteínas antiapoptóticas mediante transferencia de Western.

**Ejemplo de referencia 12A: Efecto de *Nab*-rapamicina sobre células de MM humanas in vivo**

En este ejemplo, se evalúa el efecto de la composición de nanopartículas de la invención (por ejemplo, nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora tal como albúmina) sobre el crecimiento de células de MM *in vivo.* A los ratones se les inoculó por vía subcutánea en el flanco derecho con 3x107 células de MM en 100 mL de RPMI 1640, junto con 100 µl de matriz de membrana basal matrigel (Becton Dickinson, Bedford, Mass.). El día 6 después de la inyección, los ratones se asignan a dos grupos de tratamiento que reciben una composición de nanopartículas de la invención (por ejemplo, nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora tal como albúmina) o a un grupo de control. El tratamiento con una composición de nanopartículas de la invención se administra a continuación por vía intravenosa o solución salina o nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora tal como albúmina a un nivel de dosis de 40 mg/kg con un programa de tres veces por semana durante 4 semanas. El volumen de dosificación es de 2 ml/kg. Las mediciones del calibre de los diámetros tumorales perpendiculares más largos se realizan dos veces por semana para estimar el volumen del tumor. Los animales se sacrifican cuando su tumor alcanza los 2 cm o cuando los ratones se vuelven moribundos. La supervivencia se evalúa desde el primer día de la inyección del tumor hasta la muerte.

**Ejemplo de referencia 12B: Efecto de *Nab*-rapamicina sobre células MM1S humanas *in vivo***

En este ejemplo, se evaluó el efecto de *Nab*-rapamicina sobre el crecimiento de células MM1S*in vivo.* A los ratones se les inoculó por vía subcutánea en el flanco derecho con 3 x $10^7$ células MM1S en 100mL de RPMI 1640, junto con 100 µl de matriz de membrana basal matrigel (Becton Dickinson, Bedford, Mass.). El día 6 después de la inyección, se asignaron los ratones a tres grupos de tratamiento que recibieron *Nab*-rapamicina o a un grupo de control. A los animales en el grupo de control se les administró solución de NaCl al 0,9 % (i.v.). A los animales en los tres grupos de tratamiento se les administró *Nab*-rapamicina a un programa de dosis de 20 o 40 mg/kg tres veces a la semana o a un programa de dosis de 30 mg/kg diariamente durante 15 días. La concentración de dosificación fue: 2 ml/kg. Las mediciones del calibre de los diámetros tumorales perpendiculares más largos se realizaron dos veces por semana para estimar el volumen del tumor. Los animales se sacrificaron cuando su tumor alcanzó los 2 cm o cuando los ratones se volvieron moribundos. Como se muestra en la figura 7, en los tres grupos de tratamiento, la *Nab*-rapamicina fue altamente eficaz contra el mieloma múltiple.

**Ejemplo de referencia 13. Actividad citotóxica de *Nab*-rapamicina en combinación con Abraxane ™ contra xenoinjerto tumoral de HT29 (carcinoma de colon humano).**

El siguiente ejemplo se divulga en el documento U.S.S.N. 11/359.286, que se presentó el 21/02/2006(es decir, la publicación de patente de EE. UU. N.° 2006/0263434, publicada el 23/11/2006). A ratones desnudos se les implantaron $10^6$ células HT29 en sus flancos derechos. El tratamiento se inició una vez que los tumores eran palpables y eran mayores de 100-200 $mm^3$. Los ratones fueron clasificados aleatoriamente en 4 grupos (n = 8 por grupo). El grupo 1 recibió solución salina 3 veces a la semana durante 4 semanas, i.v.; el grupo 2 recibió Abraxane™ a 10 mg/kg, diariamente durante 5 días, i.p.; el grupo 3 recibió *Nab*-rapamicina a 40 mg/kg, 3 veces a la semana durante 4 semanas, i.v.; y el grupo 4 recibió tanto *Nab*-rapamicina (40 mg/kg, 3 veces a la semana durante 4 semanas, i.v.) como Abraxane™ (10 mg/kg, diariamente durante 5 días, i.p.).Como se muestra en la figura 4, la supresión tumoral fue mayor para la terapia de combinación de Abraxane™ más *Nab*-rapamicina que para cualquier grupo de terapia individual.

**Ejemplo de referencia 14. Actividad citotóxica de *Nab*-rapamicina contra xenoinjerto tumoral de HT29 (carcinoma de colon humano).**

La actividad antitumoral de la *Nab*-rapamicina se examinó usando xenoinjerto de carcinoma de colon humano HT29 en ratones. A ratones atímicos macho (3 por grupo) se les implantaron $10^6$ células HT29 en sus flancos derechos y se les permitió crecer a ~100 $mm^3$.A continuación, a los ratones se les administró por vía intravenosa DMSO a 2 mL/kg o *Nab*-rapamicina a un nivel de dosis de 40 mg/kg con un programa de tres veces por semana durante 4 semanas a un volumen de dosificación de 5 mL/kg. Los datos de crecimiento tumoral se analizaron mediante ANOVA.

La *Nab*-rapamicina inhibió significativamente el crecimiento tumoral in vivo para tumores HT29, consiguiendo una inhibición del crecimiento tumoral del 78,9 % frente al xenoinjerto tumoral de HT29 (p = 0,005 frente al control, ANOVA; figura 5A). Se observó una pérdida de peso de -9,2 % en los ratones de Nab-rapamicina a 40 mg/kg (figura 5B).

**Ejemplo de referencia 15. Actividad citotóxica de *Nab*-rapamicina contra xenoinjerto tumoral de HCT-116 (carcinoma de colon humano).**

La actividad antitumoral de la *Nab*-rapamicina se examinó usando xenoinjerto de carcinoma de colon humano HCT-116 en ratones. Los tumores HCT-116 se implantaron por vía subcutánea en los flancos derechos de ratones desnudos atímicos macho (10 por grupo) y se dejaron crecer a 100-221 $mm^3$. A continuación, a los ratones se les administró por vía intravenosa solución salina o *Nab*-rapamicina a un nivel de dosis de 40 mg/kg con un programa de tres veces por semana durante 4 semanas a un volumen de dosificación de 10 mL/kg. Los datos de crecimiento tumoral se analizaron mediante ANOVA.

La *Nab*-rapamicina inhibió significativamente el crecimiento tumoral *in vivo* para tumores HCT-116, consiguiendo una inhibición del crecimiento tumoral del 71 % frente al xenoinjerto tumoral de HCT-116 (p <0,0001 frente al control, ANOVA; figura 6A). Se observó una pérdida de peso de -9,7 % en los ratones de Nab-rapamicina a 40 mg/kg, que es similar a la pérdida de peso de -10,7 % para el grupo de control (figura 6B).

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición que comprende nanopartículas que comprenden rapamicina y una proteína portadora, para uso en un procedimiento de tratamiento de cáncer en un ser humano, en el que la cantidad de rapamicina está en el intervalo de 25 mg/m$^2$ a 100 mg/m$^2$, o en el que la cantidad de rapamicina está en el intervalo de 50 mg a 175 mg.

2. La composición para uso según la reivindicación 1, en la que la cantidad de rapamicina está en el intervalo de 50 mg/m$^2$ a 100 mg/m$^2$.

3. La composición para uso según la reivindicación 1 o 2, en la que la proteína portadora es albúmina o albúmina sérica humana.

4. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición no es superior a aproximadamente 200 nm.

5. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que las nanopartículas comprenden rapamicina revestida con la proteína portadora.

6. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que las nanopartículas son filtrables estériles.

7. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que las nanopartículas se administran por vía intravenosa.

8. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el procedimiento comprende la administración de una segunda terapia que comprende un agente terapéutico adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en un agente antimetabolito, un agente basado en platino, un agente alquilante, antibiótico de antraciclina, un alcaloide de vinca, un inhibidor del proteasoma, un inhibidor de topoisomerasa, un inhibidor de AKT cinasa, un inhibidor de tirosina cinasa, un anticuerpo terapéutico, un inhibidor específico de p110α, un agente que afecta a una ruta de señalización que implica TORC1, un agente que afecta a una ruta de señalización que implica TORC2 y un inhibidor de la ruta de PI3KJAkt.

9. La composición para uso según la reivindicación 8, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de entre el grupo que consiste en PI3 cinasa, Akt, PDK1, RAPTOR (proteína asociada reguladora de mTOR), TSC1 (complejo de esclerosis tuberosa 1), TSC2, PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina), ciclina D, HIF1, HIF2, Glut1, LAT1, c-Myc, RHEB, Rictor, S6K, 4EBP1, cAMP, cAMPK, GβL, IRS, PIP2, PIP3, Rho, Ras, Abl, PKC, eIF4E, PDGFR, VEGFR y VHL.

10. La composición para uso según la reivindicación 8, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de entre el grupo que consiste en perifosina, erlotinib, adriamicina, colchicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, mitomicina, metotrexato, mitoxantrona, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU), cisplatino, etopósido, interferones, camptotecina,fenesterina, topotecán, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, piposulfán, irinotecán, Ortataxel, gemcitabina, Herceptin (trastuzumab), vinorelbina, Doxil (antraciclina), capecitabina, Alimta (pemetrexed) , Avastin (bevacizumab), Velcade (bortezomib), Neulasta, Lapatinib y Sorafenib.

11. Las composiciones para uso según la reivindicación 10, en las que el agente terapéutico adicional se selecciona de entre el grupo que consiste en perifosina, erlotinib y doxorrubicina.

12. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que un taxano no se administra al individuo.

13. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en mieloma múltiple, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de cerebro, cáncer de ovario, linfoma, neoplasia linfoide, mieloma, leucemia, cáncer neuroendocrino, cáncer de tiroides, mesotelioma, plasmacitoma y sarcoma.

14. La composición para uso según la reivindicación 13, en la que el cáncer es plasmacitoma o mieloma.

15. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el cáncer es cáncer de mama negativo para HER2 o cáncer de mama negativo para ER/negativo para PgR.

**Figura 1.**

| | 1 mg/kg (N=5) | 15 mg/kg (N=4) | 30 mg/kg (N=3) | 45 mg/kg (N=4) |
|---|---|---|---|---|
| HL (h) | 14,3 ± 6,3 | 25,83 ± 10,05 | 18,47 ± 1,61 | 13,45 ± 3,24 |
| $T_{max}$ (h) | 0,017 ± 0,000 | 0,017 ± 0,000 | 0,017 ± 0,000 | 0,017 ± 0,000 |
| $C_{max}$ (ng/ml) | 958,7 ± 677,0 | 7354 ± 2233 | 54118 ± 39758 | 70436 ± 38396 |
| $AUC_{last}$ (hr*ng/ml) | 487,3 ± 101,7 | 5654 ± 910 | 14834 ± 4764 | 25421 ± 4085 |
| $AUC_{inf}$ (hr*ng/ml) | 669,1 ± 222,1 | 6017 ± 647 | 15309 ± 4899 | 25774 ± 4108 |
| $AUC_{Extrap}$ (%) | 24,1 ± 14,1 | 6,450 ± 6,16 | 3,13 ± 0,24 | 1,38 ± 0,83 |
| $V_z$ (l/kg) | 30,6 ± 7,2 | 66,04 ± 57,45 | 56,11 ± 18,36 | 34,15 ± 8,17 |
| CL (l/h/kg) | 1,6 ± 0,6 | 2,51 ± 0,28 | 2,08 ± 0,58 | 1,78 ± 0,26 |
| $V_{ss}$ (l/kg) | 24,8 ± 7,6 | 33,82 ± 22,19 | 14,91 ± 4,54 | 9,55 ± 2,24 |
| MRT (h) | | 15,76 ± 6,94 | 7,11 ± 0,30 | 5,35 ± 0,94 |

Figura 2A-D.

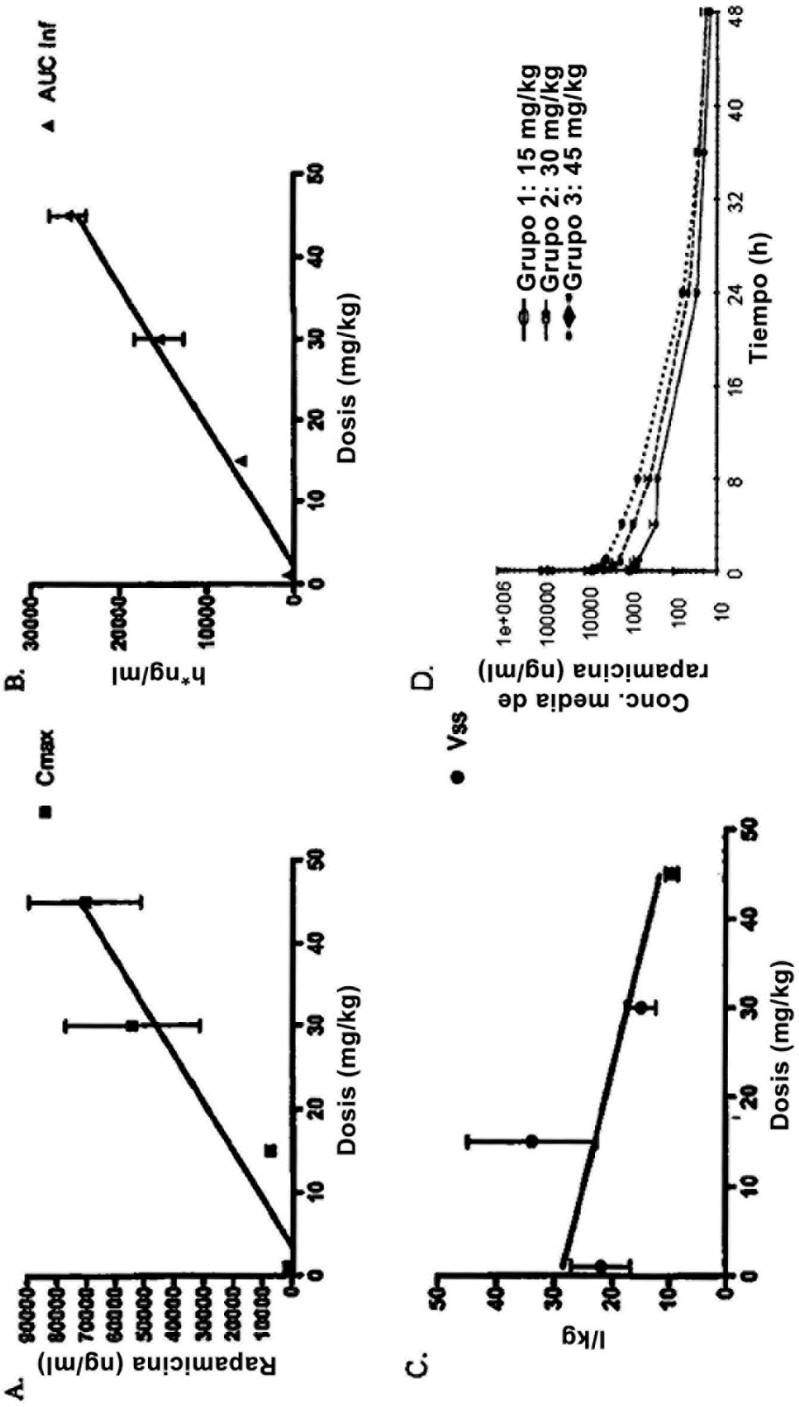
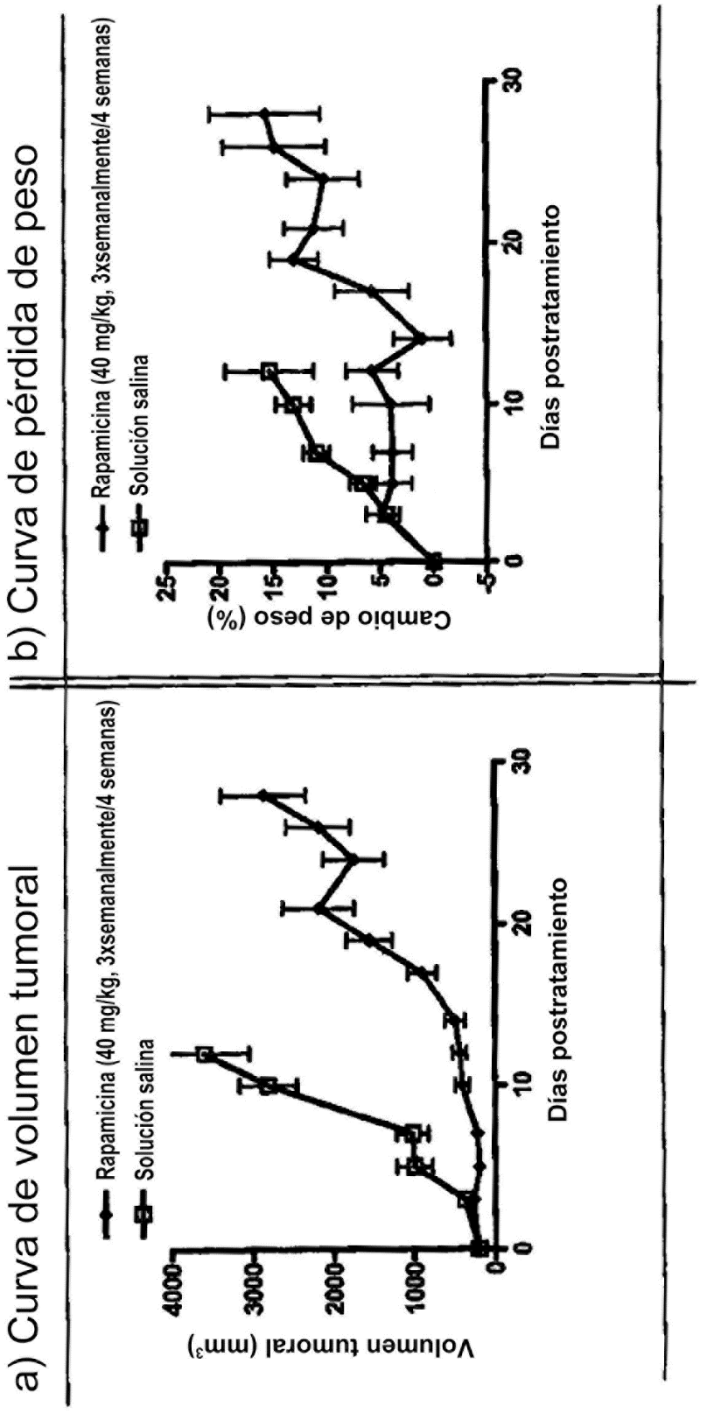
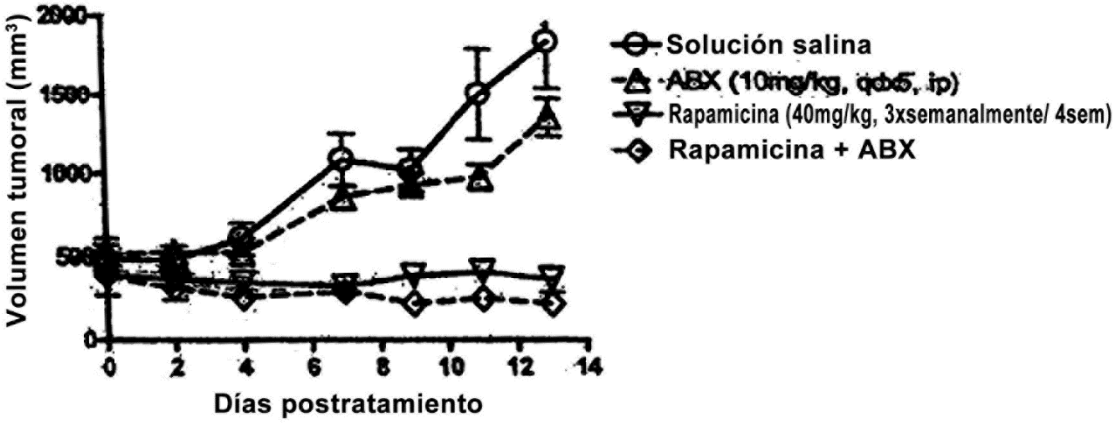

A.
Rapamicina (ng/ml)
90000
80000
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
Cmax
Dosis (mg/kg)
0
10
20
30
40
50
B.
h*ng/ml
30000
20000
10000
0
AUC Inf
Dosis (mg/kg)
C.
l/kg
50
40
30
20
10
0
Vss
Dosis (mg/kg)
D.
Conc. media de rapamicina (ng/ml)
1e+006
100000
10000
1000
100
10
Grupo 1: 15 mg/kg
Grupo 2: 30 mg/kg
Grupo 3: 45 mg/kg
Tiempo (h)
0
8
16
24
32
40
48

**Figura 3A y 3B**



# Figura 4


Volumen tumoral (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
2
4
6
8
10
12
14
Días postratamiento
Solución salina
ABX (10mg/kg, qd×5, ip)
Rapamicina (40mg/kg, 3xsemanalmente/ 4sem)
Rapamicina + ABX

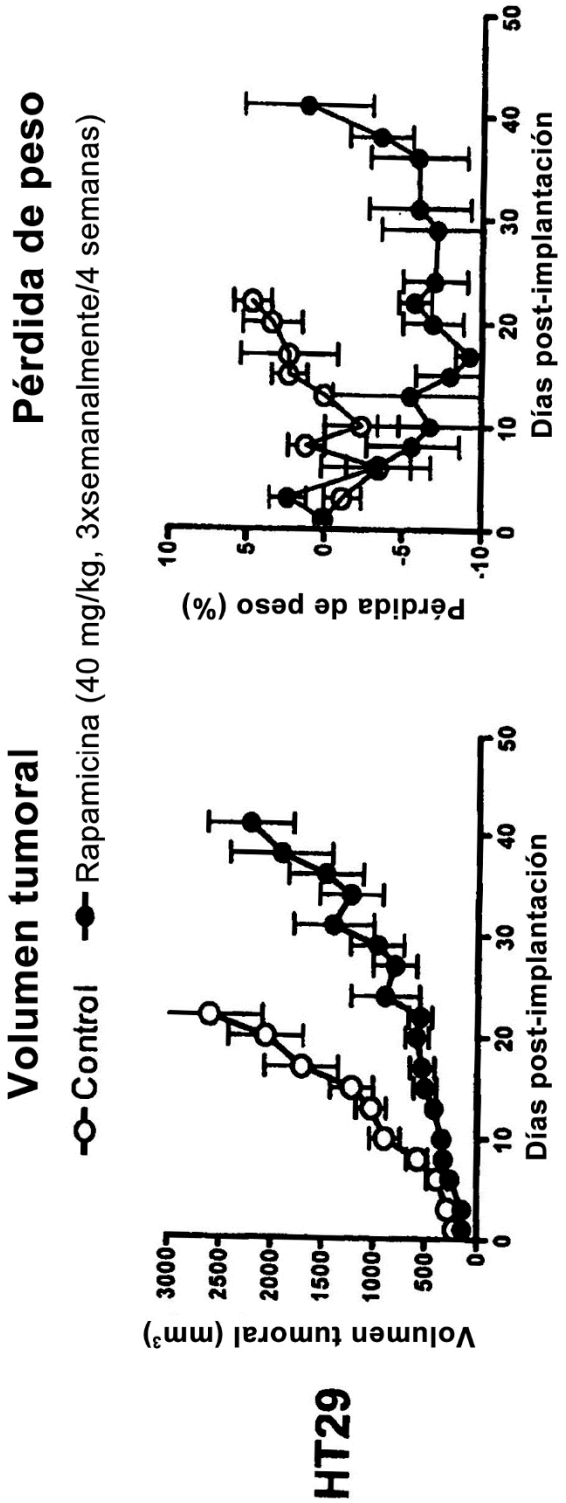



Figura 5A

Figura 5B

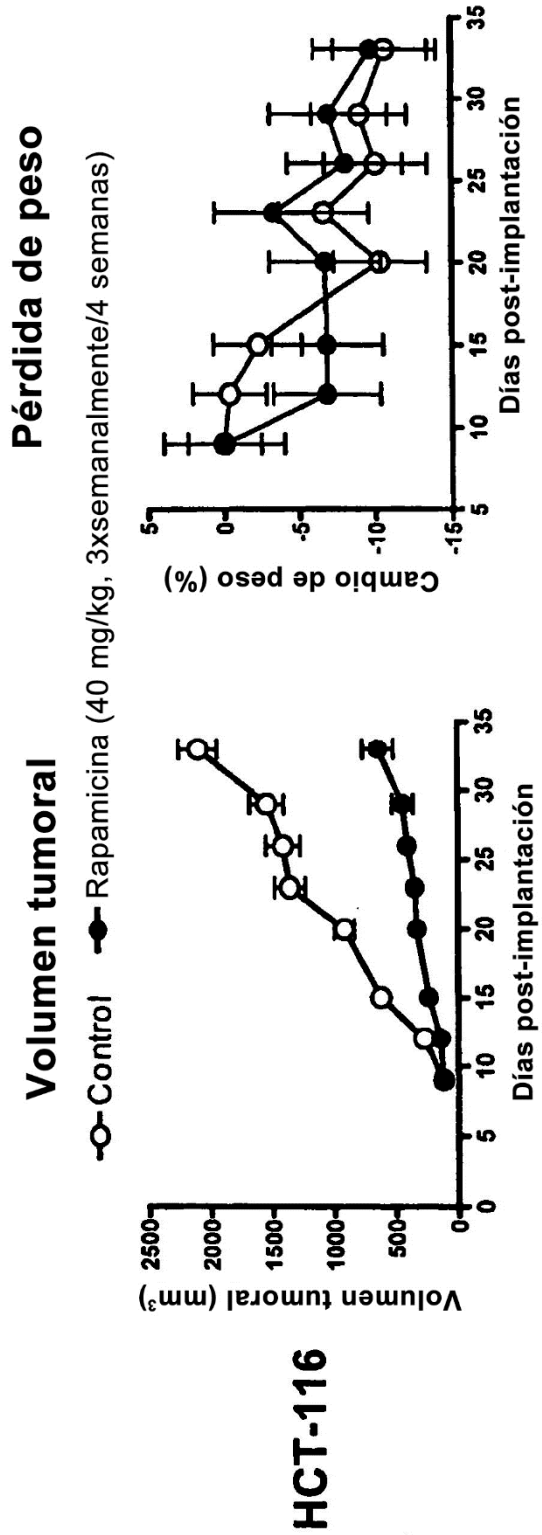
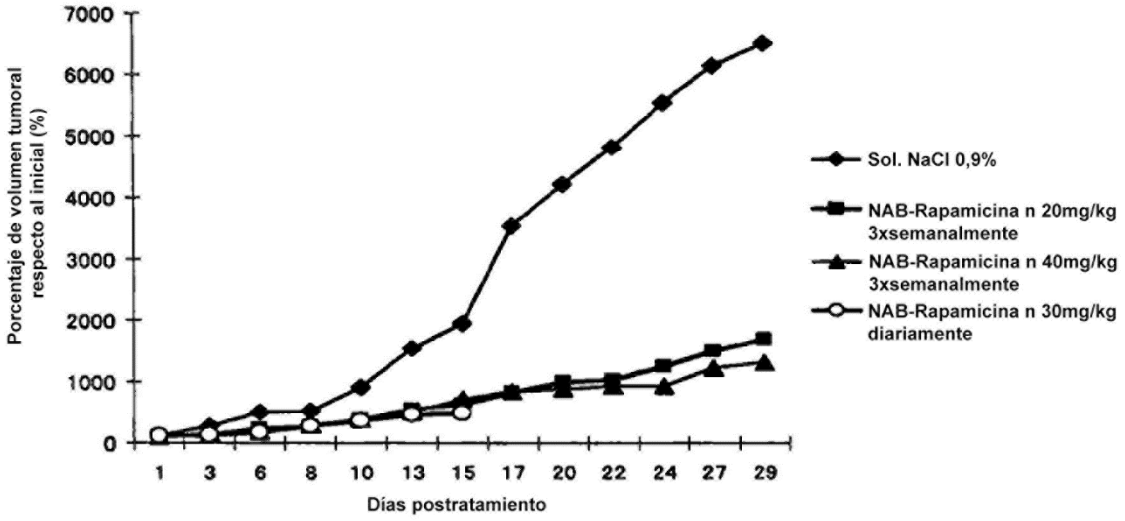



Figure 6B

Figure 6A

# Figura 7.

Actividad antitumoral de Nab-Rapamicina en modelo de xenoinjerto de mieloma múltiple MM1S